

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Лекарев Владимир Юрьевич

**Экспериментальное обоснование и клиническая валидация тулиевой  
волоконной литотрипсии**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Сорокин Николай Иванович

**Научный консультант:**

доктор физико-математических наук, профессор

Евтихийев Николай Николаевич

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |    |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....   | 4  |
| Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 14 |
| 1.1. История развития и физические основы лазерного излучения.....  | 14 |
| 1.2. Клиническое значение излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм в урологии.....  | 30 |
| Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....  | 46 |
| 2.1. Технические особенности лазерных установок, используемых в серии экспериментов, и характеристика параметров их излучений.....  | 46 |
| 2.2. Характеристика образцов конкрементов.....  | 55 |
| 2.3. Эксперимент №1 по определению скорости литотрипсии и измерению температур ирригационной жидкости при воздействии на камень/гипсовый фантом излучениями TFL и Ho:YAG (120 Вт).....                                | 58 |
| 2.4. Эксперимент №2 по определению степени и порогов ретропульсии гипсовых фантомов при использовании излучений TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт).....   | 62 |
| 2.5. Эксперимент №3 по оценке глубины и ширины абляции стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи при использовании излучения TFL.....   | 64 |
| 2.6. Эксперимент №4 по изучению механизма дробления гипсовых фантомов при использовании излучения TFL.....  | 66 |
| 2.7. Методы статистической обработки. ....  | 67 |
| Глава 3. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТОВ.....   | 69 |
| 3.1. Сравнительный анализ результатов эксперимента по определению скорости литотрипсии и изменений температур ирригационной жидкости при воздействии на камень/гипсовый фантом излучениями TFL и Ho:YAG (120 Вт)..... | 69 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2. Сравнительный анализ результатов эксперимента по определению степени и порогов ретропульсии сферических гипсовых фантомов при использовании излучений TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт)..... | 83  |
| 3.3. Анализ результатов эксперимента по оценке глубины и ширины абляции стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи при использовании излучения TFL.....                                   | 86  |
| 3.4. Результаты изучения механизма дробления гипсовых фантомов с использованием излучения TFL.....   | 90  |
| Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ ТУЛИЕВОЙ ВОЛОКОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ.....  | 94  |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....  | 100 |
| ВЫВОДЫ.....  | 107 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 109 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....  | 110 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 111 |

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из самых распространенных урологических заболеваний, занимает второе место среди урологических заболеваний, и встречается не менее чем у 3% населения. При этом имеются существенные отличия по данному показателю в различных странах. В Европе показатель распространенности МКБ колеблется в пределах 5-10%, в США – 7-15%, в Канаде – 12%, в арабских странах достигает 20%, а странах Восточного полушария – около 1-5% [1-3]. В развитых странах мира, например, в Швеции, Канаде, США, встречаемость достигает более 10% [4]. В связи с изменениями состояния здоровья населения в настоящее время актуальность социальной и экономической значимости нефролитиаза возрастает. Анализ базы данных National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) продемонстрировал линейное увеличение распространенности МКБ в США у взрослых за последние несколько десятилетий, причем в период с 2007 по 2010гг. заболеваемость составила 8,8% [3]. В последние годы это заболевание чаще встречается у лиц старше 50 лет, что связано со старением населения планеты в развитых странах, а также с нарастающей гиподинамией, изменением режима питания и ухудшением экологической обстановки на земном шаре. В возрасте от 65 до 69 лет МКБ выявляется у мужчин в 8,8% случаев и у женщин в 5,6%, тогда как в возрасте от 30 до 34 лет этот показатель составляет 3,7% и 2,8%, соответственно [5]. При этом больные составляют 30-40% всего контингента урологических стационаров [6].

В Российской Федерации с 2005 по 2016 годы отмечено прогрессивное увеличение распространенности МКБ. Прирост числа зарегистрированных случаев за 12-летний период составил 34%, а прирост случаев, учтенных впервые в жизни - 27,3 %. Общее количество зарегистрированных взрослых больных МКБ

в 2005 году составило 646532, а в 2016г. – 866742 [7]. Наряду с ростом заболеваемости мочекаменной болезнью отмечается высокая частота рецидивирования заболевания, достигающая 50-75% в интервале 5-10 лет после лечения [8]. Таким образом, можно сделать вывод, что уровень распространенности МКБ во всех странах мира прогрессивно растет.

Из вышеизложенного следует, что диагностика и лечение мочекаменной болезни представляет собой как важную медицинскую, так и социальную-экономическую проблему, требующую развития высокоэффективных методов малоинвазивного оперативного лечения. В последние годы доля малотравматичных хирургических методов лечения нефролитиаза значительно увеличилась [9]. Миниатюризация эндоскопических инструментов, выполнение мини-, ультрамини-, микрочрескожных нефролитотрипсий, ретроградной интратенальной хирургии с использованием ригидного и гибкого эндоскопов, требуют применения лазера, как единственно возможного инструмента для литотрипсии [10].

В настоящее время литотрипсия с использованием лазерного аппарата на алюмоиттриевом гранате, активированном ионами гольмия (Ho:YAG), с длиной волны излучения 2,1 мкм является «золотым стандартом» для разрушения мочевых камней. За два десятилетия использования гольмиевый лазер зарекомендовал себя эффективным и безопасным инструментом для разрушения мочевых камней [11].

Поиск новых возможностей для увеличения эффективности дробления конкрементов, уменьшения длительности операции, и, следовательно, повышения рентабельности применения лазерных технологий остаётся актуальным.

Так, до недавнего времени считалось, что дробление камней с использованием тулиевого лазера невозможно. Однако это мнение было основано на опыте применения тулиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,01 мкм с непрерывным режимом излучения. В последние годы большой интерес стали вызывать волоконные лазеры, активированные ионами тулия, с длиной волны излучения 1,94 мкм [12]. Коэффициент поглощения излучения

тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм водой в 4,3 раз выше, чем гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм [13]. Эта разница должна приводить к увеличению эффективности и скорости дробления, что в свою очередь ведет к уменьшению времени операции. Кроме того, тулиевый волоконный лазер имеет гораздо больше возможностей выбора параметров излучения для обеспечения наилучшего клинического эффекта и обеспечения безопасности лечения. Тулиевый волоконный лазер по своему строению более надежный и долговечный, в отличие от кристаллического гольмиевого лазера, что может определять «экономические выгоды» его применения [14].

### **СТЕПЕНЬ ЕЁ РАЗРАБОТАННОСТИ**

Эффективность и безопасность использования гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм в литотрипсии доказана. Однако с целью улучшения результатов лечения больных с мочекаменной болезнью разрабатывались лазерные установки, превосходящие по некоторым техническим и физическим параметрам излучения гольмиевый лазер с длиной волны 2,1 мкм. Так, до настоящего времени проводились экспериментальные исследования, в которых изучались эффективность и безопасность литотрипсии *in vitro* с использованием излучения маломощных (100 Вт) тулиевых волоконных лазеров с длиной волны 1,9 мкм. Во втором десятилетии XXI века командой ученых из НТО ИРЭ-ПОЛЮС и Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета был разработан новый тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт. Проведены экспериментальные исследования, направленные на сравнительный анализ эффективности и безопасности литотрипсии *in vitro* с использованием нового тулиевого волоконного лазера и гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм. В ходе эксперимента изучались такие параметры, как скорость литотрипсии, степень ретропульсии, пороги ретропульсии, температурные изменения ирригационной жидкости во время дробления. Наряду с этим важной частью

работы явилось изучение механизма разрушения камней при воздействии на них излучением тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм. И наконец, нами была подтверждена возможность применения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в клинической практике.

## **ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

**Целью** планируемого исследования является оценка возможности применения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт для литотрипсии.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность литотрипсии (скорость литотрипсии) с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в режимах «фрагментация» и «распыление» в сравнении с гольмиевым лазером на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт в эксперименте.
2. Провести сравнительную оценку безопасности литотрипсии с использованием тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт и гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с максимальной средней мощностью 120 Вт.
3. Провести сравнительный анализ степени и порогов ретропульсии камней при использовании излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 с максимальной пиковой мощностью 500 Вт и гольмиевых лазеров на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 100 Вт и 120 Вт в эксперименте.
4. Изучить механизм литотрипсии с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт.

5. Подтвердить возможность дробления камней в органах мочевой системы с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт (клиническая валидация) путем выполнения миниперкутанной нефролитотрипсии, уретеролитотрипсии, контактной цистолитотрипсии.

## **НАУЧНАЯ НОВИЗНА**

Разработанный IPG Photonics/НТО «ИРЭ-Полюс» тулиевый волоконный лазер с максимальной пиковой мощностью 500 Вт, который будет использоваться в нашей работе, является в настоящее время единственным в своем роде и данный опыт является первым в мире.

## **ЛИЧНЫЙ ВКЛАД**

Вклад автора в данной диссертационной работе является определяющим и заключается в том, что автор принимал непосредственное участие на всех этапах исследования, а именно: в экспериментах по определению скорости литотрипсии и температуры ирригационной жидкости, по оценке степени ретропульсии, глубины и ширины аблации с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с пиковой мощностью 500 Вт и гольмиевых лазеров с длиной волны 2,1 мкм со средней мощностью 100 Вт и 120 Вт. Наряду с этим автор проводил эксперимент по определению механизма литотрипсии. Автором создана база данных экспериментов и пациентов для выполнения последующей статистической обработки, написаны все главы диссертационной работы (в том числе, предложены некоторые схематические изображения, призванные облегчить восприятие изложенного материала), сформулированы выводы, практические рекомендации, а также положения, выносимые на защиту.



## **ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ**

Доказана более высокая эффективность литотрипсии с использованием тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в сравнении с литотрипсией с использованием гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт в эксперименте.

Доказаны более низкая степень и более высокий порог ретропульсии сферических гипсовых фантомов при использовании излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в сравнении с излучениями гольмиевых лазеров на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 100 Вт и 120 Вт в эксперименте.

Подтверждена безопасность применения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в литотрипсии в эксперименте.

Изучен и определен основной механизм дробления камней с использованием тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в эксперименте, знание которого можно применить при создании новых различных модификаций данного лазера с целью улучшения результатов хирургического лечения больных с мочекаменной болезнью.

Проведена клиническая валидация тулиевой волоконной литотрипсии путем выполнения пациентам с камнями в почках, мочеточниках и мочевом пузыре, миниперкутанной нефролитотрипсии, уретеролитотрипсии и контактной цистолитотрипсии.

## **МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В нашей работе планируется:

- анализ химического состава конкрементов, удаленных хирургическим путем у пациентов с мочекаменной болезнью;
- оценка скорости дробления конкрементов и гипсовых фантомов с использованием излучений тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт и гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт в режимах «фрагментация» и «распыление»;
- оценка степеней и порогов ретропульсии сферических гипсовых фантомов VegoStone диаметром 6 мм при воздействии на них одиночными импульсами излучений тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт и гольмиевых лазеров на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 100 Вт и 120 Вт путем измерения длины смещения гипсовых фантомов;
- измерение температур входящей в кювету, выходящей из кюветы ирригационной жидкости и жидкости внутри кюветы при помощи термопар в процессе выполнения литотрипсии с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт и гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт;
- микроскопическая оценка глубины и ширины абляции стенки удаленного мочеточника карликовой домашней свиньи мужского пола после воздействия на неё излучением тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт;
- изучение механизма разрушения камней при воздействии на них излучением тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт;
- для получения достоверных результатов материал будет подвержен статистическому анализу;

- на основании полученных результатов проведенных экспериментов выполнение пациентам с камнем (-ями) в почке, мочеточнике и мочевом пузыре литотрипсии с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт.

## ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Эффективность литотрипсии в эксперименте с использованием TFL выше в сравнении с использованием Ho:YAG (120 Вт). Скорость дробления камней из кальций-оксалат моногидрата в режиме «распыление» излучением TFL выше в 4,1 раза, чем излучением Ho:YAG (120 Вт). Скорость дробления гипсовых фантомов в режиме «распыление» излучением TFL выше в 4,4 раза, чем излучением Ho:YAG (120 Вт). Скорость разрушения смешанных (кальций-оксалат моногидрат (47%)/фосфат (53%)) камней в режиме «распыление» с использованием излучения TFL выше в 2,9 раз в сравнении с излучением Ho:YAG (120 Вт). Скорость дробления камней из мочевой кислоты в режиме «распыление» излучением TFL выше в 2,3 раза, нежели Ho:YAG (120 Вт). Скорость разрушения камней из мочевой кислоты в режиме «фрагментация» излучением TFL выше до 2,3 раз, чем излучением Ho:YAG (120 Вт).

2. Выполнение литотрипсии с использованием TFL в эксперименте безопасно. Рост температуры ирригационной жидкости в экспериментальных кюветах одинаковый при использовании TFL и Ho:YAG (120 Вт) с равными параметрами излучения и скоростями потока ирригационной жидкости. При расположении торца лазерного волокна на расстоянии  $\geq 1$  мм от стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи в процессе воздействия на неё излучением TFL повреждения отсутствуют.

3. Порог ретропульсии для излучения TFL в 5 и 2 раза выше, чем для излучений Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт), соответственно. Степень ретропульсии при использовании излучения TFL ниже, нежели для излучений Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт).

4. Механизм литотрипсии при использовании излучения тулиевого волоконного лазера обусловлен за счет взрывного кипения воды в поровом пространстве конкремента (фототермический механизм). Дополнительным механизмом литотрипсии является фотомеханический, при котором в процессе поглощения лазерного излучения водой формируется кавитационный пузырь, формирующий ударную волну путем схлопывания.

### **СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ**

В соответствии с паспортом научной специальности 3.1.13. Урология и андрология в диссертации разработаны теоретические и методические положения по оценке эффективности и безопасности применения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в литотрипсии в эксперименте и клинической практике. Использование данных положений в клинической урологии может улучшить результаты хирургического лечения больных с камнями в мочевыделительной системе.

В соответствии с областью исследования специальности 3.1.13. Урология и андрология область настоящего диссертационного исследования включает экспериментальную разработку нового аппарата для лечения больных с камнями в мочевыделительной системе и внедрение его в клиническую практику. Суть метода заключается в использовании излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт в дроблении камней.

### **СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Использование в диссертационной работе 454 наблюдений в экспериментах, а также статистической обработки данных обеспечивает высокую степень достоверности и обоснованности полученных результатов.

Основные положения диссертации доложены на конгрессе Американской ассоциации урологов в 2017 году «Thulium lithotripsy: from experiment to clinical practice», на конгрессе Американской ассоциации урологов в 2018 году «First clinical study on SuperPulse thulium fiber laser for lithotripsy», на VI международном конгрессе АМУР «Будущее урологии» в июне 2019 года «Тулиевая литотрипсия», на 34 конгрессе Европейской ассоциации урологов в 2019 году, на XXI конгрессе Российского общества урологов в 2021 году «Механизм тулиевой волоконной литотрипсии и её клиническая эффективность».

### **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 4 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе Scopus.

### **СТРУКТУРА И ОБЪЁМ ДИССЕРТАЦИИ**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы, в котором российских – 10, зарубежных - 89. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, включает 14 таблиц, 7 графиков, 6 диаграмм, 18 рисунков.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. История развития и физические основы лазерного излучения

Лазерное излучение - это вынужденное испускание атомами вещества квантов электромагнитного излучения. Открытие лазера стало возможным благодаря развитию квантовой физики в начале XX века. Открытие фотоэлектрического эффекта Альбертом Эйнштейном в 1905 году и планетарной модели атома Эрнестом Резерфордом в 1911 году создали предпосылки для создания лазерного излучения. Позднее, Альберт Эйнштейн в 1916 году выдвинул теорию взаимодействия излучения с веществом, из которой вытекала принципиальная возможность создания квантовых усилителей и генераторов электромагнитных волн. А уже в 1917 году он установил и описал теоретические основы лазера и мазера в статье «Zur Quantentheorie der Strahlung» («О квантовой теории излучения») [15]. Р. Дирак в своих работах с 1927 по 1930 гг. обосновал и обобщил эти результаты. Тем временем в 1928 году Rudolf Ladenburg данную теорию подтверждает экспериментально [16]. В 1950 году Alfred Kastler предлагает метод оптической накачки среды, экспериментально подтвержденный в 1952 году [17].

Отечественные ученые XX века всегда были на передовой. Так, благодаря Басову Н.Г., Прохорову А.М., а также С. Townes, в 1954 году был создан первый в истории мазер (MASER - Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation - усиление микроволн с помощью вынужденного излучения) – квантовый генератор, излучающий электромагнитные когерентные волны сантиметрового диапазона (микроволны). В 1958 году А. Schawlow и С. Townes опубликовали работу «Инфракрасные и оптические мазеры», в которой были описаны принцип работы мазера и возможность создания индуцированного излучения в инфракрасном и оптическом (видимом для глаза) спектрах [18]. В дальнейшем, основываясь на особенностях строения мазера, был создан лазер. Идея заключалась в изменении длины волны излучения от микроволн до более

коротких, включая оптический диапазон (390 нм (фиолетовый) - 750 (красный) нм). Для этого нужно было построить оптический осциллятор (система, совершающая колебания, то есть показатели которой периодически повторяются во времени), который мог бы генерировать когерентный свет за счет усиления вынужденного излучения [19].

Впервые термин «лазер» (LASER - Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – перевод с английского «усиление света посредством вынужденного излучения») использовал и опубликовал ученый из Колумбийского университета G. Gould в статье «LASER» на конференции в 1959 году [20]. Т.Майман обобщил теоретические работы по разработке лазера и 16 мая 1960 года в штате Калифорния США первым показал работу лазера в импульсном режиме. Активной средой этого устройства был синтетический рубиновый кристалл, энергией накачки – лампа. На выходе получали лазерное излучение с длиной волны 694 нм [21]. Хотя лазерная энергия, создаваемая рубиновым лазером, длилась менее миллисекунды, она открыла путь для взрывного развития и начала широкого применения этой технологии [22].

Итак, лазер (оптический квантовый генератор) – это устройство, которое преобразует энергию накачки в узконаправленный поток когерентного, монохроматического, поляризованного, стимулированного излучения. Этот прибор состоит из активной (рабочей) среды, системы накачки (источник энергии) и оптического резонатора (зеркала) (рисунок 1). Активной средой могут быть газ, жидкость, твердое тело или плазма, в которой находятся атомы, излучающие когерентные фотоны. Системой накачки обычно являются свет, электричество, химическая реакция. Лазер работает по принципу преобразования энергии накачки в энергию светового излучения, что происходит в активной среде [23].

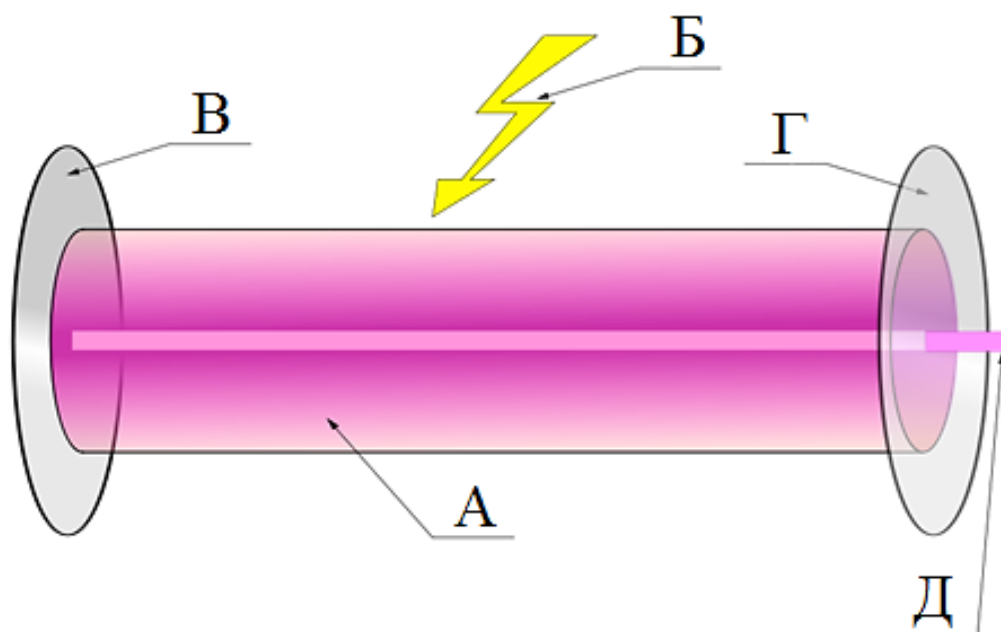


Рисунок 1 - Схематическое изображение строения лазера: А — активная среда; Б — энергия накачки лазера; В — непрозрачное зеркало; Г — полупрозрачное зеркало; Д — лазерный луч

В зависимости от вида активной среды меняется длина волны лазерного излучения. А длина волны определяет глубину поглощения излучения в объекте воздействия. Лазер может работать в импульсном или непрерывном режимах излучения [24]. Рассуждая о физических принципах разрушения камней лазерным излучением, для дробления мочевых конкрементов применяются лазерные литотриптеры, которые работают в импульсном или в импульсно-периодическом режимах. Они генерируют серию отдельных последовательных импульсов излучения. При всем этом импульс в последовательности может состоять из нескольких более коротких импульсов, формирующих «пачки» импульсов. Энергия лазера может передаваться по гибким и тонким (менее 1 мм) кварцевым волокнам, что позволяет подводить излучение непосредственно к камню на любом участке мочевых путей [10].

Возможность излучения света при химических реакциях впервые предположил в 1961 году J. Polanyi, но только в 1965 году был продемонстрирован «химический» лазер на основе хлористого водорода в



Калифорнийском университете. Позднее J. Ali, W. Bennett и D. Herriott создали первый лазер, активной средой которого были газы гелий и неон. Работал он в непрерывном режиме в инфракрасном спектре излучения. В 1962 году R. Hall продемонстрировал работу диодного лазера, рабочей средой которого был арсенид галлия. Лазер генерировал излучение с длиной волны 850 нм в ближнем инфракрасном диапазоне волн. В том же году N. Holonyak младший представил первый полупроводниковый лазер с излучением, видимым для человеческого глаза. Данный лазер работал только в импульсном режиме при охлаждении до температуры жидкого азота 77,4 К (-195,75 °С). В дальнейшем, учитывая относительно недавнее выявление негативного влияния рентгеновских лучей на организм человека, ученых стала беспокоить безопасность лазерного излучения, что повлияло на интеграцию лазеров в медицинскую деятельность. В 1962 году Zaret одним из первых сообщил о взаимодействии лазерного излучения с биологической тканью. Они оценили повреждения сетчатки и радужной оболочки глаза кролика при воздействии на них излучением лазера, активной средой которого был кристалл рубина [25].

В 1963 году Ж. Алфёров и Н. Kroemer разработали теорию полупроводниковых гетероструктур, что положительно повлияло в дальнейшем на создание многих лазеров [26]. До 1964 года чаще всего использовались лазеры, активной средой которых были только газы (азот (N), двуокись углерода (CO<sub>2</sub>), гелий (He), неон (Ne)). В 1964 году был разработан первый в мире твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами неодима (Nd:YAG). А первый в мире коммерческий хирургический лазер был изготовлен в 1965 году [27].

П. Сорокиным и J. Lankard 4 февраля 1966 года в исследовательском центре Watson (Нью-Йорк, США) был создан лазер на красителе с ламповой накачкой в импульсном режиме излучения. Преимущество лазеров на красителях заключалось в возможности генерировать лазерный луч с более широким диапазоном длин волн. Вскоре после этого были зарегистрированы твердотельные

лазеры с более короткими длинами волн излучения, такие как рубиновый и неодимовый [28].

Впервые о применении рубинового лазера в урологической сфере сообщил американский уролог R. Parsons в 1966 году в статье: «The effect of the laser of dog bladders: a preliminary report» («Влияние лазерного излучения на мочевой пузырь собаки: предварительный данные») [29].

Лазерные технологии всегда вызывали большой интерес у исследователей. Так для лечения кондиломатоза в 1980 году впервые использовали CO<sub>2</sub> лазер, в 1982 году выполнили фотодинамическую лазерную терапию рака мочевого пузыря, в 1984 году применили излучение Nd:YAG лазера для лечения карциномы простаты [30].

Активное использование лазерной энергии в урологии началось с дробления камней. С середины XX века ученые и врачи исследовали несколько видов лазеров для выполнения литотрипсии, включая рубиновый, неодимовый и CO<sub>2</sub>. Все они работали в непрерывном режиме излучения и были малоэффективны из-за чрезмерного повреждения окружающих мягких тканей и ограничений волоконно-оптических систем доставки излучения к объекту воздействия [31]. Рубиновый лазер был первым, при помощи которого в эксперименте были эффективно фрагментированы мочевые камни, о чём сообщили Mulvaney и Beck в 1968 году. Однако из-за сильного повышения температуры жидкости, которое было обусловлено излучением в непрерывном режиме, этот лазер не подходил для клинического применения в лечении больных мочекаменной болезнью. Решение данной проблемы пришло с разработкой импульсных лазеров, которые показали хорошую эффективность и безопасность в дроблении камней в урологической практике [32].

В Германии Schmidt-Kloiber и коллеги в 1985 году провели первые эксперименты по литотрипсии с использованием излучения лазера на алюмоиттриевом гранате, активированным ионами неодима, с короткими импульсами. Они отметили образование плазмы в воде при воздействии на камень наносекундных импульсов излучения с высокой пиковой мощностью.

Позднее, в 1988 году Hoffman и коллеги использовали данный лазер для фрагментации мочевых камней. В 1980-х годах был зарегистрирован первый лазерный аппарат на красителе с ламповой накачкой с длиной волны 504 нм и длительностью импульса около 1 мкс, разработанный в центре фотомедицины Веллмана главной больницы Массачусетс. Первые клинические исследования с использованием этого лазера были выполнены Dretler и Watson в 1987 году. Они использовали ригидный уретероскоп 9-11 Ch и кварцевые волокна диаметром 200 - 300 мкм. Результаты данного исследования оказались удовлетворительными и многообещающими, так как частота успешной фрагментации достигала 95%, а частота повреждения стенок мочевых путей была минимальная. Однако имелись и недостатки этого аппарата, к которым относились высокие первоначальные экономические затраты и дорогостоящие расходные материалы (кумариновый краситель), а также низкая эффективность при фрагментации «твердых камней», состоящих из кальций - оксалат моногидрата (СОМ), и цистиновых камней [33]. Наряду с этим кумариновый краситель является токсичным агентом, а необходимая защита для глаз затрудняла визуализацию камня и кончика волокна. Занимаясь поисками наиболее подходящего лазера для дробления камней, оставался открытым вопрос механизма литотрипсии. Немаловажным открытием в этом исследовании стало то, что плазма, окруженная водой, генерирует шоковые волны, фрагментирующие камни. А излучение лазеров на красителях генерирует плазму на более низких пиковых мощностях [34]. Тем не менее, в то время многие группы исследователей-врачей предпочитали использовать для литотрипсии лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами неодима [35].

N. Nishioka и его коллеги в 1987 году, изучая работу импульсного лазера на красителе, исследовали механизм дробления камней. При воздействии излучения на камень на его поверхности происходит микроскопическое нагревание воды, вызывающее высвобождение ионов кальция. Эти ионы образуют «облако» или плазменный пузырь, который расширяется и сжимается с каждым последующим лазерным импульсом. При каждом схлопывании пузырька генерируется

фотоакустическая ударная волна, которая обладает достаточной кинетической энергией для фрагментации большинства мочевых камней [36].

Появление FREDDY (frequency-doubled double-pulse neodymium:YAG - двухчастотный и двухимпульсный неодимовый лазер на алюмоиттриевом гранате - Nd:YAG/KTP) стало следующим шагом в эволюции лазерной литотрипсии. Основой этого аппарата является кристалл калий-титанил-фосфата, помещенный в Nd:YAG [21]. Это позволяет лазеру продуцировать одновременно 2 типа излучения: 20% зеленого спектра с длиной волны 532 нм и 80% инфракрасного спектра с длиной волны 1064 нм с длительностью импульса 0,3-1,5 сек. Относительно короткая длина волны излучения калий-титанил-фосфата обеспечивает низкую степень поглощения в воде (график 1) и высокое сродство с гемоглобином (график 2) [37].

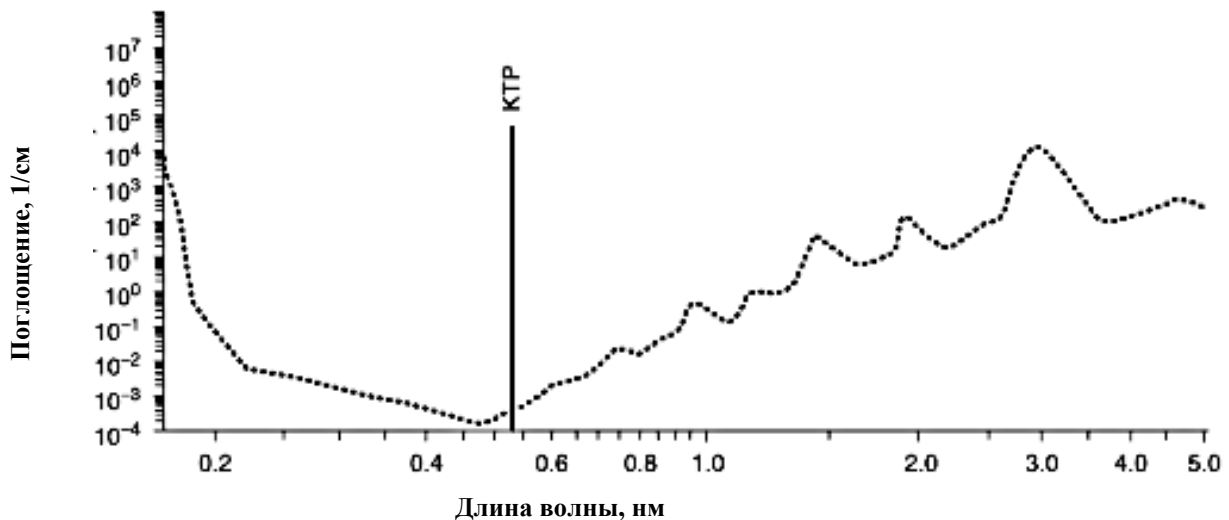


График 1 - Спектр поглощения излучения лазера Nd:YAG/KTP в воде

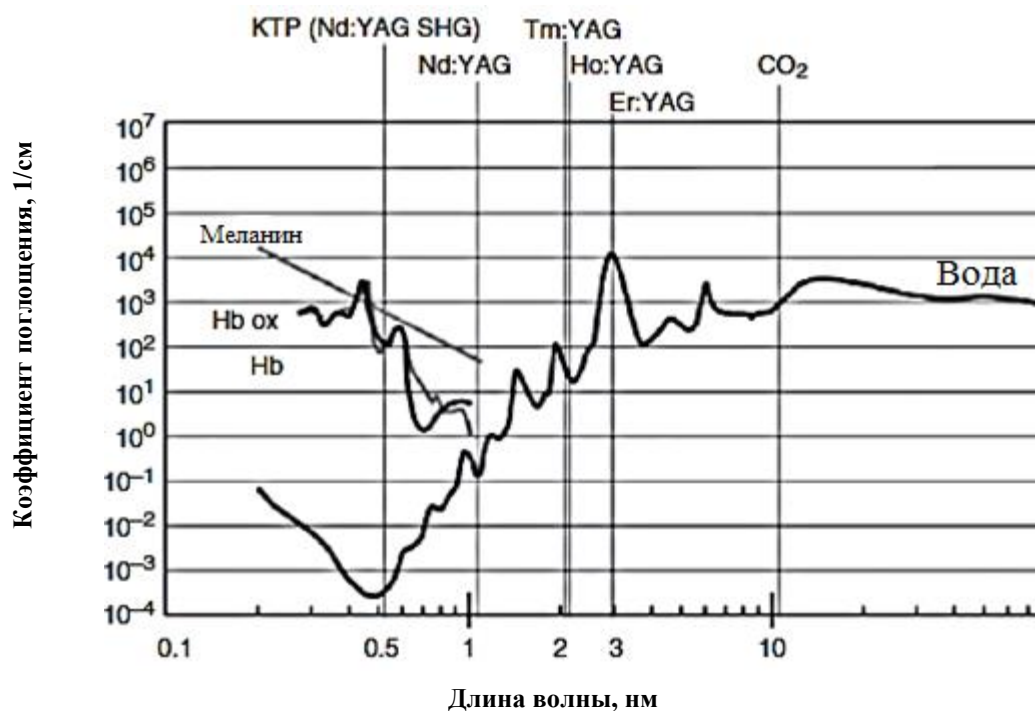


График 2 - Спектр поглощения излучения лазеров в меланине, гемоглобине и воде в зависимости от длины волны

Импульс зеленого спектра инициирует образование очага плазмы на поверхности камня, а инфракрасного спектра, предварительно нагрев образованную плазму, вызывает расширение и сжатие. Развивается эффект кавитации, что разрушает камень. Данная комбинация работает по принципу синергии, что обеспечивает высокую эффективность фрагментации камней в основном за счет механической ударной волны с минимальным термическим повреждением. Одним из главных преимуществ данного лазера является низкий риск повреждения стенки мочеточника [38].

В 1999 году в Германии Т. Zorcher и коллегами было проведено экспериментальное исследование по литотрипсии. *In vitro* фрагментировали конкременты, извлеченные из мочевых путей человека, с использованием излучения FREDDY с энергией импульса 0,09 Дж и частотой 10 Гц. Камни (n=61) различного химического состава (вевеллиты, веделлиты, ураты, апатиты, брушиты, струвиты) были фрагментированы. Средний вес камня составил 78,5 мг, среднее время воздействия на камень – 2,5 минуты, средняя скорость фрагментации – 115,7 мг/мин. Литотрипсия считалась успешной, если фрагменты

разрушенных камней составляли  $\leq 2$  мм. Наряду с этим на стенку мочевого пузыря 5 кроликов воздействовали лазерным излучением FREDDY (2000 импульсов с энергией 0,09 Дж с частотой 10 Гц) с целью оценки степени повреждения. По данным результатов исследования эффективность литотрипсии составила 100 % (все камни были фрагментированы). При патоморфологическом исследовании стенок мочевого пузыря кроликов были выявлены отек слизистой с локальной гиперемией, геморрагия в собственной пластинке в месте воздействия излучения, точечный коагуляционный некроз в эпителиальном слое. Ни повреждения мышечной стенки, ни перфорации стенки мочевого пузыря не было обнаружено [39].

В 2006 году Трахер и коллеги опубликовали результаты проведения литотрипсии 26 пациентам (29 камней) с применением FREDDY, по данным которых отсутствовала эффективность при дроблении цистиновых камней и камней из кальций-оксалат моногидрата [40].

Таким образом, «твердые» типы конкрементов не разрушаются при воздействии на них излучением FREDDY. Наряду с этим был выявлен ещё один недостаток этого лазера, который заключался в том, что он фрагментировал только темные и цветные камни, которые поглощали излучение зеленого спектра. Позднее некоторые урологи стали его называть «50% лазером», так как он был способен разрушать только около половины всех типов конкрементов. Также, учитывая незначительный эффект при воздействии на мягкие ткани, использование FREDDY стало ограниченным, что было экономически не выгодным [41].

В 1991 году для дробления мочевых камней впервые был применен александритовый лазер, активной средой которого является драгоценный камень александрит, легированный ионами хрома. Длина волны излучения лазера составляла 755 нм [42]. По данным разных авторов эффективность литотрипсии составляла около 90% с минимальным количеством осложнений. В 1996 году Р. Jung и соавторы описали исследование по лазерной уретеролитотрипсии с использованием александритового лазера. При этом энергия импульса составляла

от 0,05 до 0,065 Дж. Принимая во внимание то, что частота разрушения камней дистального отдела мочеточника достигала 94,5%, а частота осложнений, в частности перфорация стенки мочеточника – 0,9%, методика была признана эффективной и безопасной [43]. Хотя результаты первых исследований были многообещающими, широкого применения в литотрипсии данный лазерный аппарат не получил. В дальнейшем Denstedt и соавторы в 1997 году провели одно из важных исследований, в котором оценивали эффективность и безопасность разрушения мочевых камней с применением александритового импульсного с ламповой накачкой лазера с длиной волны 755 нм, с длительностью импульсов 150-800 нс и с энергией импульсов от 0,03 до 0,080 Дж. По данным результатов клинического исследования частота полного разрушения камня составила всего лишь 50% (16/32). В 11 случаях это было связано с неисправностью оборудования/техническими неполадками, а в 5 случаях с невозможностью фрагментации камней. Таким образом, принимая во внимание данные клинических работ, эффективность дробления камней с использованием александритового лазера была ниже по сравнению с альтернативными методами разрушения камней [44].

Появление гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм (Ho:YAG) стало «прорывом» в развитии лазерной литотрипсии. Первые исследовательские работы по гольмиевой литотрипсии датируются 1990 годом [45]. В 1993 году Sauer и коллеги одними из первых сообщили об успешном дроблении камней мочеточника с использованием Ho:YAG с энергией импульса 0,5 Дж и частотой 5 Гц [46]. Однако фрагментация камней происходила с коагуляционным некрозом подслизистого слоя стенки мочеточника [47]. При увеличении частоты и энергии импульсов повреждение стенки мочеточника становилось более обширным. Так, увеличение частоты излучения до 15-20 Гц приводило к коагуляционному некрозу всей толщине стенки мочеточника, а увеличение энергии импульса до 1,0-1,5 Дж – к перфорации стенки мочеточника [46].

Несмотря на предварительные неудовлетворительные результаты исследований по использованию Ho:YAG в литотрипсии, ученые и врачи не теряли надежду. Matsuoka и коллеги в клинике урологии Курумского медицинского университета Японии с 1993 по 1994 гг. выполнили 36 трансуретральных контактных уретеролитотрипсий и 5 чрескожных нефролитотрипсий с использованием Ho:YAG. При выполнении уретероскопии в трёх случаях конкременты мигрировали в ЧЛС, поэтому в последующем этим пациентам были выполнены сеансы дистанционной ударноволновой литотрипсии. 2/3 процедур выполнили с энергией импульса 0,5 Дж и частотой 5 Гц, 1/3 – с энергиями импульсов 0,6, 0,8, 1 Дж и частотой 8 и 10 Гц. Была подтверждена высокая эффективность фрагментации камней любого химического состава, в особенности цистиновых камней, которые не поддавались дроблению с помощью импульсных лазеров, активной средой которых являлся краситель. Наряду с этим в процессе литотрипсии не было отмечено повреждений стенок мочеточников, что обосновало высокую безопасность использования гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 нм. Немаловажное значение имел тот факт, что в отличие от импульсных лазеров на красителях при использовании излучения Ho:YAG степень ретропульсии конкрементов была значительно ниже. Таким образом, используя гольмиевый лазер можно было фрагментировать «свободно-плавающие» в мочеточнике камни [48].

Denshedt и коллеги в 1995 году опубликовали многообещающие положительные результаты клинического исследования, в котором 25 пациентам выполнили лазерную гольмиевую литотрипсию. Из них 21 пациенту выполнили уретеролитотрипсию, 4 пациентам – нефролитотрипсию. В ходе уретеролитотрипсии использовали следующие режимы излучения: средняя энергия импульса – 0,8 Дж (0,5-1,2), средняя мощность – 6,5 Вт (4-11,2), средняя частота – 9 Гц (6-14). Тогда как в процессе нефролитотрипсии средняя энергия импульса составила 1,0 Дж (0,6-1,4), средняя мощность – 9 Вт (3-14), средняя частота – 8 Гц (5-10). Частота успешного дробления камней в мочеточнике составила 92%, а камней в почке – 100%. Имело место лишь одно осложнение –



перфорация мочеточника, произошедшая в ходе лазерной уретеролитотрипсии. На тот момент однозначно требовались дальнейшие исследования по подбору оптимальных настроек лазерного излучения с целью снижения риска повреждения мягких тканей при дроблении мочевых камней [37]. В последующем проводились многочисленные исследования, в которых оценивались эффективность и безопасность литотрипсии в клинической урологии с использованием Ho:YAG. В настоящее время авторы указывают на высокую эффективность фрагментации камней любого различного химического состава, достигающую 90-95% и высокую безопасность. Кроме того, по данным проведенных обследований отмечены низкий риск оставления резидуальных фрагментов и низкая степень ретропульсии [49].

В настоящее время большинство гольмиевых лазеров работают на длине волны 2,1 мкм и длительностью импульса 350 мс [49]. Учитывая то, что излучение преимущественно поглощается водой (коэффициент поглощения в воде составляет  $30 \text{ cm}^{-1}$ ), а глубина проникновения в биологическую ткань составляет 5 мм, необходимо держать лазерное волокно близко к конкременту для эффективного разрушения конкремента и снижения риска повреждения окружающих тканей [50]. Необходимо отметить, что в механизме лазерной гольмиевой литотрипсии участвуют 2 компонента. Во-первых, быстрый нагрев воды приводит к образованию микроскопического пузырька, который при схлопывании создает ударную («шоковую») волну, разрушающую камень. Во-вторых, вода, которая содержится в микропорах и микротрещинах камня, при воздействии лазерного излучения Ho:YAG расширяется и испаряется, что вызывает микроразрывы конкремента. Кроме того длина волны гольмиевого лазера позволяет использовать обычные оптические кварцевые волокна, которые являются прочными с хорошими тепловыми, механическими и химическими свойствами, что позволяет передавать излучение высокой мощности к конкременту (график 3). Подача энергии лазером через кварцевое волокно с низким гидроксиллом (ОН-) ограничено длиной волны  $< 2700 \text{ nm}$  из-за увеличения поглощения ОН- в средней области инфракрасного излучения. Также кварц

устойчив к коррозии, и является биосовместимым материалом, что делает его безопасным в медицинской деятельности [51]. Кроме того кварц является недорогим элементом и используются массово, что даёт возможность использовать кварцевые волокна в медицинской сфере одноразово [52].

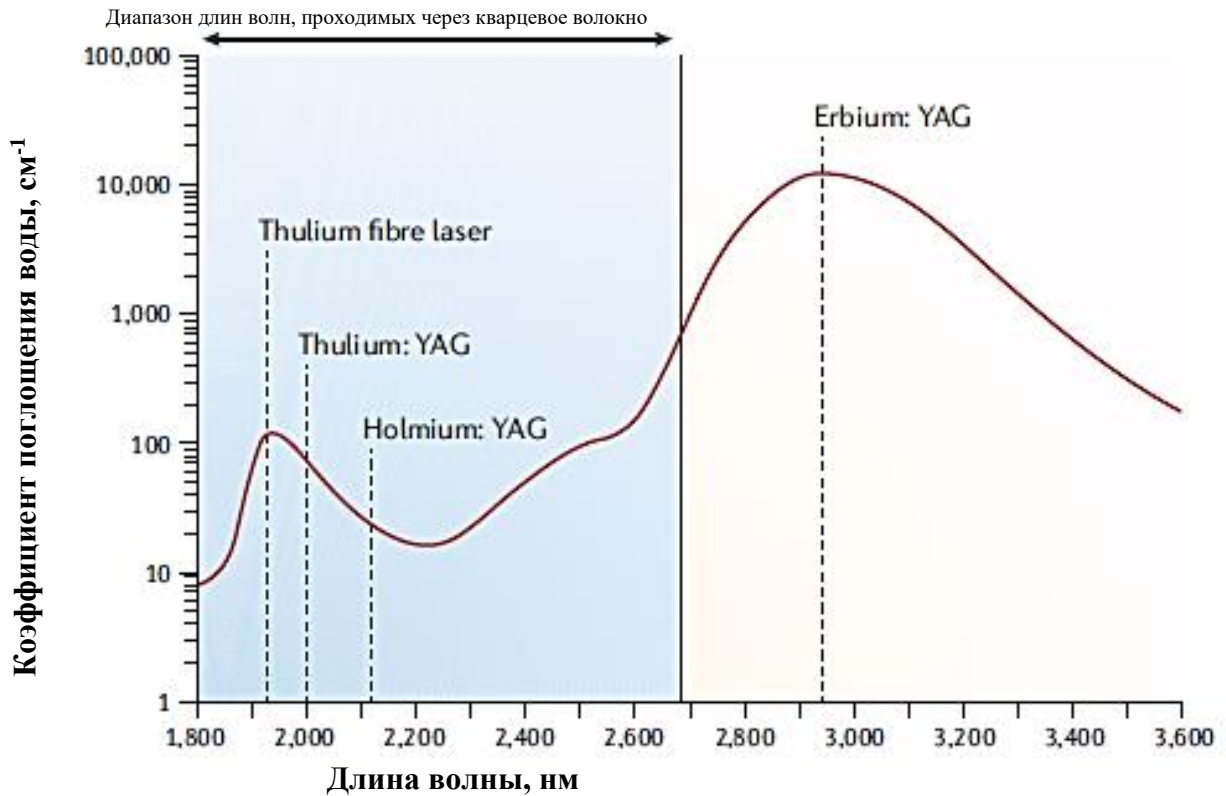


График 3 - Диапазон длин волн лазерного излучения, которое можно провести через кварцевое волокно

Ламповая накачка Ho:YAG является относительно недорогой по сравнению с другими лазерными установками с диодной накачкой, что делает гольмиевый лазер рентабельным для применения в хирургии. Хотя первоначальные затраты на низкоомощный гольмиевый лазер были относительно низки, необходимость в высоковольтном источнике питания, во внутренней водяной системе охлаждения, в объёмной оптике и периодическая замена ламп накачки делает этот лазерный аппарат сложным и потенциально дорогостоящим в использовании [53].

Ho:YAG используют в медицине уже более 20 лет. Сначала были разработаны небольшие, компактные, маломощные (20 Вт) лазеры для

литотрипсии с целью экономии места в операционной и интеграции в одну консоль монитора, системы освещения и визуализации. Затем были созданы более крупные, мощные и дорогостоящие лазеры на алюмоиттриевом гранате, активированном ионами гольмия, с постепенным увеличением мощности (от 30 Вт до 150 Вт). Немаловажным отличием мощных лазеров от маломощных является способность работать с высокой частотой импульсов. Это даёт возможность разрушать мочевые конкременты в режиме «распыление» с низкой энергией импульса (0,2 Дж) и относительно высокой частотой повторения импульсов (50-80 Гц) в качестве альтернативы традиционному режиму «фрагментация» с высокой энергией импульса (0,6-1,0 Дж) и низкой частотой повторения импульсов (5-10 Гц) [54].

Внедрение высокомоощных Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт) для литотрипсии стало причиной беспокойства исследователей и врачей в отношении побочного термического повреждения стенки мочевых путей, вызванного перегревом ирригационной жидкости от прямого поглощения излучения инфракрасного спектра. Авторы нескольких исследований пришли к выводу о том, что термический ожог и необратимые изменения в мягких тканях при лазерной гольмиевой уретеролитотрипсии происходят только в крайних случаях, таких как применение лазерного излучения с высокой мощностью при низкой скорости ирригации жидкости или вовсе её отсутствии, или когда мочеточник обтурирован и это препятствует ирригации раствора. Следовательно, постоянная ирригация жидкости и хорошая её скорость достаточны для предотвращения перегрева ирригационного раствора [55, 56, 57, 58].

С целью повышения эффективности использования Ho:YAG, а именно снижения степени ретропульсии камней, ученые изменили временной профиль параметров излучения. Во-первых, была увеличена длительность лазерного импульса от 300 мкс до 700 мкс путем подачи двух соединенных импульсов или путем еще большего растяжения одного импульса до ~1500 мкс [59-63]. Наряду с этим для уменьшения степени ретропульсии и увеличения скорости дробления камней перед подачей длинного импульса с большой энергией подавался

короткий импульс с малой энергией для образования пузырька пара [64-65]. Данный режим называется «Moses Tech», потому что образующийся пузырек пара в ходе подачи первого импульса «разделяет воду» («Moses effect») в области взаимодействия лазерного импульса с камнем, позволяя второму импульсу беспрепятственно доходить до конкремента, более эффективно разрушая его [66]. Несмотря на то, что эта технология была предложена более двух десятилетий назад, её активное использование в клинической медицине в качестве опции для мощных гольмиевых лазеров началось лишь в 2017 году [65].

Важно отметить, что при дроблении мочевых камней существуют две техники: «фрагментация» и «распыление» [67-69]. Режим «фрагментация» предполагает использование высокой энергии импульса (0,5-2,0 Дж) и низкой частоты повторения импульсов (5-30 Гц). При этом камень быстро разрушается на большие фрагменты, которые затем при необходимости можно удалять при помощи различных литоэкстракторов. Однако, работая в таком режиме, существует риск миграции камня или его фрагментов из легкодоступных мест (нижняя треть мочеточника) в труднодоступные места (чашечки) [70].

Желание исследователей и врачей улучшить результаты лечения больных мочекаменной болезнью создали предпосылки для разработки лазерных установок на алюмоиттриевом гранате, активированном ионами эрбия, с длиной волны излучения 2,94 мкм (Er:YAG). Teichman и коллеги одними из первых в 2001 году провели исследование *in vitro* по сравнению эффективности дробления мочевых камней с использованием эрбиевого (длина волны – 2,94 мкм, мощность – 8 Вт, энергия импульса – 0,05 мДж, длительность импульса – 275 мкс, частота – 10 Гц) и гольмиевого (длина волны – 2,1 мкм, мощность – 60 Вт, энергия импульса – 0,5 Дж, длительность импульса – 250 мкс, частота – 10 Гц) лазеров. Стоит отметить, что для эрбиевого лазера использовали сапфировое оптическое волокно, для гольмиевого – кварцевое. По результатам исследования, оказалось, что эффективность эрбиевой литотрипсии была в 2,4 раза выше в сравнении с гольмиевой. В дальнейшем многие авторы в своих исследованиях подтверждали более высокую эффективность использования Er:YAG для разрушения мочевых

камней различного химического состава по сравнению с Ho:YAG [71-73]. Судя по всему, это связано с тем, что коэффициент поглощения в воде для излучения эрбиевого лазера с длиной волны 2,94 мкм в 30 раз выше, нежели гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм. Однако излучение с длиной волны 2,94 мкм сильно поглощается в обычном кварцевом волокне и повреждает его, что создаёт трудности с доставкой лазерных импульсов к объекту воздействия. Существует несколько типов волокон, способных передавать лазерное излучение инфракрасного диапазона в средней области (2,5-50 мкм). К их числу относят волокна из халькогенида, оксида германия, сапфира, фторида циркония и полые волокна, внутренняя стенка которых состоит из отражающей поверхности. Сердцевина полого волокна может быть заполнена воздухом, инертным газом, жидкостью или вакуумом, что позволяет передавать излучение с широким диапазоном длин волн с малым поглощением. Как известно, для выполнения эндоскопических операций по поводу мочекаменной болезни лазерное волокно должно быть гибким, биосовместимым и прочным, чтобы передавать лазерную энергию импульса высокой мощности к камню. Но ни один из вышеупомянутых лазерных волокон, способных передавать излучение с длинами волн от 2,5 мкм до 50 мкм, не удовлетворяет требованиям для эндоскопического применения [74, 75].

Твердотельный тулиевый лазер на алюмоиттриевом гранате (Tm:YAG) с длиной волны 2,01 мкм, с диодной накачкой и непрерывным режимом излучения был внедрён в урологическую практику, как альтернатива гольмиевому лазеру на алюмоиттриевом гранате для лечения заболеваний мягких тканей, в том числе гиперплазии предстательной железы [53]. Дробление камней с использованием тулиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,01 мкм невозможно из-за непрерывного типа излучения. В последние годы большой интерес стали вызывать лазеры, активной средой которого являются кварцевые волокна, легированные ионами тулия, с длиной волны излучения 1,94 мкм [11].

## **1.2. Клиническое значение излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм в урологии**

Каждый тип лазера в первую очередь характеризуется длиной волны излучения. Длина волны определяет степень поглощения лазерного излучения водой и биотканью, а, значит, и глубину проникновения, и степень ее нагрева как в области хирургического вмешательства, так и окружающей ткани. Также к основным характеристикам хирургических лазеров, определяющим их применение в медицине, в частности в литотрипсии, относятся:

- длительность импульса излучения, измеряемая в единицах времени;
- энергия импульса излучения (в Дж);
- частота следования импульсов (в Гц)
- возможность передачи излучения по кварцевому волокну.

Волоконные лазеры являются одними из самых новых и последних лазерных технологий в эволюции лазерной медицины. Наиболее распространенные волоконные лазеры созданы из кварцевых волокон, легированных иттербием, эрбием и тулием, с длинами волн 1,075 мкм, 1,55 мкм, 1,94 мкм, соответственно. Излучение в инфракрасном диапазоне длин волн особенно пригодно для применения в аблативной хирургии, такой как литотрипсии, поскольку излучение этих длин волн стремится к пику поглощения в воде в тканях, обеспечивая этим быстрое локальное повышение температуры в пределах малой глубины ткани, достаточное для эффективной и точечной абляции ткани. Возможности первых экспериментальных работ с вышеуказанными лазерами были ограничены из-за очень малой мощности (всего несколько ватт) в непрерывном либо короткоимпульсном (наносекунды) режимах излучения с длинами волн 1,94 мкм и 2,94 мкм, близкими к пику поглощения в воде. Ограниченная выходная мощность и непрерывный режим излучения не подходили для большинства хирургических манипуляций, потому что для эффективной абляции ткани необходимы высокая выходная мощность лазера и импульсный режим его работы [76].

В настоящее время наиболее распространены тулиевые волоконные лазеры с длинами волн 1,908 мкм и 1,94 мкм, излучения которых наиболее близки к пику поглощения водой, по сравнению с излучением Ho:YAG. Коэффициент поглощения в воде излучения тулиевого волоконного лазера составляет  $130 \text{ см}^{-1}$ , Tm:YAG –  $60 \text{ см}^{-1}$ , Ho:YAG –  $30 \text{ см}^{-1}$ . Принимая во внимание механизмы разрушения конкрементов, эта разница в коэффициентах поглощения должна приводить к увеличению эффективности и скорости абляции (дробления) камней с использованием излучения тулиевого волоконного лазера, что в свою очередь ведет к уменьшению времени операции [77].

Принимая во внимание тот факт, что рекомендуемым аппаратом для выполнения лазерной литотрипсии является Ho:YAG, сравнение последнего с тулиевым волоконным лазером стало объектом исследований для ученых. Одним из важнейших критериев оценки работы лазера является безопасность применения его излучения. Использование более низких энергий импульсов тулиевого волоконного лазера в сравнении с Ho:YAG приводит образованию меньшего по диаметру пузырька пара, 1 мм и 5 мм, соответственно [78]. Это увеличивает степень безопасности для тулиевого волоконного лазера, поскольку расстояние от конца лазерного волокна до камня, на котором можно эффективно и безопасно работать, напрямую связано с диаметром этого пузырька [79]. В работе Fried и коллег оценивали повреждение нитиноловой корзинки для литоэкстракции, используемой при уретеролитотрипсии, в зависимости от расстояния от конца лазерного волокна до этой корзинки. В эксперименте использовали излучение тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,908 мкм и максимальной пиковой мощностью 100 Вт. Выяснилось, что с энергией импульса излучения 0,035 Дж, длительностью импульса 500 мс и с применением лазерного волокна диаметром 100 мкм с частотой 100, 300 и 500 Гц корзинка повреждалась на расстоянии от 0 до 1,1 мм от кончика лазерного волокна. Тогда как при использовании излучения Ho:YAG с различными энергиями импульсов и частотой повреждение корзинки происходило на расстоянии от 0 до 5 мм от конца лазерного волокна [80-83].

Важнейшим преимуществом волоконных лазеров является способность достигать высокой интенсивности излучения. Это связано с тем, что свет возникает в тонкой (18-25 мкм) сердцевине оптического кварцевого волокна, легированного ионами тулия, что в 100 раз меньше луча света, возникающего в кристалле Ho:YAG. Такая особенность тулиевого волоконного лазера делает лазерный луч более однородным и симметричным в сравнении с характером излучения гольмиевого лазера. Неоднородный характер лазерного луча Ho:YAG не позволяет передавать излучение высокой мощности лазера на волокно с тонкой сердцевиной (< 200 мкм) из-за переизбытка излучаемой энергии, которое передается на оболочку волокна. В связи с этим возникает высокий риск повреждения проксимального конца лазерного волокна. Диаметр лазерного луча Ho:YAG обычно составляет от 275 до 500 мкм, что требует использования кварцевых волокон соответствующих диаметров. Это препятствует увеличению гибкости волокна и скорости ирригации жидкости, необходимые для сложных уретероскопических процедур. Проведены исследования, целью которых была оценка риска повреждения проксимального конца волокна при передаче энергии через кварцевое волокно с тонкой сердцевиной. Были разработаны металлические наконечники, которые поглощали избыточную энергию или направляли её в сторону оболочки волокна, и более плотные оболочки волокон для предотвращения лазерного перегрева металлического коннектора и последующего его раскалывания. Однако, конструкции, перенаправляющие или поглощающие энергию на проксимальном конце волокна, могут привести к значительной потере энергии [84].

Известно, что эффективность литотрипсии снижается, когда проксимальный и дистальный концы волокна повреждаются, а также при повреждении волокна во время его сгибания. Литотрипсия с использованием однородного излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм снижает риск повреждения проксимального конца лазерного волокна, что позволяет использовать волокна в течение более длительного времени в сравнении с волокнами для Ho:YAG [85]. К тому же, тонкий, однородный луч



тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм, который можно сфокусировать в диаметре до ~18-25 мкм, дает возможность передавать энергию высокой мощности в тонкие лазерные волокна ( $\geq 50$  мкм). А как уже отмечалось выше, использование тонких волокон дает важные преимущества во время гибкой уретерореноскопии, включая увеличенную площадь поперечного сечения рабочего канала уретероскопа для ирригационного раствора (для улучшения визуализации и безопасности) и возможность максимального угла дефлексии гибкого уретерореноскопа для доступа в нижние группы чашечек почки [86]. Наряду с этим степень ретропульсии конкрементов уменьшается с истончением кварцевого лазерного волокна, что способствует увеличению эффективности литотрипсии [87,88].

Диодная накачка тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм обеспечивает широкий выбор параметров лазерного излучения для наилучшего клинического эффекта и безопасности лечения, в сравнении с твердотельными лазерами с ламповой накачкой. Энергия лазерного излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм может настраиваться в пределах от 0,025 до 10 J (0,2 - 6 J для Ho:YAG), а частота повторения - от 5 до 2000 Hz (5-80 Hz для гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм), длительность импульса от 200 мкс до 20000 мкс (100 – 1500 мкс для Ho:YAG) [11]. Как было указано ранее, выбор параметров излучения гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм ограничен по причине потенциального перегрева и термического повреждения волокна.

Также большая часть белого света, излучаемого от лампы, используемая для накачки кристалла алюмоиттриевого граната гольмиевого лазера, теряется в виде тепла. Это требует громоздких и дорогостоящих систем водяного охлаждения для предотвращения перегрева лазерного волокна. Так, продуктивность для Ho:YAG при подключении его к стандартной розетке составляет 1-2%, при расходе энергии 98-99%. Напротив, продуктивность для тулиевого волоконного лазера составляет ~12%, что дает возможность воздушного охлаждения и увеличения частоты до 2000 Гц [89].

Пионером экспериментальных работ с тулиевым волоконным лазером является N. Fried. С 2005 года он выполнил ряд исследований, целью которых была оценка эффективности и безопасности использования тулиевого волоконного лазера в дроблении мочевого камня. Излучение данного лазера впервые он опробовал на мягких тканях. В 2005 году N. Fried использовал тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,91 мкм с максимальной пиковой мощностью 110 Ватт для вапоризации простаты 6 собак *ex vivo*. Работая в непрерывном режиме излучения, выходная мощность, передаваемая через кварцевое волокно диаметром 600 мкм, составляла  $88,5 \pm 2,3$  Вт. Этот лазер вапоризировал ткань простаты со скоростью  $0,83 \pm 0,11$  г/мин, а зона термической коагуляции составляла 500-2000 мкм[90]. В том же году он применил тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 40 Вт с целью оценки изменений мягких тканей животных. Лазер работал в непрерывном и импульсном режимах излучения. Используя кварцевые волокна диаметрами 300 мкм и 600 мкм, он выполнил бесконтактную вапоризацию 8 простат собак, 12 перфораций мочеточников собак и 6 инцизий шеек мочевого пузыря свиней. Данный лазер вапоризировал ткань простаты со скоростью  $0,21 \pm 0,02$  г/мин, а зона термической коагуляции составила 500-2000 мкм. А зона коагуляции мочеточников и шейки мочевого пузыря составляла от 400 до 600 мкм [91].

Принимая во внимание результаты своих работ на мягких тканях, N. Fried начал оценивать потенциальные возможности тулиевого волоконного лазера в литотрипсии. Так как Ho:YAG на тот момент был уже «золотым стандартом» дробления мочевого камня, одним из важных условий для выполнения этих работ являлось использование тулиевого волоконного лазера с параметрами излучения, аналогичными для Ho:YAG. В 2005 году исследователь использовал тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм в импульсном режиме излучения для дробления камней. При выполнении эксперимента энергия импульса излучения составляла 1 Дж, длительность импульса – 20000 мкс, частота следования импульсов - 10 Гц и средняя мощность - 10 Вт. Лазерное излучение проводилось к

конкрементам через кварцевые волокна диаметром 300 мкм. В результате эксперимента были успешно фрагментированы 13 камней из мочевой кислоты и 6 камней из кальций-оксалат моногидрата размерами около 1 см, при этом резидуальные фрагменты были размером менее 2 мм. Скорость дробления камней из мочевой кислоты составила  $388 \pm 49$  мг/мин, камней из кальций-оксалат моногидрата –  $25 \pm 2$  мг/мин. Среднее время дробления конкрементов до фрагментов в диаметре менее 2 мм составило  $2,25 \pm 0,63$  и  $30,7 \pm 8,4$  минут, соответственно. Наряду с удовлетворительными результатами литотрипсии данный лазер был компактным и легко переносился с одной операционной в другую, что также имеет немаловажное значение. Учитывая данные предшествующих экспериментов, ученые уже тогда пришли к выводу о том, что высокомощный тулиевый волоконный лазер более эффективен и может работать как импульсным, так и непрерывным режимах. А излучение с длиной волны 1,94 мкм оказывает в 4 раза меньше термического повреждения на ткани в сравнении с излучением с длиной волны 2,1 мкм, что может быть важным при необходимости прецизионного воздействия на ткань. И наконец, превосходное качество луча и малый его диаметр (18-25 мкм) позволяют легко передавать излучение по кварцевому лазерному волокну с малым диаметром сердцевины, что особенно значимо при сильных изгибах внутри гибких эндоскопов. С тех пор тулиевый волоконный лазер использовали в исследованиях по воздействию на печень, мозг, кожу, зубы, бронхи и литотрипсии [92].

Учитывая удовлетворительные показатели экспериментальных исследований, тулиевые волоконные лазеры стали объектом сравнения с другими лазерами, а особенно с гольмиевым твердотельным лазером на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм. В 2010 году R. Blackton и соавторы провели экспериментальную работу, в которой сравнили эффективность дробления кальций-оксалатных камней и камней из мочевой кислоты излучением гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм и тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 100 Вт. Энергия импульса излучения гольмиевого лазера составляла

0,07 Дж, длительность импульса – 220 мкс, частота повторения импульсов – 3 Гц, соответствующие показатели для тулиевого волоконного лазера составляли 0,07 Дж, 1000 мкс и 10 Гц. В ходе исследования на каждый камень воздействовали одинаковым количеством импульсов. Средняя потеря массы камней из мочевой кислоты составила  $2,4 \pm 0,6$  мг при использовании гольмиевого лазера и  $12,6 \pm 2,5$  мг - тулиевого волоконного лазера. Средняя потеря массы кальций-оксалатных камней составила  $0,7 \pm 0,2$  и  $6,8 \pm 1,7$  мг, соответственно. Таким образом, эффективность тулиевого волоконного лазера при фрагментации камней из мочевой кислоты и кальций-оксалатных камней была выше по сравнению с гольмиевым лазером в 5-10 раз при одной и той же энергии импульса [93].

В 2011 году R. Blackmon выполнил очередной эксперимент по сравнительной оценке порогов абляции (литотрипсии), скорости фрагментации и степени ретропульсии камней при использовании тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,908 мкм с максимальной пиковой мощностью 110 Вт и Ho:YAG. Технические характеристики тулиевого волоконного лазера позволяли ему работать в импульсном режиме излучения с энергией импульсов от 0,005 до 0,035 Дж, длительностью импульса 500 мкс и частотой от 10 до 400 Гц. Гольмиевый лазер также работал в импульсном режиме с энергией импульсов от 0,03 до 0,55 Дж, длительностью импульса 350 мкс и частотой 10 Гц. В эксперименте по определению порога литотрипсии и скорости фрагментации использовались образцы мочевых камней, по химическому составу аналогичные моногидрату оксалата кальция, с массой от 200 мг до 1100 мг. Для определения степени ретропульсии использовались сферические фантомы, аналогичные моногидрату оксалата кальция по плотности и по размеру (6 мм). При измерении порога литотрипсии для обоих лазеров устанавливали одинаковые параметры: частота – 10 Гц, общее количество импульсов – 6000, при этом диаметр лазерного волокна составлял 200 мкм. При измерении скорости фрагментации гольмиевый лазер работал с частотой – 10 Гц, энергией импульсов от 0,03 до 0,165 Дж, общее количество импульсов – 6000, а тулиевый лазер – с частотой от 10 до 100 Гц, энергией импульса – 0,035 Дж, общее количество импульсов – 6000. Энергия

доставлялась к камням через кварцевое волокно диаметром 200 мкм. По результатам полученных данных порог абляции камней для тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,908 мкм ( $20,8 \text{ Дж/см}^2$ ) был в 4 раза ниже в сравнении с гольмиевым лазером ( $82,6 \text{ Дж/см}^2$ ). Скорость фрагментации при гольмиевой литотрипсии линейно увеличивалась с возрастанием энергии импульса, и при энергии импульса 0,0165 мДж этот показатель составил 100 мкг/с. Хотя скорость фрагментации при тулиевой литотрипсии росла с увеличением частоты, она не росла линейно. Увеличение частоты с 10 Гц до 100 Гц привело к увеличению скорости фрагментации в 5 раз, с 28 мкг/с до 140 мкг/с. Наряду с вышеупомянутыми задачами авторы в ходе этой работы преследовали цель, которая заключалась в определении параметров излучения лазеров, при которой возникает минимальная ретропульсия фантомов с расстоянием менее 2 мм при сохранении высокой скорости дробления камней. Итак, при использовании одиночных импульсов гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм степень ретропульсии линейно возрастала с увеличением энергии импульса. И при энергии импульса более 0,175 Дж с частотой 10 Гц ретропульсия гипсового фантома становилась выраженной (более 2 мм). Что касается тулиевого волоконного лазера, то ретропульсия была минимальной (менее 2 мм) при частоте менее 150 Гц с постоянной энергией импульса равной 0,035 Дж. А при увеличении частоты более 150 Гц степень ретропульсии резко возрастала. Если связать вместе результаты экспериментов по оценке степени ретропульсии и скорости литотрипсии камней, то выходит, что при минимальной ретропульсии скорость литотрипсии при использовании гольмиевого лазера с энергией импульса 0,165 Дж и частотой 10 Гц составляет 100 мкг/с. А при минимальной ретропульсии камней с применением излучения тулиевого волоконного лазера с частотой 100 Гц, с энергией импульса 0,035 мДж скорость литотрипсии достигает 140 мкг/с. Таким образом, авторы пришли к выводу о том, что, если практикующий уролог стремится минимизировать степень ретропульсии за счет снижения скорости литотрипсии камней, тулиевый волоконный лазер с длиной

волны 1,908 мкм является достойной альтернативой гольмиевому лазеру с длиной волны 2,1 мкм [94].

В 2014 году L. Hardy и коллеги провели экспериментальное исследование, в котором на искусственной модели мочеточника *in vitro* была изучена эффективность литотрипсии с использованием тулиевого волоконного лазера с мощностью 100 Вт с длиной волны 1,908 мкм в сравнении с гольмиевым лазером с мощностью 20 Вт и с длиной волны 2,1 мкм. Все эксперименты по дроблению камней проводились с энергией импульса (0,035 Дж), длительностью импульса 500 мкс и частотой 150, 300 и 500 Гц. При гольмиевой литотрипсии использовалось кварцевое волокно диаметром 270 мкм, при этом энергия импульса составляла 0,6 Дж, длительность импульса – 350 мкс, частота – 6 Гц. При тулиевой литотрипсии использовалось кварцевое волокно диаметром 100 мкм. Камни, в состав которых входили кальций-оксалат моногидрат (60%) и фосфат кальция (40%), имели массу от 40 до 100 мг размерами 4 и 5 мм. При выполнении экспериментов для каждого набора параметров излучения использовалось 12 камней. В качестве простой модели мочеточника *in vitro* применялась трубка с внутренним диаметром 6 мм, в которую были помещены сито с отверстиями диаметром 1,5 мм и микротермопара. Трубка была помещена в солевой раствор вместе с камнем, расположенным на сите. Дистальный конец гибкого уретероскопа (Olimpus) помещался в трубку. Лазерное волокно проводили через рабочий канал 3,6 Ch до контакта с камнем. Постоянная ирригация солевым раствором с комнатной температурой 22°C осуществлялась при помощи резервуара, возведенного на 100 см выше экспериментальной установки. Скорость ирригации через рабочий канал уретероскопа при гольмиевой и тулиевой литотрипсии составлял 13,5 и 22,7 мл/мин, соответственно. Все эксперименты по дроблению камней выполняли опытные и практикующие урологи. Камни дробили до образования фрагментов размерами менее 1,5 мм, проходящие через сито. Температуру ирригационной жидкости на расстоянии 3 мм от центра трубки (на стенке трубки) и 1 мм выше сита измеряли при помощи термопар в каждом эксперименте. Лазерное время (период, в течение

которого работал лазер) при использовании излучения гольмиевого лазера в среднем составило  $167 \pm 41$  сек. При увеличении частоты повторения импульсов излучения тулиевого лазера прямо пропорционально уменьшалось и лазерное время:  $111 \pm 49$ ,  $39 \pm 1$ ,  $23 \pm 4$  сек, соответственно при 150, 300, 500 Гц. Общее время операции при тулиевой волоконной литотрипсии составило  $116 \pm 54$ ,  $54 \pm 22$ ,  $60 \pm 22$  сек при частоте 150, 300, 500 Гц, соответственно, при гольмиевой литотрипсии -  $207 \pm 50$  сек. Температура ирригационной жидкости в среднем повышалась при гольмиевой литотрипсии до  $24 \pm 1^{\circ}\text{C}$ , при тулиевой литотрипсии с частотой следования импульсов 150, 300, 500 Гц до  $33 \pm 3$ ,  $33 \pm 7$ ,  $39 \pm 6^{\circ}\text{C}$ , соответственно. В ходе этой работы исследователи отметили достоверно более короткое лазерное время и общее время операции при использовании тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,908 мкм с мощностью 100 Вт при частоте 150, 300 и 500 Гц в сравнении с гольмиевым лазером с длиной волны 2,1 мкм с мощностью 20 Вт. Это обусловлено рядом факторов, включающих более высокую частоту повторения импульсов, плотность энергии, среднюю мощность излучения. Более низкая степень ретропульсии камней при тулиевой волоконной литотрипсии, связанная с использованием низких энергий импульсов излучения и маленького диаметра лазерных волокон, также внесла свой вклад в уменьшении лазерного времени и общего время операции. Принимая во внимание то, что критическое повреждение ткани возникает в «пограничной точке – breakpoint» равной  $43^{\circ}\text{C}$  [95], авторы отмечали, что с целью предотвращения перегрева ирригационной жидкости с сохранением эффективности тулиевой волоконной литотрипсии необходимо выполнять с частотой менее 500 Гц либо при более высокой скорости потока ирригационной жидкости [96].

Таким образом, способность тулиевого волоконного лазера работать на высоких частотах с низкой энергией импульсов позволяет использовать данный лазер в режиме «распыление» с образованием мелких фрагментов камня.

В последние несколько десятилетий механизм дробления конкрементов при использовании лазерного излучения широко исследовался. В большинстве таких исследований авторы изучали образование «пузырьков» при использовании

лазерного излучения в среднем инфракрасном спектре с короткими и длинными импульсами. К таким лазерам относились тулиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,01 мкм, гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм, эрбиевые лазеры на алюмоиттриевом гранате с длинами волн 2,79 и 2,940 мкм. L. Hardy и коллеги из США в 2016 году представили результаты исследования, в ходе которого внимание уделялось механизму образования «пузырьков» пара в жидкой среде при излучении тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,908 мкм с максимальной пиковой мощностью 100 Вт и гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм. В данной работе использовалась высокоскоростная видеокамера с частотой 105000 кадров в минуту. Технические характеристики тулиевого волоконного лазера позволяли ему работать с энергией импульсов от 0,005 до 0,065 Дж, длительностью импульсов от 200 до 1000 мкс, а излучение проводилось по кварцевому волокну диаметром 105 и 270 мкм. В сравнении, гольмиевый лазер работал с энергией импульса от 0,2 до 1 Дж, длительностью импульса 350 мкс, а излучение проводилось по кварцевому волокну диаметром 270 мкм. Максимальный диаметр пузырьков и максимальная длина распространения их возникали при импульсе тулиевого волоконного лазера с энергией 0,035 Дж и длительностью импульса 500 мкс. Одиночный импульс, проводимый через лазерные волокна диаметром 105 и 270 мкм, создавал поток пузырьков, простирающийся от конца лазерного волокна на  $1200 \pm 90$  мкм и  $1070 \pm 50$  мкм с максимальной шириной пузырьков  $650 \pm 20$  мкм и  $870 \pm 40$  мкм, соответственно. Размер пузырьков прямо пропорционально зависел от пиковой мощности излучения и диаметра волокна. В связи с этим диаметр образованных пузырьков при излучении тулиевого волоконного лазера был в 4 раза меньше в сравнении с гольмиевым лазером (при энергии импульса 1 Дж длина распространения – 4910 мкм, ширина – 2660 мкм, при энергии импульса 0,2 Дж аналогичные показатели составили 2100 мкм и 1910 мкм). Помимо того, что ширина и длина создаваемых пузырьков была меньше, интересной особенностью при использовании одиночного импульса излучения тулиевого волоконного лазера в сравнении с гольмиевым лазером было возникновение нескольких



пузырьков, каждый из которых расширялся, а затем схлопывался. Таким образом расстояние безопасного эффективного воздействия на ткань при излучении тулиевого волоконного лазера равняется 1 мм, а при излучении гольмиевого лазера - 5 мм. Наряду с этим немаловажным аспектом данной работы являлась оценка давления пузырька при его схлопывании. При использовании излучения тулиевого волоконного лазера с энергией импульса 0,035 Дж и длиной импульса 500 мкс максимальный уровень давления составил 0,6 Бар, тогда как при использовании излучения гольмиевого лазера с энергией импульса 0,6 Дж максимальный уровень давления составил 7,5 бар. А при повышении энергии импульса до 0,8 Дж уровень давления возрастал до 26 Бар. Вышеуказанный факт подтверждает эмпирические данные о том, что степень ретропульсии камней при воздействии на них излучением тулиевого волоконного лазера ниже по сравнению с излучением гольмиевого лазера [22].

В настоящее время существуют несколько механизмов дробления камней при воздействии на них лазерным излучением, при которых энергия лазера преобразуется в тепло:

- поглощение лазерного излучения в приповерхностном слое камня и формирование термических напряжений в объёме камня приводит к его растрескиванию на крупные фрагменты. Этот механизм фрагментации доминирует при большой энергии лазерных импульсов и приложении лазерной мощности в одну точку;
- излучение поглощается водой, содержащейся в межкристаллических пространствах или порах камня; происходит ее вскипание, что обеспечивает растрескивание камня на микрокристаллы (рисунок 2 А, Б) или их кластеры между порами (рисунок 2 В). Этот механизм распыления приводит к распаду камня на мелкие фрагменты, легко перемещаемые потоком воды во время операции, и позволяет обеспечить практически полное удаление каменной пыли без необходимости использования корзин для литоэкстракции или аналогичных инструментов. Механизм распыления доминирует при использовании лазерных

импульсов с малой энергией, но большой частотой повторения и непрерывном перемещении волокна вдоль поверхности камня (dancing technique) [11].

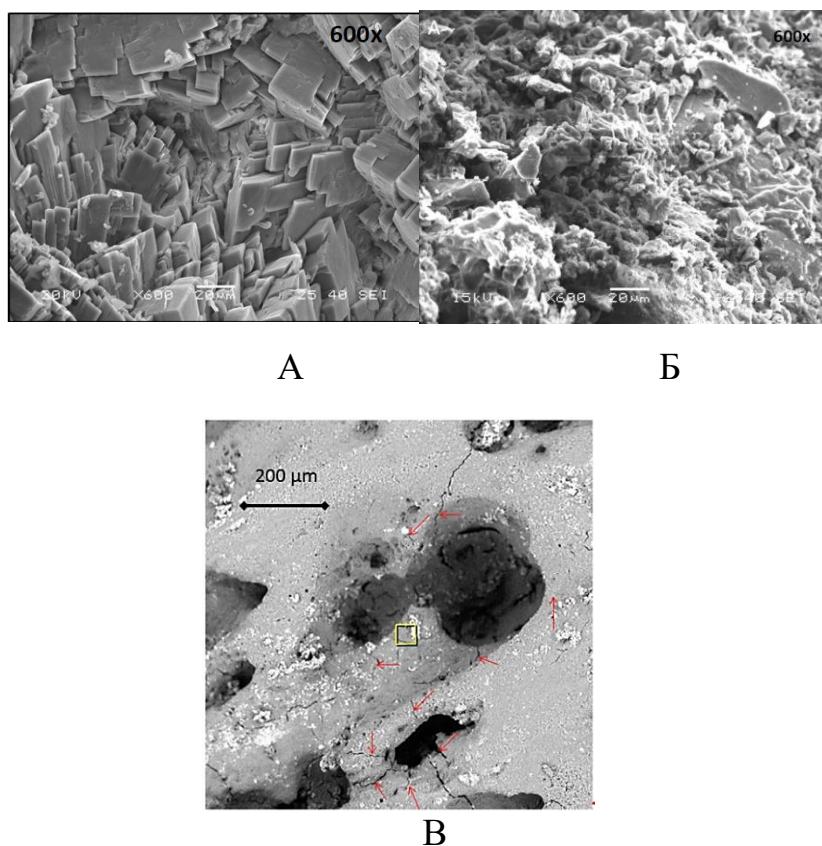


Рисунок 2 - Микроструктурная структура кальций-оксалат моногидрата (А) и камня, состоящего из мочевой кислоты (Б) и пористая структура камня, состоящего из солей мочевой кислоты (В)

Продолжая изучать механизмы дробления камней, М. Тараткин и коллеги из Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета провели интереснейшую экспериментальную работу по изучению преобладающего механизма литотрипсии при использовании тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт. В данном эксперименте они стремились определить преобладающий механизм разрушения камней путем оценки потери массы камня после дробления гидратированных и дегидратированных камней в газовой (воздушной) и водной средах. Они сравнивали 3 типа лазерных установок: тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой

мощностью 500 Вт, тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 120 Вт и гольмиевый лазер с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 100 Вт. В серии экспериментов для каждого лазера использовали один и тот же режим:  $0,5 \text{ Дж} \times 30 \text{ Гц} = 15 \text{ Вт}$ . Кубические гипсовые фантомы размерами 5x5x5 мм, в количестве 60 штук, были взвешены перед выполнением исследования при помощи весов DEMCOM DL- 23 (точность -0,001 г). Половина из них (30) хранились в воздушной среде при температуре 22<sup>0</sup>С не менее 24 часов с целью их дегидратации. Остальные 30 хранились в воде, температура которой была 22<sup>0</sup>С, не менее 24 часов до исследования (гидратированные гипсовые фантомы). При дроблении в газовой среде удаление воздуха из кюветы обеспечивали те же насосы, что и при дроблении в водной среде.

Лазерная литотрипсия выполнялась в 4 группах:

1. Гидратированные гипсовые фантомы в водной среде;
2. Гидратированные фантомы в газовой среде;
3. Дегидратированные фантомы в водной среде;
4. Дегидратированные фантомы в газовой среде.

В каждой группе было по 15 гипсовых фантомов, из них по 5 фантомов для каждого из вышеупомянутых лазеров. Длительность дробления фантомов в газовой среде составляла 20 секунд, при этом дробление останавливалось через 10 секунд на 5 секунд с целью остывания дистального конца лазерного волокна и уменьшение образования дыма. После дробления каждого гипсового фантома выполнялось отсечение дистальной части лазерного волокна на расстоянии 10 мм от кончика, для того чтобы исключить возможное влияние повреждения наконечника волокна на результаты экспериментов. Лазерное волокно диаметром 600 мкм было зафиксировано, и в процессе дробления перемещалось вдоль поверхности гипсового фантома во избежание фрагментации последнего. После выполнения серии экспериментов гипсовые фантомы хранились в воздушной среде при температуре 22<sup>0</sup>С в течение 24 часов. Затем они были взвешены с последующим измерением потери массы фантомов (мг) в каждой из 4 групп.

Потеря массы рассчитывалась как разница между начальной и конечной массами фантомов. Максимальное значение потери массы после воздействия излучением Ho:YAG (100 Вт) наблюдалось у гидратированных фантомов в жидкой среде ( $35,8 \pm 7,5$  мг). Наименьшая потеря массы наблюдалась у дегидратированных фантомов в газовой среде ( $7.5 \pm 0.7$ ). Литотрипсия с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 120 Вт была эффективна так же, как при использовании Ho:YAG.

Максимальное значение потери массы камня была отмечена при разрушении гидратированных гипсовых фантомов в жидкой среде излучением тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт ( $61.3 \pm 7.8$  мг). Наряду с этим в группе использования тулиевого волоконного лазера (500 Вт) кратер на гидратированных фантомах был наиболее глубоким. Однако, стоит отметить, что наименьшая потеря массы наблюдалась в группе дробления дегидратированных фантомов в газовой среде с использованием тулиевого волоконного лазера (500 Вт) ( $3.0 \pm 0.1$  мг). Таким образом, абляция гидратированных фантомов в жидкой среде была наиболее эффективна при использовании излучения всех лазеров по сравнению с другими фантомами. Дробление гидратированных фантомов в газовой среде было так же эффективно во всех группах, однако в процессе литотрипсии визуально было отмечено выделение пара и оседание конденсата на стенках кюветы. Наименьшая эффективность абляции наблюдалась в группе дегидратированных фантомов в газовой среде, что подтверждалось визуально наблюдаемым минимальным кратером (зоны абляции) на поверхности гипсового фантома. Учитывая вышеизложенное, исследователи подтвердили влияние степени поглощения лазерного излучения водой на механизм литотрипсии. Таким образом, ученые пришли к выводу о том, что механизмы литотрипсии (фототермический и термомеханический) происходят параллельно во время лазерной литотрипсии. Начальная стадия абляции камня предполагает фототермическое разложение, а позже - термомеханическое разрушение. При использовании излучения Ho:YAG и тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной

пиковой мощностью 500 Вт доминирует термомеханический механизм абляции камня (взрывное испарение), в то время как при использовании излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 120 Вт преобладает фототермический механизм [97].

Все проведенные исследования *ex vivo* показали, что тулиевый волоконный лазер является одной из самых перспективных новых технологий для литотрипсии в урологической практике, и может иметь несколько явных преимуществ по сравнению с гольмиевым лазером, «золотым стандартом» дробления камней. Однако оценка её эффективности и безопасности требует дальнейшего изучения. Научное развитие не стоит на месте, постоянно появляются новые технологии и методики лечения мочекаменной болезни. Актуальной задачей является усовершенствование параметров тулиевого волоконного лазера, что позволило бы максимально полно использовать его преимущества при дроблении конкрементов мочевых путей.

Все вышеперечисленное послужило причиной для разработки нового тулиевого волоконного лазера с высокой пиковой мощностью и для проведения исследования по литотрипсии, результаты которого представлены в этой работе.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Технические особенности лазерных установок, используемых в серии экспериментов, и характеристика параметров их излучений

Все опыты выполнялись в лабораторных условиях с соблюдением правил техники безопасности при работе с источниками лазерного излучения (ГОСТ Р-50723-94 «Лазерная безопасность» СанПиН 5804-91).

Для выполнения данной исследовательской работы мы использовали 3 вида лазерных установок: тулиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт (Super Pulse Tm fiber laser, Россия) (рисунок 3), гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны излучения 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 100 Вт (Lumenis, Израиль) и гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны излучения 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт (Lumenis, Израиль) (таблица 1). Максимальная пиковая мощность нового отечественного тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм достигает 500 Вт, а максимальная средняя мощность - 50 Вт. Технические характеристики данного лазера позволяют ему работать с энергией импульса от 0,025 до 6 Дж с частотой повторения импульсов до 2000 Гц. Длительность импульса излучения варьирует от 200 до 12000 мкс. Тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм разработан компанией НТО «ИРЭ-Полус» (г. Фрязино, Московская область). В отличие от Ho:YAG с ламповой накачкой данный лазер является волоконным, накачка которого осуществляется диодными лазерами. Этот лазер состоит из тонких (10-20 мкм) кварцевых волокон длиной 10-30 метров, химически легированных тулием. Излучение от диодных лазеров поступает на вышеуказанные тонкие кварцевые волокна, на выходе из которых получается излучение с длиной волны 1,94 мкм и с диаметром луча всего лишь 18-25 мкм, что позволяет легко передавать излучение по лазерным волокнам с маленьким диаметром (рисунок 4). Лазер имеет воздушное охлаждение и не требует

периодической замены таких компонентов, как ламп накачки, охлаждающей жидкости, фильтров и других элементов, типичных для Ho:YAG. Минимальный размер сердцевины лазерного кварцевого волокна, используемого для доставки излучения к операционному полю, составляет 50 мкм. В этой работе в процессе применения излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм использовались кварцевые волокна диаметром 200, 400 и 600 мкм (Low OH Silica/Silica Fibers - ZLWF, “Z-light”, (Livani, Latvia)).



Рисунок 3 - Тулиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 1,94 мкм с максимальной средней мощностью 500 Вт (Super Pulse Tm fiber Laser)

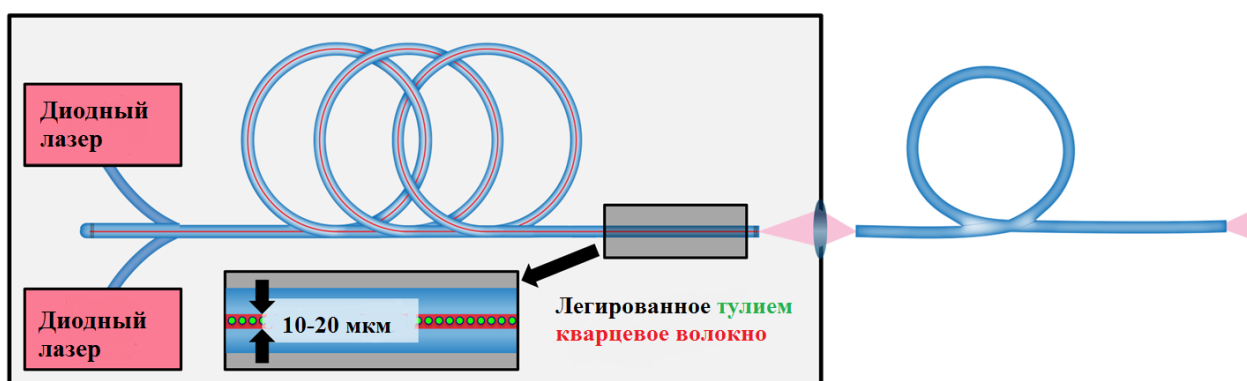


Рисунок 4 - Схематическое изображение тулиевого волоконного лазера. Энергией накачки служат лазерные диоды (красные прямоугольники). Активной средой является кварцевое волокно, химически легированное тулием, длиной 10-30 метров и диаметром 10-20 мкм (красная трубка с зелеными точками).

Однородный луч (розовые линии) позволяет использовать лазерные волокна диаметром от 50 мкм (синяя линия)

Гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм - Lumenis VersaPulse Power Suite P100 (рисунок 5) – позволяет получать излучение с максимальной пиковой мощностью 10000 Вт, а максимальная средняя мощность составляет 100 Вт. Энергия импульса излучения этого лазера варьирует от 0,2 до 3,5 Дж с частотой повторения импульсов до 50 Гц. Длительность импульса излучения находится в диапазоне от 127 до 300 мкс. Гольмиевый лазер состоит из кристалла алюмоиттриевого граната, химически легированный ионами гольмия, лампы накачки и оптических зеркал. Принимая во внимание тот факт, что большая часть энергии в виде тепла, исходящая от лампы накачки, теряется, для охлаждения данного лазера используется парокompрессионная (водная) система.



Рисунок 5 - Гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм - Lumenis VersaPulse Power Suite P100



Гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм - Lumenis Pulse 120H (рисунок 6) – позволяет получать излучение с максимальной пиковой мощностью 10000 Вт, а средняя мощность составляет 120 Вт. Энергия импульса излучения этого лазера варьирует от 0,2 до 6 Дж с частотой повторения импульсов до 80 Гц. Длительность импульса излучения находится в диапазоне от 140 до 1100 мкс. Строение этого лазера аналогично гольмиевому лазеру на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 100 Вт (Lumenis VersaPulse Power Suite P100). При выполнении экспериментов с использованием излучения гольмиевых лазеров с длиной волны 2,1 мкм со средней мощностью 100 Вт и 120 Вт доставка излучения к объекту воздействия осуществлялась через кварцевые волокна диаметром 275 мкм SlimLine 200, (Lumenis, Израиль).



Рисунок 6 - Гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм - Lumenis Pulse 120H

Как и любой другой лазер, Но:YAG состоит из активной среды, системы накачки и оптического резонатора. Схематическое изображение строения Но:YAG представлено на рисунке 7.

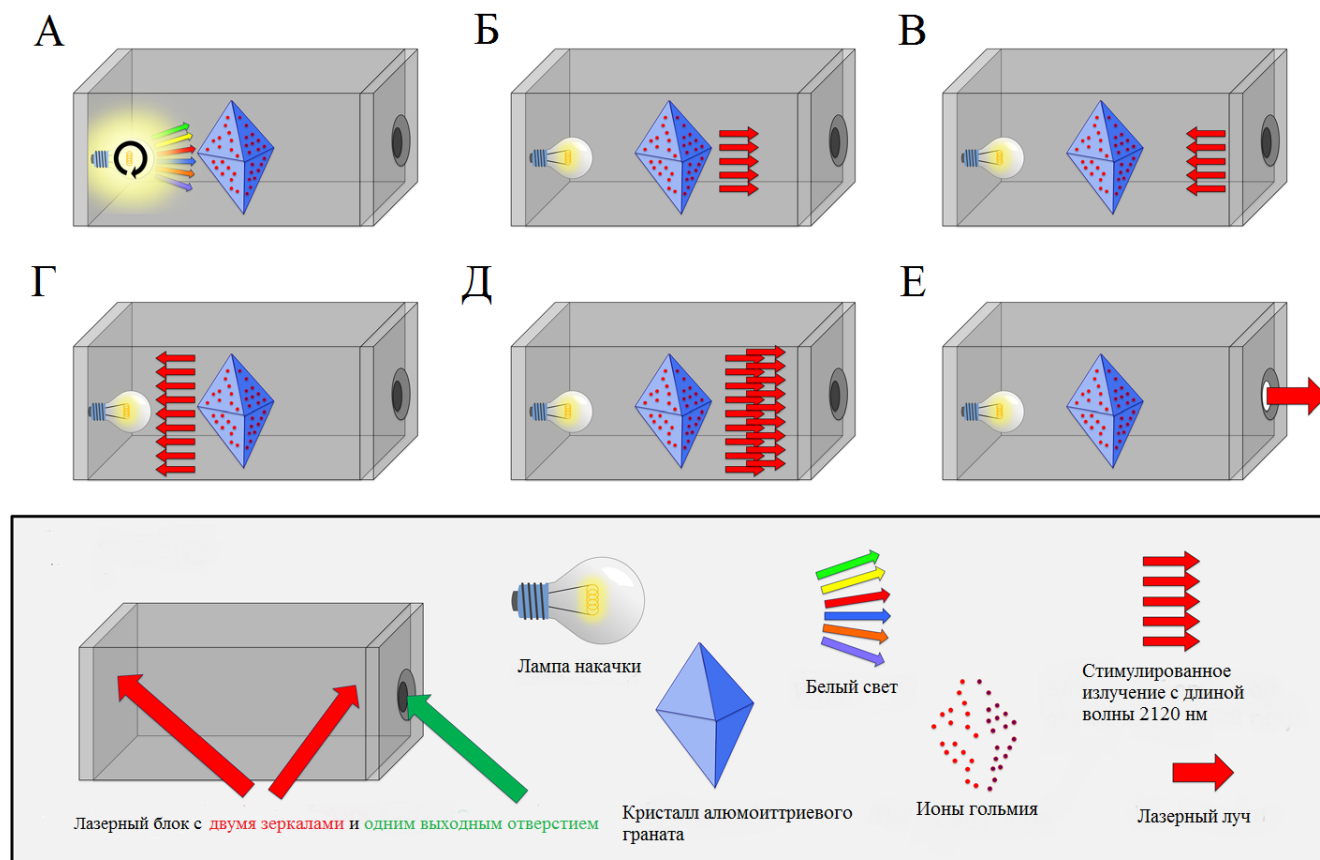


Рисунок 7 - Схематическое изображение блока гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм. **А.** Излучение белого света широкого спектра от лампы накачки (обычно ксенон или криптон). **Б.** Белый свет взаимодействует с ионами гольмия, которые химически связаны с кристаллом алюмоиттриевого граната, и возбуждает электроны гольмия, переводя их в квантовое состояние с более высокой энергией. Это взаимодействие приводит к излучению новых фотонов с длиной волны 2,1 мкм. Дополнительное излучение белого света лампы накачки усиливает возбуждение ионов гольмия. **В.** Излучение отражается между зеркалами. **Г, Д.** Отраженное излучение взаимодействует с возбужденными ионами гольмия и стимулирует излучение множества дополнительных фотонов с длиной волны 2,1 мкм. Это явление называется «усиление света стимулированным излучением» - LASER. **Е.** Излучение в виде лазерного импульса выходит из «блока» путем временного открытия отверстия

Нагрев кристалла алюмоиттриевого граната ограничивает максимальные мощность и частоту лазерного излучения, на которых может работать один «блок» лазерной установки. Для увеличения энергии импульса и частоты Ho:YAG были созданы лазерные генераторы с несколькими «блоками» (рисунок 8).

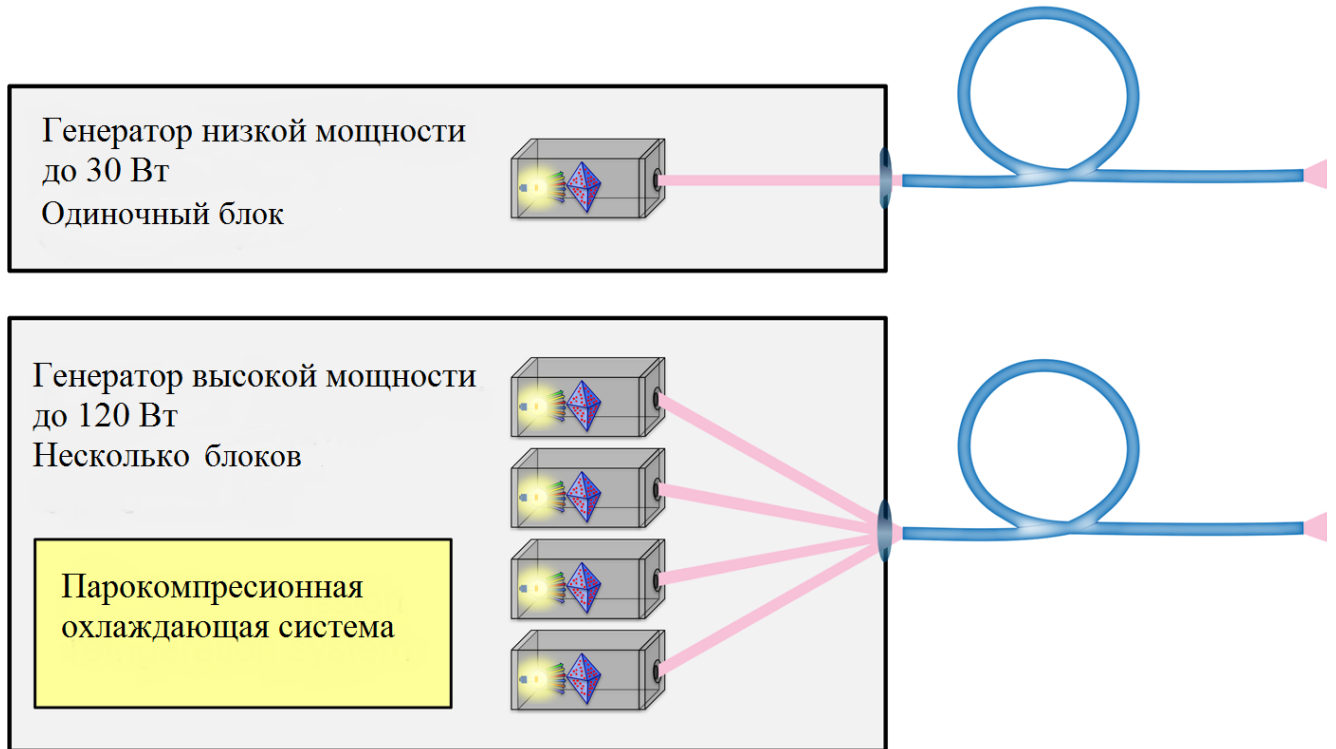


Рисунок 8 - Схематическое изображение гольмиевых лазерных генераторов на алюмоиттриевом гранате. Генераторы низкой мощности состоят из одного «блока» (серый прямоугольник), из которого выходит лазерный луч (розовая линия) и передается по лазерному волокну (синяя линия). Генераторы высокой мощности состоят из нескольких «блоков» (серые прямоугольники), что требует сложной конструкции для соединения лазерных лучей (розовые линии) и выходного разъёма для безопасной передачи импульса по волокну (синяя линия).

Для работы мощных лазерных генераторов необходима парокомпрессионная охлаждающая система (желтый прямоугольник)

Таблица 1 - Технические характеристики лазерных установок, используемых в экспериментах

|  | <b>Lumenis<br/>VersaPulse Power<br/>Suite P100</b> | <b>Lumenis Pulse<br/>120H</b> | <b>TFL (Super Pulse<br/>Tm fiber Laser)</b>  |
|--|--|-------------------------------|--|
| <b>Длина излучения, нм</b>               | 2100   |                               | 1940   |
| <b>Длительность импульса, мкс</b>        | 127 – 300  | 140 – 1100                    | 200 – 12000  |
| <b>Энергия импульса, Дж</b>              | 0,2 – 3,5  | 0,2 – 6,0                     | 0,025 - 6,0  |
| <b>Максимальная пиковая мощность, Вт</b> | 10000  |                               | 500  |
| <b>Максимальная средняя мощность, Вт</b> | 100  | 120                           | 50   |
| <b>Максимальная частота, Гц</b>          | 50   | 80                            | 2000   |
| <b>Волокно</b>                           | 275 мкм (SlimLine 200, Lumenis, Israel)            |                               | 200 мкм, 400 мкм и 600 мкм (Low OH Silica/Silica Fibers - ZLWF, “Z-light”, Livani, Latvia) |

Эффективность литотрипсии в эксперименте №1 определялась путем оценки скорости разрушения камней и кубических гипсовых фантомов с различными параметрами излучения лазеров *ex vivo*. В основную группу вошли результаты дробления камней/гипсовых фантомов с применением излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт, а в контрольную – с применением гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм (120 Вт). При использовании TFL нами были подобраны параметры излучения, соответствующие режимам «фрагментация» и «распыление». Для разрушения различных по составу конкрементов и гипсовых фантомов в режиме «фрагментация» были применены следующие параметры излучения:

- 1) 5 Дж x 10 Гц = 50 Вт (n=33);
- 2) 1,5 Дж x 5 Гц = 8 Вт (n=10);
- 3) 1 Дж x 10 Гц = 10 Вт (n=30);

- 4)  $1 \text{ Дж} \times 8 \text{ Гц} = 8 \text{ Вт}$  ( $n=10$ ).
- 5)  $0,8 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 8 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );
- 6)  $0,8 \text{ Дж} \times 20 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );
- 7)  $0,8 \text{ Дж} \times 50 \text{ Гц} = 40 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );

Для литотрипсии в режиме «распыление»:

- 1)  $0,5 \text{ Дж} \times 16 \text{ Гц} = 8 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );
- 2)  $0,5 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 40 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );
- 3)  $0,2 \text{ Дж} \times 20 \text{ Гц} = 4 \text{ Вт}$  ( $n=30$ );
- 4)  $0,2 \text{ Дж} \times 40 \text{ Гц} = 8 \text{ Вт}$  ( $n=60$ );
- 5)  $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$  ( $n=33$ ).

При использовании излучения Ho:YAG (120 Вт) разрушение камней и гипсовых фантомов проводилось в режимах «фрагментация»

- 1)  $5 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 50 \text{ Вт}$  ( $n=30$ );
- 2)  $1 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 10 \text{ Вт}$  ( $n=30$ );

и «распыление»

- 1)  $0,2 \text{ Дж} \times 20 \text{ Гц} = 4 \text{ Вт}$  ( $n=30$ );
- 2)  $0,2 \text{ Дж} \times 40 \text{ Гц} = 8 \text{ Вт}$  ( $n=60$ );
- 3)  $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$  ( $n=30$ ).

Безопасность литотрипсии оценивалась путем измерения температуры ирригационной жидкости на входе в кювету, внутри кюветы на термопарах №1, №2 и на выходе из кюветы при определенной скорости потока ирригационной жидкости. Регистрация температурных данных производилась в процессе литотрипсии с использованием излучения TFL и Ho:YAG (120 Вт) в режимах «фрагментация» и «распыление».

Степень ретропульсии оценивалась в эксперименте №2 путем измерения смещения гипсовых фантомов при использовании одиночных импульсов излучения TFL в таких режимах, как:

- 1)  $0,1 \text{ Дж} - 1 \text{ Гц} - 0,1 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );
- 2)  $0,15 \text{ Дж} - 1 \text{ Гц} - 0,15 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );
- 3)  $0,2 \text{ Дж} - 1 \text{ Гц} - 0,2 \text{ Вт}$  ( $n=10$ );

- 4) 0,25 Дж – 1 Гц – 0,25 Вт (n=10);
- 5) 0,3 Дж – 1 Гц – 0,3 Вт (n=10);
- 6) 0,5 Дж – 1 Гц – 0,5 Вт (n=10);
- 7) 1 Дж – 1 Гц – 1 Вт (n=10);
- 8) 2 Дж – 1 Гц – 2 Вт (n=10);
- 9) 3 Дж – 1 Гц – 3 Вт (n=40);
- 10) 3,5 Дж – 1 Гц – 3,5 Вт (n=10);
- 11) 4 Дж – 1 Гц – 4 Вт (n=10);
- 12) 5 Дж – 1 Гц – 5 Вт (n=10);
- 13) 6 Дж – 1 Гц – 6 Вт (n=10).

При использовании Но:YAG (120 Вт) параметры одиночных импульсов излучения были таковыми:

- 1) 0,2 Дж – 1 Гц – 0,2 Вт (n=10);
- 2) 0,25 Дж – 1 Гц – 0,25 Вт (n=10);
- 3) 0,3 Дж – 1 Гц – 0,3 Вт (n=10);
- 4) 0,5 Дж – 1 Гц – 0,5 Вт (n=10);
- 5) 1 Дж – 1 Гц – 1 Вт (n=10);
- 6) 2 Дж – 1 Гц – 2 Вт (n=10);
- 7) 3 Дж – 1 Гц – 3 Вт (n=10);
- 8) 3,5 Дж – 1 Гц – 3,5 Вт (n=10).

При использовании Но:YAG (100 Вт) параметры одиночных импульсов излучения были таковыми:

- 1) 0,2 Дж – 1 Гц – 0,2 Вт (n=10);
- 2) 0,25 Дж – 1 Гц – 0,25 Вт (n=10);
- 3) 0,3 Дж – 1 Гц – 0,3 Вт (n=10);
- 4) 0,5 Дж – 1 Гц – 0,5 Вт (n=10);
- 5) 1 Дж – 1 Гц – 1 Вт (n=10);
- 6) 2 Дж – 1 Гц – 2 Вт (n=10);
- 7) 3 Дж – 1 Гц – 3 Вт (n=10);
- 8) 3,5 Дж – 1 Гц – 3,5 Вт (n=10).

Наряду с этим в рамках оценки безопасности литотрипсии в эксперименте №3 были измерены глубина и ширина абляции стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи после того, как на него воздействовали излучением TFL не более чем за 1 час после удаления его из организма карликовой свиньи. А также определена дистанция безопасного расположения конца лазерного волокна от стенки удаленного мочеточника в процессе лазерного воздействия. В процессе применения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт использовали следующие параметры излучения:

- 1) 0,5 Дж – 30 Гц – 15 Вт;
- 2) 0,2 Дж – 80 Гц – 16 Вт.

## **2.2. Характеристика образцов конкрементов**

В экспериментальной части нашей работы использовались конкременты, извлеченные хирургическим путем из почек, мочевого пузыря и гипсовые фантомы. Камни, заблаговременно удаленные из почек и мочевого пузыря хирургическими методами (чрескожная нефролитотрипсия с литоэкстракцией, лапароскопическая пиелолитотомия, цистолитотомия), подвергались химическому анализу. Были подобраны наиболее часто встречающиеся в урологической практике по составу мочевые камни: камни из мочевой кислоты, кальций-оксалат моногидрат и смешанные (кальций-оксалат моногидрат/фосфат). Из камней мочевого пузыря, по химическому составу соответствующих камням из мочевой кислоты, были получены 246 образцов конкрементов (рисунок 9 А,Б).

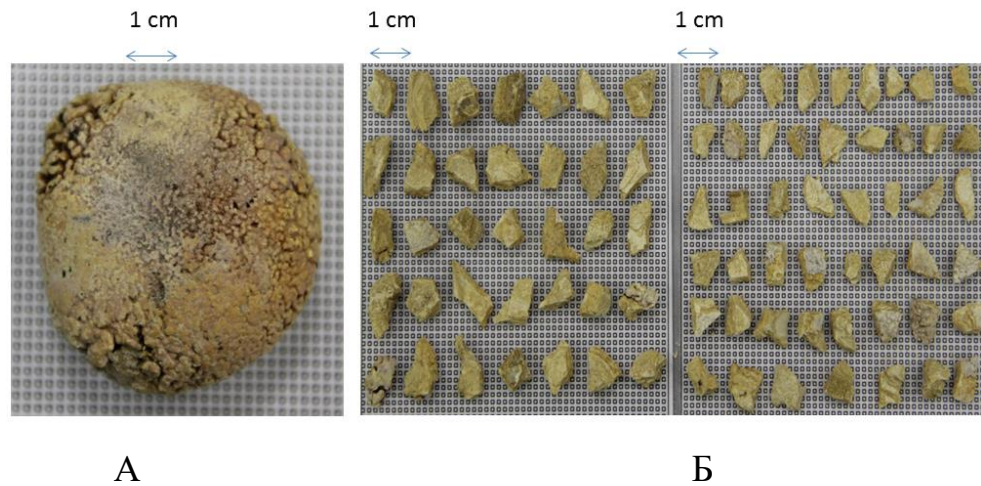


Рисунок 9 - Целый камень мочевого пузыря (А), часть фрагментов камня (Б)

Из камней, удаленных путем лапароскопической пиелолитотомии и чрескожной нефролитотрипсии, по химическому составу соответствующим камням из кальций-оксалат моногидрата (СОМ) (рисунок 10) и смешанным (кальций-оксалат моногидрат (47%)/фосфат (53%)) (рисунок 11) камням, были получены 63 и 60 образцов конкрементов, соответственно.

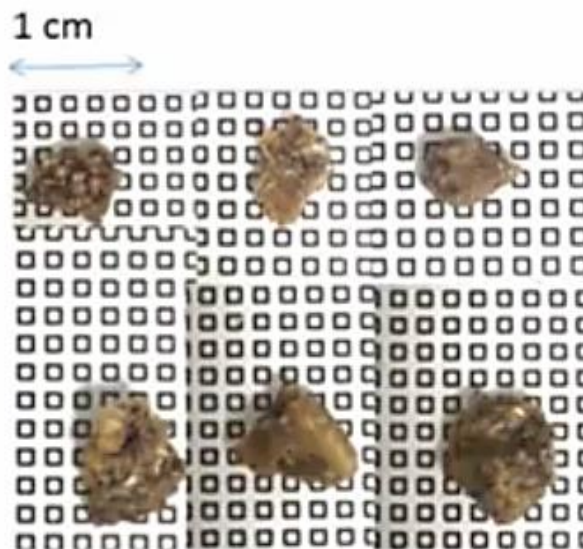


Рисунок 10 - Камни (кальций-оксалат моногидрат (СОМ) – 100%), удаленные из почек хирургическим путем



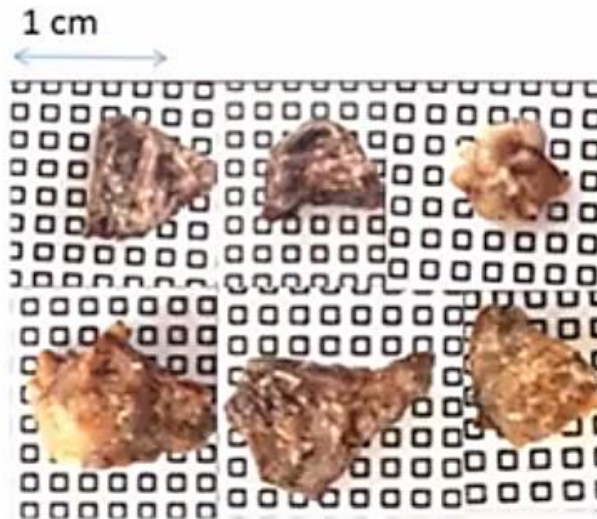


Рисунок 11 - Смешанные камни (кальций-оксалат моногидрат (47%)/фосфат (53%)), удаленные из почек хирургическим путем

Определялись масса (г), объём конкрементов (см<sup>3</sup>) и плотность, как отношение массы к объёму (г/см<sup>3</sup>). Под объёмом камня понималась величина объёма воды, вытесненной из резервуара при погружении камня. Для дробления в каждом из режимов для трёх лазерных аппаратов были использованы камни близкие по составу, плотности и массе. Наряду с образцами конкрементов в серии экспериментов были использованы кубические с длиной граней 5x5x5 мм и сферические с диаметром 6 мм гипсовые фантомы, состоящие из порошка VegoStone (Vego GmbH, Бремен, Германия) и воды в соотношении 5:1, соответственно.

В ходе работы в общей сложности было использовано 454 образца камней и гипсовых фантомов. Из них 63 конкремента, состоящих из кальций-оксалат моногидрата, 246 конкрементов, состоящих из мочевой кислоты, 60 камней, состоящих из кальций-оксалат моногидрата (47%) и фосфата (53%), 60 кубических гипсовых фантомов и 25 сферических. Средняя масса всех камней составила 305,27±192,3 мг. Средние массы камней из мочевой кислоты, из кальций-оксалат моногидрата, смешанных камней, гипсовых фантомов составили 397,6±203,8 мг (от 135 до 1129 мг), 126,1±49,48 мг (от 100 до 291 мг), 111,42±7,22 мг (от 100 до 124 мг), 242,63±15,52 мг (от 200 до 276 мг), соответственно. При использовании идентичных режимов излучения TFL и Ho:YAG (120 Вт и 100 Вт)

различия средних масс камней и гипсовых фантомов были недостоверны ( $p=0,106$ ) (таблица 2).

Таблица 2 - Распределение камней по химическому составу

| Тип камня  | Количество, n | Средняя масса, мг      |
|--|---------------|------------------------|
| Камни из мочевой кислоты   | 246           | 397,6±203,8 (135-1129) |
| Камни из кальций-оксалат моногидрата                                   | 63            | 126,1±49,48 (100-291)  |
| Камни из кальций-оксалат моногидрата (47%) + фосфата (53%) (смешанные) | 60            | 111,42±7,22 (100-124)  |
| Гипсовые фантомы (кубические и сферические)                            | 85            | 242,63±15,52 (200-276) |
| Всего  | 454           | 305,27±192,3           |

Камни и гипсовые фантомы хранились в водной среде при температуре 22<sup>0</sup>С в течение 24 часов до начала серии экспериментов.

### **2.3. Эксперимент №1 по определению скорости литотрипсии и измерению температур ирригационной жидкости при воздействии на камень/гипсовый фантом излучениями TFL и Ho:YAG (120 Вт)**

В эксперименте №1 по оценке скорости дробления камней в режимах «фрагментация» и «распыление» была разработана специальная экспериментальная установка, включающая два типа кварцевых кювет с отверстиями, позволяющими точно определить размеры образующихся фрагментов. Экспериментальная установка состояла из внешней кюветы для сбора образующихся фрагментов размерами 2,5 x 2,5 см и внутренней кюветы размерами 1x1 см с отверстиями разных диаметров. Для дробления камней и гипсовых фантомов в режиме «распыление» были использованы внутренние

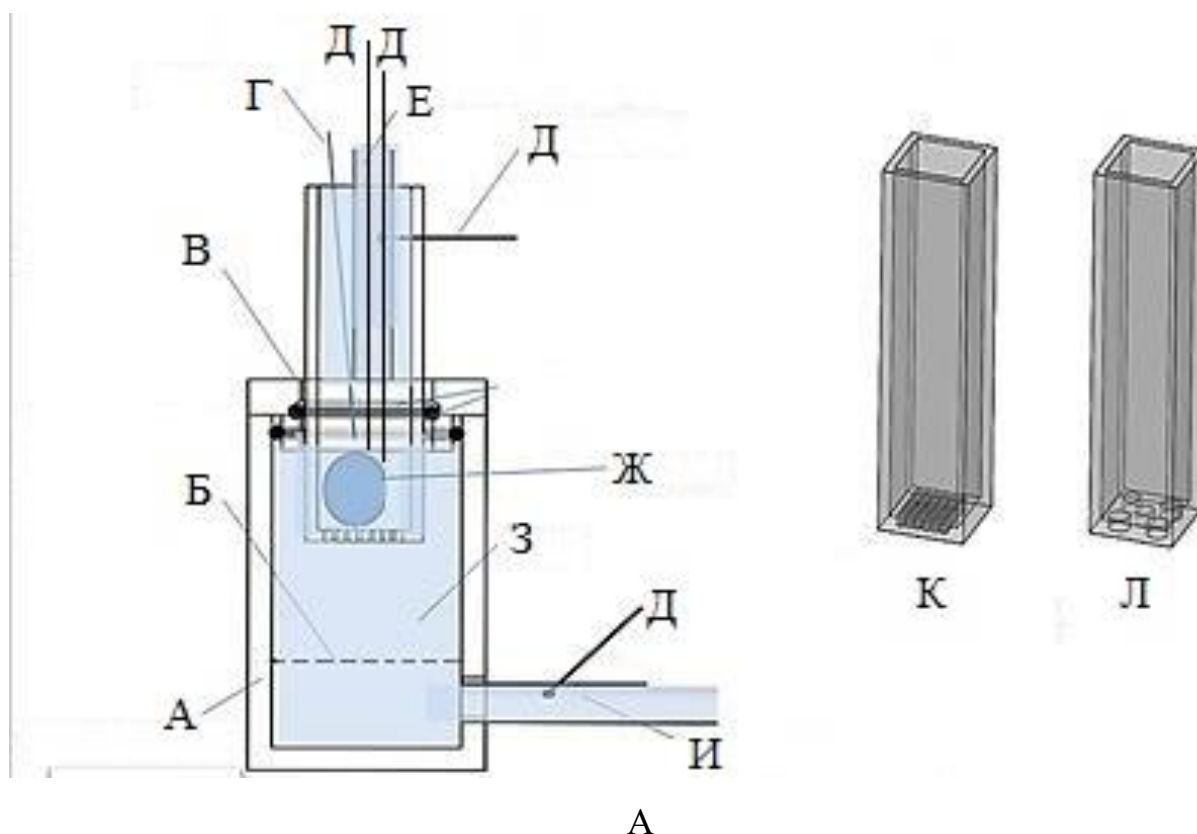
кюветы, дно которых было с многочисленными отверстиями диаметром в 1 мм, а в режиме «фрагментация» - с отверстиями диаметром в 3 мм. К верхней части наружной кюветы была подсоединена резиновая трубка, по которой при помощи насоса «New Era-9000 Peristaltic Pump» (рисунок 12) в момент выполнения дробления камней и гипсовых фантомов в кювету постоянно поступала ирригационная жидкость (раствор NaCl 0,9%) комнатной температуры с определенной скоростью. К нижней части кюветы была подсоединена аналогичная трубка, по которой ирригационная жидкость оттекала. Камни и гипсовые фантомы укладывались во внутреннюю кювету. Сквозь проксимальную часть внутренней кюветы к камню/гипсовому фантому подводился дистальный конец лазерного волокна.

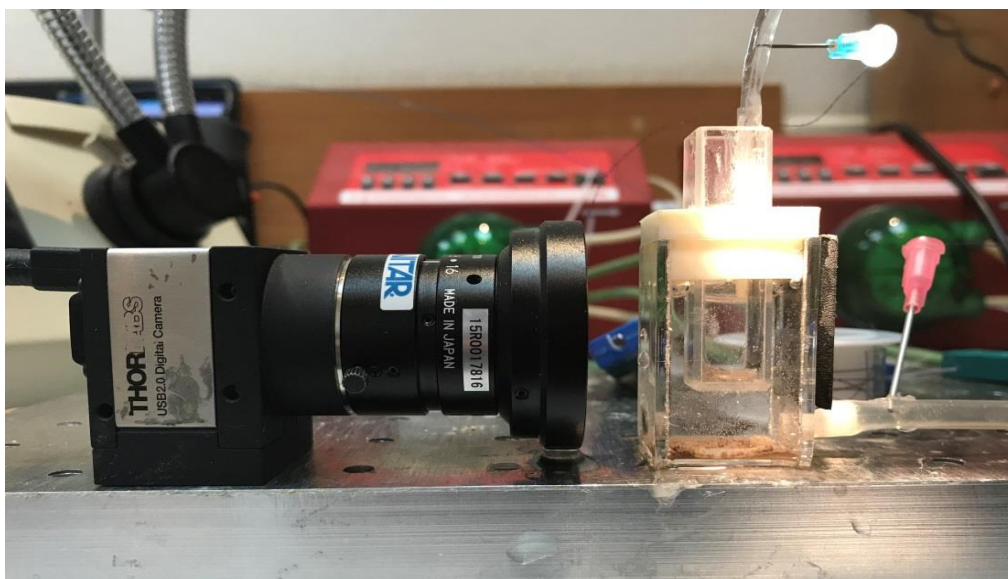


Рисунок 12 - Насосный аппарат «New Era-9000 Peristaltic Pump»

Внутри трубок при входе в наружную кювету и при выходе из наружной кюветы были установлены по одной термопаре, а также две термопары находились во внутренней кювете в непосредственной близости с зоной воздействия лазерного излучения на камень для измерения температуры ирригационной жидкости в процессе литотрипсии. Термопары, расположенные внутри кюветы, были помещены в керамические трубки с целью защиты их от прямого лазерного

воздействия и достоверного измерения температуры. В ходе визуального контроля не было отмечено скачкообразных подъемов температуры. Мы использовали термопары IT-23 компании «Physitemp». Диаметр наконечника датчика составлял 0,3 мм, погрешность измерения – 0,1°C, максимально измеряемая температура – (+150°C), минимальная – (-100°C), длина термопары – 0,9 метров. Термопары подключались к регистратору данных с термопары DI-245 компании «Dataq». Таким образом, в ходе эксперимента с помощью четырех термопар выполнялось измерение температуры входной, выходной жидкости, а также жидкости внутри кюветы в момент дробления камня. Во время выполнения эксперимента все этапы фиксировались на видеокамеру DCC1240C Thorlabs с разрешением 1280x1024 с частотой 25,8 кадров в секунду (рисунок 13 А,Б) для последующего анализа.





## Б

Рисунок 13 - А - Схематическое изображение установки, используемой в эксперименте №1, при выполнении дробления камней/гипсовых фантомов с использованием излучения TFL и Ho:YAG (120 Вт): А – внешняя кювета, Б – сетка для сбора фрагментов от 1 до 3 мм, В – внутренняя кювета с отверстиями 1 или 3 мм, Г – лазерное волокно, Д – термопара, Е – входной поток воды, Ж – камень, З – вода, И – выходной поток воды, К – внутренняя кювета с отверстиями 1 мм, Л – внутренняя кювета с отверстиями 3 мм; Б - Установка, используемая в эксперименте №1, при выполнении дробления камней/гипсовых фантомов с использованием излучения TFL и Ho:YAG (120 Вт)

Как только камень/гипсовый фантом укладывался во внутреннюю кювету и лазерное волокно подводилось к объекту воздействия включался лазерный аппарат, и начиналось дробление камня/гипсового фантома. Дробление камня/гипсового фантома включало 2 фазы. В начальной (контактной) фазе литотрипсия проводилась в непосредственном контакте с образцом камня. Затем, как только степень ретропульсии была настолько высокой, что препятствовала выполнению дробления в контакте с образцом камня, наступала вторая фаза. В этой фазе литотрипсия проводилась в бесконтактном режиме («попкорн») до тех пор, пока все фрагменты не проходили через отверстия внутренней кюветы (рисунок 14). Перед каждым дроблением дистальный конец волокна очищался. Скорость литотрипсии рассчитывалась как отношение начальной массы камня ко времени работы лазера, за которое камень разрушался, и все его фрагменты

проходили сквозь отверстия внутренней кюветы. Время дробления фиксировалось с помощью секундомера.

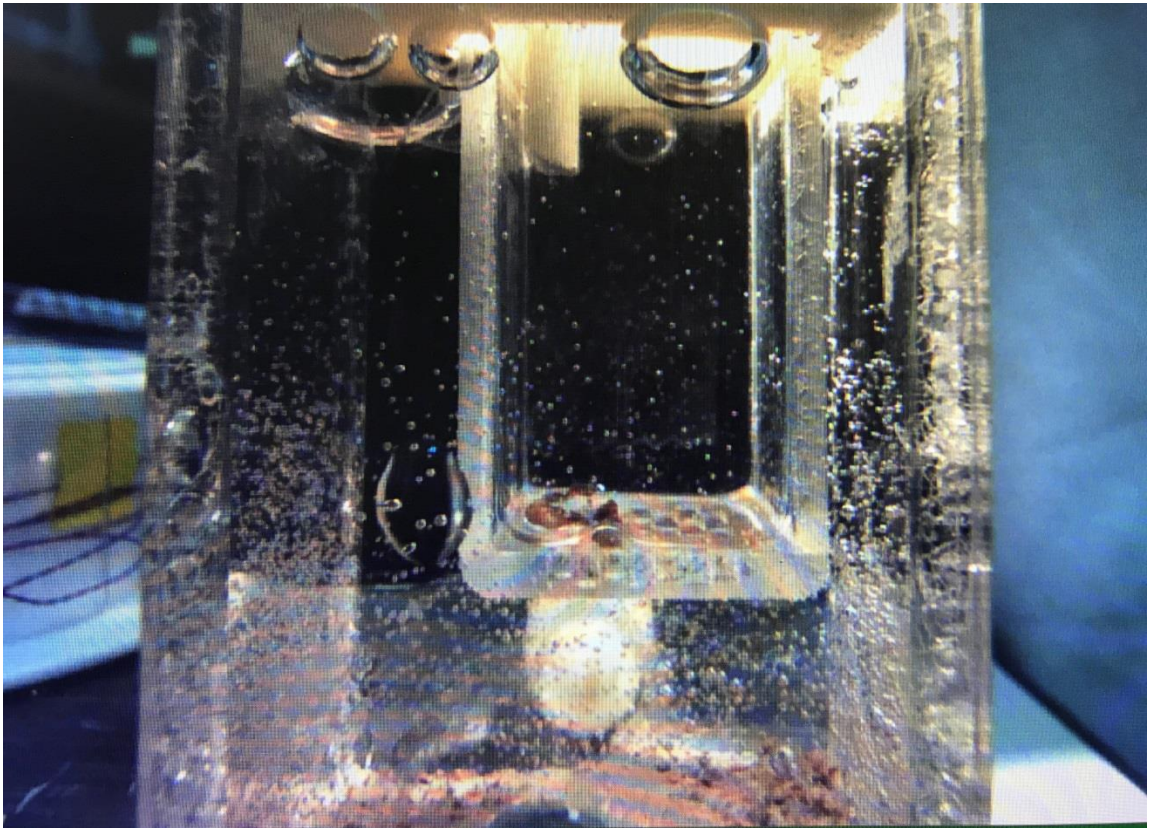
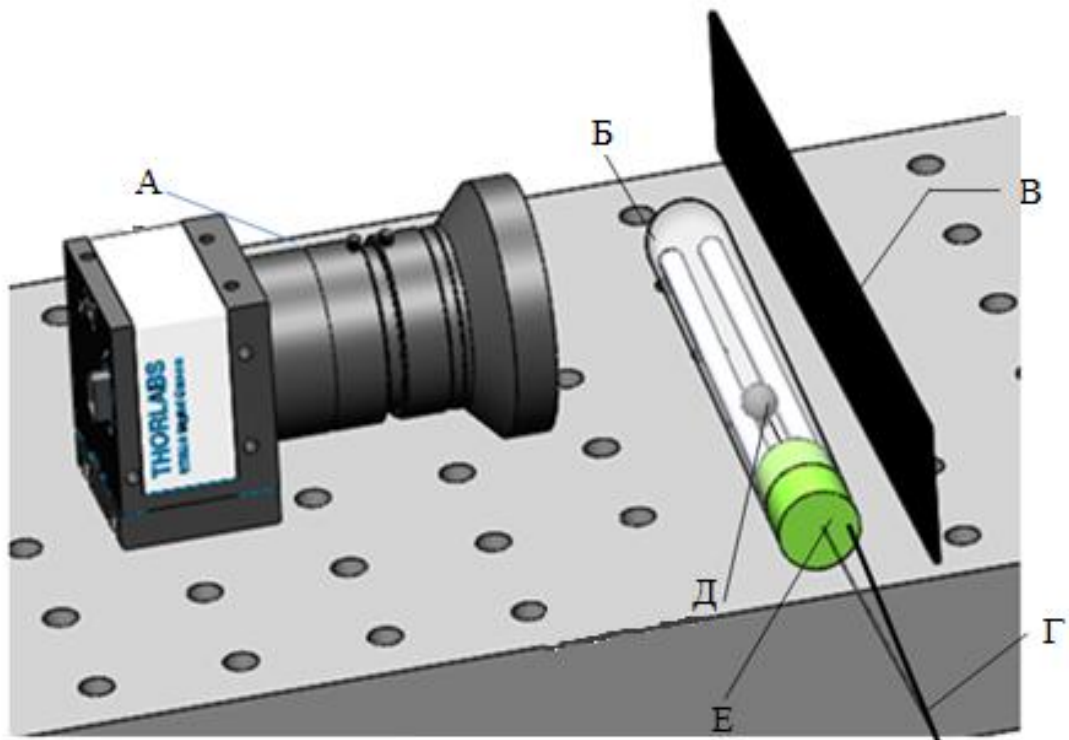


Рисунок 14 - Разрушенный камень в кювете в режиме «распыление»

#### **2.4. Эксперимент №2 по определению степени и порогов ретропульсии гипсовых фантомов при использовании излучений TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт)**

В эксперименте №2 для оценки степени ретропульсии была разработана специальная установка, которая включала в себя платформу, выровненную в двух плоскостях при помощи ватерпаса («уровень»). На платформе была установлена цилиндрическая кювета, внутри которой были расположены 2 параллельные пластиковые трубки, на которые помещался сферический гипсовый фантом диаметром 6 мм. Кювета была заполнена физиологическим раствором NaCl 0,9% комнатной температуры. Параллельно цилиндрической кювете устанавливалась линейка для измерения смещения гипсового фантома. Сквозь резиновую

прокладку проксимального конца цилиндрической кюветы к камню проводился дистальный конец лазерного волокна диаметром 200 мкм, которое было подключено к лазерному аппарату. Затем на сферический гипсовый фантом воздействовали одиночным импульсом, после чего измерялось линейное смещение гипсового фантома. Во время выполнения эксперимента все этапы фиксировались на видеокамеру DCC1240C Thorlabs с разрешением 1280x1024 с частотой 25,8 кадров в секунду (рисунок 15 А,Б).



А



Б

Рисунок 15 - А - Схематическое изображение установки, используемой в эксперименте №2, в ходе которого оценивалась степень и пороги ретропульсии сферических гипсовых фантомов при воздействии на них излучением TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт): А – видеокамера, Б – две параллельные трубки, В – линейка, Г – лазерное волокно, Д – гипсовый фантом, Е – цилиндрическая кювета;

Б - Установка, используемая в эксперименте №2, в ходе которого оценивалась степень и пороги ретропульсии сферических гипсовых фантомов при воздействии на них излучением TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт)

При использовании TFL на гипсовый фантом воздействовали одиночными (1 Гц) импульсами с энергиями 0,1; 0,15; 0,2; 0,25; 0,3; 0,5; 1; 2; 3; 3,5; 4; 5; 6 Дж. В группе сравнения при использовании Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт) на гипсовый фантом воздействовали одиночными импульсами с энергиями 0,2; 0,25; 0,3; 0,5; 1; 2; 3; 3,5 Дж.

### **2.5. Эксперимент №3 по оценке глубины и ширины абляции стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи при использовании излучения TFL**

При выполнении лазерной литотрипсии важны не только успешное и полное разрушение камней любого состава, но и выполнение этой операции с минимальными повреждениями окружающих мягких тканей. В рамках оценки



безопасности использования излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимально пиковой мощностью 500 Вт в литотрипсии наряду с оценкой изменений температуры ирригационной жидкости проводилась оценка глубины и ширины аблации стенки мочеточника карликовой свиньи после воздействия на нее излучением TFL не позднее, чем через 60 минут после удаления мочеточника из организма. Удаленный мочеточник укладывался в кювету с физиологическим раствором NaCl 0,9% комнатной температуры. При помощи металлического фиксатора лазерное волокно подводилось к внутренней стенке мочеточника. Затем включался лазерный аппарат, и воздействие на стенку мочеточника проводилось в течение 10 секунд. На стенку удаленного мочеточника карликовой свиньи воздействовали излучением тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с параметрами 0,5 Дж x 30 Гц = 15 Вт; 0,2 Дж x 80 Гц = 16 Вт. С целью определения минимального безопасного расстояния дистального конца лазерного волокна от мягких тканей при выполнении лазерной литотрипсии с использованием TFL и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт) для каждого из вышеуказанных режимов дистальный конец лазерного волокна устанавливался на расстоянии от 0 до 4 мм от внутренней стенки мочеточника с шагом 0,5 мм.

После 10 секунд воздействия на стенку мочеточника лазерным излучением на расстоянии 0 мм лазер выключался. Затем торец лазерного волокна устанавливался на расстояние 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4 мм от стенки мочеточника в интактном месте с последующим на него воздействием лазерным излучением. Затем фрагмент стенки мочеточника помещался в контейнер с 10 % водным раствором формальдегида (метаналь), стабилизированным метанолом (формалин). Следом фиксированный макропрепарат был подвержен изучению морфологами. Ими проводилась оценка зон аблации с помощью микроскопа МБС-10, предназначенного не только для наблюдения тонких пленочных и прозрачных предметов, но и для препарирования.

Характеристики микроскопа МБС-10:

- Увеличение - 4.6 - 100.8

- Поле зрения, мм - 39.0 - 2.4
- Рабочее расстояние, мм - 95
- Источник света (лампа) - PH8-20-1
- Габариты, мм - 265 x 160 x 478
- Вес, кг – 8

Увеличение микроскопа составляло 4:1. Цена деления шкалы микроскопа составляла 0,025 мм. Таким образом, погрешность измерения составляла половину цены деления шкалы микроскопа, т.е. 0,0125 мм.

## **2.6. Эксперимент №4 по изучению механизма дробления гипсовых фантомов при использовании излучения TFL**

Экспериментальные исследования выполнялись в наполненной физиологическим раствором (0,9% раствор хлорида натрия) комнатной температуры прозрачной кювете. Применялись лазерные волокна с диаметром 600 мкм. Эксперименты по фрагментации проводились на фантомах камней (VegoStone) в виде куба с размером грани 5 мм. При воздействии на фантомы использовались следующие параметры лазерного излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт:  $0,2 \text{ Дж} \times 50 \text{ Гц} = 10 \text{ Вт}$ , длительность импульса = 400 мкс, пиковая мощность = 500 Вт, обеспечивающие режим «распыления» камня.

В кювете на расстоянии ~3 см от торца перпендикулярно оптической оси лазерного волокна устанавливался широкополосный гидрофон 8103 фирмы «Bruel&Kjaer» (Дания) с полосой 0,1 Гц – 180 кГц. Для регистрации высокочастотных акустических сигналов на расстоянии ~1 см от торца крепился игольчатый гидрофон (Precision Acoustics, UK) диаметром 1 мм с шириной полосы 10 кГц – 50 МГц. Запись акустических сигналов с гидрофонов производилась на четырехканальный цифровой запоминающий осциллограф GDS 72304 (GW Instek, Тайвань) с полосой пропускания 300 МГц.

Оптическая регистрация лазероиндуцированных гидродинамических процессов, происходящих вблизи торца волокна в воде, производилась с помощью скоростной камеры Fastcam SA-3 (Photron, Япония) на скорости 4000 кадров в секунду при фронтальной подсветке через кювету.

Фотография фрагмента установки с прозрачной кюветой и схема конфигурации отдельных ее элементов при лазерном воздействии на фантом камня представлена на рисунке 16 а, б. Гипсовый фантом закреплялся на специальном неподвижном держателе. Лазерное воздействие на фантом осуществлялось в контактном режиме, когда торец волокна плотно прижимался к его поверхности.

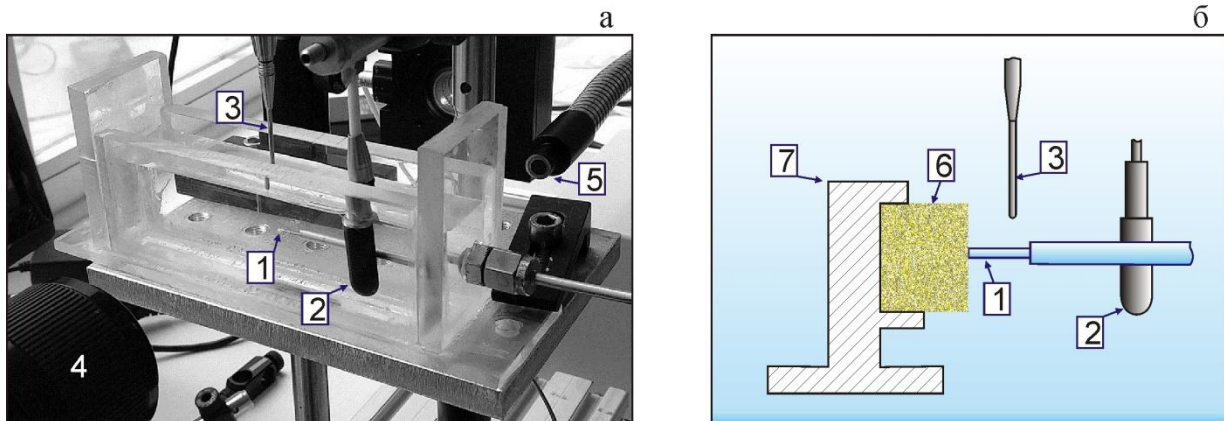


Рисунок 16 - Фрагмент экспериментальной установки для исследования лазероиндуцированных гидродинамических процессов вблизи торца лазерного волокна (а) и схема конфигурации элементов при лазерном воздействии на гипсовый фантом (б). 1 - торец волокна, 2 - широкополосный гидрофон 8103, 3 - игольчатый гидрофон, 4 - объектив скоростной камеры Fastcam SA-3, 5 - фронтальная подсветка, 6 – гипсовый фантом, 7 - держатель

## 2.7. Методы статистической обработки

Статистическая обработка данных, полученных в ходе нашего исследования, проводилась с использованием программ Excel и SPSS. Результаты, полученные в ходе исследования, были обработаны с применением методов описательной статистики.

Вычислялись дескриптивные статистические показатели (среднее значение, стандартная девиация). Для доказательства значимости отличий между ними использовался критерий Стьюдента ( $t$ ). Определение корреляций между исследуемыми признаками проводилось с использованием коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Для сравнения распределения признаков в двух группах строили таблицы сопряженности, для анализа которых применяли критерий хи-квадрат. Если число наблюдений было небольшим (ожидаемое число наблюдений в любой из клеток менее 5), то в этом случае применяли точный критерий Фишера. Для сравнения парных значений, не подчиняющихся нормальному распределению, применяли критерий Уилкоксона. Достоверными были различия при уровне значимости ( $p$ ) менее 0,05.

## **Глава 3. АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТОВ**

### **3.1. Сравнительный анализ результатов эксперимента по определению скорости литотрипсии и изменений температур ирригационной жидкости при воздействии на камень/гипсовый фантом излучениями TFL и Ho:YAG (120 Вт)**

В ходе этого эксперимента было использовано всего 436 образцов камней/гипсовых фантомов. Из них в основной группе с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм было разрушено 256 образцов, а в контрольной группе с использованием гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт - 180.

В основной группе при использовании тулиевого волоконного лазера разрушение камней/гипсовых фантомов проводилось в режиме «фрагментация» и «распыление». В таблице №3 представлены средние значения скорости дробления камней из мочевой кислоты, камней из кальций-оксалат моногидрата, смешанных (кальций-оксалат моногидрат (47%) + фосфат (53%)) камней и VegoStone.

Таблица 3 - Значения скорости литотрипсии (мг/сек) в группе использования TFL (N – количество наблюдений, M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, V – скорость потока ирригационной жидкости (мл/мин))

| Тип камня - режимы<br>(Дж x Гц = Вт)              | N  | M            | $\sigma$ | Me    | Min  | Max   | V   |
|---|----|--------------|----------|-------|------|-------|-----|
| <u>VegoStone - 0,2 x 20 = 4</u>                   | 30 | <u>0,40</u>  | 0,03     | 0,41  | 0,24 | 0,42  | 24  |
| Кальций оксалат<br>моногидрат - 0,2 x 40 = 8      | 30 | 0,70         | 0,12     | 0,71  | 0,51 | 0,89  | 60  |
| Кальций оксалат<br>моногидрат - 0,8 x 50 = 40     | 10 | 3,63         | 0,29     | 3,64  | 3,34 | 3,92  | 24  |
| Смешанные - 0,2 x 40 = 8                          | 30 | 0,89         | 0,05     | 0,88  | 0,78 | 0,98  | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 0,2 x 80 = 16       | 33 | 2,13         | 0,07     | 2,14  | 1,98 | 2,21  | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 0,5 x 16 = 8        | 10 | 0,91         | 0,22     | 0,87  | 0,72 | 1,15  | 40  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 0,5 x 80 = 40       | 10 | 3,90         | 0,70     | 3,86  | 3,22 | 4,62  | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 0,8 x 10 = 8        | 10 | 1,06         | 0,19     | 1,05  | 0,88 | 1,26  | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 0,8 x 20 = 16       | 10 | 1,45         | 0,53     | 1,29  | 1,02 | 2,04  | 40  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 1 x 8 = 8           | 10 | 1,24         | 0,31     | 1,16  | 0,98 | 1,57  | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 1 x 10 = 10         | 30 | 2,70         | 0,23     | 2,69  | 2,16 | 3,08  | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 1,5 x 5 = 8         | 10 | 0,97         | 0,10     | 0,99  | 0,85 | 1,05  | 24  |
| <u>Камни из мочевой<br/>кислоты - 5 x 10 = 50</u> | 33 | <u>10,34</u> | 0,29     | 10,37 | 9,91 | 10,96 | 320 |

Следует отметить, что максимальная скорость литотрипсии была отмечена при использовании режима 5 Дж x 10 Гц = 50 Вт, тогда как минимальная наблюдалась в режиме 0,2 Дж x 20 Гц = 4 Вт (таблица 3). На основании этих данных видно, что скорость литотрипсии увеличивается прямо пропорционально увеличению средней мощности лазерного излучения ( $p=0,031$ ).

Разрушение камней с использованием излучения гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт проводилось в режимах «фрагментация» и «распыление». В таблице №4 представлены значения скорости дробления камней из мочевой кислоты, камней из кальций-оксалат моногидрата, смешанных камней и VegoStone.

Таблица 4 - Значения скорости литотрипсии (мг/сек) в группе использования Но:YAG (120 Вт) (N – количество наблюдений, M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, V – скорость потока ирригационной жидкости (мл/мин))

| Тип камня - режимы<br>(Дж x Гц = Вт)              | N  | M    | $\sigma$ | Me   | Min  | Max  | V   |
|---|----|------|----------|------|------|------|-----|
| <u>VegoStone - 0,2 x 20 = 4</u>                   | 30 | 0,09 | 0,01     | 0,09 | 0,08 | 0,10 | 24  |
| Кальций оксалат<br>моногидрат - 0,2 x 40 = 8      | 30 | 0,17 | 0,02     | 0,17 | 0,14 | 0,20 | 60  |
| Смешанные - 0,2 x 40 = 8                          | 30 | 0,31 | 0,04     | 0,32 | 0,25 | 0,37 | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 0,2 x 80 = 16       | 30 | 0,92 | 0,02     | 0,92 | 0,82 | 0,94 | 24  |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 1 x 10 = 10         | 30 | 2,02 | 0,15     | 2,03 | 1,77 | 2,28 | 24  |
| <u>Камни из мочевой<br/>кислоты - 5 x 10 = 50</u> | 30 | 4,54 | 0,67     | 4,6  | 3,42 | 5,76 | 320 |

Минимальная скорость литотрипсии была отмечена при использовании режима 0,2 Дж x 20 Гц = 4 Вт, а максимальная скорость - 5 Дж x 10 Гц = 50 Вт (таблица 4). Как и в группе литотрипсии с применением TFL, скорость литотрипсии увеличивалась с ростом средней мощности лазерного излучения ( $p < 0,028$ ).

Скорость потока ирригационной жидкости в основной и контрольной группах была сравнимой и достоверно не различалась ( $p = 0,434$ ), что минимизировало влияние данного фактора на результаты сравнительной оценки скорости литотрипсии.

Идентичными режимами лазерного излучения при дроблении камней в основной и контрольной группах являлись

- 1) 0,2 Дж x 20 Гц = 4 Вт (VegoStone);
- 2) 0,2 Дж x 40 Гц = 8 Вт (кальций-оксалат моногидрат);
- 3) 0,2 Дж x 40 Гц = 8 Вт (смешанные камни);
- 4) 0,2 Дж x 80 Гц = 16 Вт (камни из мочевой кислоты);
- 5) 1 Дж x 10 Гц = 10 Вт (камни из мочевой кислоты);
- 6) 5 Дж x 10 Гц = 50 Вт (камни из мочевой кислоты).

При этом тип камня по составу для каждого из режимов в основной и контрольной группах был одним и тем же.

Массы камней/VegoStone, которые были использованы в ходе эксперимента, достоверно не различались в обеих группах при идентичных параметрах лазерного излучения (диаграмма 1).

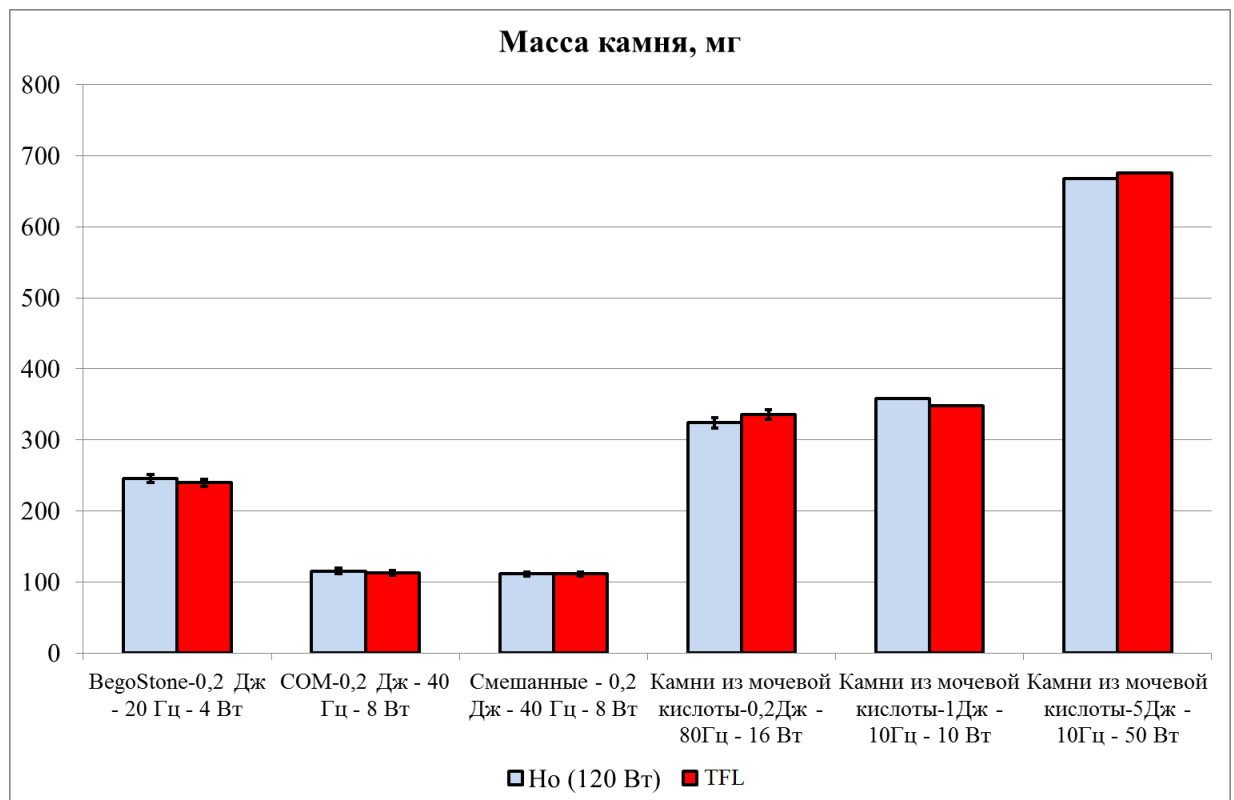


Диаграмма 1 - Значения показателей массы камней/гипсовых фантомов в основной и контрольной группах ( $p > 0,05$ )



Таблица 5 - Значения скорости литотрипсии с использованием Ho:YAG (120 Вт) и TFL при сравнимых показателях излучения

| Тип камня и режим (Дж<br>х Гц = Вт)          | Ho:YAG (120 Вт) |   | TFL |   | p     |
|--|-----------------|---|-----|---|-------|
|  | N               | Средняя<br>скорость<br>литотрипсии,<br>мг/с | N   | Средняя<br>скорость<br>литотрипсии,<br>мг/с |       |
| VegoStone - 0,2 x 20 = 4                     | 30              | 0,09±0,01                                   | 30  | 0,4±0,03                                    | <0,05 |
| Кальций оксалат<br>моногидрат - 0,2 x 40 = 8 | 30              | 0,17±0,02                                   | 30  | 0,7±0,12                                    | <0,05 |
| Смешанные - 0,2 x 40 = 8                     | 30              | 0,31±0,04                                   | 30  | 0,89±0,05                                   | <0,05 |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 0,2 x 80 = 16  | 30              | 0,92±0,02                                   | 33  | 2,13±0,07                                   | <0,05 |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 1 x 10 = 10    | 30              | 2,02±0,15                                   | 30  | 2,7±0,23                                    | <0,05 |
| Камни из мочевой<br>кислоты - 5 x 10 = 50    | 30              | 4,54±0,67                                   | 33  | 10,34±0,29                                  | <0,05 |

При разрушении камней из мочевой кислоты в режимах 5 Дж x 10 Гц = 50 Вт, 1 Дж x 10 Гц = 10 Вт и 0,2 Дж x 80 Гц = 16 Вт скорость тулиевой волоконной литотрипсии выше в 2,3; 1,3; и 2,3 раза, чем при гольмиевой, соответственно. Скорость разрушения гипсовых фантомов в режиме 0,2 Дж x 20 Гц = 4 Вт в 4,4 раза выше при использовании излучения TFL в сравнении с Ho:YAG (120 Вт). Дробление в режиме 0,2 Дж x 40 Гц = 8 Вт смешанных камней и камней из кальций-оксалат моногидрата излучением TFL происходит быстрее в 2,9 и 4,1 раза, соответственно (таблица 5 и диаграмма 2).

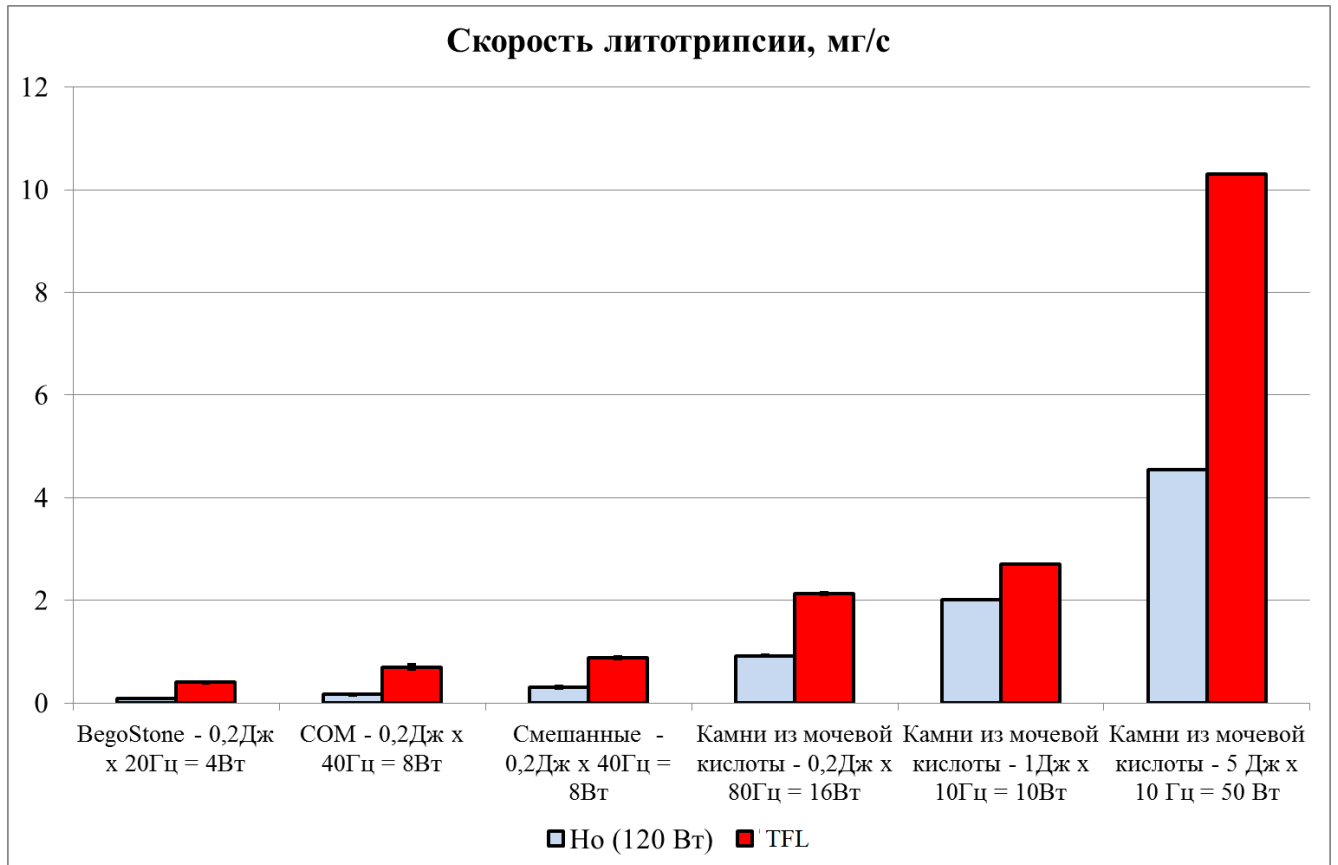


Диаграмма 2 - Средние показатели скорости литотрипсии в группах использования Ho:YAG (120 Вт) и TFL ( $p < 0,05$ )

Средняя температура входного потока ирригационной жидкости составляла  $24,8 \pm 2,47^\circ\text{C}$ . Статистически достоверной разницы между данными показателями относительно типа лазера и режима излучения не было (диаграмма 3) ( $p = 0,374$ ).

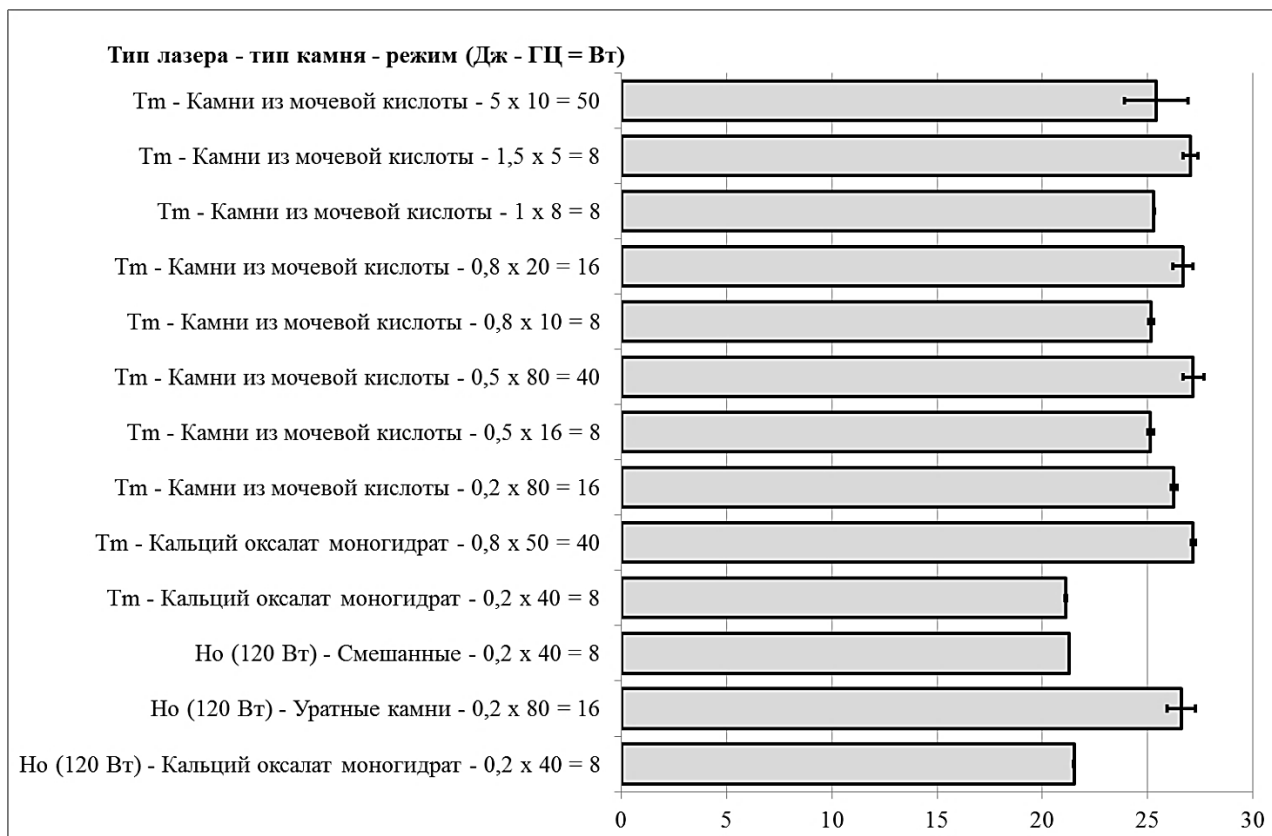


Диаграмма 3 - Средняя температура входного потока ирригационной жидкости для каждого из исследуемых режимов излучения

Как было отмечено выше, термопара, расположенная внутри трубки на выходе из наружной кюветы, регистрировала температуру ирригационной жидкости в процессе литотрипсии. При работе TFL в режимах  $0,8 \text{ Дж} \times 50 \text{ Гц} = 40 \text{ Вт}$  и  $0,5 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 40 \text{ Вт}$  зарегистрированы максимальные значения среднего роста температуры, которые составили  $14,6^\circ\text{C}$ . Минимальные средние значения были зарегистрированы при работе TFL в режиме  $0,2 \text{ Дж} \times 40 \text{ Гц} = 8 \text{ Вт}$  (таблица 6).

Таблица 6 - Значения среднего роста температуры ирригационной жидкости ( $^{\circ}\text{C}$ ) (N – количество наблюдений, M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, V – скорость потока ирригационной жидкости (мл/мин))

| Тип лазера – тип камня – режим<br>(Дж x Гц = Вт)             | N  | M            | $\sigma$ | Me    | Min   | Max   | V   |
|--|----|--------------|----------|-------|-------|-------|-----|
| Но: YAG (120 Вт) - Кальций оксалат моногидрат - 0,2 x 40 = 8 | 30 | 1,95         | 0,10     | 1,97  | 1,77  | 2,16  | 60  |
| Но: YAG (120 Вт) - Камни из мочевой кислоты- 0,2 x 80 = 16   | 30 | 9,82         | 0,29     | 9,85  | 9,20  | 10,50 | 24  |
| Но: YAG (120 Вт) - Смешанные - 0,2 x 40 = 8                  | 30 | 5,30         | 0,43     | 5,32  | 4,60  | 6,00  | 24  |
| TFL - Смешанные - 0,2 x 40 = 8                               | 30 | 5,30         | 0,29     | 5,26  | 4,90  | 6,00  | 24  |
| <u>TFL - Кальций оксалат моногидрат - 0,2 x 40 = 8</u>       | 30 | <u>1,94</u>  | 0,13     | 1,94  | 1,69  | 2,17  | 60  |
| <u>TFL - Кальций оксалат моногидрат - 0,8 x 50 = 40</u>      | 10 | <u>14,62</u> | 0,04     | 14,62 | 14,58 | 14,65 | 24  |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16               | 33 | 9,77         | 0,40     | 9,70  | 8,98  | 10,70 | 24  |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 16 = 8                | 10 | 4,94         | 0,01     | 4,94  | 4,93  | 4,95  | 40  |
| <u>TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 80 = 40</u>        | 10 | <u>14,63</u> | 0,17     | 14,56 | 14,51 | 14,82 | 24  |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 10 = 8                | 10 | 4,99         | 0,01     | 4,98  | 4,98  | 5,00  | 24  |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 20 = 16               | 10 | 9,63         | 0,03     | 9,62  | 9,61  | 9,66  | 40  |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 1 x 8 = 8                   | 10 | 4,98         | 0,02     | 4,99  | 4,96  | 5,00  | 24  |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 1,5 x 5 = 8                 | 10 | 4,87         | 0,06     | 4,90  | 4,80  | 4,91  | 24  |
| <u>TFL - Камни из мочевой кислоты - 5 x 10 = 50</u>          | 10 | <u>2,07</u>  | 0,59     | 2,30  | 1,40  | 2,50  | 320 |

Исходя из полученных данных, мы видим, что рост температуры ирригационной жидкости прямо пропорционально зависит от роста средней мощности излучения лазера ( $p < 0,05$ ). Однако, немаловажным фактором, влияющим на рост температуры ирригационной жидкости, является скорость её потока. Казалось бы, что при излучении в режиме 5 Дж x 10 Гц = 50 Вт рост температуры должен быть

максимальным, однако из-за высокой скорости потока ирригационной жидкости, равной 320 мл/мин, температура в среднем увеличилась на 2,07°C. Тогда как при излучении тулиевого волоконного лазера в режимах, в которых регистрировались максимальные значения роста температуры, скорость потока ирригационной жидкости составляла 24 мл/мин.

При аналогичных режимах излучения TFL и Ho:YAG(120 Вт) со скоростью потока ирригационной жидкости 24 мл/мин достоверно значимых различий между значениями роста температуры жидкости не было (таблица 7, диаграмма 4).

Таблица 7 - Сравнительные значения роста температур ирригационной жидкости при аналогичных показателях излучения Ho:YAG (120 Вт) и TFL лазеров и типов камней (N – количество наблюдений, M – среднее значение (°C))

| Тип камня и режим (Дж x Гц = Вт)          | Ho:YAG (120 Вт) |      | TFL |      | p     |
|---|-----------------|------|-----|------|-------|
|   | N               | M    | N   | M    |       |
| Кальций оксалат моногидрат - 0,2 x 40 = 8 | 30              | 1,95 | 30  | 1,94 | 0,689 |
| Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16  | 30              | 9,82 | 33  | 9,77 | 0,564 |
| Смешанные - 0,2 x 40 = 8                  | 30              | 5,31 | 30  | 5,34 | 0,647 |

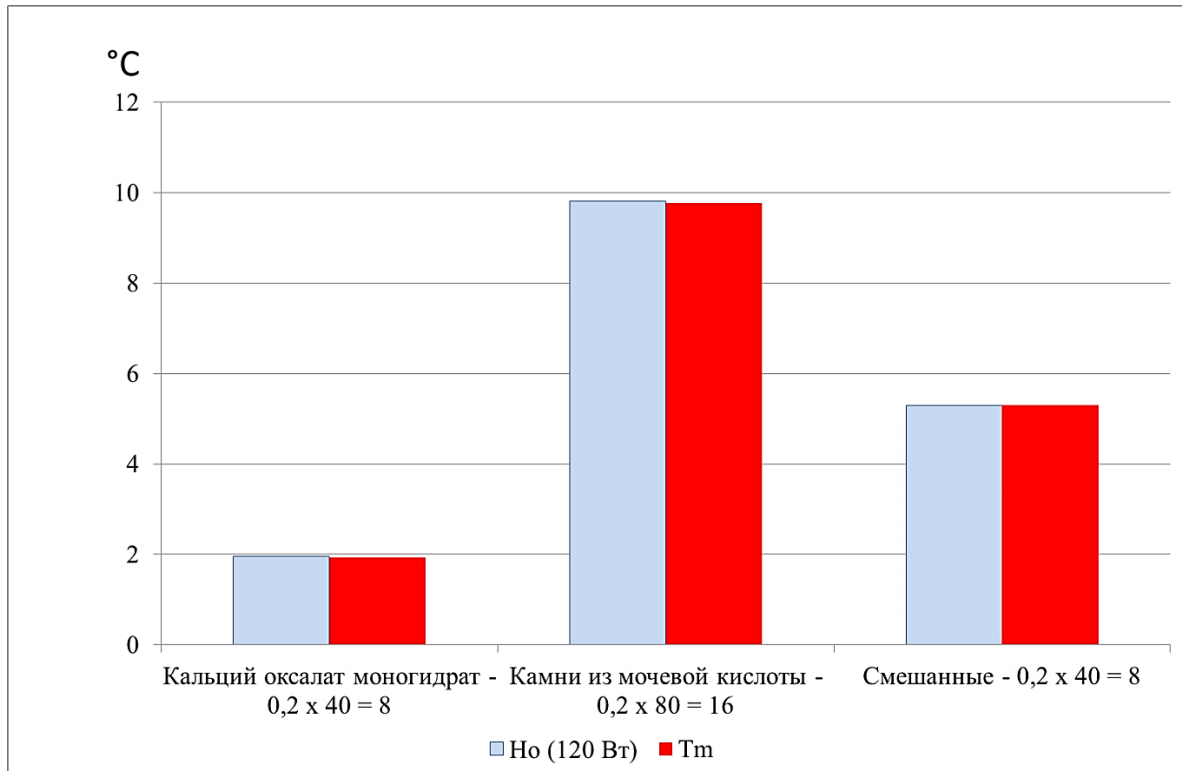


Диаграмма 4 - Сравнительные показатели роста температуры ирригационной жидкости в процессе литотрипсии при работе Ho:YAG (120 Вт) и TFL ( $p > 0,05$ ) с идентичными режимами излучения

Во внутренней кювете в непосредственной близости с местом воздействия лазерного излучения на камень были установлены термopара №1 и термopара №2. На термopаре №1 максимальное и минимальное значения температуры в среднем были зарегистрированы при использовании тулиевого волоконного лазера в режимах  $0,8 \text{ Дж} \times 50 \text{ Гц} = 40 \text{ Вт}$  и  $0,5 \text{ Дж} \times 16 \text{ Гц} = 8 \text{ Вт}$ , соответственно, и составили они  $50^\circ\text{C}$  и  $31,2^\circ\text{C}$  при скорости потока жидкости 24 мл/мин и 40 мл/мин, соответственно. По данным эксперимента также отмечено, что с увеличением средней мощности излучения повышается температура жидкости в месте воздействия на камень (диаграмма 5). В таблице 8 представлены значения температуры на термopаре №1 при различных режимах излучения Ho:YAG (120 Вт) и TFL.

Таблица 8 - Значения средней температуры ирригационной жидкости на термопаре №1 при литотрипсии с использованием Ho:YAG (120 Вт) и TFL (N – количество наблюдений, M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, V – скорость потока ирригационной жидкости (мл/мин)) (p=0,015)

| Тип лазера – тип камня – режим<br>(Дж x Гц = Вт)           | N  | M           | $\sigma$ | Me    | Min  | Max  | V  |
|--|----|-------------|----------|-------|------|------|----|
| Ho:YAG (120 Вт) - Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16 | 30 | 42,9        | 0,0      | 42,9  | 42,9 | 42,9 | 24 |
| Ho:YAG (120 Вт) - Смешанные - 0,2 x 40 = 8                 | 30 | 34,1        | 1,0      | 34,1  | 32,3 | 35,6 | 24 |
| TFL - Смешанные - 0,2 x 40 = 8                             | 30 | 34,4        | 1,9      | 34,2  | 31,0 | 37,4 | 24 |
| <u>TFL - Кальций оксалат моногидрат - 0,8 x 50 = 40</u>    | 10 | <u>50,0</u> | 0,0      | 50,0  | 50,0 | 50,0 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16             | 33 | 41,8        | 1,4      | 42,3  | 37,3 | 42,3 | 24 |
| <u>TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 16 = 8</u>       | 10 | <u>31,2</u> | 1,7      | 30,31 | 30,3 | 33,2 | 40 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 80 = 40             | 10 | 41,7        | 5,9      | 39,9  | 36,9 | 48,3 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 10 = 8              | 10 | 35,3        | 2,4      | 34,1  | 33,8 | 38,2 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 20 = 16             | 10 | 40,9        | 4,9      | 42,4  | 35,4 | 45,0 | 40 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 1 x 8 = 8                 | 10 | 39,4        | 2,7      | 40,7  | 36,3 | 41,3 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 1,5 x 5 = 8               | 10 | 32,2        | 0,5      | 32,0  | 31,9 | 32,7 | 24 |

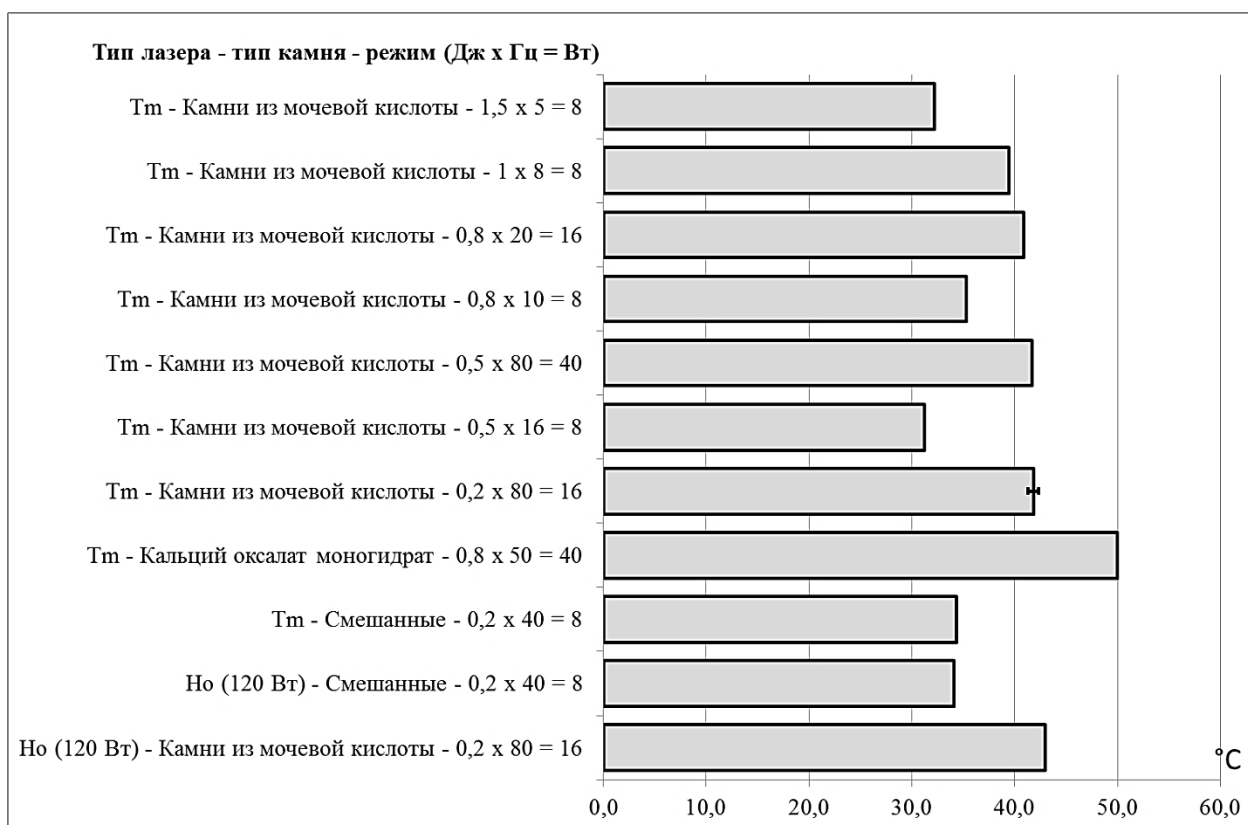


Диаграмма 5 - Значения температур на термодаре №1 при использовании различных режимов излучения Ho:YAG (120 Вт) и TFL ( $p=0,015$ )

Принимая во внимание результаты регистрации данных с термодары №1 при литотрипсии в режиме  $0,8 \text{ Дж} \times 50 \text{ Гц} = 40 \text{ Вт}$ , а именно повышение температуры ирригационной жидкости до  $50^\circ\text{C}$ , что может явиться причиной критического повреждения окружающих мягких тканей в ограниченном пространстве из-за денатурации белков, фиксация температурных данных в режиме с большей средней мощностью ( $5 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 50 \text{ Вт}$ ) не проводилось.

С целью оценки безопасности литотрипсии мы провели сравнительный анализ температурных данных с термодары №1 при литотрипсии с использованием Ho:YAG (120 Вт) и TFL с аналогичными режимами излучения. Достоверно значимых различий температурных данных между двумя группами не получено (таблица 9, диаграмма б).



Таблица 9 - Сравнительные значения температур ирригационной жидкости, зафиксированные на термопаре №1 при аналогичных показателях излучения Ho:YAG (120 Вт), TFL и типов камней (N – количество наблюдений, M – среднее значение (°C))

| Тип камня и режим (Дж x Гц = Вт)         | Ho:YAG (120 Вт) |      | TFL |      | p      |
|--|-----------------|------|-----|------|--------|
|  | N               | M    | N   | M    |        |
| Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16 | 30              | 42,9 | 33  | 42,1 | <0,001 |
| Смешанные - 0,2 x 40 = 8                 | 30              | 34,1 | 30  | 34,4 | <0,001 |

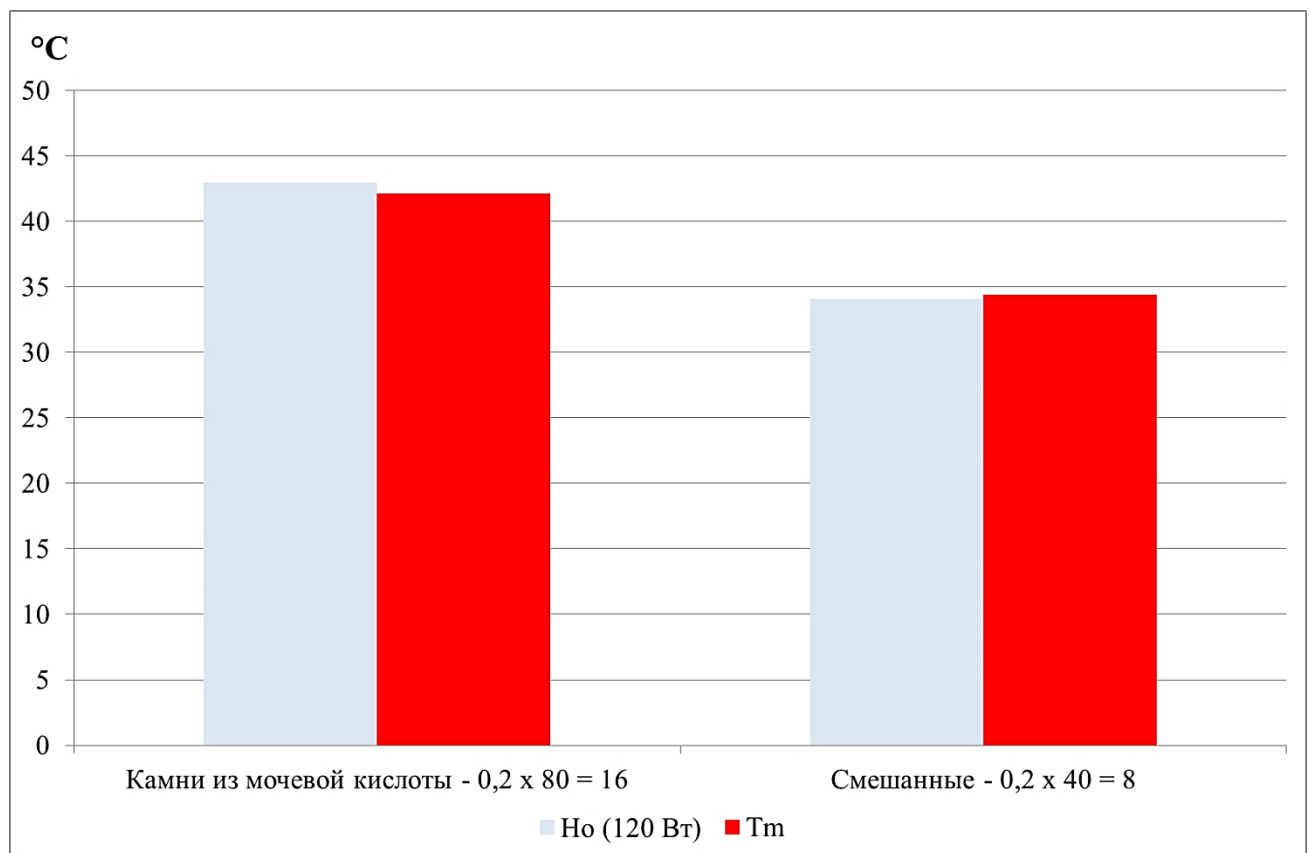


Диаграмма 6 - Сравнительные температурные данные с термопары №1 при литотрипсии с использованием Ho:YAG (120 Вт) и TFL

На термопаре №2 максимальное и минимальное значения температуры в среднем были зарегистрированы при использовании данные с параметрами излучения 0,8 Дж x 50 Гц = 40 Вт и 0,2 Дж x 40 Гц = 8 Вт со скоростью потока жидкости 24 мл/мин, соответственно, и составили они 48,4°C и 29,5°C. В таблице

10 представлены значения температуры на термопаре №2 при различных параметрах излучения Но:YAG (120 Вт) и TFL.

Таблица 10 - Значения средней температуры ирригационной жидкости на термопаре №2 при литотрипсии с использованием Но:YAG (120 Вт) и TFL (N – количество наблюдений, M – среднее значение,  $\sigma$  – стандартное отклонение, Me – медиана, Min – минимальное значение, Max – максимальное значение, V – скорость потока ирригационной жидкости (мл/мин))(p=0,046)

| Тип лазера – тип камня – режим<br>(Дж x Гц = Вт)           | N  | M           | $\sigma$ | Me   | Min  | Max  | V  |
|--|----|-------------|----------|------|------|------|----|
| Но:YAG (120 Вт) - Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16 | 30 | 42,0        | 0,0      | 42,0 | 42,0 | 42,0 | 24 |
| Но:YAG (120 Вт) - Смешанные - 0,2 x 40 = 8                 | 30 | 29,9        | 2,2      | 29,6 | 26,5 | 33,5 | 24 |
| TFL - Смешанные - 0,2 x 40 = 8                             | 30 | <u>29,5</u> | 0,3      | 27,5 | 27,0 | 32,2 | 24 |
| TFL - Кальций оксалат моногидрат - 0,8 x 50 = 40           | 10 | <u>48,4</u> | 2,7      | 50,0 | 48,4 | 50,0 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,2 - 80 - 16             | 33 | 41,6        | 7,8      | 44,0 | 17,4 | 44,0 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 16 = 8              | 10 | 38,4        | 0,6      | 38,4 | 37,7 | 38,9 | 40 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,5 x 80 = 40             | 10 | 47,2        | 3,1      | 48,7 | 43,6 | 49,2 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 10 = 8              | 10 | 39,3        | 1,1      | 39,5 | 38,0 | 40,3 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 0,8 x 20 = 16             | 10 | 46,3        | 2,5      | 45,8 | 44,2 | 49,1 | 40 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 1 x 8 = 8                 | 10 | 37,8        | 2,4      | 38,3 | 35,2 | 39,9 | 24 |
| TFL - Камни из мочевой кислоты - 1,5 x 5 = 8               | 10 | 38,3        | 0,5      | 38,5 | 37,6 | 38,7 | 24 |

В ходе сравнительного анализа показателей температуры на термопаре №2 во внутренней кювете в ходе разрушения камней из мочевой кислоты и смешанных камней с использованием Но:YAG (120 Вт) и TFL с аналогичными параметрами излучения (0,2 Дж x 80 Гц = 16 Вт, 0,2 Дж x 40 Гц = 8 Вт) было отмечено, что рост температуры в обеих группах практически не отличался (таблица 11).

Таблица 11 - Сравнительные значения температур ирригационной жидкости, зафиксированные на термопаре №2 при аналогичных показателях излучения Но:YAG (120 Вт) и TFL (N – количество наблюдений, M – среднее значение (°C))

| Тип камня и режим (Дж x Гц = Вт)         | Но:YAG (120 Вт) |       | TFL |       | p      |
|--|-----------------|-------|-----|-------|--------|
|  | N               | M     | N   | M     |        |
| Камни из мочевой кислоты - 0,2 x 80 = 16 | 30              | 41,99 | 33  | 41,6  | <0,001 |
| Смешанные - 0,2 x 40 = 8                 | 30              | 29,9  | 33  | 29,54 | <0,001 |

В каждом из сравниваемых режимов излучения скорость дробления камней из кальций-оксалат моногидрата, мочевой кислоты, кальций-оксалат моногидрата (47%) + фосфата (53%) и гипсовых фантомов была достоверно выше при использовании тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт нежели при использовании гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм с максимальной средней мощностью 120 Вт.

Повышение температуры ирригационной жидкости внутри кюветы и на выходе из кюветы было одинаковым в процессе литотрипсии с использованием TFL и Но:YAG (120 Вт) при аналогичных параметрах излучения и скорости потока ирригационной жидкости.

Таким образом, тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт позволяет с высокой эффективностью и безопасностью разрушать камни различного химического состава в эксперименте.

### **3.2. Сравнительный анализ результатов эксперимента по определению степени и порогов ретропульсии сферических гипсовых фантомов при использовании излучений TFL и Но:YAG (100 Вт и 120 Вт)**

С целью оценки изменений степени ретропульсии в зависимости от энергии одиночного импульса мы измерили линейное смещение гипсовых фантомов при

воздействии на них излучением с энергиями импульсов от 0,1 Дж до 6 Дж в возрастающем порядке при использовании TFL и от 0,2 Дж до 3,5 Дж при использовании Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт). В группах TFL, Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт) в каждом режиме излучения эксперимент повторялся 10 раз. Значение энергии импульса излучения, достаточное для того, чтобы сместить гипсовый фантом, определялось как порог ретропульсии. Показатели линейного смещения VegoStone представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Сравнительные показатели линейного смещения VegoStone при воздействии на них одиночными импульсами TFL с энергиями от 0,1 до 6 Дж и Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт) с энергиями от 0,2 до 3,5 Дж ( $p=0,04$ )

| Энергия импульса, Дж | Среднее смещение, мм |                 |                 |
|----------------------|----------------------|-----------------|-----------------|
|                      | TFL                  | Ho:YAG (100 Вт) | Ho:YAG (120 Вт) |
| 0,1                  | 0                    | -               | -               |
| 0,15                 | 0                    | -               | -               |
| 0,2                  | 0                    | 0,3             | 0               |
| 0,25                 | 0                    | 0,4             | 0               |
| 0,3                  | 0                    | 0,5             | 0               |
| 0,5                  | 0                    | 1               | 0,3             |
| 1                    | 0,5                  | 2,0             | 1,0             |
| 2                    | 1,5                  | 4,0             | 3,0             |
| 3                    | 2,3                  | 10,3            | 5,0             |
| 3,5                  | 3,3                  | 22,3            | 15,5            |
| 4                    | 5,3                  | -               | -               |
| 5                    | 11,7                 | -               | -               |
| 6                    | 12,7                 | -               | -               |

Степень ретропульсии гипсовых фантомов при использовании TFL в несколько раз ниже в сравнении с Ho:YAG (100 Вт и 120 Вт) при одинаковых энергиях импульса. Наряду с этим линейное смещение камня при воздействии излучением Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт) начинались при энергии

импульса 0,2 Дж и 0,5 Дж, соответственно. Тогда как при воздействии излучением TFL это значение составляло 1 Дж. Таким образом, порог ретропульсии для TFL в 5 и 2 раза выше, нежели для Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт), соответственно. Также в результате проведенного эксперимента по оценке степени ретропульсии отмечено, что степень ретропульсии увеличивается прямо пропорционально росту энергии импульса (график 4) ( $p=0,027$ ).

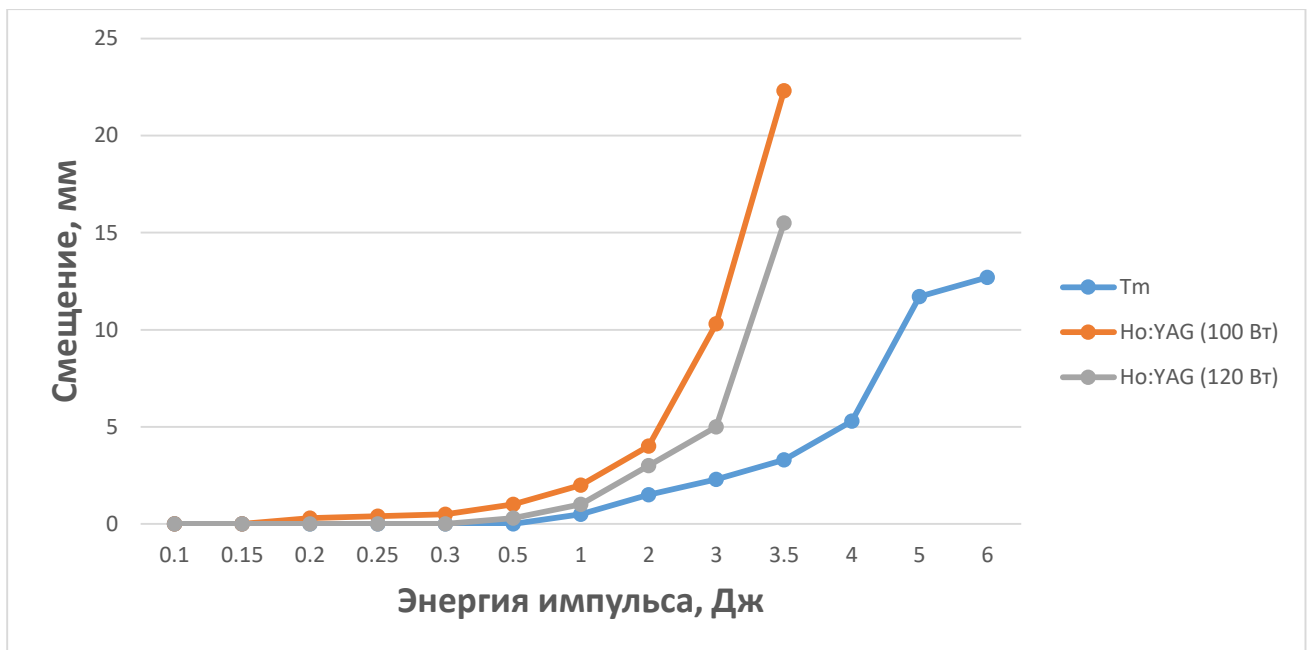


График 4 - Сравнение линейного смещения VegoStone при использовании одиночных импульсов излучения TFL, Ho:YAG (100 Вт), Ho:YAG (120 Вт)

Таким образом, степень ретропульсии для TFL ниже, чем для Ho:YAG (120 Вт) и Ho:YAG (100 Вт), а порог ретропульсии для TFL выше, чем для Ho:YAG (120 Вт) и Ho:YAG (100 Вт), что может увеличить эффективность литотрипсии в урологической практике.

### **3.3. Анализ результатов эксперимента по оценке глубины и ширины абляции стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи при использовании излучения TFL**

С целью оценки потенциального повреждающего воздействия лазерного излучения на стенки мочевых путей в процессе литотрипсии *in vivo* нами была проведена экспериментальная работа. В данной работе мы измеряли глубину и ширину абляции стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи после воздействия на нее излучением TFL на различном расстоянии расположения торца лазерного волокна от стенки мочеточника. Перед тем, как перейти к результатам исследования, необходимо определить значение термина «абляция». Абляция - это вид действия лазерного излучения на живую ткань, заключающийся в ее удалении, испарении производимого путем расщепления молекулярных связей. В таблице 13 представлены результаты проведенного эксперимента.

Таблица 13 - Значения глубины и ширины аблации стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи в зависимости от параметров лазерного излучения и расстояния торца лазерного волокна от стенки мочеточника

| Энергия импульса, Дж | Частота, Гц | Средняя мощность, Вт | Расстояние, мм | Глубина аблации, мм | Ширина аблации, мм |
|----------------------|-------------|----------------------|----------------|---------------------|--------------------|
| 0,5                  | 30          | 15                   | 0              | 0,85                | 0,48               |
|                      |             |                      | 0,5            | 0,5                 | 0,4                |
|                      |             |                      | 1              | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 1,5            | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 2              | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 2,5            | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 3              | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 3,5            | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 4              | 0                   | 0                  |
| 0,2                  | 80          | 16                   | 0              | 0,74                | 0,5                |
|                      |             |                      | 0,5            | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 1              | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 1,5            | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 2              | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 2,5            | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 3              | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 3,5            | 0                   | 0                  |
|                      |             |                      | 4              | 0                   | 0                  |

При воздействии излучением в режиме 0,5 Дж x 30 Гц = 15 Вт процесс аблации ткани возникает на расстоянии 0 мм от стенки мочеточника и заканчивается на расстоянии 0,5 мм. При этом глубина аблации составляет 0,85 и 0,5 мм, соответственно (рисунок 17). При расстоянии торца лазерного волокна от стенки мочеточника больше 0,5 мм повреждения стенки мочеточника не наблюдается.

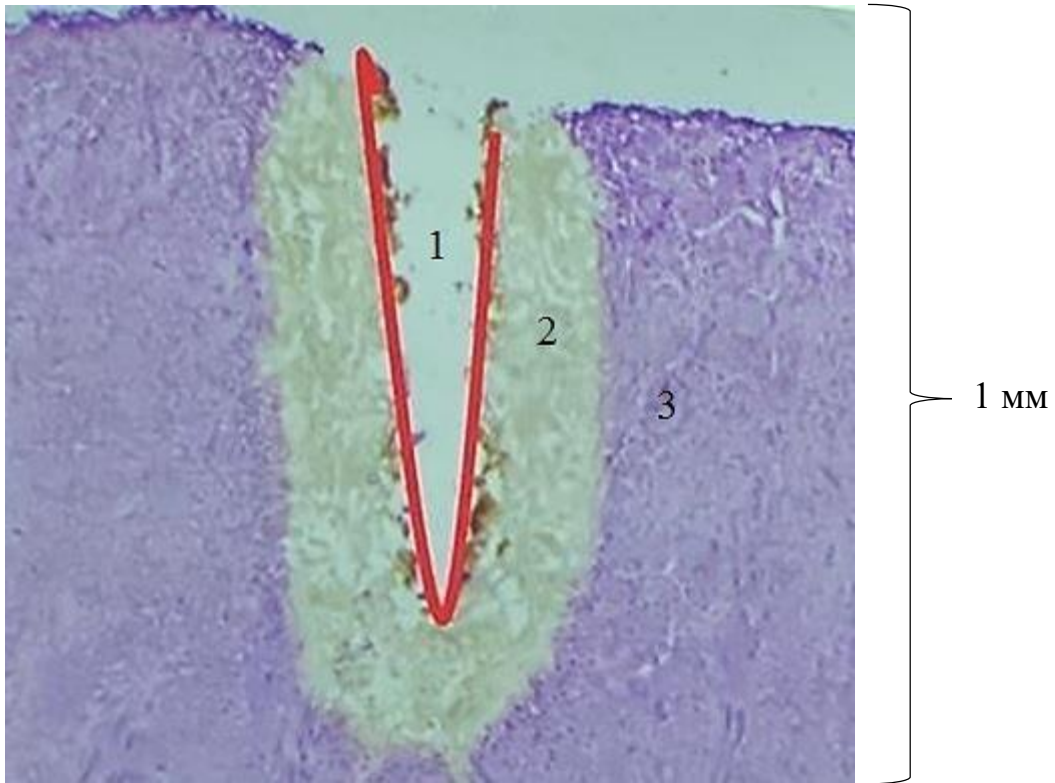


Рисунок 17 - Микроскопическая картина стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи после воздействия на нее излучением тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм: 1 – зона абляции (удаленная ткань), 2 – зона коагуляции (белая ткань), 3 – патологически не измененная стенка мочеточника (фиолетовая ткань)

Использование режима  $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$  сопровождается менее повреждающими действиями, так как абляция ткани происходит на расстоянии только 0 мм от стенки мочеточника с глубиной абляции 0,74 мм. В случае удаления торца лазерного волокна от стенки мочеточника  $\geq 0,5 \text{ мм}$  абляции последней не наблюдается (график 5).



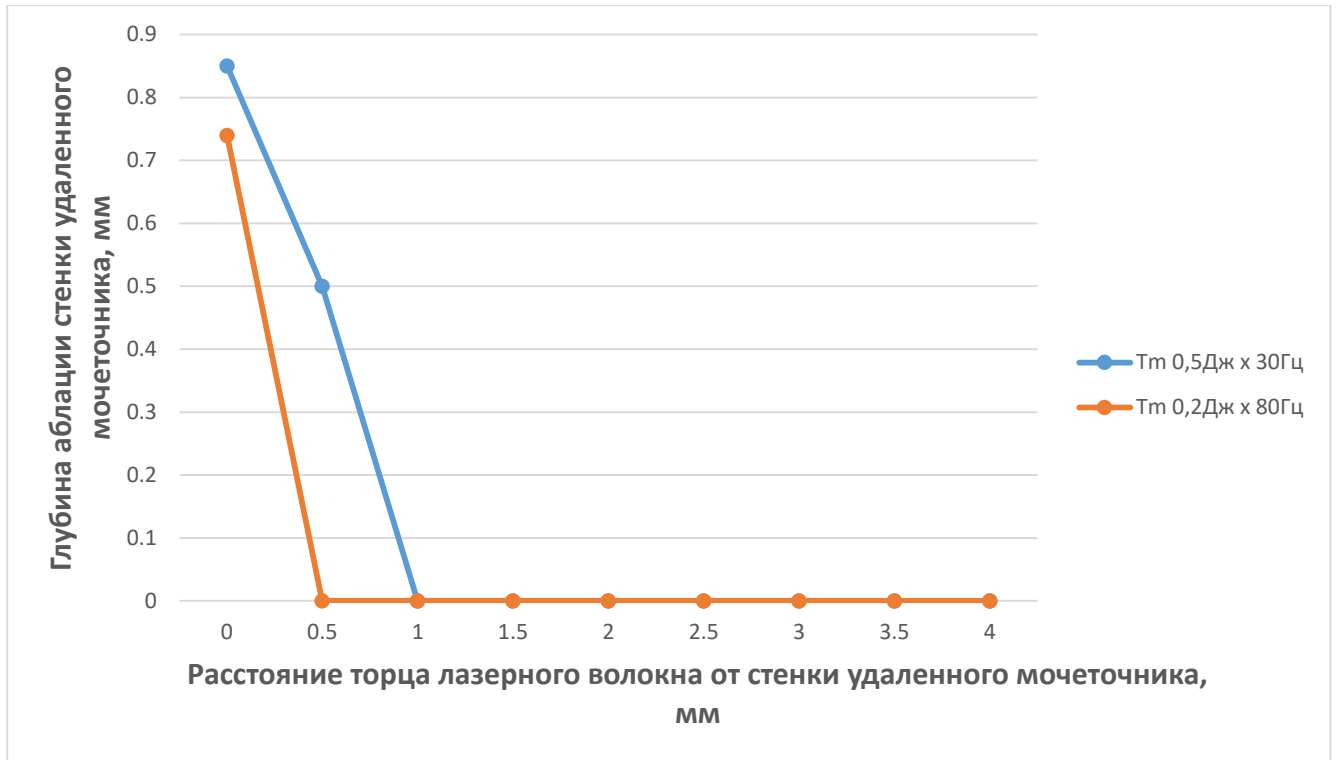


График 5 - Глубина абляции стенки мочеточника в зависимости от расстояния торца лазерного волокна от стенки мочеточника ( $p=0,016$ )

При воздействии излучением в режиме  $0,5 \text{ Дж} \times 30 \text{ Гц} = 15 \text{ Вт}$  ширина абляции на расстоянии  $0 \text{ мм}$  и  $0,5 \text{ мм}$  торца лазерного волокна от стенки мочеточника составляет  $0,48$  и  $0,4 \text{ мм}$ , соответственно. А в режиме  $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$  на расстоянии  $0 \text{ мм}$  от стенки мочеточника ширина абляции составляет  $0,5 \text{ мм}$  (график 6).

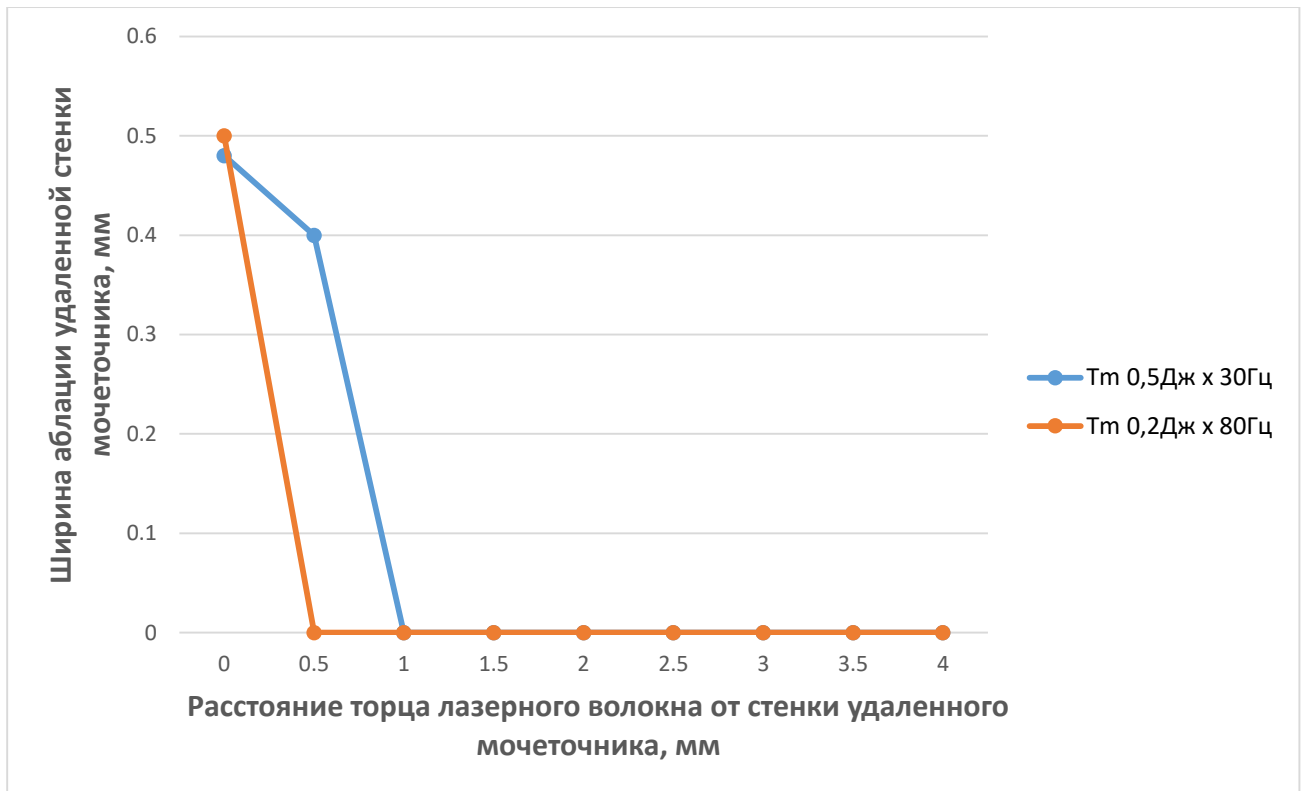


График 6 - Ширина абляции стенки мочеточника в зависимости от расстояния торца лазерного волокна от стенки мочеточника ( $p=0,011$ )

Таким образом, при воздействии на внутреннюю стенку удаленного мочеточника излучением TFL с энергией импульса 0,5 Дж повреждающий эффект больше, чем с энергией импульса 0,2 Дж при практически одинаковой средней мощности (15 и 16 Вт), что вероятнее всего связано с увеличением энергии импульса.

### 3.4. Результаты изучения механизма дробления гипсовых фантомов с использованием излучения TFL

Принимая во внимание результаты экспериментов по оценке скорости тулиевой волоконной литотрипсии и её потенциально высокую эффективность, важной задачей нашей работы являлось изучение механизма дробления камней с использованием тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с пиковой мощностью 500 Вт. На рисунке 18 представлены кадры скоростной съемки при дроблении гипсового фантома в режиме распыления (0,2 Дж – 50 Гц –

10 Вт). Видно, что при лазерном импульсном воздействии происходит выброс облака микроскопических фрагментов камня в жидкость. Скорость этого выброса в первый момент составляет как минимум  $\sim 3.2$  м/с и через 1 мс уменьшается до 2.5 м/с. На кадре, выполненном через 12 мс после начала абляции гипсового фантома, отчетливо видны отдельные частички выброшенного из зоны воздействия материала. Большинство пылеобразных фрагментов имеет размеры в диапазоне 1-10 мкм, самые крупные единичные частички достигают в поперечнике 50 мкм.

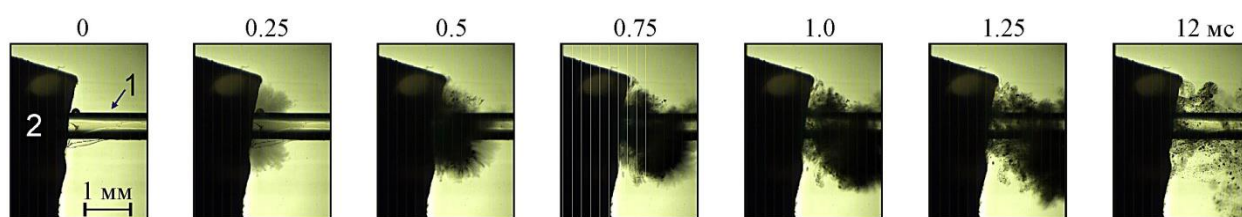


Рисунок 18 - Кадры скоростной съемки при дроблении гипсового фантома камня в режиме «распыление». 1 - лазерное волокно, 2 – гипсовый фантом. Наверху указано время в микросекундах

На графике 7 представлены фрагменты акустического сигнала, зарегистрированного широкополосным и игольчатым гидрофонами при воздействии лазерного излучения на гипсовый фантом. На кривых выделяются несколько коротких мощных импульсов, длительность которых не превышает 5 мкс. При этом, акустический шум в цуге (пакет волн) начинается с более широкого и с существенно меньшей амплитудой импульса-предвестника, зарегистрированного обоими гидрофонами. После всплеска акустической энергии наблюдаются последующие затухающие осцилляции. На кривой с широкополосного гидрофона (1 на графике 7) отчетливо выделяются практически гармонические затухающие колебания с частотой 5 кГц.

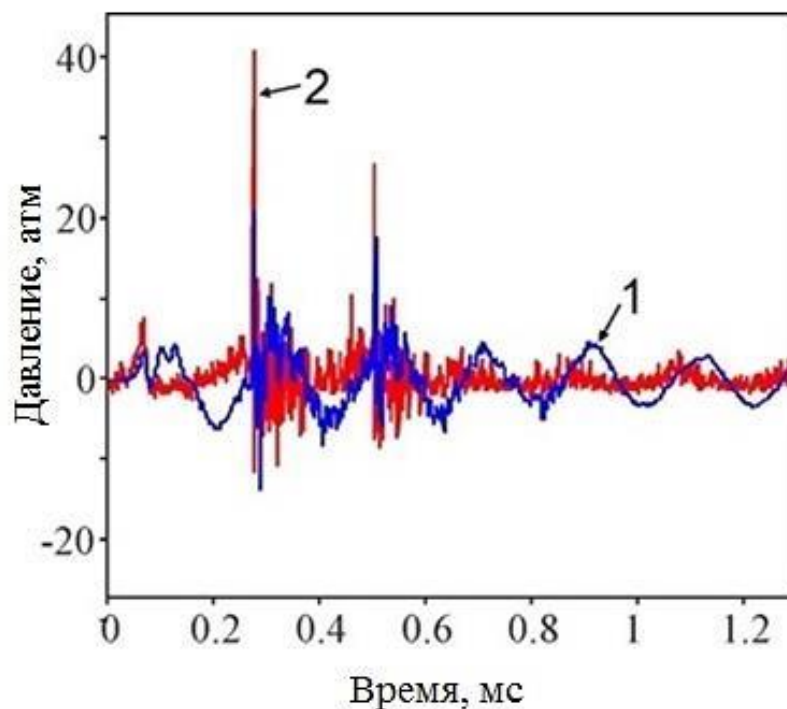


График 7 - Фрагменты акустических сигналов, зарегистрированных широкополосным гидрофоном 8103 (1) и игольчатым (2) при дроблении гипсового фантома камня в режиме «распыление». Давление пересчитано для расстояния 100 мкм

Амплитуды максимальных импульсов, зарегистрированных игольчатым гидрофоном, составляют  $\sim 40$  атм и  $\sim 27$  атм. Отметим, что последний из этих импульсов отстает от предвестника примерно на 0,4 мс, что соответствует длительности лазерного импульса.

Таким образом, эксперименты показали, что при дроблении гипсового фантома при помощи лазерного излучения в режиме «распыление»: 1) происходит активный взрывоподобный выброс микроскопических (1-50 мкм) фрагментов гипсового фантома в жидкость (кадры скоростной съемки на рисунке 18) и 2) этот выброс сопровождается генерацией мощных коротких акустических сигналов с максимальными амплитудами в десятки атмосфер (результаты акустической съемки на графике 7).

Длина волны лазерного излучения имеет большое значение для определения эффективности и безопасности лазерной литотрипсии в урологической практике. Скорость тулиевой волоконной литотрипсии выше более чем в 2,3 раза в

сравнении с гольмиевой (Ho:YAG (120 Вт)) литотрипсией. Порог ретропульсии при использовании TFL в 5 раз выше, нежели при использовании Ho:YAG (100 Вт) и в 2 раза выше, нежели при использовании Ho:YAG (120 Вт). Таким образом, тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт может явиться альтернативной лазерной платформой, которая позволит реализовать оптимальные параметры лазерной литотрипсии в урологической практике.

## Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ВАЛИДАЦИЯ ТУЛИЕВОЙ ВОЛОКОННОЙ ЛИТОТРИПСИИ

С целью подтверждения клинической эффективности и безопасности использования излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт на основе полученных результатов экспериментов в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета выполнены миниперкутанные нефролитотрипсии (миниПНЛ) (n=5), уретеролитотрипсии (n=5), контактные цистолитотрипсии (n=5). Ниже представлены критерии включения, невключения пациентов в исследование, а также исключения из исследования.

### Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
3. Пациенты, имеющие камни в почках, мочеточнике, мочевом пузыре размерами до 3 см.

### Критерии невключения пациентов в исследование:

1. Возраст менее 18 лет и более 80 лет;
2. Пациенты с любым системным заболеванием, которое может повлиять на заживление ран и являться противопоказанием к хирургическому вмешательству;
3. Пациенты, принимавшие экспериментальные препараты, либо проходившие экспериментальные процедуры в течение 30 дней до начала исследования;
4. Беременные пациентки или пациентки в период вскармливания.

### Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. Пациенты, которым требуется сопутствующее лечение антикоагулянтами.

В каждую группу вошло по 5 пациентов с мочекаменной болезнью, всего – 15. В группе миниПНЛ возраст пациентов колебался от 38 до 71 года (мужчины – 2, женщины – 3), в группе уретероскопии - от 21 до 72 лет (мужчины – 3, женщины – 2), в группе контактной цистолитотрипсии – от 65 до 74 лет (мужчины – 4, женщины – 1). У мужчин в группе контактной цистолитотрипсии в ходе дооперационного обследования была диагностирована гиперплазия предстательной железы, требующая оперативного лечения. Поэтому этим пациентам симультанно вторым этапом после разрушения камней мочевого пузыря была выполнена лазерная энуклеация гиперплазии простаты с последующей морцелляцией.

Пациенты были подвергнуты физикальному, лабораторному, инструментальному обследованию, проведенному как на дооперационном этапе, так и в послеоперационном периоде. Данное обследование включало в себя сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, объективный осмотр больного, общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи при наличии пиурии. Инструментальное обследование включало в себя ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря, предстательной железы у мужчин, компьютерную томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Во всех трёх группах у всех пациентов были диагностированы единичные камни. В группе миниПНЛ у 2 пациентов камни располагались в нижней группе чашечек левой почки, у 3 пациентов – в лоханке правой почки. В группе уретероскопии у 3 пациентов камни располагались в средней трети правого мочеточника, у 2 пациентов – в нижней трети левого мочеточника.

Ни у одного пациента во всех трёх группах на дооперационном этапе верхние мочевые пути не были дренированы. У всех пациентов на дооперационном этапе в бактериологическом посеве мочи роста микрофлоры не было выявлено. Для профилактики воспалительных осложнений пациентам перед оперативным вмешательством назначали антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения).

Выбор метода обезболивания при оперативном лечении больных с мочекаменной болезнью зависел от расположения камней. В нашей работе с целью обезболивания пациентов при контактной лазерной цистолитотрипсии и уретероскопии выполнялась общепринятая во всем мире спинномозговая регионарная анестезия на уровне L<sub>3-4</sub>. А миниперкутанная нефролитотрипсия проводилась под эндотрахеальным наркозом. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений перед оперативным пособием проводилась эластическая компрессия нижних конечностей либо эластическими бинтами, либо компрессионными чулками. Также всем пациентам во всех группах, за исключением одной пациентки 21 года в группе уретеролитотрипсии, проводилось введение низкомолекулярных гепаринов в профилактической дозировке. Всем больным за 30 минут до оперативного вмешательства выполнялась премедикация.

В таблице 14 представлены характеристики камней и параметры излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с пиковой мощностью 500 Вт в группах миниПНЛ, уретеролитотрипсии и контактной цистолитотрипсии. На основании полученных результатов экспериментальных исследований *in vitro*, описанных выше, были подобраны эффективные параметры излучения тулиевого волоконного лазера.



Таблица 14 - Характеристики конкрементов и режимов излучения тулиевого волоконного лазера

| Вид операции                     | Количество пациентов (N) | Средний размер камня, мм (минимум – максимум, мм) | Средняя плотность камня, ед. Хаунсфилда (НУ) (минимум – максимум, НУ) | Параметры излучения, Дж x Гц = Вт |
|----------------------------------|--------------------------|---|---|-----------------------------------|
| Миниперкутанная нефролитотрипсия | 1                        | 14  | 1640  | 1 x 10 = 10                       |
|                                  | 1                        | 23  | 1400  | 1,5 x 5 = 8                       |
|                                  | 3                        | 17 (11-21)  | 933,3 (500-1200)  | 0,5 x 30 = 15                     |
| Уретеролитотрипсия               | 2                        | 7,5 (7-8)   | 756,5 (713-800)   | 0,2 x 40 = 8                      |
|                                  | 3                        | 11,3 (8-13)                                       | 1299 (1117-1600)  | 0,5 x 16 = 8                      |
| Контактная цистолитотрипсия      | 4                        | 9,5 (7-12)  | 877,8 (581-1240)  | 1 x 10 = 10                       |
|                                  | 1                        | 26  | 1400  | 0,5 x 80 = 40                     |

Миниперкутанные нефролитотрипсии, уретероскопии и контактные цистолитотрипсии проводились с использованием лазерных волокон диаметром 400 мкм, 200 мкм и 600 мкм, соответственно. При выполнении миниперкутанной нефролитотрипсии использовался ригидный нефроскоп (Karl Storz) с угловым окуляром 12' (диаметр инструмента 12 Ch, диаметр рабочего канала 6,7 Ch, диаметр кожуха 16,5/17,5 Ch). МиниПНЛ всем пациентам была выполнена через 1 доступ сквозь нижнюю чашечку почки. Уретероскопии выполнялась с использованием ригидного уретероскопа Karl Storz 7/9,9 Ch. Для проведения контактной цистолитотрипсии использовался рабочий элемент KUNTZ с тубусом резектоскопа 26 Ch (Karl Storz).

В ходе проведенных операций в каждой группе камни были успешно разрушены и эвакуированы из мочевых путей. В группе миниПНЛ у всех пациентов операция заканчивалась дренированием ЧЛС нефростомическим

дренажем Ch16, в группе уретероскопии – дренированием верхних мочевых путей катетером-стентом Ch7, в группе контактной цистолитотрипсии – дренированием мочевого пузыря трёхходовым уретральным катетером.

С целью оценки эффективности выполненных операций во всех группах был использован показатель SFR (stone free rate – «частота отсутствия камней»). «Отсутствие камней» после миниПНЛ и уретероскопии определялось как наличие клинически незначимых фрагментов размерами  $\leq 3$  мм или их отсутствие [98, 99], а в группе контактной цистолитотрипсии определялось как отсутствие фрагментов. В группах уретеролитотрипсии и миниПНЛ для определения значения SFR на первые сутки после операции всем пациентам была выполнена нативная компьютерная томография органов мочевой системы, а в группе контактной цистолитотрипсии – ультразвуковое исследование мочевого пузыря. В группе миниПНЛ у одного пациента, которому выполняли лазерное дробление камня в лоханке правой почки с параметрами излучения 1,5 Дж - 5 Гц - 8 Вт, в нижней группе чашечек был выявлен резидуальный фрагмент размером 3 мм. В группе уретеролитотрипсии резидуальный фрагмент размером 1 мм в средней трети мочеточника был диагностирован у одного пациента, которому выполняли литотрипсию с параметрами излучения 0,5 Дж - 16 Гц - 8 Вт в нижней трети правого мочеточника. В группе цистолитотрипсии резидуальных фрагментов при УЗИ не было выявлено. Таким образом, в группе уретеролитотрипсии показатель SFR составил 80%, миниПНЛ - 80%, контактной цистолитотрипсии – 100%.

В группе миниПНЛ всем пациентам нефростомические дренажи были удалены на 3 сутки после операции. В группе уретеролитотрипсии всем пациентам катетеры-стенты были удалены через 14 дней после операции. В группе контактной цистолитотрипсии уретральные катетеры были удалены на 2 сутки после операции.

Ориентируясь на классификацию осложнений Clavien-Dindo, во всех трёх группах степень не превышала первую (I). В группах миниПНЛ у одного пациента и контактной цистолитотрипсии у одного пациента в послеоперационном периоде была отмечена макрогематурия, потребовавшая

дополнительной инфузионной терапии. В группе уретероскопии у одного пациента в послеоперационном периоде была отмечена гипертермия длительностью менее 24 часов, потребовавшая назначения жаропонижающего препарата.

Таким образом, можно предположить, что дробление камней в почках, мочеточниках и мочевом пузыре с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт является эффективным и безопасным методом хирургического лечения больных мочекаменной болезнью.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С 1990-х годов гольмиевый лазер на алюмоиттриевом гранате с излучением длиной волны 2,1 мкм прочно занял лидирующее место среди инструментов, позволяющих разрушить камень любого состава эффективно и безопасно. До появления Ho:YAG было проведено множество работ по оценке эффективности и безопасности литотрипсии с использованием лазеров на красителях, CO<sub>2</sub>, FREDDY, александритового лазера. Однако ни один из этих аппаратов не нашел широкого применения в литотрипсии в урологической практике из-за низкой эффективности и в некоторых случаях надежности. С созданием эрбиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,94 мкм появились перспективы по повышению эффективности литотрипсии по сравнению с гольмиевой литотрипсией, так как коэффициент поглощения в воде излучения эрбиевого лазера с длиной волны 2,94 мкм в 30 раз выше, по сравнению с излучением гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм. Однако и этот лазер не нашел широкого применения в урологической практике ввиду отсутствия возможности передачи лазерного излучения по обычному кварцевому волокну.

В связи с этим поиск новых возможностей для увеличения эффективности дробления конкрементов, уменьшения длительности операции, и, следовательно, повышения рентабельности применения лазерных технологий были и остаются актуальными.

У гольмиевого лазера на алюмоиттриевом гранате с длиной волны 2,1 мкм, как и любой технологии, есть свойства, аспекты, которые можно улучшить. Например, высокая степень ретропульсии, не оптимальные показатели скорости литотрипсии, дороговизна в обслуживании. В настоящее время предпринимаются попытки улучшения этих показателей. В частности была разработана технология «Moses effect», которая предназначена для снижения степени ретропульсии и повышения эффективности литотрипсии.

С 2005 года большой интерес стал вызывать волоконный лазер, активированный ионами тулия, с длиной волны 1,94 мкм с пиковой мощностью

500 Вт. Эффективность лазерного воздействия в значительной степени зависит от длины волны излучения, поскольку от нее зависит коэффициент поглощения излучения водой. Чем выше коэффициент поглощения лазерного излучения водой, тем быстрее нагревается вода и формируется пузырек пара. Для излучения широко используемого в урологии Ho:YAG лазера с длиной волны 2,1 мкм коэффициент поглощения излучения водой составляет  $30 \text{ см}^{-1}$ , что значительно отличается от локального пика поглощения в этом спектральном диапазоне. Тогда как для излучения тулиевого волоконного лазера длиной волны 1,94 мкм коэффициент поглощения излучения водой существенно выше и составляет  $129.8 \pm 0.5 \text{ см}^{-1}$ . Данный факт должен приводить к увеличению скорости литотрипсии при использовании лазерного излучения с длиной волны 1,94 мкм. Кроме того, технические особенности тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм позволяют работать с ультратонкими ( $\geq 50 \text{ мкм}$ ) лазерными волокнами с частотой следования импульсов до 2000 Гц, что может обеспечить наилучший клинический эффект.

Принимая во внимание физические характеристики его излучения, многообещающие результаты предыдущих экспериментальных исследований по оценке эффективности и безопасности литотрипсии с использованием тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 100-120 Вт, отсутствие зарубежных и собственных российских исследований по оценке эффективности и безопасности литотрипсии с использованием тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с пиковой мощностью 500 Вт, нами были проведены экспериментальные исследования, результаты которого представлены в данной работе.

В нашей работе была проведена сравнительная оценка эффективности тулиевой волоконной литотрипсии путем измерений скорости литотрипсии с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с пиковой мощностью 500 Вт и гольмиевого лазера с длиной волны 2,1 мкм со средней мощностью 120 Вт. В процессе литотрипсии нами выполнена регистрация изменений температуры ирригационной жидкости при помощи

термопар, установленных в ирригационных трубках и внутри кювет в рамках оценки безопасности. Наряду с этим мы выполнили сравнительную оценку степени и порогов ретропульсии гипсовых фантомов с использованием одиночных импульсов излучения TFL, Ho:YAG (100 Вт), Ho:YAG (120 Вт). С целью определения безопасного расстояния торца лазерного волокна от стенки мочевых путей при использовании излучения TFL была проделана работа по оценке глубины и ширины абляции внутренней стенки мочеточника карликовой свиньи в зависимости от расстояния воздействия лазерным излучением на стенку. Кроме того проведена работа по изучению механизма тулиевого волоконной литотрипсии в эксперименте.

Максимальная скорость литотрипсии ( $10,34 \pm 0,29$  мг/сек) наблюдалась при использовании излучения тулиевого волоконного лазера в режиме  $5 \text{ Дж} \times 10 \text{ Гц} = 50 \text{ Вт}$  со скоростью потока ирригационной жидкости 320 мл/мин. Тогда как минимальная скорость ( $0,40 \pm 0,03$  мг/сек) была отмечена при использовании режима  $0,2 \text{ Дж} \times 20 \text{ Гц} = 4 \text{ Вт}$  со скоростью потока жидкости 24 мл/мин. Следует отметить, что с увеличением средней мощности излучения повышается и скорость литотрипсии.

При сравнительном анализе скорости литотрипсии были подобраны аналогичные значения энергии импульса и частоты повторения импульсов для TFL и Ho:YAG (120 Вт). Скорость тулиевого волоконной литотрипсии в режиме «распыление» гипсовых фантомов, камней из кальций-оксалат моногидрата, смешанных камней и камней из мочевой кислоты выше в 4,4; 4,1; 2,9; 2,3 раза в сравнении с гольмиевой литотрипсией, соответственно. В режиме «фрагментация» разрушение камней из мочевой кислоты с использованием излучения TFL происходит в 1,8 раз быстрее по сравнению с излучением Ho:YAG (120 Вт). Вышеизложенное позволяет сделать вывод о высокой эффективности тулиевого волоконной литотрипсии, а при сравнительном анализе не только не уступает гольмиевой литотрипсии, но и превосходит её.

В ходе регистрации температурных данных в рамках оценки безопасности тулиевого волоконной литотрипсии рост температуры ирригационной жидкости на

выходе из кюветы и внутри неё при идентичных параметрах излучения и аналогичных показателях скорости потока ирригационной жидкости не отличался от такового при гольмиевой литотрипсии. В режиме 0,8 Дж - 50 Гц - 40 Вт со скоростью потока жидкости 24 мл/мин температура внутри кюветы повышается до 50°С, что может явиться причиной повреждений мягких тканей в ограниченном пространстве с малой скоростью потока ирригационной жидкости. При этом важным фактом является то, что с увеличением средней мощности повышается и значение роста температуры ирригационной жидкости внутри и на выходе кюветы. Учитывая результаты определения скорости литотрипсии и регистрации температурных данных, режимы с высокой энергией импульса и средней мощностью вероятнее всего можно использовать при дроблении камней в мочевых путях с неограниченным пространством и с высокой скоростью потока ирригационной жидкости ( $\geq 40$  мл/мин), например, при выполнении цистолитотрипсии без риска травмы слизистой с хорошей видимостью.

Выполняя литотрипсию с использованием излучения TFL необходимо понимать степень повреждающего воздействия на окружающую мягкую ткань. По результатам эксперимента было установлено, что при использовании лазерного излучения с параметрами 0,5 Дж - 30 Гц - 15 Вт и 0,2 Дж - 80 Гц - 16 Вт в случае расположения торца лазерного волокна на расстоянии  $> 0,5$  мм повреждение стенки удаленного мочеточника карликовой свиньи не возникает.

При оценке результатов экспериментального исследования по измерению линейного смещения камня было установлено, что для TFL ретропульсия в несколько раз ниже, чем для Ho:YAG (120 Вт и 100 Вт). Кроме того, порог возникновения ретропульсии для TFL выше в 5 и 2 раза в сравнении с Ho:YAG (100 Вт) и Ho:YAG (120 Вт), соответственно. Данный факт имеет немаловажное значение, так как с увеличением энергии импульса повышается степень ретропульсии, что может повлиять на эффективность литотрипсии в связи с поиском мигрированного фрагмента камня во время операции. Таким образом, более низкая энергия импульса тулиевого волоконного лазера может быть использована для эквивалентной абляции камня либо эквивалентная энергия

импульса тулиевого волоконного лазера может быть использована для более эффективной абляции камня. Это примечательно тем, что энергия импульса и/или мощность гольмиевого лазера не могут быть увеличены с целью компенсации его сниженной эффективности без увеличения степени ретропульсии камня.

Не менее важным экспериментом в нашей работе являлось изучение механизма литотрипсии. Рассмотрим возможные физические механизмы, способные объяснить зарегистрированные результаты проведенных экспериментов. Как известно, важнейшей характеристикой среды, определяющей степень воздействия лазерного излучения, является коэффициент поглощения. Для многих водосодержащих тканей этот коэффициент определяется поглощением излучения в воде, и для длины волны 1,94 мкм составляет  $129.8 \pm 0.5 \text{ см}^{-1}$ . Что касается камней, то показано, что для ближнего инфракрасного диапазона длин волн коэффициент поглощения практически не зависит от их типа. Излучение волоконных тулиевых лазеров приходится на область максимума, в то время как излучение Ho:YAG попадает на край пика, где коэффициент поглощения существенно ниже (для длины волны 2,1 мкм -  $30 \text{ см}^{-1}$ ). При лазерном дроблении камней выделяют несколько механизмов. Излучение лазера с короткой длиной импульса ( $<10 \text{ мкс}$ ) продуцирует ударную волну, которая фрагментирует камень механически (фотоакустический механизм). Физически данный механизм характеризуется тем, что за время действия импульса, вызванное быстрым разогревом, напряжение не успевает покинуть область, в которой поглощается основная часть лазерной энергии. При этих условиях лазерная энергия может эффективно переходить в механическую или акустическую из-за термоупругого отклика. Напротив, излучение лазера с длительностью импульса  $>10 \text{ мкс}$  вызывает существенное повышение температуры в зоне лазерного воздействия при минимальных акустических волнах. В таком случае материал камня удаляется путем испарения, плавления, термомеханических напряжений и/или химической декомпозиции (фототермический механизм). Физически этот механизм характеризуется тем, что за время действия импульса тепло, образованное в среде в результате поглощения



лазерной энергии, не успевает покинуть область, в которой основная часть лазерной энергии поглощается. В случае длинного импульса сброс давления из нагреваемой области происходит уже во время лазерного нагрева и скачок давления в этом случае меньше, чем при реализации условий фотомеханической абляции. Для еще более длинных импульсов и непрерывного лазерного излучения может реализоваться механизм разрушения ткани, связанный с термокавитацией, при которой осуществляется перевод воды в околоскритическую или даже сверхкритическую область температур и давлений. Первоначально в воде, благодаря поглощению лазерного излучения, постепенно формируется перегретая область. Из-за флуктуаций происходит взрывное кипение нагретой жидкости с образованием в случае свободного объема воды быстро расширяющегося парогазового пузырька. Достигнув своего максимального размера, пузырек также быстро схлопывается, вызывая скачок давления, образование кумулятивных струй и ударной волны, что приводит к разрушению камня. В случае замкнутого объема порового пространства вода при взрывном кипении превращается в сжатый до высокого давления пар с одновременным повышением давления, которое разрушает камень. Проведенные исследования показали, что для большинства камней размер пор составляет 1 -100 мкм. Исходя из проделанных экспериментов, мы полагаем, что в нашем случае разрушение фантома камня при лазерном импульсном воздействии происходит в основном из-за термокавитации в поровом пространстве фантома, заполненного водой. С точки зрения развития дальнейших физических процессов важно, что термокавитация происходит в замкнутом микроскопическом пространстве. Скачок давления, возникающий в этом объеме при быстром нагреве воды (1.6 МПа при температуре 200 °С и уже 4 МПа при 250 °С) способен привести к разрушению фантома.

После получения достоверных результатов о достаточной эффективности и безопасности использования TFL в дроблении конкрементов в эксперименте на группе пациентов (n=15) была успешно проведена клиническая валидация результатов экспериментов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более высокой эффективности и сходной безопасности тулиевой волоконной литотрипсии в сравнении с гольмиевой. Литотрипсия с использованием тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью обладает более высокой скоростью в сравниваемых режимах излучения и обеспечивает более низкую степень ретропульсии, что может сократить время оперативного вмешательства, что в свою очередь может снизить количество осложнений и время пребывания в стационаре. В связи с этим, тулиевая волоконная литотрипсия может рассматриваться как альтернатива гольмиевой литотрипсии при хирургическом лечении больных МКБ. Однако необходимы дальнейшие исследования с целью определения возможности применения данного лазера в клинической практике.

## ВЫВОДЫ

1. В режиме «распыление» скорость дробления камней из кальций-оксалат моногидрата, гипсовых фантомов, смешанных камней, из мочевой кислоты излучением TFL выше в 4,1; 4,4; 2,9; 2,3 раза, чем излучением Ho:YAG (120 Вт), соответственно. Скорость разрушения камней из мочевой кислоты в режиме «фрагментация» излучением TFL в 1,8 раз выше, чем излучением Ho:YAG (120 Вт) ( $p < 0,001$ ). Скорость литотрипсии увеличивается прямо пропорционально увеличению средней мощности излучения тулиевого волоконного лазера ( $p < 0,05$ ).
2. Рост температуры ирригационной жидкости в экспериментальных кюветах при использовании TFL и Ho:YAG (120 Вт) с равными параметрами излучения и скорости потока воды одинаковый ( $p < 0,001$ ). Температура ирригационной жидкости увеличивается прямо пропорционально увеличению средней мощности излучения тулиевого волоконного лазера ( $p < 0,05$ ). При воздействии излучением TFL в режиме  $0,5 \text{ Дж} \times 30 \text{ Гц} = 15 \text{ Вт}$  процесс абляции ткани возникает на расстоянии 0 мм от стенки мочеточника и заканчивается на расстоянии 0,5 мм. При этом глубина абляции составляет 0,85 мм и 0,5 мм, а ширина абляции – 0,48 мм и 0,4 мм, соответственно. При использовании режима  $0,2 \text{ Дж} \times 80 \text{ Гц} = 16 \text{ Вт}$  абляция ткани происходит на расстоянии только 0 мм от стенки мочеточника с глубиной и шириной абляции 0,74 мм и 0,5 мм, соответственно ( $p < 0,05$ ).
3. Порог ретропульсии для излучения TFL в 5 раз выше, чем для излучения Ho:YAG (100 Вт) ( $p = 0,04$ ). Порогом ретропульсии для Ho:YAG (100 Вт) является энергия импульса, равная 0,2 Дж, для TFL – 1 Дж. При повышении энергии импульса излучения TFL и Ho:YAG (100 Вт) прямо пропорционально увеличивается степень ретропульсии. Степень ретропульсии при использовании одиночного импульса излучении TFL с энергией 3 Дж в 3,8 раз ниже, чем при излучении Ho:YAG (120 Вт) ( $p < 0,001$ ).
4. Разрушение фантома камня при воздействии на него излучением TFL происходит за счет термокавитации в поровом пространстве фантома, заполненного водой.

5. Литотрипсия в почке, мочеточнике и мочевом пузыре *in vivo* с использованием излучения тулиевого волоконного лазера с длиной волны 1,94 мкм с максимальной пиковой мощностью 500 Вт возможна. В группе уретеролитотрипсии показатель SFR составил 80%, миниПНЛ - 80%, контактной цистолитотрипсии – 100%. По классификации осложнений Clavien-Dindo во всех трёх группах степень не превышала первую (I).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Тулиевый волоконный лазер с длиной волны 1,94 мкм с пиковой мощностью 500 Вт можно эффективно и безопасно использовать в клинической практике для дробления камней любого химического состава в мочевых путях в режимах «фрагментация» и «распыление».
2. При выполнении тулиевой волоконной литотрипсии можно использовать параметры лазерного излучения со средней мощностью  $\leq 16$  Вт при скорости потока ирригационной жидкости не менее 24 мл/мин.
3. При выполнении тулиевой волоконной литотрипсии можно использовать параметры лазерного излучения со средней мощностью 16 - 40 Вт при скорости потока ирригационной жидкости  $> 40$  мл/мин.
4. При скорости потока ирригационной жидкости равной 320 мл/мин, неограниченном операционном пространстве и большой ёмкости мочевых путей (мочевой пузырь) можно использовать режимы с высокой средней мощностью ( $> 40$  Вт).
5. При выполнении тулиевой волоконной литотрипсии конец лазерного волокна необходимо располагать от стенки мочевых путей на расстоянии  $\geq 1$  мм.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Nd:YAG – твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами неодима, с длиной волны 1,064 мкм.

Ch - Шарьер (1 Шарьер = 0,33 мм).

СОМ - камень, состоящий из кальций-оксалат моногидрата.

Er:YAG - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами эрбия, с длиной волны 2,94 мкм.

Ho:YAG - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами гольмия, с длиной волны 2,1 мкм.

Ho:YAG (100 Вт) - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами гольмия, с длиной волны 2,1 мкм и со средней мощностью 100 Вт.

Ho:YAG (120 Вт) - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами гольмия, с длиной волны 2,1 мкм и со средней мощностью 120 Вт.

Tm:YAG - твердотельный лазер на алюмоиттриевом гранате, активированный ионами тулия, с длиной волны 2,01 мкм.

TFL - волоконный лазер, активированный ионами тулия, с длиной волны 1,94 мкм и с максимальной пиковой мощностью 500 Вт.

BegoStone - гипсовый фантом.

МКБ - мочекаменная болезнь.

HU - шкала единиц Хаунсфилда

SFR - stone free rate («частота отсутствия камней»)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Renal stone epidemiology in Rochester, Minnesota: an update / J.C. Lieske, L.S. Pena de la Vega, J.M. Slezak, E.J. Bergstralh, C.L. Leibson, K.L. Ho // *Kidney International*. – 2006. – V.69. - №4. - P.760-764.
2. Romero, V. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors / V. Romero, H. Akpınar, D.G. Assimos // *Reviews in urology*. – 2010. - V.12. – P.86–96.
3. Prevalence of kidney stones in the United States / C.D. Scales, A.C. Smith, J.M. Hanley, C.S. Saigal // *European urology*. – 2012. - V.62. – P.160-165.
4. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов - 2020. – URL: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis> (дата обращения 18.10.2020).
5. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study / O.S. Indridason, S. Birgisson, V.O. Edvardsson, H. Sigvaldason, N. Sigfusson, R. Pálsson // *Scandinavian journal of urology and nephrology*/ - 2009/ - V.40. - №3. - P.215-220.
6. Дзеранов, Н.К. Лечение мочекаменной болезни – комплексная урологическая проблема / Н.К. Дзеранов, Д.А. Бешлиев // *Урология*. - 2003. - С.18–22.
7. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы) / О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова, М.Ю. Просянкин, С.А. Голованов, А.В. Казаченко, А.А. Никушина, В.А. Шадеркина // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2018. - №4. – С.4-14.
8. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков, Т.В. Солнцева, В.А. Комарова // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2016. – Т.3. – С.4-13.
9. Current trends and pitfalls in endoscopic treatment of urolithiasis / Takaaki Inoue, Shinsuke Okada, Shuzo Hamamoto, Takashi Yoshida, Tadashi Matsuda // *International journal of urology*. - 2018. – V.25. - №2. – С.121-133.

10. Лазерная литотрипсия / Д.В. Платонова, В.А. Замятина, А.М. Дымов, А.А. Коваленко, А.З. Винаров, В.П. Минаев // Урология. – 2015. - №6. - С.116-121.
11. Экспериментальное обоснование тулиевой литотрипсии / Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.В. Еникеев, Д.Г. Цариченко, В.Ю. Лекарев, Р.Е. Климов, В.А. Андреева, А.А. Коваленко // Урология. – 2018. - №5. – С.74-80.
12. Thulium lithotripsy: from experiment to clinical practice / A. Dymov, P. Glybochko, Y. Alyaev, A. Vinarov, G. Altshuler, V. Zamyatina, N. Sorokin, D. Enikeev, V. Lekarev, A. Proskura, A. Koshkarev // The Journal of urology. – 2017. – V. 197. - №4. – P.1285.
13. Первоначальный опыт клинического применения тулиевой контактной литотрипсии в трансуретральном лечении мочекаменной болезни / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, М.А. Гусейнов, А.С. Андронов, С.В. Дутов, В.А. Винниченко, А.А. Коваленко // Урология. – 2018. - №1. – С.112–120.
14. Kronenberg, P. The laser of the future: reality and expectations about the new thulium fiber laser—a systematic review / P. Kronenberg, O. Traxer // Translational andrology and urology. – 2019. - S.4. - P.398 - 417.
15. Einstein, A. Zur Quantentheorie der Strahlung / A. Einstein; Physikalische Zeitschrift. – 2017. – P.121–128. – Текст: непосредственный.
16. Steen, W.M. Laser Materials Processing / W.M. Steen; - London: Springer-Verlag, 1998. – 15 P.; ISBN 978-3-540-76174-7. – Текст: непосредственный.
17. Репозиторий БНТУ: сайт. - URL: [https://rep.bntu.by/bitstream/handle/data/41541/Laser\\_science.pdf;jsessionid=4108FA183AEE8CAD44C279C5849B6802?sequence=1](https://rep.bntu.by/bitstream/handle/data/41541/Laser_science.pdf;jsessionid=4108FA183AEE8CAD44C279C5849B6802?sequence=1) (дата обращения 18.10.2020).
18. Schawlow, A.L. Infrared and optical masers / A.L. Schawlow, C.H. Townes // Physical Review. – 1958. - P.112.
19. Hecht, J. Short history of laser development / J. Hecht // Applied optics. – 2010. – V.49. - №25. – P.99-122.



20. Ravivarma, R. An advanced laser technology in automobile architect / R. Ravivarma, E. Sathishvaran // International journal of applied physics. – 2014. – V.1. – № 1. – P.7-9.
21. Maiman, T. H. Stimulated optical radiation in ruby / T. H. Maiman // Nature. – 1960. - V.187. – P.493–494.
22. Analysis of thulium fiber laser induced bubble dynamics for ablation of kidney stones / L.A. Hardy, J.D. Kennedy, C.R. Wilson, P.B. Irby, N.M. Fried // Journal of biophotonics. – 2017. – V.10. - №10. – P.1240-1249.
23. Sprunger, J.K. Techniques of ureteroscopy / J.K. Sprunger, Herrell S.D. 3rd. // The urologic clinics of North America. – 2004. – V.31. – №1. – P.61-69.
24. Сивухин, Д.В. Общий курс физики. Издание 2-е. Т.1. Механика / Д.В. Сивухин; – Москва: Наука, 1985. – 520 с.: ил.. – Текст: непосредственный.
25. Zaret, M. Biomedical experimentation with optical masers / M. Zaret, H. Ripps, I. Siegal // Journal of the optical society of America. – 1962. – №52. – P.607.
26. Сетевое издание TechInside : сайт. – URL: <https://www.techinsider.ru/technologies/5466-kvantovyy-svetoch-istoriya-odnogo-iz-samykh-vazhnykh-izobreteniy-xx-veka-lazera> (дата обращения: 05.11.2020).
27. Geavlete, P. Endoscopic Diagnosis and Treatment in Prostate Pathology / P. Geavlete, G. Nita, M. Jecu, B. Geavlete; – Romania: Academic Press Inc, 2016. – pp.218; ISBN-13: 9780128026663. – Текст: непосредственный.
28. Duarte, F.J. Dye Laser Principles: With Applications / F.J. Duarte, L.W. Hillman. – New York: Academic Press, 1990. – pp.470 – ISBN: 9780323139328. – Текст: непосредственный.
29. Geavlete, P.A. Percutaneous Surgery of the Upper Urinary Tract / P.A. Geavlete; – New York: Academic Press, 2016. – pp.194 – ISBN: 978-0-12-802404-1. – Текст: непосредственный.
30. Sander, S. Laser in the treatment of localized prostatic carcinoma / S. Sander, H.O. Beisland // The Journal of urology . – 1984. – V.132. – №2. – P.280-281.

31. Dretler, S.P. Laser lithotripsy: a review of 20 years of research and clinical applications / S.P. Dretler // *Lasers in surgery and medicine*. – 1988. – V.8. – №4. – P.341-356.

32. Campbell-Walsh Urology 10th Edition Review / W.S. McDougal, A.J. Wein, L.R. Kavoussi, A.C. Novick, A.W. Partin, C.A. Peters, P. Ramchandani. – Philadelphia: Saunders, 2011. – pp. 704 – ISBN-13: 978-1437723939. – Текст: непосредственный.

33. Floratos, D.L. Lasers in urology / D.L. Floratos, J.J. de la Rosette // *BJU international*. – 1999. – V.84. – №2. – P.204–211.

34. Pulsed dye laser fragmentation of ureteral calculi: initial clinical experience / S.P. Dretler, G. Watson, J.A. Parrish, S. Murray // *The Journal of urology*. – 1987. – V.137. - №3. - P.386–389.

35. Katzir, A. Lasers and Optical Fibers in Medicine / A. Katzir; - Massachusetts: Academic Press, 1993. – pp.317 - ISBN 978-0-12-401940-9. – Текст: непосредственный.

36. Mechanism of laser-induced stone ablation / N.S. Nishioka, P. Teng, T.F. Deutsch, R.R. Anderson // *Lasers in the Life Sciences*. - 1987. – V.1. – P.231-245.

37. Jelinkova, H. Lasers for Medical Applications: Diagnostics, Therapy and Surgery // H. Jelinkova; - Sawston : Woodhead Publishing, 2013 – pp.798 - ISBN 978-0-85709-237-3. - Текст: непосредственный.

38. Yates, J. A comparison of the FREDDY and holmium lasers during ureteroscopic lithotripsy / J. Yates, A. Zabbo, G. Pareek // *Lasers in surgery and medicine*. – 2007. – V.39. - №8. – P.637-640.

39. In vitro study concerning the efficiency of the frequency-doubled double-pulse neodymium:YAG laser (FREDDY) for lithotripsy of calculi in the urinary tract / T. Zorcher, J. Hochberger, K.-M. Schrott, R. Kuhn, W. Schafhauser // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1999. - V.25. - №1. – P.38–42.

40. Endoscopic lithotripsy and the FREDDY laser: initial experience / F. Dubosq, F. Pasqui, F. Girard, S. Beley, N. Lesaux, B. Gattegno, P. Thibault, O. Traxer // *Journal of Endourology*. - 2006. – V.20. - №5. – P.296-299.

41. Zarrabi, A. The evolution of lasers in urology / A. Zarrabi, A.J. Gross // *Therapeutic Advances in Urology*. – 2011. – V.3. - №2. – P.81-89.
42. Convissar, R.A. Principles and Practice of Laser Dentistry. / R.A. Convissar; - Maryland Heights: Mosby, 2011. – pp.328; ISBN 978-0-323-06206-0.
43. Role of lasertripsy in the management of ureteral calculi: experience with alexandrite laser system in 232 patients / P. Jung, J.M. Wolff, P. Mattelaer, G. Jakse // *Journal of Endourology*. – 1996. - V.10. - №4. – P.345-348.
44. Intracorporeal lithotripsy with the Alexandrite laser / J.D. Denstedt, S.S. Chun, M.D. Miller, P.M. Eberwein // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 1997. - V.20. - №4. – P.433-436.
45. Holmium: YAG laser for intracorporeal lithotripsy / A.S. Sandhu, A. Srivastava, P. Madhusoodanan, T. Sinha, S.K. Gupta, A. Kumar, G.S. Sethi, R. Khanna // *Medical Journal Armed Forces India*. – 2007. - V.63. - №1. – P.48-51.
46. Ureteral lithotripsy with the holmium:YAG laser / J. Sayer, D.E. Johnson, R.E. Price, D.M. Cromeens // *Journal of Clinical Laser Medicine and Surgery*. – 1993. - V.11. - №2. – P.61.
47. Webb, D.R. The Versapulse holmium surgical laser in clinical urology: a pilot study / D.R. Webb, R. Kockelburgh, W.F. Johnson // *Minimally Invasive Therapy*. - 1993. - V.2. - №1. – P.23-26.
48. Holmium: yttrium-aluminum-garnet laser for endoscopic lithotripsy / K. Matsuoka, S. Iida, M. Nakanami, H. Koga, A. Shimada, T. Mihara, S. Noda // *UROLOGY*. – 1995. – V.45. - №6. – P.947-952.
49. Marks, A.J. Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons / A.J. Marks, Joel M. H. Teichman // *World Journal of Urology*. – 2007. – V.25. - №3. – P.227–233.
50. Lee, J. Advances in laser technology in urology / J. Lee, Troy R.J. Gianduzzo // *The Urologic clinics of North America*. – 2009. - V.36. - №2. – P.189–198.
51. Fried, N.M. Advances in laser technology and fibre-optic delivery systems in lithotripsy / N.M. Fried, P.B. Irby // *Nature reviews. Urology*. – 2018. - V.15. - №9. – P.563–573.

52. Harrington, J. A. Infrared Fibers and their applications. / J. A. Harrington ; - Bellingham : SPIE, 2004. - pp.298; - ISBN 9780819452184. - Текст: непосредственный.

53. Pal, B. Frontiers in guided wave optics and optoelectronics. / B. Pal ; - Vukovar : Intech, 2010. - pp.674. - ISBN 978-953-7619-82-4. - Текст: непосредственный.

54. Contemporary practice patterns of flexible ureteroscopy for treating renal stones: results of a worldwide survey / C.A. Dauw, L. Simeon, A.F. Alruwaily, F. Sanguedolce, J.M. Hollingsworth, W.W. Roberts, G.J. Faerber, J.S. Wolf Jr, K.R. Ghani // Journal of Endourology. – 2015. - V.29. - №11. – P.1221-1230.

55. Influence of saline on temperature profile of laser lithotripsy activation / W.R. Molina, I.N. Silva, R.D. da Silva, D. Gustafson, D. Sehart, F.J. Kim // Journal of Endourology. – 2015. - V.29. - №2. – P.235-239.

56. Temperature changes inside the kidney: what happens during holmium: yttriumaluminum-garnet laser usage? / S. Buttice, T.E. Sener, S. Proietti, L. Dragos, T. Tefik, S. Doizi, O. Traxer // Journal of Endourology. – 2016. - V.30. - №5. – P.574-579.

57. Thermal response to high- power holmium laser lithotripsy / A.H. Aldoukhi, K. Ghani, T.L. Hall, W.W. Roberts // Journal of Endourology. – 2017. - V.31. - №12. – P.1308-1312.

58. Effect of laser settings and irrigation rates on ureteral temperature during holmium laser lithotripsy, an in vitro model / D. A. Wollin, E.C. Carlos, W.R. Tom, W.N. Simmons, G.M. Preminger, M.E. Lipkin // Journal of Endourology. – 2018. - V.32. - №1. – P.59-63.

59. Effect of holmium: YAG laser pulse width on lithotripsy retropulsion in vitro / D.S. Finley, J. Petersen, C. Abdelshehid, M. Ahlering, D. Chou, J. Borin, L. Eichel, E. McDougall, R.V. Clayman // Journal of Endourology. – 2005. - V.19. - №8. – P.1041-1044.

60. Dependence of calculus retropulsion on pulse duration during Ho:YAG laser lithotripsy / H.W. Kang, H. Lee, Joel M.H. Teichman, J. Oh, J. Kim, A.J. Welch // Lasers in surgery and medicine. – 2006. - V.38. - №8. – P.762-772.

61. Kalra, P. Effect of pulse width on object movement in vitro using Ho:YAG laser // P. Kalra, N. Le, D. Bagley. *Journal of Endourology*. – 2007. - V.21. - №2. – P.228-231.

62. Impact of pulse duration on Ho:YAG laser lithotripsy: fragmentation and dusting performance / M.J. Bader, T. Pongratz, W. Khoder, C.G. Stief, T. Herrmann, U. Nagele, R. Sroka // *World journal of urology*. – 2015. - V.33. - №4. – P.471-477.

63. Variable pulse duration from a new Holmium:YAG laser: the effect on stone comminution, fibre tip degradation and retropulsion dusting model / D.A. Wollin, A. Ackerman, C. Yang, T. Chen, W.N. Simmons, G.M. Preminger, M.E. Lipkin // *Urology*. – 2017. - V.103. - P.47-51.

64. Google patents: база данных, 1994. США. Laser pulse format for penetrating an absorbing fluid // Данные в формате PDF. URL: <https://patentimages.storage.googleapis.com/62/98/40/660994575d7ec7/US5321715.pdf> (дата обращения: 08.12.2020).

65. Use of the Moses technology to improve holmium laser lithotripsy outcomes: a preclinical study / M.M. Elhilali, S. Badaan, A. Ibrahim, S. Andonian // *Journal of Endourology*. – 2017. - V.31. - №6. – P.598-604.

66. Vogel, A. Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues // A. Vogel, V. Venugopalan // *Chemical reviews*. – 2003. - V.103. - №2. – P.577-644.

67. Kronenberg, P. Advances in lasers for the treatment of stones—a systematic review // P. Kronenberg, B. Somani // *Current urology reports*. - 2018. - V.19. - №6. – P.45.

68. Dusting versus basketing during—which technique is more efficacious? A prospective multicenter trial from the EDGE research consortium / M.R. Humphreys, O.D. Shah, M. Monga, Y.-H. Chang, A.E. Krambeck, R.L. Sur, N.L. Miller, B.E. Knudsen, B.H. Eisner, B.R. Matlaga, B.H. Chew // *The Journal of urology*. - 2018. - V.199. - №5. – P.1272-1276.

69. Ureteroscopic laser lithotripsy: a review of dusting vs fragmentation with extraction / B.R. Matlaga, B.Chew, B. Eisner, M. Humphreys, B. Knudsen, A.

Krambeck, D. Lange, M. Lipkin, N.L. Miller, M. Monga, V. Pais, R.L. Sur, O. Shah // *Journal of Endourology*. - 2018. - V.32. - №1. – P.1-6.

70. Hardy, L.A. High power holmium:YAG versus thulium fiber laser treatment of kidney stones in dusting mode: ablation rate and fragment size studies / L.A. Hardy, V. Vinnichenko, N.M. Fried // *Lasers in surgery and medicine*. – 2019. - V.51. - №6. – P.522-530.

71. Papatsoris, A.G. Intracorporeal laser lithotripsy // A.G. Papatsoris, A. Skolarikos, N. Buchholz // *Arab journal of urology* - 2012. - V.10. - №3. – P.301-306.

72. Urinary calculus fragmentation during Ho:YAG and Er:YAG lithotripsy / H. Lee, H.W. Kang, J.M.H. Teichman, J. Oh, A.J. Welch. // *Lasers in surgery and medicine* - 2006. - V.38. - №1. - P.39-51.

73. Amoín Sesmero, J.H. New perspectives for laser therapy / J.H. Amoín Sesmero // *Archivos espanoles de urologia*.- 2008. - V.61. - №9. - P.1163-1169.

74. Большая советская энциклопедия : Инфракрасное излучение // Академик : сайт. URL: <https://dic.academic.ru/dic.nsf/bse/90926/%D0%98%D0%BD%D1%84%D1%80%D0%B0%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%81%D0%BD%D0%BE%D0%B5> (дата обращения: 12.12.2020).

75. Tong, X.C. Advanced materials for integrated optical waveguides. / X.C. Tong ; - Berlin : Springer, 2013. - 579 pp.. – ISBN 978-3319015491. – Текст непосредственный.

76. Jackson, S.D. Diode- pumped fibre lasers: a new clinical tool? / S.D. Jackson, A. Lauto // *Lasers in surgery and medicine*. - 2002. - V.30. - №3. - P.184-190.

77. Hale, G.M. Optical constants of water in the 200 nm to 200 μm wavelength region / G.M. Hale, M.R. Querry // *Applied optics*. - 1973. - V.12. - №3. - P.555-563.

78. Analysis of Thulium fiber laser induced vapor bubbles for ablation of kidney stones / L.A. Hardy, J.D. Kennedy, C.R. Wilson, P.B. Irby, N.M. Fried // *Journal of biophotonics*. - 2017. - V.10. - №10. - P.1240-1249.

79. Collateral damage to the ureter and nitinol stone baskets during thulium fibre laser lithotripsy / C. R. Wilson, L.A. Hardy, P.B. Irby, N.M. Fried // *Lasers in Surgery and Medicine*. - 2015. - V.47. - №5. - P.403-410.

80. Destruction of stone extraction basket during an in vitro lithotripsy—a comparison of four lithotripters / J. Cordes, B. Lange, D. Jocham, I. Kausch // *Journal of Endourology*. – 2011. - V.25. - №8. – P.1359-1362.

81. Damage of stone baskets by endourologic lithotripters: a laboratory study of 5 lithotripters and 4 basket types / J. Cordes, F. Nguyen, B. Lange, R. Brinkmann, D. Jocham // *Advances in Urology*. - 2013. - V.2013. – P.632-636.

82. Impact of collateral damage to endourologic tools during laser lithotripsy—in vitro comparison of three different clinical laser systems / M.J. Bader, C. Gratzke, V. Hecht, B. Schlenker, M. Seitz, O. Reich, C. G. Stief, R. Sroka // *Journal of Endourology*. – 2011. - V.25. - №4. – P.667-672.

83. Freiha, G.S. Holmium:YAG laser- induced damage to guidewires: experimental study / G.S. Freiha, R.D. Glickman, J.M. Teichman // *Journal of Endourology*. – 1997. - V.11. - №5. – P.331-336.

84. Griffin, S. Fiber optics for destroying kidney stones / S. Griffin // *Biophotonics International*. – 2004. - V.11. - №4. – P.44.

85. Microscopic analysis of laser-induced proximal fiber tip damage during Holmium:YAG and Thulium fiber laser lithotripsy / C.R. Wilson, L.A. Hardy, P.M. Irby, N.M. Fried // *Optical Engineering*. – 2016. – V.55. – P. 46102.

86. Blackmon, R.L. Thulium fiber laser lithotripsy using tapered fibers / R.L. Blackmon, P.B. Irby, N.M. Fried // *Lasers in surgery and medicine*. - 2010. - V.42. - №1. – P.45-50.

87. Evaluation of retropulsion caused by holmium:YAG laser with various power settings and fibers / M.D. White, M.E. Moran, C.J. Calvano, A. Borhan-Manesh, B.A. Mehlhaff // *Journal of Endourology*. - 1998. - V.12. - №2. - P.183-186.

88. Stone retropulsion during holmium:YAG lithotripsy / H. Lee, R.T. Ryan, J.M.H. Teichman, J. Kim, B. Choi, N.V. Arakeri, A.J. Welch // *The Journal of urology*. - 2003. - V.169. - №3. - P.881-885.

89. Struve, B. Properties and medical applications of near IR solid- state lasers / B. Struve, G. Huber // *Journal of Physics*. - 2003. - V.1. - №7. - P.3-6.

90. Fried, N.M. High-power laser vaporization of the canine prostate using a 110 W Thulium fiber laser at 1.91  $\mu\text{m}$  / N.M. Fried // *Lasers in surgery and medicine*. - 2005. - V.36. - №1. - P.52-56.
91. Fried, N.M. High- power thulium fiber laser ablation of urological tissues at 1.94  $\mu\text{m}$  / N.M. Fried, K.E. Murray // *Journal of Endourology* - 2005. - V.19. - №1. - P.25-31.
92. Fried, N.M. Thulium fiber laser lithotripsy: an in vitro analysis of stone fragmentation using a modulated 110W Thulium fiber laser at 1.94  $\mu\text{m}$  / N.M. Fried // *Lasers in surgery and medicine*. - 2005. - V.37. - №1. - P.53-58.
93. Blackmon, R.L. Holmium:YAG (2,120 nm) versus thulium fiber (1,908 nm) laser lithotripsy / R.L. Blackmon, P.B. Irby, N.M. Fried // *Lasers in surgery and medicine*. - 2010. - V.42. - №3. - P.232-236.
94. Blackmon, R.L. Comparison of holmium:YAG and thulium fibre laser lithotripsy: ablation thresholds, ablation rates, and retropulsion effects / R.L. Blackmon, P.B. Irby, N.M. Fried // *Journal of Biomedical Optics*. - 2010. - V.16. - №7. – 071403.
95. Thomsen, S. Thermal damage and rate processes in biologic tissues / S. Thomsen, J.A Pearce // *Optical-Thermal Response of Laser-Irradiated Tissue*. - 2011. – P.487.
96. Thulium fiber laser lithotripsy in an in vitro ureter model / L.A. Hardy, C.R. Wilson, P.B. Irby, N.M. Fried // *Journal of Biomedical Optics*. – 2014. - V.19. - №12. - 128001.
97. How Lasers Ablate Stones: In-vitro Study of Laser Lithotripsy (Ho:YAG and Tm-fiber lasers) in Different Environments / M. Taratkin, E. Laukhina, N. Singla, A. Tarasov, T. Alekseeva, M. Enikeev, D. Enikeev // *Journal of Endourology*. – 2021. - V.35. - №6. - P.931-936.
98. Stone localization is pivotal for the success of percutaneous nephrolithotomy / T. Lesch, J. Uphoff, W. Mayer, A. Winter, F. Wawroschek, J. Schiffmann // *Urologia internationalis*. – 2021. - V.105. - №7-8. - P.574-580.



99. A practical formula to predict the stone-free rate of patients undergoing extracorporeal shock wave lithotripsy / P.-C. Chen, Y.-T. Liu, J.-H. Hsieh, C.-C. Wang // Urological Science. – 2017. - V.28. - №4. - P.215-218.

Автор приносит глубокую, искреннюю благодарность академику РАН, директору Института урологии и репродуктивного здоровья человека, профессору Глыбочко Петру Витальевичу за возможность выполнить работу на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета.

Автор выражает **всему коллективу** Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова признательность за понимание и доброжелательное отношение.

Отдельная благодарность научному руководителю, доктору медицинских наук **Сорокину Николаю Ивановичу**, кандидату медицинских наук **Дымову Алиму Мухамедовичу** и доктору медицинских наук **Винарову Андрею Зиновьевичу** за помощь и поддержку при выполнении работы.