

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



Тараткин Марк Сергеевич

Тулиевый волоконный лазер в хирургии мягких тканей

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Рапопорт Леонид Моисеевич

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	17
1.1. Эпидемиология.....	17
1.1.1. Лазерные технологии в эндоурологии.....	18
1.1.2. Основные компоненты лазера	19
1.1.3. Физические основы работы лазера.....	22
1.2. Виды взаимодействий лазерного излучения с тканями	28
1.3. Применение лазерных устройств в клинической практике.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	43
2.1. Характеристика лабораторного этапа исследования.....	43
2.2. Общая характеристика групп наблюдения.....	47
2.3. Методы статистической обработки.....	56
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЛАЗЕРОВ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.....	58
3.1. Сравнительная оценка влияния НО:YAG и TFL лазеров на ткань предстательной железы	58
3.2. Влияние диаметра лазерного волокна на возможности лазеров в хирургии мягких тканей	66
3.3. Влияние расстояния между лазерным волокном и тканью на гистологические параметры.....	70
3.4. Гибридный лазер	73
ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЛАЗЕРОВ НА ТКАНЬ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88

ВЫВОДЫ	94
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гиперплазия предстательной железы (ГПЖ) – одно из наиболее частых урологических заболеваний. Ее гистологические признаки железы встречается у 50% мужчин старше 50 лет и у 80% мужчин старше 80 лет [155]. Несмотря на доброкачественный характер заболевания, ГПЖ значительно ухудшает качество жизни пациентов, поскольку может привести к появлению симптомов нижних мочевых путей (СНМП) [95, 153]. Несмотря на то, что на сегодняшний день СНМП практически не приводят к инвалидизации или гибели пациентов, они в значительной мере снижают качество жизни [95].

Терапия СНМП на сегодняшний день включает в себя обязательные рекомендации по модификации образа жизни, при их неэффективности предложено проведение лекарственной терапии с использованием нескольких лекарственных групп (основные – альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5-альфаредуктазы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-типа) [44]. В случае, если и лекарственная терапия показала свою неэффективность, рекомендовано проведение хирургического вмешательства.

За последние десятилетия спектр методик используемых для хирургического лечения ГПЖ в значительной мере расширился (вапоризация ГПЖ, iTind, эмболизация простатических артерий, Rezum, акваабляция и пр.). То, какую операцию необходимо рекомендовать тому или иному пациенту, остается предметом дискуссий и споров, однако к основным хирургическим методам лечения СНМП вызванных ГПЖ до сих пор относятся – открытая аденомэктомия (ОА) и трансуретральная резекция гиперплазии простаты (ТУР) [132]. Обе операции являются высокоэффективными хирургическими пособиями, впрочем, не лишены ряда недостатков. Безопасность и переносимость открытой аденомэктомии ограничена большой морбидностью процедуры и пролонгированной катетеризацией; ТУР простаты не позволяет добиться высокой

анатомичности и, как следствие, эффективности, поскольку практически невозможно удалить аденоматозные узлы полностью, по хирургической капсуле простаты. Остаточная аденоматозная ткань, может привести к рецидиву заболевания (после ТУР простаты от 5 до 15%) [26]. Поэтому до сих пор продолжается поиск новых, более эффективных и безопасных, методов хирургического лечения ДГПЖ.

Идея эндоскопической энуклеации простаты (монополярной трансуретральной энуклеации) была описана в 1986 году Hiraoka et al. [150]. Причиной для создания новой методики послужила именно недостаточная радикальность ТУР простаты. По мнению ученых, разработавших технику, наиболее анатомически правильный метод удаления гиперплазии – открытая аденомэктомия (то есть выделение или энуклеация аденомы из хирургической капсулы) [72, 150], однако ему не хватало минимальной инвазивности ТУР простаты. Для того, чтобы провести трансуретральную энуклеацию с максимальной эффективностью (как при открытой операции) был предложен «выделяющий нож Хираоки» (Hiraoka's detaching blade) [72]. Выделение долей гиперплазии проводилось, как правило, «тупым» методом, режущие свойства инструмента применялись лишь при проведении инцизий в зоне шейки мочевого пузыря и для рассечения труднопроходимых мест. Hiraoka et al. В своей работе отмечают, что метод монополярной энуклеации позволяет добиваться сравнимых с ТУР простаты результатов, и, более того, имеет перед ней ряд преимуществ: невысокая вероятность перфорации капсулы простаты, возможность анатомически правильного выделения предстательной железы, низкая вероятность недержания мочи и рецидива заболевания [72, 150]. Несмотря на это, необходимость после операции иссекать электропетлей уже энуклеированную аденоматозную ткань (техника «гриба») не позволила методике приобрести широкую популярность, поскольку этот процесс существенно увеличивал время проведения операции и усложнял ее [72].

К технике энуклеации вернулись в 1996 году ученые из Новой Зеландии под руководством P. Gilling [140]. Врачи занимались внедрением нового, на тот момент, гольмиевого лазера в эндоскопическую хирургию простаты.

Возможности лазера изучались на основе методик абляции (HoLAP) и резекции (HoLRP). Они оказались достаточно эффективны, но не имели преимуществ перед существующими методами лечения [61, 74, 75, 76, 78]. Поэтому необходима была разработка новой методики. Учеными впервые была применена гольмиевая лазерная энуклеация – HoLEP. Она позволяла выделять всю гиперплазированную ткань железы по ходу волокон простатической капсулы. А применение гольмия сделало риск повреждения простатической капсулы минимальным. Важным усовершенствованием техники энуклеации стало внедрению морцеллятора. Это устройство было воссоздано на примере артроскопического шейвера, применяемого в операциях на суставах. Морцеллятор, проведенный в мочевого пузыря, мог измельчить удаленные методом энуклеации аденоматозные узлы, а после вывести их из мочевого пузыря. Это сделало возможным безопасно и эффективно удалять аденому любых размеров, что значительно сокращает длительность операции [55, 60].

На сегодняшний день HoLEP неоднократно доказала свою высокую эффективность, так по данным мета-анализа, проведенного Ahyai et al., были сделаны следующие выводы: 1. Частота гемотрансфузии после ТУР составляла 2,2%, тогда как после выполнения HoLEP не было зафиксировано ни одного кровотечения, потребовавшего переливания крови; 2. После HoLEP частота рецидивов составила 4,3%, в то время как после ТУР предстательной железы – 8,8%; 3. Сократилось время катетеризации – после электрохирургической резекции длительность катетеризации составляла от 43,4 до 57,8 часов, а после лазерной энуклеации катетер устанавливался на срок от 17,7 до 31,0 часа ($p < 0,001$); 4. Сократилась длительность госпитализации – после перенесенной гольмиевой энуклеации длительность госпитализации составляла, в среднем, 2-3 дня, в то время как после стандартной трансуретральной резекции – от 3 до 6 дней [100]. Единственное, в чем гольмиевая энуклеация уступала ТУР простаты (по данным

мета-анализа), это во времени проведения операции: средняя продолжительность ТУР на 14,9 минут меньше, чем средняя продолжительность HoLEP ($p = 0,001$) [100].

При дальнейшем анализе и оценке эффективности по сравнению с открытой аденомэктомией, было установлено, что HoLEP не уступает по скорости открытой аденомэктомии. Проведение энуклеации вело к меньшей кровопотере, а также сокращало продолжительность катетеризации и госпитализации, по сравнению с открытой операцией [100].

Все эти вышеперечисленные факты позволили Европейской Ассоциации Урологов в 2016 году назвать HoLEP операцией выбора при объеме ДГПЖ более 80 см куб. [43].

Рост популярности гольмиевой энуклеации подтолкнул многих специалистов к изучению и разработке новых эндоскопических энуклеирующих методик. Так, была создана методика биполярной энуклеации [16] – TUEB (transurethral enucleation with bipolar) или трансуретральная биполярная энуклеация предстательной железы. Она позволила избежать такого риска монополярной электрохирургии как ТУР-синдром. Кроме того, применение биполярной хирургии в сравнении с монополярной снижало риск повреждения наружного сфинктера мочевого пузыря и вероятность развития эректильной дисфункции [17].

Кроме электрохирургии активному изучению подверглись новые лазерные технологии в лечении ГПЖ. Впрочем, разработка новых методик лазерной энуклеации долгое время не давала требуемых временем результатов: были попытки применения диодного лазера, новое устройство не давало преимуществ в сравнении с гольмиевой лазерной энуклеацией [82]. Достойный конкурент HoLEP появился только в конце 2000-ых – тулиевая вапоэнуклеация (ThuVEP), предложенная S.J. Xia et al. Методика во многом копировала HoLEP, но благодаря высокому коэффициенту поглощения лазерного излучения тулиевого лазера вапоризации подвергался большой объем аденоматозной ткани. Важная особенность применения тулиевого лазера, по мнению ряда авторов, это возможность устранить некоторые проблемы гольмиевой энуклеации, например

сложности в восстановлении «потерянного» слоя энуклеации [143]. Клиническая эффективность процедуры ThuVEP по сравнению с HoLEP изучалась в ряде проспективных исследованиях. По данным работ, у всех пациентов, в независимости от используемой методики, отмечалось стойкое улучшение клинических симптомов (IPSS, QoL) [35, 145, 146]. При этом кровопотеря в группе ThuVEP была меньше, чем в группе HoLEP [35]. Однако, авторы предположили, что изрядное количество термического воздействия на ткани капсулы простаты могло увеличить вероятность недержания мочи после операции [146].

Для того, чтобы снизить риск повреждения капсулы, в 2010 году Herrmann et al., представили модификацию техники ThuVEP – ThuLEP. Основной особенностью метода ThuLEP являлась энуклеация аденомы «тупым» методом («blunt dissection»), т.е. практически без использования энергии лазера. Лазерное излучение применялось лишь для рассечения спаек и коррекции слоя, а также для проведения начальных инцизий.

Первые работы, посвященные проведению ThuLEP, показали, что эта операция ни в чем не уступает HoLEP и ThuVEP [149]. Такие функциональные показатели такие, как Qmax, объем остаточной мочи, IPSS и QoL значительно улучшились во всех случаях [149]. Кроме того, проведение тулиевой энуклеации возможно даже у больных, принимающих антикоагулянты [120].

Таким образом, две различные методики, выполняемые при помощи тулиевого лазера, – ThuVEP и ThuLEP оказались одинаково эффективными [149]. Столь высокая эффективность тулиевой энуклеации, основанной на «тупом» выделении железы, заставила многих специалистов задаться вопросом: «Так ли важен источник энергии, которым выполняется энуклеация?» Как известно, любой метод энуклеации в той или иной степени копирует движения пальца хирурга при открытой аденомэктомии, при этом не изменяя ход самой операции. Таким образом, различные подходы к проведению энуклеации (будь то лазерная или электрическая энергия) не меняют сути операции.

Этот факт привел к созданию нового термина – эндоскопическая энуклеация простаты или ЭЭП [69]. В настоящее время эндоскопическая энуклеация

предстательной железы (ЭЭП) признана одним из вариантов лечения (вследствие ДГПЖ) мужчин с СНМП. Согласно Европейской ассоциации урологов ЭЭП – метод выбора при хирургическом лечении гиперплазии простаты объемом более 80 см куб [44], а по рекомендациям Американской ассоциации урологов – при любом объеме предстательной железы [97]. Результаты исследований демонстрируют высокую эффективность и безопасность всех видов ЭЭП [26]. В ходе ЭЭП может использоваться как электрический, так и лазерный источник энергии. Гольмиевая ЭЭП (HoLEP) благодаря своей высокой эффективности, подтвержденной крупными систематическими обзорами и мета-анализами, – наиболее признанная методика. ЭЭП может выполняться и с использованием тулиевого (Tm:YAG) и зеленого лазеров (Greenlight), а также с помощью монополярной и биполярной электрохирургии [91, 101]. Разумеется, у каждого метода есть свои преимущества. По данным ряда работ тулиевая энуклеация на сегодняшний день превосходит гольмиевую по безопасности, а длительность обучения.

ThuLEP меньше длительности обучения HoLEP [25, 135]. Методики электроэнуклеации, в свою очередь, обладают другими преимуществами – они дешевле в плане оборудования и не требуют замены имеющегося у хирурга инструментария [61]. Несмотря на это, все методики ЭЭП объединяет одинаково высокая эффективность лечения ДГПЖ [153, 69]. В ряде работ доказано, что ThuLEP и HoLEP ведут к одинаковым функциональным результатам [77]; то же сравнение справедливо и в отношении HoLEP, и биполярной энуклеации [33].

Новым инструментом для проведения ЭЭП стал тулиевый волоконный лазер (TFL). TFL на сегодняшний день это многообещающий конкурент гольмиевого лазера [85]. При сравнении ЭЭП с применением тулиевого волоконного лазера (ThuFLEP) и открытой аденомэктомии (ОА) первые исследования демонстрируют более низкий уровень кровопотери и менее продолжительную госпитализацию в группе ThuFLEP [108].

Отличительная особенность TFL – длина волны (1,94 мкм), приводящая ~ к 3-4^x-кратному увеличению поглощения лазерного излучения водой и меньшей глубине проникновения (0,15 мм), нежели у Ho:YAG-лазера – 0,4-0,7 мм. Все это,

в свою очередь, позволяет эффективно разрезать и, в теории, уменьшить термическое повреждение тканей [51]. Ещё одно редко обсуждаемое отличие – особенность формирования лазерного импульса. Известно, что средняя мощность Ho:YAG составляет 60-120 Вт (в зависимости от модели устройства); пиковая мощность может достигать 10-15 кВт. Предполагается, что при таком выбросе энергии каждый импульс Ho:YAG создает большой паровой пузырь, который разрывает ткани, что может являться причиной более выраженных послеоперационных осложнений в раннем периоде (после HoLEP) [8]. Подобные термические повреждения не ведут к тяжелым нарушениям, однако могут выражаться в более высокой частоте развития послеоперационной ирритативной симптоматики и транзиторного недержания мочи. Но в целом вероятные причины таких послеоперационных симптомов до сих пор остаются неясными несмотря на то, что отсутствие ирритативной симптоматики и недержания мочи должны быть одними из показателей качества проведения лазерной энуклеации [102]. В соответствии с идеей воздействия высокой мощности на ткани группа авторов предположила, что снижение мощности HoLEP сводит к минимуму эти проблемы [96]. Было доказано, что низкоэнергетическая HoLEP является выполнимой, безопасной и эффективной методикой лечения ДГПЖ. Тем не менее результаты остаются противоречивыми и в настоящее время не хватает данных о применении низкоэнергетической HoLEP.

Лазерный импульс TFL в значительной мере отличается от импульса Ho:YAG; у TFL пиковая и средняя мощность ниже таковой у гольмия в 100-200 раз, в связи с чем лазер не разрывает ткани, что позволяет производить чистую и точную резекцию. Теоретически это должно помочь лазеру снизить термическое повреждение тканей, а значит снизить частоту ирритативной симптоматики. Впрочем, подобные выводы являются лишь предположением и пока лишь частично подкреплены немногочисленными лабораторными работами [51]. Высокая сравнительная эффективность гольмиевой и тулиево́й энуклеации доказана в докторской диссертации Еникеева Д.В. [6].

Впрочем, ранее не проводилось детальное обоснование макроскопического и гистологического воздействия лазерных аппаратов на ткани предстательной железы. Так же не проводилась оценка детального влияния лазерных систем на краткосрочную (до 3 месяцев) ирритативную симптоматику.

В связи с этим, первая, лабораторная часть работы (Глава 3) была выполнена автором в Лаборатории лазерных технологий Сеченовского Университета, что послужило фундаментом для создания и регистрации клинического исследования, представленного в данной работе (Глава 4).

Степень разработанности темы исследования

В рамках представленной диссертационной работы удалось ответить на основные вопросы, касающиеся воздействия тулиевого волоконного лазера на ткани предстательной железы. Выполненная работа носит трансляционный характер – отследен путь технологии от лабораторных испытаний нового лазерного аппарата непосредственно к его клиническому изучению. Итогом клинической части работы стал сравнительный анализ влияния тулиевого волоконного и гольмиевого лазера на выраженность ирритативной симптоматики и частоту послеоперационного недержания мочи.

Цель и задачи исследования

Цель исследования - повышение эффективности лечения пациентов с ДГПЖ.

Задачи исследования:

1. Проанализировать в лабораторных условиях воздействие гольмиевого, тулиевого волоконного (как квазинепрерывного, так и суперимпульсного), голубого и гибридного (тулиевый волоконный + голубой) лазеров на ткань;

2. В лабораторных условиях оценить особенности воздействия гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров на ткань в зависимости от диаметра используемого волокна, расстояния до ткани, скорости реза и типа волокна;

3. Оценить влияние гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров на частоту развития ирритативной симптоматики у пациентов после лазерной ЭЭП.

Научная новизна

В рамках данной работы проведено трансляционное исследование (экспериментальное и клиническое), посвященное изучению воздействия тулиевого волоконного и гольмиевого лазеров на ткань. В ходе лабораторного этапа работы впервые детально изучены механизмы воздействия тулиевого волоконного лазера на ткань и изменение этого влияния под воздействием внешних факторов (диаметр лазерного волокна, скорость движения волокна, расстояние до ткани). Дано теоретическое обоснование разницы воздействия гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров на ткани. Механизмы, отвечающие за различное воздействие лазерных аппаратов, изучены в лабораторных условиях. После чего в рамках клинического исследования установлено влияние различных лазерных аппаратов на эндоскопической энуклеации простаты.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты проведенного исследования могут способствовать усовершенствованию тактик оперативного лечения пациентов в ДГПЖ. В рамках данной работы проведено трансляционное исследование (экспериментальное и клиническое), посвященное изучению воздействия тулиевого волоконного и гольмиевого лазеров на ткань. В ходе лабораторного этапа работы впервые детально изучены механизмы воздействия тулиевого волоконного лазера на ткань и изменение этого влияния под воздействием внешних факторов (диаметр лазерного волокна, скорость движения волокна, расстояние до ткани). Дано

теоретическое обоснование разницы воздействия гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров на ткани. Механизмы, отвечающие за различное воздействие лазерных аппаратов, изучены в лабораторных условиях. После чего в рамках клинического исследования установлено влияние различных лазерных аппаратов на эндоскопической энуклеации простаты.

Методология и методы исследования

В работе проведен анализ и обработка цифрового материала методами вариационной статистики с использованием: интенсивных (n) и экстенсивных показателей (%) (для категориальных параметров, таких как пол); среднего значения, стандартного отклонения, медианы, квартилей, минимальных и максимальных значений, сравнение с помощью одностороннего дисперсионного анализа ANOVA (для непрерывных показателей, (возраст и т.п.)); критерия Стьюдента (t) (для доказательства значимости отличий между ними); коэффициента корреляции Пирсона (r) (для определения корреляций между исследуемыми признаками); таблицы сопряженности (для сравнения распределения признаков в двух группах); критерия Хи-квадрата с помощью программ Excel и SPSS. Полученные результаты соответствуют данным мировой литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. Тулиевый волоконный и гольмиевый лазеры оказывают разное воздействие на мягкие ткани, изменяющееся в зависимости от диаметра используемого лазерного волокна, скорости реза и расстояния воздействия.
2. Тулиевый волоконный лазер испаряет (подвергает абляции) ткань с помощью прямого лазерного излучения, что позволяет добиться высокоточных резов и четкой зоны коагуляции.

3. Гольмиевый лазер воздействует на ткань как за счет лазерного излучения, так и за счет потока пара, разделяющего ткань; данное воздействие позволяет минимизировать карбонизацию, однако четкость реза снижается и уменьшается объем зоны коагуляции.

4. Частота развития ирритативной симптоматики в ближайшем послеоперационном периоде не зависит от источника лазерной энергии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.13. Урология и андрология, группа научных специальностей – клиническая медицина. Результаты диссертационной работы соответствуют пункту 2 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний направлений исследований».

Степень достоверности и апробация результатов

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и практические рекомендации обоснованы теоретическими решениями и экспериментальными данными, полученными в работе, и не противоречат известным положениям наук; базируются на строго доказанных выводах, согласуются с известным опытом создания и совершенствований знаний.

Основные положения диссертации доложены на следующих конференциях:

1. World Congress of Endourology 2018, Paris, France – Конгресс всемирного общества эндоурологов, Париж, Франция (2018 г.);
2. 34th Annual EAU Congress, Barcelona, Spain – Конгресс Европейской Ассоциации Урологов, Барселона, Испания (2019 г.);
3. Congress of AUA 2019, Chicago, USA – Конгресс Американской Урологической Ассоциации, Чикаго, США (2019 г.);

4. XVIII Конгресс Российского Общества Урологов, Екатеринбург, Россия (2019 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автору принадлежит определяющая роль в проведении всех этапов исследования, а именно – аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященной теме исследования; разработка дизайна исследования; подбор, кодификация и анализ первичной документации; статистическая обработка результатов, полученных в ходе исследования; анализ и интерпретация полученных данных; описание выводов и практических рекомендаций. Автор принимал личное участие в апробации результатов исследования, в подготовке и в хирургическом лечении пациентов, вошедших в исследование, а также послеоперационное наблюдение и в подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 24 работы, в том числе научных статьи в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России – 1 научная статья; 7 научных статей в изданиях рецензируемых в международной базе Scopus; 16 иных публикаций по теме диссертационной работы.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список цитируемой литературы включает 156 источников литературы, из которых 19 отечественных и 137 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 22 рисунками, 5 графиками, 8 диаграммами и 10 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных урологических заболеваний среди мужчин [156]; характеризуется доброкачественным разрастанием ткани предстательной железы, что в конечном итоге приводит к симптомам нижних мочевых путей (СНМП).

На основании данных полученных в рамках Prostate Cancer Prevention Trial. заболеваемость ДГПЖ - 34,4 случая на 1000 человеко-лет [117]. В продольном популяционном исследовании, проведенном на основании данных Olmsted County Study доказано, что размеры простаты увеличиваются с возрастом. Установлено, что в среднем за год объем предстательной железы увеличивается на 1,6% [93]. Объем аденоматозной ткани крайне индивидуален, однако отмечено, что пациенты, изначально имевшие гиперплазию простаты больших размеров, показывают тенденцию к ее ускоренному росту [30, 96, 139]. Также обнаружен рост распространенности от умеренных до выраженных симптомов, связанных с СНМП: у мужчин в возрасте от 40 до 49 лет частота встречаемости не превышает 13%, в то время как у мужчин в возрасте старше 70 лет частота встречаемости достигает 28% [93].

Основным патоморфологическим критерием для постановки диагноза гиперплазии предстательной железы является наличие стромально-железистой гиперплазии в гистологических образцах ткани пациентов, перенесших операцию, или биопсия простаты. Крупномасштабным исследованием установлено, что у мужчин моложе 30-ти лет не выявлено гистологической гиперплазии предстательной железы; распространенность данного заболевания растёт с возрастом, достигая 88% в возрастной группе старше 80-ти лет [39]. Эти выводы подтверждены рядом исследований в различных регионах мира - России, США, Англии, Австрии, Норвегии, Дании, Китае, Японии, Индии. Таким образом,

распространенность гиперплазии предстательной железы в разных возрастных категориях примерно одинакова во всех странах мира и значительно не отличается во всевозможных этнических и географических группах [25, 81].

1.1.1. Лазерные технологии в эндouroлогии

Лазерные технологии проделали долгий путь с первой концепции лазера, предложенной Альбертом Эйнштейном в 1910-х годах, и до наших дней [46]. Первый рубиновый лазер увидел свет в середине XX века. Сразу после его изобретения начался поиск новых генераторов лазерного излучения для создания новых лазерных устройств и возможности их коммерческого применения. Этот период исследования лазеров можно описать словами Уильяма Говарда Стайна: «Открытие лазера породило главный вопрос - где и как его стоит применять?» [54].

Однако за последние три десятилетия ситуация кардинально изменилась и лазеры стали неотъемлемой частью различных областей, в том числе и медицины. О первом применении рубинового лазера в урологии упоминается в 1968 году – использование его для фрагментации мочевого камня (Рисунок 1). С тех пор появилось множество лазерных устройств для лечения аденомы простаты, мочекаменной болезни и рака. При этом основные принципы работы лазера остаются прежними, и, более того, именно они определяют эффективность, безопасность и возможности лазера [7].



Рисунок 1 – Рубиновый лазер

1.1.2. Основные компоненты лазера

Каждый лазер состоит из трех основных компонентов (Рисунок 2): активной (лазерной) среды, импульсной лампы и оптического резонатора или зеркала.

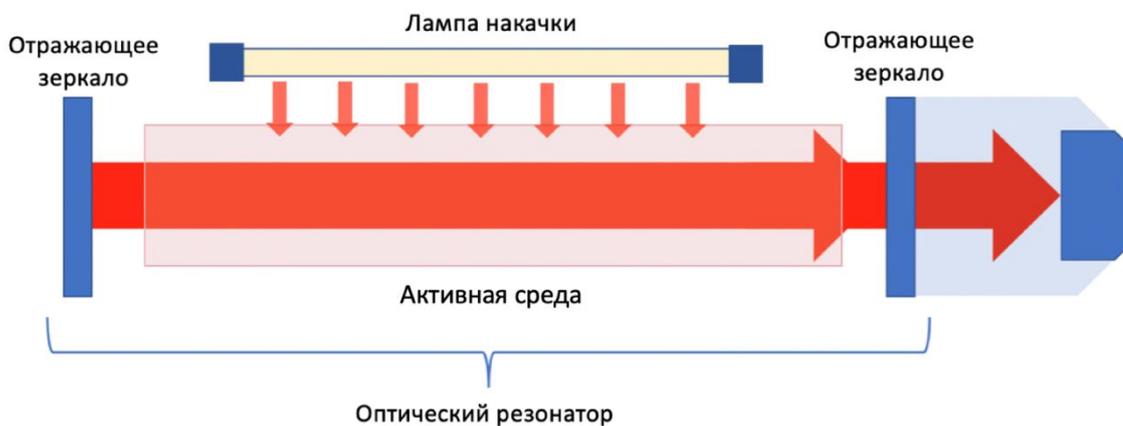


Рисунок 2 – Внутреннее устройство лазера

Импульсная лампа передает энергию в активную среду. Её цель - аккумулировать энергию и создавать определенную длину волны, которая, в свою очередь, будет определять свойства лазера.

Лазерная среда – важнейшая часть каждого лазера, так как именно там возникает «вынужденное излучение». Во время этого процесса входящий фотон

определенной частоты взаимодействует с возбужденным атомным электроном, вызывая его переход на более низкий энергетический уровень; высвобождаемая при этом энергия приводит к генерации нового фотона с фазой, частотой, поляризацией и направлением, идентичными индуцирующим фотонам падающей волны [66]. Затем эти фотоны свободно перемещаются внутри оптического резонатора, где отражаются зеркалами, установленными на его концах (Рисунок 2). Дополнительные циклы накачки увеличивают энергию каждого отдельного импульса. Наконец, небольшое отверстие в оптической полости позволяет импульсной лазерной энергии выходить из полости резонатора [151].

Каждый из вышеуказанных элементов играет важную роль в определении характеристик лазера. Например, импульсная лампа (лампа накачки) определяет режим действия лазера - непрерывный или импульсный (безусловно, на режим также влияет лазерная среда, но в первую очередь – лампа накачки). Зеркальная система также может регулировать режим работы лазера. Импульсный лазер, как правило, характеризуется высокой пиковой мощностью, достигающей до 10 кВт, тогда как пиковая мощность непрерывных лазеров обычно не превышает 1 кВт. Зеркальная система с так называемым Q-переключателем может менять работу лазера с непрерывного режима в импульсный. Q-переключатель представляет собой оптический затвор, закрывающий путь лазерной энергии до тех пор, пока не будет достигнута желаемая пиковая мощность. Благодаря Q-переключателю стало возможным создание Q-импульсных лазеров с небольшой пиковой мощностью (н-р. тулиевый волоконный лазер). Однако самой важной частью каждого лазера является лазерная среда. В качестве лазерной среды может быть: газ (CO₂-лазер), кристалл (рубиновый лазер, Nd:YAG, Ho:YAG), волокно (тулиевый волоконный лазер) или диод; основная задача активной среды – генерация луча необходимой длины волны, поскольку именно длина волны определяет, каким будет воздействие лазера на ткани [98].

Наиболее широко распространенные лазеры в медицине – это твердотельные лазеры, где в качестве активной среды используется твердое вещество – “хозяин”, в котором находятся в небольшом количестве ионы редкоземельных элементов

(Nd, Pr, Tm, Ho, Er, Yb, Gd). Одним из наиболее часто используемых твердых веществ является YAG (иттрий-алюминиевый гранат, $Y_3Al_5O_{12}$) – твердый, стабильный, изотропный материал. Благодаря высокой теплопроводности (примерно в десять раз больше, чем у стекла) иттрий-алюминиевый гранат легко отводит выделяемое тепло, что позволяет ему работать на высоких мощностях [119]. Но у твердотельных лазеров есть несколько минусов:

1) большая часть энергии, излучаемая импульсной лампой, тратится впустую и вызывает нагрев лазерного резонатора; это вызвано излучением импульсной лампой энергии в широком спектре, тогда как твердотельная система поглощает энергию в узкоспектральной линии, причем перекрытие между ними не превышает 7–8%; поэтому для большинства твердотельных лазеров требуется система водяного охлаждения, что в значительной степени увеличивает размер лазерной установки;

2) особо важным моментом является максимальный температурный диапазон внутри лазерного кристалла с установлением возможного предела мощности и частоты, на которых может работать один резонатор (обычно около 30 Вт); во избежание таких ограничений были разработаны твердотельные генераторы с несколькими полостями, что позволило в последние годы появиться мощным лазерам с несколькими резонаторами [151];

3) наконец, конструкция твердотельного лазера уязвима к внешним ударам, приводящим к смещению зеркал внутри резонатора и вызывающим тем самым необратимые повреждения лазерного генератора; поэтому при манипулировании или транспортировке твердотельной лазерной системы требуется большая осторожность и повышенное внимание [151].

Новый игрок среди лазерных аппаратов - волоконные лазеры, имеющие несколько ключевых отличий от твердотельных устройств. Во-первых, волоконные лазеры накачиваются небольшими диодами с лучшим энергопотреблением, нежели импульсные лампы твердотельных лазеров [148]. Во-вторых, активной средой волоконного лазера является сердцевина кварцевого волокна, легированная редкоземельным элементом. В этом случае луч накачки проходит вдоль волокна и

может направляться либо самой сердцевиной, либо по внутренней оболочке вокруг сердцевины (волоконный лазер с двойной оболочкой). Несмотря на то, что волоконные лазеры были представлены ещё на заре развития лазерных технологий, практический интерес они начали представлять только в последние годы после появления диодных лазеров, обеспечивающих эффективную накачку, а также после появления технологий, позволяющих изготовить специальные кварцевые волокна [133].

Волоконные лазеры обладают рядом преимуществ перед другими лазерными системами [142]:

- благодаря очень малой площади поперечного сечения лазерного луча внутри сердцевины волокна достигается высокая интенсивность накачки даже при малых мощностях, что приводит к её более низким пороговым значениям;
- благодаря распространению накачки и лазерного луча внутри волокна они перекрываются и повышают эффективность лазера (КПД до 80%);
- возможно использование длинных полостей вне зависимости от расходимости лазерного пучка (так как волокно определяет направление лазерного луча);
- легче осуществляется рассеивание тепла благодаря большой величине отношения площади поверхности к объёму волоконного лазера;
- большая, чем у громоздких твердотельных лазеров, прочность волоконных лазеров за счет прочно соединенных между собой волокон [148];
- волоконные лазерные системы относительно компактны и удобны при размещении ввиду отсутствия системы водяного охлаждения [112].

1.1.3. Физические основы работы лазера

Несмотря на такие достижения в лазерной индустрии, как изобретение нового семейства волоконных лазеров, физические основы лазерной хирургии неизменны. Как уже упоминалось ранее, лазерная среда является наиболее важной

частью лазерного аппарата, так как именно она определяет, какими молекулами будет поглощаться лазерное излучение. Такие молекулы называются хромофорами. Чтобы до конца понять, как это работает, следует вернуться к истокам физики: видимый свет имеет широкий спектр различных длин волн, видимых человеческим глазом; при попадании света на поверхность большая его часть отражается или рассеивается, при этом только малая часть поглощается, именно она определяет видимый нами цвет. То же определение справедливо для лазеров - каждый из них имеет определенную длину волны, которая поглощается разными молекулами в тканях (хромофорами) (Рисунок 3).

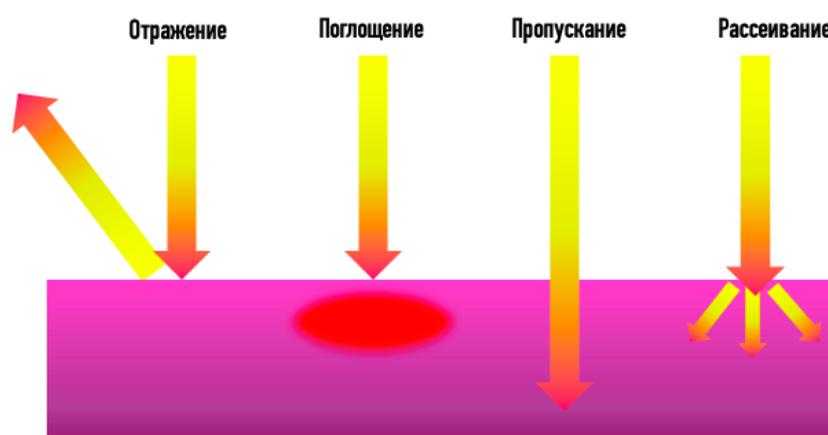


Рисунок 3 – Воздействие лазерного излучение на ткань

Среди основных хромофоров в медицине выделяют гемоглобин, меланин, билирубин и т.д. Но главным и наиболее распространенным хромофором является вода, однородная по своей природе и занимающая до 80% ткани. Излучение гольмиевого (Ho:YAG), тулиевого (Tm:YAG) и тулиевого волоконного (TFL) лазеров поглощается, главным образом, водой. Следующим, наиболее распространенным хромофором, является гемоглобин, поглощающий излучение неодимового (Nd:YAG) и зеленого (KTP:YAG или LBO:YAG) лазеров [109].

Длина волны конкретного лазера определяет глубину его проникновения в ткань, а также эффективность поглощения и рассеивания лазерного излучения [106] (Таблица 1). Поглощение эндогенным хромофором определенной длины

волны имеет уникальный эффект. Параметром, описывающим эффективность поглощения лазерного излучения, является его пик [138]. Чем выше поглощение и меньше рассеивание, тем меньший объем ткани поглощает такое же количество энергии, что приводит к быстрому и небольшому разрезу [52]. Например, длина волны TFL (1980 нм) ближе, чем длина волны Ho:YAG (2100 нм), к пику поглощения воды (1910 нм), что ведет к снижению глубины проникновения с 0,4-0,7 при Ho:YAG до 0,15 при TFL. Более того, это приводит не только к различной глубине разреза, но и к увеличению скорости абляции (для TFL в 2 - 4 раза по сравнению с другими устройствами) [57].

Таблица 1 – Свойства лазеров

Лазер	Длина волны	Режим действия	Коэффициент поглощения водой, см-1	Коэффициент поглощения кровью, см-1	Глубина проникновения, мм	Применение
Nd:YAG (неодимовый)	1.06	Непрерывный	0.12	5	10	Абляция / Вапоризация, Коагуляция и Литотрипсия (FREDDY)
Ho:YAG (гольмиевый)	2.10	Импульсный	26	-	0.4-0,7	Абляция / Вапоризация, Резекция, Энуклеация и Литотрипсия
Tm:YAG (тулиевый)	2.01	Непрерывный	52	-	0.2	Абляция / Вапоризация, Резекция и Энуклеация
Зеленый (КТР:YAG or LBO:YAG)	0.53	Непрерывный	-	266	0.8	Энуклеация, Абляция/ Вапоризация
Диодный 980 нм	0.98	Непрерывный	0.43	2	0.5-5.0	Абляция / Вапоризация

Продолжение Таблицы 1

Диодный 1470 нм	1.47	Непрерывный	7.2	2.5	0.5-5.0	Абляция / Вапоризация
TFL (тулиевый волоконный)	1.94	Импульсный	114	-	0.15	Резекция, Энуклеация и Литотрипсия
BDL (голубой диодный)	0.45	Непрерывный	-	340	0.7-0.9	Абляция/ Вапоризация (на стадии доклинических исследований)

Аналогичные эффекты происходят при поглощении лазерной энергии гемоглобином, присутствующим в большинстве тканей, но в гораздо меньшей концентрации, чем вода. Следовательно, любой лазер, использующий гемоглобин в качестве хромофора, воздействует на ткань большую глубину (при равной мощности). Более того, излучение распространяется на более глубокие слои, что приводит к коагуляции подлежащих тканей и определяет глубину разреза (до 0,8–1 мм для “Greenlight” лазера), а также и более выраженную глубину абляции ткани. Эти особенности излучения делают “Greenlight” лазер и аналогичные устройства идеальными для вапоризации и коагуляции кровотокающих сосудов [9].

Однако не только хромофор определяет область применения лазера; такие параметры, как частота, энергия, мощность, плотность энергии, длина и форма импульса также играют важную роль в направлении использования лазеров в хирургии.

Мощность и размер пучка – это отдельные параметры, но в совокупности, обеспечивающие плотность энергии. Плотность энергии – это то количество энергии, которое поглощается определенной областью. Комбинация мощности и плотности энергии показывает, сколько энергии и тепла будет доставлено к желаемой области [52].

Ширина импульса – это время воздействия на ткань лазерного излучения. Для абляции и коагуляции разным тканям требуется разное время экспозиции энергии. Важный компонент для понимания ширины импульса – время термической релаксации. Время термической релаксации – это время, в течение которого ткань отдает в окружающую среду половину лазерной энергии (в виде тепла). Иными словами, это время, необходимое для остывания ткани ровно наполовину [52]. Следовательно, энергия должна подаваться в течение импульса, длительность которого меньше или равна времени термической релаксации ткани – мишени. Если время подачи превышает время термической релаксации, то ткань-мишень не нагревается, а энергия рассеивается в окружающих тканях, вызывая их коагуляцию [109].

Лазерный пучок характеризуется формой. «Идеальный» лазерный пучок - гауссовый профиль – симметричная колоколообразная кривая. Чем интенсивнее нарастание энергии импульса, тем быстрее повышается температура в тканях и тем эффективнее происходит абляция твердых тканей с меньшим рассеиванием энергии в виде тепла [66]. Профили лазерного пучка различаются в зависимости от лазерной среды и системы доставки.

В зависимости от различных форм лазерных пучков выделяют в определенный момент времени пиковую мощность (в верхней точке лазерного импульса) и среднюю мощность лазера, которую производители обычно называют характеристикой мощности лазера, поскольку именно пиковая мощность определяет воздействие лазера на ткань.

1.2. Виды взаимодействий лазерного излучения с тканями

Лазеры, которые мы планируем обсудить, могут воздействовать на ткани организма посредством трех основных эффектов: фототермического, фотомеханического и термомеханического [2].

Фототермический эффект – прямое нагревание ткани лазерным излучением; поглощенная энергия превращается в тепло; температура ткани, возрастая, вызывает различные биологические эффекты:

- денатурацию белка при $t > 40^{\circ}\text{C}$;
- коагуляцию белка при $t > 60^{\circ}\text{C}$;
- испарение внутриклеточной жидкости (вапоризация) при $t > 100^{\circ}\text{C}$;
- карбонизацию при $t > 250^{\circ}\text{C}$;
- испарение ткани при $t > 300^{\circ}\text{C}$.

Выраженность фототермического эффекта определяется длиной волны, плотностью мощности, а также оптическими и тепловыми свойствами ткани [86, 108]. Во время фототермического эффекта параллельно может возникать фотохимический эффект (особенно при литотрипсии) [66]. Фотон, поглощаясь

хромофором, переводит эту молекулу в возбужденное состояние, при этом энергия лазера преобразуется в “запасенную” форму химической энергии. Молекулы в таком возбужденном состоянии могут активно вступать в химические реакции. В ходе литотрипсии *in vitro* установлено, что поверхность камня подвергается химическому разложению ещё до того, как там возникают другие эффекты [115, 153].

Фотомеханический эффект – поглощение лазерного излучения окружающей жидкостью, которая испаряется и тем самым генерирует ударные волны. Например, образование кавитационного пузыря на наконечнике лазерного волокна, возникающего только при воздействии импульсного лазера и образующегося при быстром расширении водяного пара; при быстром сжатии пузыря (давление более 100 бар) образуются сильные ударные волны [115]. Однако этот эффект возникает только при чрезвычайно короткой длительности импульса (<500 нсек), но этого, как доказано, недостаточно для фрагментации камней для лазера с ультракороткими или короткими импульсами [22, 75, 130, 140].

Термомеханический эффект – один из основных механизмов абляции камней, заключающийся в испарении воды через поры этих камней, что, в свою очередь, приводит к их разрыву изнутри [79]. В процессе литотрипсии жидкость внутри камня нагревается до ее фазового превращения в пар. Быстрое расширение дробит камень на мелкие осколки, которые выбрасываются в пузырьках пара. Следует отметить, что камень должен предварительно подвергаться фотохимическому разложению. Термомеханический механизм играет ключевую роль в абляции камней с помощью Ho:YAG и тулиевого волоконного лазеров [80].

Исходя из вышеперечисленного: действенность каждого эффекта зависит от характеристик используемого лазера и конкретной ткани; большинство лазеров адаптируется для проведения определенной операции и достижения желаемого эффекта, в связи с чем хирург выбирает лазерную систему, наиболее подходящую по своим параметрам для каждого конкретного случая.

1.3. Применение лазерных устройств в клинической практике

На сегодняшний день наиболее часто в своей практике урологи применяют твердотельные лазеры: неодимовый (Nd:YAG), зеленый (KTP:YAG и LBO:YAG), гольмиевый (Ho:YAG) и тулиевый (Tm:YAG) [10, 136].

Один из первых лазеров, примененных в урологии, - **неодимовый (Nd:YAG) лазер**, предложен для лечения доброкачественной гиперплазии простаты (ДГПЖ) в 1992 году [64]. Лазер - с довольно низким коэффициентом поглощения излучения (Таблица 1), вследствие чего большая часть излучения рассеивается; в результате большой объем ткани подвергается нагреванию и повреждается [40]. Nd: YAG лазер взаимодействует с гемоглобином, работая в непрерывном режиме, что приводит к глубокой коагуляции ткани и её ограниченной вапоризации. Van Nimwegen et al. в своем *in vitro* исследовании показывают испарение лазером ткани в контактном режиме с формированием кратера глубиной $1,29 \pm 0,67$ мм (экспозиция лазера 5 секунд) и глубиной $3,48 \pm 0,56$ мм (экспозиция 20 секунд) [104]. Однако авторы отмечают существенное снижение эффективности лазера в бесконтактном режиме и коагуляционный некроз размером до $4,7 \pm 0,2$ мм. Такое специфическое воздействие на ткани приводит к созданию двух методик: интерстициальной лазерной коагуляции простаты (ILCP, *interstitial laser coagulation of the prostate*) [99], (лазерное волокно вводится в ткани простаты, подвергая их облучению небольшой мощностью лазером [103]) и визуальной лазерной абляции простаты (VLAP, *visual laser ablation of the prostate*) [29, 37]. В процессе операции хирург коагулирует гиперплазированную ткань простаты, при этом формируется зона глубокой коагуляции, что в свою очередь приводит к слушиванию тканей, требующему длительной катетеризации. Вследствие чего симптомы инфравезикальной обструкции прекращаются только по истечении нескольких недель, а не исчезают немедленно, что является ограничением техник [82]. Подобные операции приводят к развитию ирритативных симптомов, дизурии, а также – к задержке мочи (до 30,4%) [82]. К ограничениям вышеуказанных техник можно также отнести отсутствие

гистологического материала для исследования [116], неполное удаление аденоматозной ткани [23] и высокий уровень послеоперационных осложнений, что привело к прекращению использования данных методик.

КТР/LBO:YAG (лазер принято называть «зеленым» ввиду соответствующего цвета луча) – это тот же неодимовый лазер, но с лучом, проходящим через КТР (калий-титанил-фосфат) или LBO (кристалл трибората лития), за счет чего происходит удвоение частоты Nd:YAG-лазера и появление лазерной системы с длиной волны 532 нм и коэффициентом поглощения 266 см^{-1} (Рисунок 4) [67, 77]. Длина волны КТР лазера значительно поглощается молекулой гемоглобина и обладает превосходными испаряющими свойствами [59]. Greenlight лазерная вапоризация простаты или фотоселективная вапоризация простаты (photosensitive vaporization of the prostate, PVP) – это хирургический метод, основанный на использовании лазеров непрерывного излучения: КТР: YAG или LBO: YAG. Методика получила название фотоселективной, поскольку длина волны лазера избирательно поглощается кровью. Heinrich et al. в *in vitro* исследовании установили скорость абляции для КТР лазера мощностью 80 Вт – 3,99 г / 10 мин и 7,01 г / 10 мин для LBO лазера мощностью 120 Вт [20].



Рисунок 4 – Зелёный лазер

Говоря о лазерной вапоризации простаты стоит отметить основное требование к устройству – способность испарять большие объемы ткани с достаточной коагуляцией глубоких слоев [11].

Первая фотоселективная вапоризация простаты по поводу ДГПЖ с использованием зеленого лазера проведена Malek et al. [65, 68, 71, 111]. Процедура демонстрирует безопасность даже при ее проведении пациентам высокого риска. Наиболее важной особенностью фотоселективной лазерной вапоризации является уменьшение интраоперационного кровотечения и частоты переливания крови [62], [125]. Таким образом, фотоселективная вапоризация простаты характеризуется превосходными гемостатическими свойствами и очень низким уровнем развития интраоперационных осложнений (даже у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты) [33, 28, 68, 70]. Greenlight лазер хорошо разрезает ткани, однако при его использовании происходит сильная вапоризация, затрудняющая деликатно провести операцию (Рисунок 5).

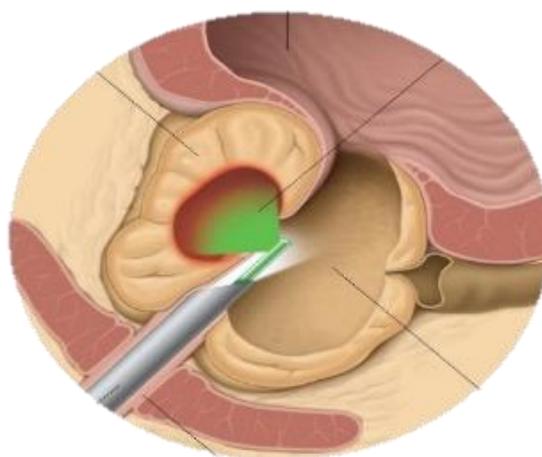


Рисунок 5 – Фотоселективная лазерная вапоризация

Следующий шаг в эволюции лазерных систем – создание механического морцеллятора [108], благодаря которому стало возможным проведение лазерной энуклеации простаты [83, 84]. В ходе операции происходит диссекция долей предстательной железы от ее капсулы. Далее происходит «выталкивание» этих долей в мочевой пузырь. В конце процедуры хирург извлекает из мочевого пузыря

гиперплазированную ткань простаты с помощью морцеллятора и отправляет материал на патологоанатомическое исследование (Рисунок 6) [21, 110].

Недавно была представлена методика лазерной эндоскопической энуклеации простаты с помощью Greenlight лазера (GreenLEP) с целью сделать Greenlight лазер применимым также для желёз большого объема [31, 78, 124]. В сравнительном исследовании GreenLEP и PVP показано, что время операции сокращается в группе GreenLEP, при этом количество осложнений сопоставимо [42]. Через 2 месяца наблюдения показатели IPSS и QoL сравнимо улучшились в обеих группах с лучшим показателем Qmax в группе GreenLEP [42]. Однако, как упоминалось ранее, таргетный хромофор KTP / LBO лазеров – гемоглобин – поглощает лазерное излучение, приводя к глубокой вапоризации тканей, что неизбежно ведёт к обширной зоне карбонизации и высокой вероятности термического повреждения, что ограничивает применение данной методики [137].

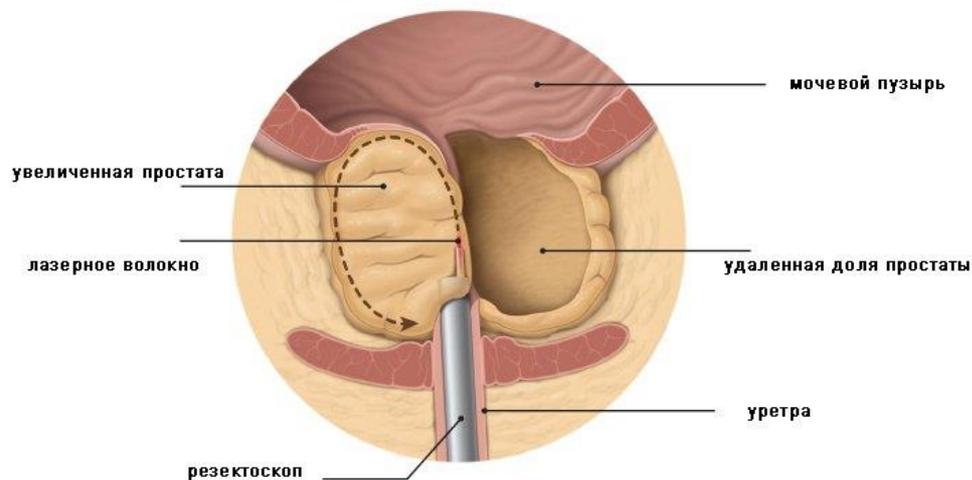


Рисунок 6 – Эндоскопическая энуклеация простаты

Вышеперечисленные лазеры воздействуют на гемоглобин. Как выше упоминалось, в теле человека - ~60% воды, поэтому необходимо создать лазер, влияющий на воду. Этому требованию хирургов отвечает **гольмиевый лазер (Ho:YAG)** (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Гольмиевый лазер

Сейчас он активно применяется как для разреза тканей, так и для проведения литотрипсии. Его изобретение – значительный прорыв в лазерных технологиях [84]. Структура Ho:YAG лазера позволяет производить энергию за очень короткий промежуток времени и работать на высоких пиковых мощностях (2-10 кВт). Лазерное излучение (длина волны 2140 нм) поглощается водой и обладает глубиной проникновения до 0,4 мм, что приводит к процессу вапоризации без глубокого коагуляционного некроза (График 1).

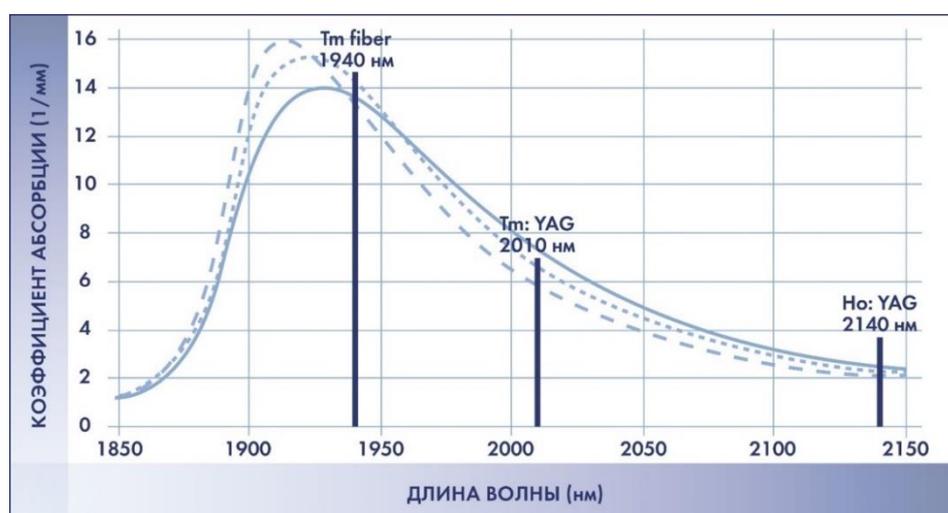


График 1 – График поглощения водой излучения различных лазеров

Высокая пиковая мощность оказывает термомеханическое воздействие; в ходе операции мягкие ткани рвутся и отделяются вследствие потока пара, а не лазерного воздействия (Рисунок 8).

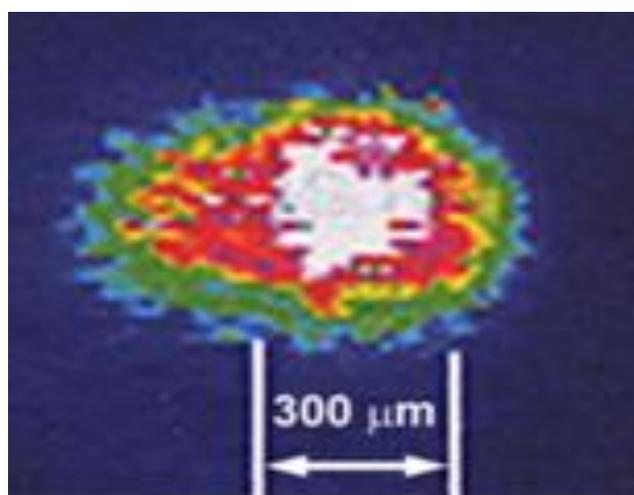


Рисунок 8 – Срез лазерного луча Ho:YAG на месте коннектора хирургического волокна

Резекция простаты с помощью гольмиевого лазера (HoLRP) впервые предложена Gilling et al. с использованием импульсного гольмиевого лазера мощностью 60 Вт [75]. Техника выполняется так же, как ТУРП, с пошаговой резекцией гиперплазированной ткани предстательной железы до хирургической капсулы. По сравнению с Nd:YAG-резекцией простаты HoLRP позволяет немедленно резецировать ткани простаты, что приводит к значительному сокращению времени катетеризации [78], показатель дизурии в течение первых пяти дней после удаления катетера (при сравнении HoLRP и VLAP) показатель дизурии и необходимость в обезболивании значительно выше в группе VLAP [74]. Резекция простаты с помощью гольмиевого лазера HoLRP имеет сопоставимые результаты с TURP в уменьшении показателей IPSS, в улучшении качества жизни и в увеличении Q_{max} , но с меньшим количеством побочных эффектов и со значительно более длительным временем операции [76]. Более того, долгосрочные результаты двух методик в отношении удержания мочи и эректильной функции сопоставимы [14, 19, 87, 94].

Далее методика модифицирована Gilling et al. и получила название гольмиевой лазерной абляции предстательной железы (HoLAP) [140]. Данная методика при ДГПЖ подобно технике фотоселективной вапоризации простаты способна эффективно испарять ткань, не образуя выраженной зоны коагуляции. Авторы предполагают, что этот метод достаточно прост и может применяться даже неопытными хирургами. Однако удаление ткани - неэффективный, трудоемкий и длительный процесс по сравнению с ТУРП [3]. Более того, удаление аденоматозной ткани неполное в железах большого объема, что означает прямую зависимость эффективности процедуры HoLAP от объёма простаты [69, 113]. При сравнении HoLAP и ТУРП обе процедуры показали одинаковую эффективность в течение года наблюдения. Говоря об отдаленных результатах, HoLAP показывает неудовлетворительную эффективность с частотой повторных операций до 15%. Что касается ограничений процедуры, они схожи с фотоселективной лазерной вапоризацией, где ткань для гистологического исследования не извлекается. Техника HoLAP в настоящее время прекращена большинством центров из-за низкой эффективности Ho:YAG в вапоризации. В недавнем исследовании *in vitro* установлено, что Ho:YAG лазер подходит для разреза тканей, а не для ее вапоризации. Особенности лазера, связанные с воздействием на воду и импульсным режимом, приводят к созданию потока пара, разделяющего ткань [51]. Более того, его ограниченная площадь коагуляции (до $0,1 \pm 0,1$ мм) может привести к снижению контролю за кровотечением во время вапоризации [51].

Методика гольмиевой лазерной энуклеации простаты (HoLEP) впервые предложена Gilling et al. [75]. Большое количество накопленных данных показывает, что HoLEP связана с более благоприятными исходами, чем ТУРП [5, 6, 13]. Например, с лучшим купированием обструкции оттока мочевого пузыря, меньшей кровопотерей, более коротким временем катетеризации и гораздо более низкой частотой повторного хирургического вмешательства [4, 101]. Это говорит о том, что методика стала стандартом для желез больших размеров (согласно рекомендациям

Европейской ассоциации урологов (EAU) [44] и стандартом, не зависящим от размера, согласно рекомендациям Американской ассоциации урологов (AUA) [97].

Ho:YAG-лазер – это инструмент, действующий на воду, с импульсным режимом работы. Одна из его отличительных особенностей - способность работать с чрезвычайно высокой пиковой мощностью до 10 кВт. Такое количество энергии в одном импульсе создает поток пузырьков пара на конце волокна. Taratkin et al. в их *in vivo* исследовании показывают образование Ho:YAG лазером узкой зоны абляции при 70 Вт ($1,6 \pm 0,2$ мм) с неровными разорванными краями и небольшой площадью коагуляции (до $0,1 \pm 0,1$ мм) [50]. Это позволили создать модифицированную технику HoLEP -- «en bloc no-touch», описанную Scoffone and Cracco [126]; техника задумана с целью облегчения интраоперационных трудностей и улучшения кривой обучения. Этот метод основан на формировании плазменного пузыря на конце волокна. Такой «бесконтактный» метод потенциально снижает симптомы послеоперационной дизурии за счет уменьшения воздействия лазерной энергии на ткани простаты [3, 27]. Напротив, одним из ограничений HoLEP является трудность в ориентировке в тканях простаты, особенно для молодых хирургов [14, 8, 25]. Недавно на рынке появилась возможность применения Ho:YAG с «Moses effect» с многообещающей эффективностью контроля гемостаза и эффективностью энуклеации (г/мин) [73]. Однако на данный момент количество данных об его эффективности ограничено.

В качестве альтернативы Ho:YAG в хирургии мягких тканей предложен **тулиевый лазер (Tm:YAG)** (Рисунок 9). Лазер Tm:YAG характеризуется длиной волны 2010 нм и поглощается водой (глубина проникновения до 0,25 мм), но по сравнению с лазером Ho:YAG работает в непрерывном режиме, что позволяет использовать его как для резекции, так и для вапоризации. Высокое поглощение энергии водой, вапоризация тканей и малая глубина проникновения - всё это можно отнести к достоинствам лазера [92]. Wendt-Nordahl et al.: Tm:YAG лазер имеет более высокую скорость абляции по сравнению с КТР-лазером (6,56 г/10 мин и 3,99 г/10 мин, $p > 0,05$ соответственно) [134]; кроме того, приводит к формированию зоны

коагуляции размерами $264,7 \pm 41,3$ мкм, что в 2,5 раза меньше, чем у KTP-лазера ($666,9 \pm 64,0$ мкм, $p < 0,05$) [134].



Рисунок 9 – Тулиевый лазер

Изначально лазер предложен в качестве инструмента для резекции. Резекция простаты тулиевым лазером (TmLRP) показывает в сравнении с TURP в течение 1 года наблюдений хороший гемостатический профиль со значительно сниженной кровопотерей и сравнимой эффективностью. В процессе изучения свойств лазера проявилась его эффективность и при вапоризации ткани, поэтому в дальнейшем началось активное внедрение тулиевой вапоризации (ThuVAP), вапоррезекции (ThuVARP), вапоэнуклеации (ThuVEP) и, главным образом, лазерной энуклеации гиперплазии простаты (ThuLEP) [138, 141].

Tm:YAG-лазерная вапоризация (ThuVAP) простаты зарекомендовала себя как эффективный метод лечения ДГПЖ [144, 152]. Применение ThuVAP у пациентов с предстательной железой < 35 см демонстрирует значительное улучшение симптомов со снижением балла по шкале IPSS на 50% [152]. Через 6 месяцев наблюдений

методика показывает стойкий эффект с увеличением Q_{\max} на 9,33 мл/с и снижением значения IPSS на 16 баллов [154].

Однако для желез большого объема предложена модификация метода - Tm:YAG вапоризация простаты (ThuVARP) [122]. Данная техника предполагает одновременную резекцию и вапоризацию ткани, при этом образуются достаточно мелкие фрагменты резецированной ткани, беспрепятственно отходящие через канал резектоскопа [122]. По сравнению с ТУРП ThuVARP показывает такой же лечебный эффект со значительно меньшей кровопотерей [91, 114].

Тулиевая лазерная вапоэнуклеация простаты (ThuVEP) была предложена в качестве альтернативного варианта ThuVARP для крупных желез, направленного на полное удаление аденомы (Рисунок 13) [52]. Процедура приводит к значительному улучшению симптомов независимо от размера простаты [52]. Gross et al. оценивают пятилетние результаты тулиевой вапоэнуклеации и подтверждают высокий профиль безопасности вапоэнуклеации вне зависимости от размера простаты [53].

В проспективном рандомизированном исследовании Netsch et al. сравнивают периоперационные результаты тулиевой вапоэнуклеации (ThuVEP) и гольмиевой лазерной энуклеации простаты (HoLEP) у пациентов с доброкачественной обструкцией простаты. Результаты через 1 месяц после операции по данным урофлоуметрии, а также по баллам опросников IPSS и качества жизни показывают сравнимое значительное улучшение состояния пациентов в обеих группах [24].

Тулиевая лазерная энуклеация простаты (ThuLEP) предложена в 2010 году Herrmann et al. Методика основана на анатомическом разделении тканей предстательной железы с минимальным использованием энергии лазера. По сравнению со стандартными методами (ТУРП и HoLEP) показатели Q_{\max} , балл по шкале IPSS и качество жизни значительно улучшились без значительных различий между группами [13, 149].

К сожалению, непрерывный режим работы Tm:YAG лазера приводит к ограничению лазера - значительной карбонизации во время процедуры.

Еще одной группой лазерных систем, активно используемых в урологии, являются диодные лазеры. Лазерное излучение в таких системах генерируется небольшим электрическим генератором. Часть диодных лазеров имеет длину волны 808-980 нм, их воздействие на ткани схоже с воздействием неодимового лазера (Рисунок 10А). Длина волны других диодных лазеров составляет 1318-470 нм (Рисунок 10Б). Использование электрического генератора вместо стандартной лампы накачки позволяет лучше распределять тепло. Устройство диодного лазера небольшое и портативное. Кроме того, отсутствует необходимость в использовании систем водяного охлаждения и дорогостоящих компонентов [98]. Диодные лазеры изобретены несколько лет назад, однако их практическое применение ограничено. Сегодня интерес к данным системам возрождается вновь с целью замены зеленого (КТР или LBO) лазера для выполнения лазерной вапоризации ткани [98]. Недавно проведенное исследование демонстрирует выполнение лучшего гемостаза при использовании диодного лазера с длиной волны 980 нм, чем при использовании зеленого LBO-лазера мощностью 120 Вт. Однако применение диодного лазера связано с более высоким уровнем развития послеоперационных осложнений (ирритативной симптоматики и инфекций мочевыводящих путей) [63, 98].

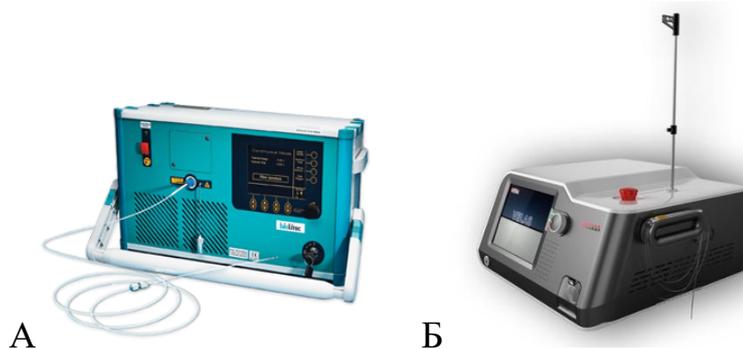


Рисунок 10 – Диодные лазеры: А – Диодный лазер 980-нм, Б – Диодный лазер 1470-нм

Новейшей технологией является **тулиевый волоконный лазер (TFL)** (Рисунок 11) - синтез двух идей: с одной стороны - диодный лазер, с другой – кварцевое волокно, легированное тулием. Длина волны лазера (1940 нм)

практически идеально соответствует пику поглощения водой, что обеспечивает точную и эффективную абляцию ткани. TFL имеет в четыре раза более высокий коэффициент водопоглощения (114 см^{-1}) по сравнению с Ho:YAG (26 см^{-1}) [50], что означает возможность уменьшения глубины проникновения лазера до 0,15 мм (по сравнению с 0,7 мм у Ho:YAG) (Рисунок 12).



Рисунок 11 – Тулиевый волоконный лазер



Рисунок 12 – Срез лазерного луча TFL на месте коннектора хирургического волокна

Источником накачки тулиевого волоконного лазера является высокомоощный диод, обеспечивающий возможность работать в нескольких режимах – непрерывном (Рисунок 13 А), квазинепрерывном (Рисунок 13 Б) и импульсном (Рисунок 13 В). Квазинепрерывный режим характеризуется короткими паузами во время работы лазера, что позволяет достичь термической релаксации ткани; он необходим для достижения качественного гемостаза и коагуляции; в то время как импульсный режим позволяет осуществлять прецизионный рез ткани с минимальным эффектом карбонизации [57].

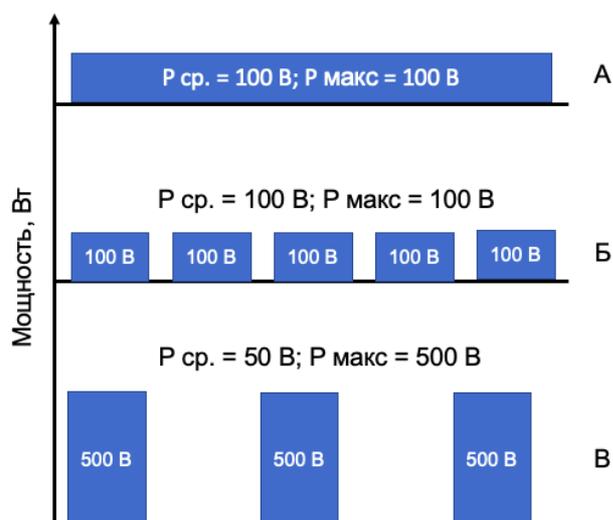


Рисунок 13 – Режимы диода: А – Непрерывное излучение, Б – Квазинепрерывное излучение, В – Импульсное излучение

В первых доклинических исследованиях с использованием тулиевого волоконного лазера, установлено: скорость вапоризации лазером - 0.83 ± 0.11 г/мин с эффективностью до 6.5 ± 0.9 кДж/г. При этом наблюдается выраженная зона термической коагуляции ($600 \pm 2.000 \mu\text{m}$) [56], что говорит о возможности тулиевого волоконного лазера обеспечивать эффективный гемостаз во время хирургического лечения ДГПЖ [56, 93]. Однако доклинических исследований о воздействии тулиевого волоконного лазера на мягкие ткани крайне мало.

Тулиевая волоконная лазерная энуклеация простаты (ThuFLEP) [107]. Данная методика показывает сравнимую эффективность с ТУРП, гольмиевой, монополярной энуклеацией простаты и открытой простатэктомией [63, 86, 95, 102, 105, 121, 125]. При этом, использование TFL обеспечивает лучший гемостаз при незначительной частоте развития пери- и послеоперационных осложнений [63, 85, 86, 95, 123]. Так, высокая сравнительная эффективность гольмиевой и тулиевой энуклеации доказана в докторской диссертации Еникеева Д.В. [6].

Кроме того, TFL также может быть подходящим устройством для вапоризации тканей, поскольку он способен работать в непрерывном режиме, но на данный момент еще не представлено никаких клинических данных, подтверждающих эту теорию.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика лабораторного этапа исследования

Работа состояла из двух этапов: лабораторного и клинического. К задачам первого этапа относился лабораторный анализ влияния гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров на ткань, а также оценка влияния расстояния до ткани, скорости реза и типа волокна на режущую способность лазеров в хирургии мягких тканей. Лабораторный этап проводился в Лаборатории лазерных технологий на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета. Целью второго этапа была клиническая оценка влияния гольмиевого лазера и тулиевого волоконного лазеров на частоту ирритативной симптоматики у пациентов, перенесших лазерную энуклеацию гиперплазии простаты.

С целью решения вышепоставленных задач на лабораторном этапе были изучены следующие лазерные установки (Рисунок 14):

- 1) Гольмиевый Ho:YAG лазер, 100 Вт, длина волны 2,1 мкм (пиковая мощность ~2-10 кВт, VersaPulse Power Suite 100 фирмы Lumenis, Израиль) мощностью 100 Вт;
- 2) Непрерывный QCW TFL лазер, длина волны 1,9 мкм (пиковая мощность - 120 Вт, НТО «ИРЭ-Полюс», Фрязино, Россия) и максимальной энергией 8 Дж.
- 3) Суперимпульсный SP TFL лазер, длина волны 1,9 мкм (пиковая мощность 500 Вт, «ИРЭ-Полюс», Фрязино, Россия);
- 4) Голубой диодный (BDL) лазер, длина волны 445 нм (НТО «ИРЭ-Полюс», Фрязино, Россия) в непрерывном режиме (CW), $P_{\max} = 70$ Вт и квазинепрерывном режиме (QCW), $P_{\max} = 70$ Вт, $E_{\max} = 10$ Дж, $\tau = 0,2-100$ миллисекунд (Рисунок 15);
- 5) Гибридный лазер (прототип, cwTFL + BDL), (НТО «ИРЭ-Полюс», Фрязино, Россия).



Рисунок 14 – Лазеры, используемые в эксперименте



Рисунок 15 – Голубой лазер

Для оценки лазерного воздействия на ткань и изучения режущих характеристик Ho:YAG, QCW TFL, SP TFL, BDL и гибридного лазера в качестве модели использовалась незамороженная свиная почка [34, 35, 45, 126] (Рисунок 15). Одобрения локального этического комитета не требовалось, поскольку животные были усыплены в других целях. Почка была выбрана в качестве материала, так как ранее было показано, что она обладает сопоставимым с простатой удельным коэффициентом поглощения энергии [38, 41, 129]. Свежую незамороженную свиную почку разрезали на образцы толщиной 8 мм, длиной 60 мм и шириной 20 мм. Образцы помещались на металлический фиксатор с полостью

глубиной 8 мм и накрывались металлической пластиной толщиной 0,5 мм с прорезями для реза (Рисунок 16).

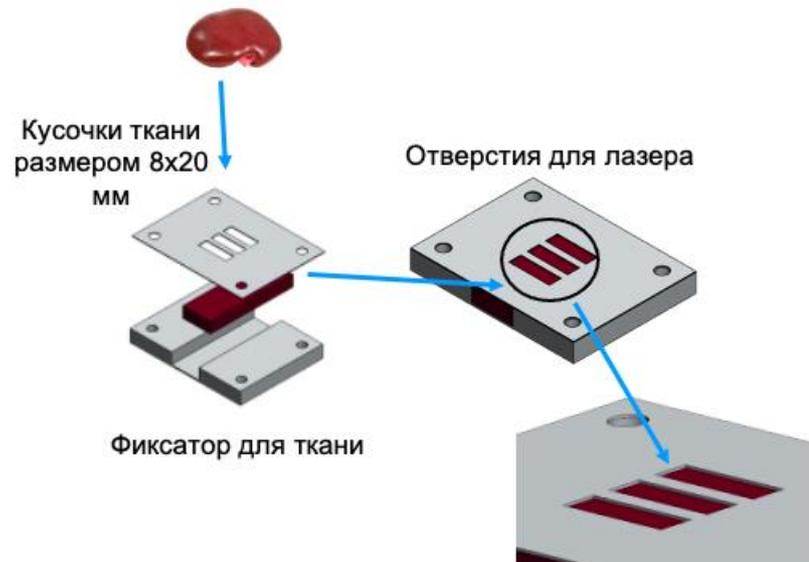


Рисунок 16 – Схематичное представление фиксатора для мягких тканей

Для крепления лазерного волокна использовался держатель волокна, позволяющий изменять расстояние до ткани с шагом в 1 мм. (Рисунок 17 А). Промежуток между волокном и тканью заполнялся физиологическим раствором. Лазерное волокно контактировало с металлической пластиной, что позволяло разрезать почку в квазиконтактном режиме (Рисунок 17 Б).

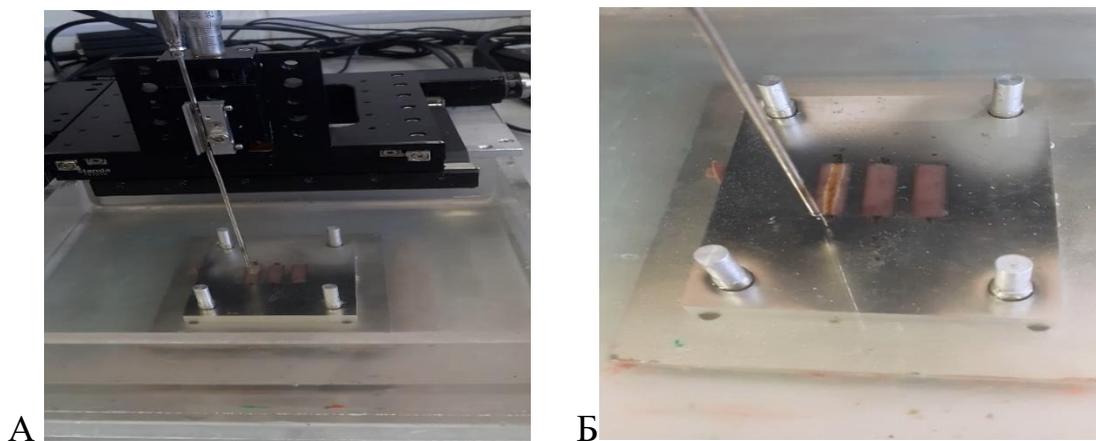


Рисунок 17 – Крепления лазера: А – Моторизованный столик с фиксатором для лазерного волокна, Б – Фиксатор для мягких тканей

Моторизованный столик, перемещающийся по оси ХУ с фиксированным держателем волокна и микрометрическим винтом, позволял контролировать скорость реза и изменять расстояние между тканью и волокном с погрешностью $\pm 0,1$ мм (Рисунок 18).



Рисунок 18 – Моторизованный столик с держателем для волокна

Все эксперименты проводились при комнатной температуре. С целью получения качественных результатов исследователем выполнено по 10 разрезов на каждом расстоянии от волокна до ткани.

После разреза *ex vivo* был проведен гистологический анализ. Все образцы ткани почек фиксировались в 4% формалине, разрезались на сагиттальные срезы и заливались парафином для дальнейшего окрашивания. Образцы окрашивались гематоксилином и эозином для морфологического анализа края резекции.

Образцы ткани изучались под светодиодным микроскопом LEICA DM4000 В, оснащенный цифровой камерой Leica DFC 7000 Т и программным обеспечением LAS V4.8 (Leica Microsystems, Швейцария). Из каждого разреза не менее трех

срезов исследовалось как патологоанатом, так и урологом. Оценке подвергались глубина абляции = глубина разреза (мм) и глубина коагуляции (мм).

Учитывались такие параметры как глубина проникновения лазерного излучения и глубина коагуляции. Измерялась глубина реза (мм) и глубина коагуляции (мм). Для определения степени карбонизации тканей проводился визуальный осмотр поверхности ткани. Выраженность карбонизации оценивалась по визуальной градационной шкале от 0 до 3 (0 – отсутствие карбонизации, 3 – выраженная карбонизация). Для оценки объема вапоризации, глубины абляции, зоны коагуляции, степени карбонизации и термомеханических повреждений (определяемых как поверхностный слой раны с выраженным неравномерным термомеханическим повреждением коагулированной ткани). использовалось окрашивание залитых образцов лактатдегидрогеназой (ЛДГ). Это окрашивание является надежным индикатором, свидетельствующим о малом количестве или отсутствии глобулярных белков [128]. Кроме того, выполнялось окрашивание гематоксилином-эозином.

Скорость вапоризации лазером (мм куб./с) рассчитывалась как площадь вапоризированной ткани, умноженная на скорость реза.

Оценка температурного воздействия проведена с помощью термопар (тип К, хромель-алюмель). Иглы с термопарами (термопары типа К (хромель / алюмель)) вводились в ткань на разную глубину с целью оценки температурного воздействия лазера на ткань. Для сбора и анализа температурных данных использовалась WinDaq™ (DATAQ Instruments, Акрон, Огайо, США, версия 4.00). Полученные данные были выражены как среднее ± стандартное отклонение.

2.2. Общая характеристика групп наблюдения

Клиническая работа носила проспективный характер, и была сделана на базе Университетской клинической больницы № 2, Клинического Центра ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

В основу работы легли результаты обследования и лечения 205 пациентов, обратившихся в урологическую клинику Первого Московского Государственного Медицинского Университета имени И.М. Сеченова с симптомами нижних мочевых путей, вызванных инфравезикальной обструкцией в связи с гиперплазией предстательной железы в период с февраля 2018 по октябрь 2021 г.

Критерий включения

Для участия в исследовании испытуемые должны были соответствовать следующим критериям:

- наличие симптомов нижних мочевых путей, вызванных инфравезикальной обструкцией, обусловленной гиперплазией предстательной железы, доказанной по:
А) шкале IPSS (сумма баллов по шкале >20);
Б) результату урофлуометрии ($Q_{\max} < 10$ мл/с).

Критерии исключения пациентов из исследования:

- объём простаты >120 куб. см;
- гистологически подтверждённый диагноз аденокарциномы простаты;
- стриктуры уретры;
- наличие камней в мочевом пузыре;
- предшествующие операции на предстательной железе;
- нейрогенный мочевой пузырь.

Предоперационная оценка

Готовность пациента к операции оценивалась в амбулаторных условиях. Набор лабораторных исследований проводился в соответствии с принятыми стандартами здравоохранения.

После процедуры всем пациентам проводился стандартный набор противовоспалительных препаратов и антибиотикопрофилактики. Пациенты с диагнозом острая инфекция мочевыводящих путей исключались из анализа.

Пациенты были рандомизированы в группы ThuFLEP или HoLEP. Процедуры выполняли 4 опытных хирурга. Каждый из хирургов выполнял HoLEP и ThuFLEP. Все энуклеации выполнялись двух-долевой и en bloc методиками; технику выбирал хирург.

Процедура рандомизации

Рандомизация осуществлялась с помощью веб-системы управления данными (<https://www.studyrandomizer.com>). Если пациент был готов к проведению операции и дал письменное информированное согласие, то его данные обезличивались и включались в рандомизацию.

Характеристика методов исследования

Всем пациентам было проведено комплексное обследование, включавшее: изучение жалоб и сбор анамнеза; физикальное обследование, в том числе пальцевое ректальное; лабораторное (общий и биохимический анализ крови, коагулограмма, анализ крови на ПСА, общий анализ мочи); уродинамическое (урофлоуметрия, цистоманометрия при необходимости); ультразвуковое (трансабдоминальное ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря с определением объема остаточной мочи, трансректальное ультразвуковое исследование предстательной

железы). При необходимости выполнялись рентгеновские (рентгенография почек и мочевого пузыря, компьютерная томография) и эндоскопические (цистоскопия) исследования.

Изучение жалоб, сбор анамнеза и физикальное обследование

Все больные подробно опрашивались на предмет характера жалоб, продолжительности заболевания, имеющихся сопутствующих заболеваний и проводившегося ранее лечения. Заполнялись следующие анкеты:

• международная система суммарной оценки заболеваний предстательной железы (International Prostate Symptom Score - IPSS) с определением качества жизни (Quality of Life - QoL);

- международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5);
- опросник для диагностики недержания мочи (QUID);
- анкета Международной консультации по недержанию (ICIQ-MLUTS).

Заполнение опросников осуществлялось по правилам GCP (Good Clinical Practice), то есть без участия врача.

Международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты (IPSS) с определением качества жизни (QoL), обусловленного расстройствами мочеиспускания использовалась с целью количественного определения степени выраженности субъективной симптоматики, ее влияния на беспокойность больного и оценки результатов лечения гиперплазии простаты. Тяжесть недержания мочи оценивалась согласно шкале QUID. Симптомы нарушения мочеиспускания также оценивались согласно опроснику ICIQ-MLUTS.

Лабораторные исследования

Обследуемым мужчинам проводились лабораторные исследования крови и мочи, включавшие обязательные анализы: гематологический и биохимический

анализ крови, исследование простатического специфического антигена сыворотки крови, коагулограмму, общий анализ мочи. В случае наличия отклонения лабораторных показателей или при наличии клинических симптомов проводились такие анализы как: анализ мочи по Нечипоренко, анализ мочи в 3-порциях (2-х порциях), исследование секрета простаты и посев мочи с определением чувствительности флоры к антибиотикам.

Гематологическое исследование выполнялось больным по общепринятой методике с подсчетом формулы крови и определением количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, концентрации гемоглобина, уровня гематокрита, цветовой формулы до и после операции.

Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось пациентам по общепринятой методике с определением уровня креатинина, мочевины, глюкозы, общего белка, альбумина, калия, натрия, мочевой кислоты до и после операции.

Определение уровня простатического специфического антигена в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом. За норму принимался уровень ПСА ниже 2,0 нг/мл. За неделю до проведения исследования исключались любые манипуляции потенциально способные повышать уровень простатического специфического антигена в сыворотке крови, включая пальцевое ректальное исследование. При увеличении уровня ПСА выше значения 2,0 нг/мл пациентам проводилась трансректальная игольная биопсия под ультразвуковым контролем, сатурационная промежностная биопсия или МР-фьюжн биопсия простаты для исключения злокачественного процесса в предстательной железе. Если при биопсии или после проведенной операции выявлялось раковое новообразование в простате, то пациент исключался из исследования.

Оценка показателей свертывающей системы крови выполнялась всем пациентам по общепринятой методике до операции. Определялось активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс, концентрация фибриногена.

Общий анализ мочи проводился всем больным по общепринятой методике с определением цвета, прозрачности, кислотности, плотности мочи, белка, глюкозы, ацетона, цилиндров, эпителия, лейкоцитов и эритроцитов в поле зрения, солей, бактерий.

Исследование мочи по Нечипоренко выполнялось по общепринятой методике с определением белка, количества лейкоцитов и эритроцитов.

При наличии лейкоцитурии всем больным проводилось бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам.

Ультразвуковые исследования

Всем пациентам проводилась трансабдоминальная ультрасонография почек, мочевого пузыря и предстательной железы на аппарате «Acuson XP 128/10» с использованием конвексного абдоминального датчика (рабочая частота 3-3,5-5 МГц) и на аппарате «GE Voluson 730 Pro» (США) с использованием мультисекторного абдоминального конвексного датчика GE 4 C-A с частотой генерации ультразвуковых волн 1,5–4,6 МГц. При исследовании почек оценивался их размер, контуры, подвижность, толщина паренхимы, состояние чашечно-лоханочной системы, наличие конкрементов и патологических образований; при исследовании мочевого пузыря – контуры и наличие патологических образований; при исследовании простаты – размеры, контуры и эхоструктура.

Трансректальное ультразвуковое исследование и доплерография простаты выполнялись на аппаратах «Acuson XP 128/10» и «GE Voluson 730 Pro». Трансректальное ультразвуковое исследование простаты проводилось всем пациентам исследуемой группы по стандартной методике до и через 6 месяцев после операции. Оценивались контур, форма, размер, объем, симметричность и эхоструктура органа; размер, симметричность и эхогенность содержимого семенных пузырьков. Объем предстательной железы высчитывался стандартно по формуле для вычисления объема эллипсоидных тел.

Уродинамические исследования

Проводились следующие уродинамические исследования: урофлоуметрия, цистометрия на аппарате Duet MP Medtronic (США-Дания).

Урофлоуметрия выполнялась всем больным за исключением пациентов с цистостомическим дренажом или уретральным катетером. В этом случае использовали цистоманометрию для исследования тонуса и сократительной способности мышечной стенки мочевого пузыря и определения функционального состояния детрузора.

Морфологические исследования

Морфологическому исследованию была подвергнута ткань предстательной железы пациентов, полученная в ходе операции. Весь материал перед отправкой в морфологическую лабораторию подвергался взвешиванию. Ткань простаты фиксировалась в 10% нормальном растворе формалина с последующей окраской по стандартной методике гематоксилином и эозином, и дальнейшей микроскопией.

Техническая характеристика оборудования для трансуретральных хирургических пособий

Гольмиевую и тулиевую энуклеации простаты проводили с помощью резектоскопа №26 Ch фирмы Karl Storz (Германия) или Richard Wolf (Германия) с постоянной ирригацией, обеспечивающего низкое давление ирригационной жидкости (типа Iglesias), и специальным рабочим элементом, оснащенным каналом для проведения лазерного волокна.

Гольмиевая лазерная энуклеация простаты выполнялась с помощью аппарата VersaPulse Power Suite 100 фирмы Lumenis (Израиль) мощностью 100 Вт.

Тулиевая лазерная энуклеация проводилась при помощи лазерного аппарата «УРОЛАЗ» НТО ИРЭ-Полюс (Россия) мощностью 120 Вт.

С целью измельчения и эвакуации из мочевого пузыря энуклеированной ткани простаты применялся морцеллятор Piranha фирмы Richard Wolf, Германия. Зонд морцеллятора проводился в мочевой пузырь по рабочему каналу морцескопа Richard Wolf (Германия), который соединялся с тубусом эндоскопа при помощи специального переходника.

Измерение удаленной во время операции ткани осуществлялось при помощи электронных весов «Zelmer».

Лазерная энуклеация простаты (гольмий и тулий) проводилась с использованием трех-долевой, двух-долевой техники или методикой единым блоком. При выполнении трех-долевой техники [6] хирург совершает инцизии в области шейки мочевого пузыря в позициях на 5-ти и 7-ми часах условного циферблата в складках между долями гиперплазии. Разрезы проводят через всю толщу ткани гиперплазии до циркулярных волокон капсулы простаты по направлению к семенному бугорку. Далее их объединяют проксимально перед семенным бугорком и поэтапно смещают среднюю долю в мочевой пузырь. При использовании вышеописанной методики хорошего гемостаза достигают почти во всех случаях; тем не менее, перед морцелляцией проводят коагуляцию всех кровоточащих сосудов, даже если характер кровотечения незначительный.

В рамках работы выполнялась двух долевая техника, когда средняя доля энуклеировалась вместе с одной из боковых долей.

Также применялась методика удаления гиперплазированных тканей предстательной железы единым блоком, en bloc энуклеация. При ее проведении проводится надрез в апикальной части предстательной железы, после чего определяется слой между хирургической капсулой предстательной железы и долями гиперплазии; вся энуклеация в дальнейшем проходит в этом слое. Надрез продолжают в складках между средней и левой долями гиперплазии, проводя его до уровня шейки мочевого пузыря. Вторым шагом операции является проведение энуклеации левой доли гиперплазии по направлению от апекса к шейке мочевого пузыря, продвигая волокно с помощью поступательных движений в направлении к

3-ем часам условного циферблата. После достижения этой границы движение продолжается до уровня 12-ти часов, тем самым выделяя всю левую долю гиперплазии простаты. Третий шаг – проводится надрез слизистой оболочки над семенным бугорком, двигаясь по направлению к апикальной части правой доли. Далее проводится выделение средней и правой долей по той же методике, что и в случае с левой долей. Таким образом, при завершении операции получается единый блок тканей, по форме напоминающий подкову, с левой долей с одной стороны и правой и средней долями – с другой.

Вне зависимости от используемой методики, морцелляция проводилась одинаково. После того, как вся ткань гиперплазии удалена, в мочевого пузыря проводят трехходовой катетер Фолея диаметром 18–20 Fr и подключают промывную систему.

Метод анестезии

Выбор метода обезболивания при оперативном лечении больных ДГПЖ имеет большое значение в связи (как правило) с пожилым возрастом оперируемых больных и, зачастую, наличием сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, что требует применения более простых и безопасных способов анестезии. Для нас методом выбора при проведении обезболивания перед выполнением эндоскопических операций на нижних мочевых путях являлась регионарная анестезия: эпидуральная на уровне T12-L2 или спинномозговая на уровне L3-L4.

Всем больным для профилактики тромбоэмболии перед операцией выполнялось бинтование нижних конечностей (одевались тугие эластичные медицинские чулки); за 30 минут до оперативного вмешательства выполнялась премедикация. Для профилактики воспалительных осложнений всем пациентам за час перед оперативным вмешательством назначали однократное парентеральное введение антибиотика широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения).

2.3. Методы статистической обработки

С использованием метода не меньшей эффективности был проведён расчет выборки. Всего в исследование должно быть включено 140 пациентов, чтобы иметь статистическую мощность в 80% и верхний односторонний доверительный интервал в 95%, превышающий разницу >5% в пользу стандартной группы лечения. Принимая во внимание, что 20% пациентов выпадут из исследования, 168 участников должно быть включено (85 пациентов в каждую группу) [127].

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 (Гланц С., 1999; Бююль А., Цефель П., 2002; Реброва О.Ю., 2003; Герасимов А.Н., 2007).

Категориальные параметры, такие как пол, регистрировались в виде интенсивных (n) и экстенсивных показателей (%). Для наглядности данные представлены в виде таблиц и диаграмм. Для непрерывных показателей (возраст и т.п.) рассчитывались следующие характеристики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, квартили, минимальные и максимальные значения. Для визуализации данных использовались таблицы, гистограммы и графики бокс-плот. Непрерывные показатели сравнивались с помощью одностороннего дисперсионного анализа ANOVA. Сравнение категориальных показателей осуществлялось с помощью метода Хи-квадрата. Уровень значимости меньше 0,05 считался статистически значимым.

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 ®.

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. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЛАЗЕРОВ В ЛАБОРАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

3.1. Сравнительная оценка влияния Но:YAG и TFL лазеров на ткань предстательной железы

Целью лабораторного этапа был анализ влияния гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров на ткань предстательной железы (в том числе оценка абляции, коагуляции, и карбонизации), а также оценка влияния скорости реза на режущую способность лазера. В связи с этим был проведен лабораторный эксперимент со следующими лазерами: QCW TFL (НТО ИРЭ-Полюс, Россия); SP TFL (НТО ИРЭ-Полюс, Россия); Но:YAG лазер (Lumenis, Израиль) [118].

Каждый из них работал в двух типа режимах:

- Но: YAG:
 - (a) $P_{av} = 40W$ и $E = 1,5$ Дж,
 - (б) $P_{av} = 70$ Вт и $E = 1,5$ Дж;

- QCW TFL:
 - (a) $P_{av} = 30W$ и $E = 1,5$ Дж,
 - (б) $P_{av} = 60W$ и $E = 1,5$ Дж;

- SP TFL:
 - (a) $P_{av} = 30W$ и $E = 1,5$ Дж,
 - (b) $P_{av} = 50W$ и $E = 1,5$ Дж.

Эти параметры наиболее часто используются в хирургии ЭЭП [12]. Для Но:YAG и TFL использовались хирургические волокна диаметром 550 и 600 мкм соответственно. В качестве модели использовалась незамороженная свиная почка. Экспериментальная установка детально описана в Главе 2. Скорость волокна

составляла 2 и 5 мм/с для имитации медленного и быстрого реза. Всего было выполнено 180 разрезов *ex vivo* (по 15 для каждого режима скорости и мощности).

Эксперимент выявил ярко выраженные различия между изучаемыми установками (Диаграмма 1):

- **При применении Ho:YAG обнаружено следующее:**

- 1) Самый глубокий рез среди всех срезов при параметрах: $P_{av} = 70$ Вт и 2 мм / с;
- 2) На этом разрезе была продемонстрирована узкая зона абляции ($1,6 \pm 0,2$ мм) (Рисунок 19 В) с небольшой площадью коагуляции (до $0,1 \pm 0,1$ мм);
- 3) Наименьшая глубина реза при работе с Ho:YAG была выявлена при $P_{av} = 40$ Вт и 5 мм / с
- 4) При этом резе формировалась коническая зона абляции до $0,5 \pm 0,2$ мм и глубокий разрыв тканей на вершине конуса;
- 5) При этом отсутствовала визуальная зона коагуляции на всех срезах.

- **При работе QCW TFL обнаружено следующее:**

- 1) Наибольшая глубина реза выявлялась при $P_{av} = 60$ Вт и 2 мм / с;
- 2) Наблюдалась коническая зона абляции ($2,7 \pm 0,2$ мм) с закругленной вершиной, окруженная заметной зоной коагуляции ($0,6 \pm 0,1$ мм);
- 3) Карбонизация наблюдалась в каждом случае при использовании режима б ($P_{av} = 60$ Вт и $E = 1,5$ Дж);
- 4) Наименьшая глубина реза у SP TFL наблюдалась при $P_{av} = 30$ Вт и 5 мм/с с округлой формой зоны абляции ($0,7 \pm 0,2$ мм).
- 5) По периферии абляционного кратера была обнаружена зона коагуляции ($0,3 \pm 0,1$ мм) с эффектом карбонизации 1–2 степени (здесь и далее оценен визуально).

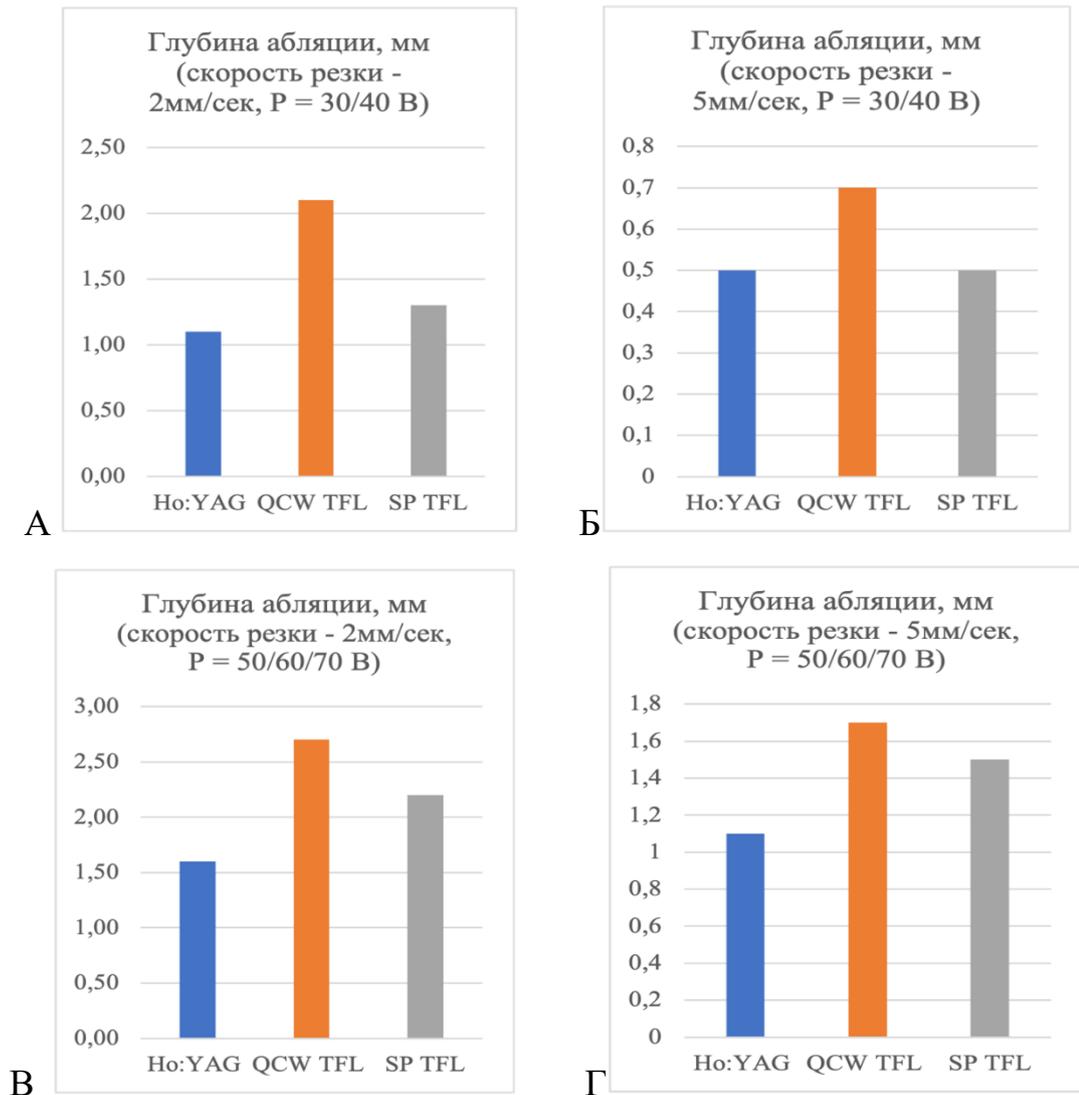


Диаграмма 1 – Глубина абляции при различных скоростях среза: А – Глубина абляции трёх лазеров при скорости реза – 2 мм/сек ($P = 30/40$ В), Б – Глубина абляции трёх лазеров при скорости реза – 5 мм/сек ($P = 30/40$ В), В – Глубина абляции трёх лазеров при скорости реза – 2 мм/сек ($P = 50/60/70$ В), Г – Глубина абляции трёх лазеров при скорости реза – 5 мм/сек ($P = 50/60/70$ В)

В то время как результаты QCW TFL отличаются от результатов Ho: YAG, SP TFL показал довольно схожие результаты:

- Самый глубокий разрез до $2,1 \pm 0,3$ мм при 2 мм / с и $P_{ав} = 50$ Вт без значительной карбонизации (степени 1-2, при $P_{ав} = 30$ W и $E = 1,5$ Дж);
- При $P_{ав} = 30$ Вт SP TFL оставлял разрезы, аналогичные с Ho: YAG, с глубиной $0,5 \pm 0,2$ мм при 5 мм / с;

- Коагуляции и карбонизации практически не наблюдалось (степени 0–1), как и в случае с Ho: YAG.

При изменении скорости волокна глубина реза и коагуляции также значительно варьировали (Диаграмма 2), (Таблица 2). Абляционная способность Ho: YAG была выше при 2 мм / с, чем при 5 мм / с ($1,1 \pm 0,2$ мм и $0,5 \pm 0,2$ мм, соответственно, при 40 Вт); для TFL при тех же скоростях абляционная способность от $2,1 \pm 0,2$ до $0,7 \pm 0,2$ мм, соответственно. Воздействие на ткани и данные о лазерах обобщены в Таблице 2.

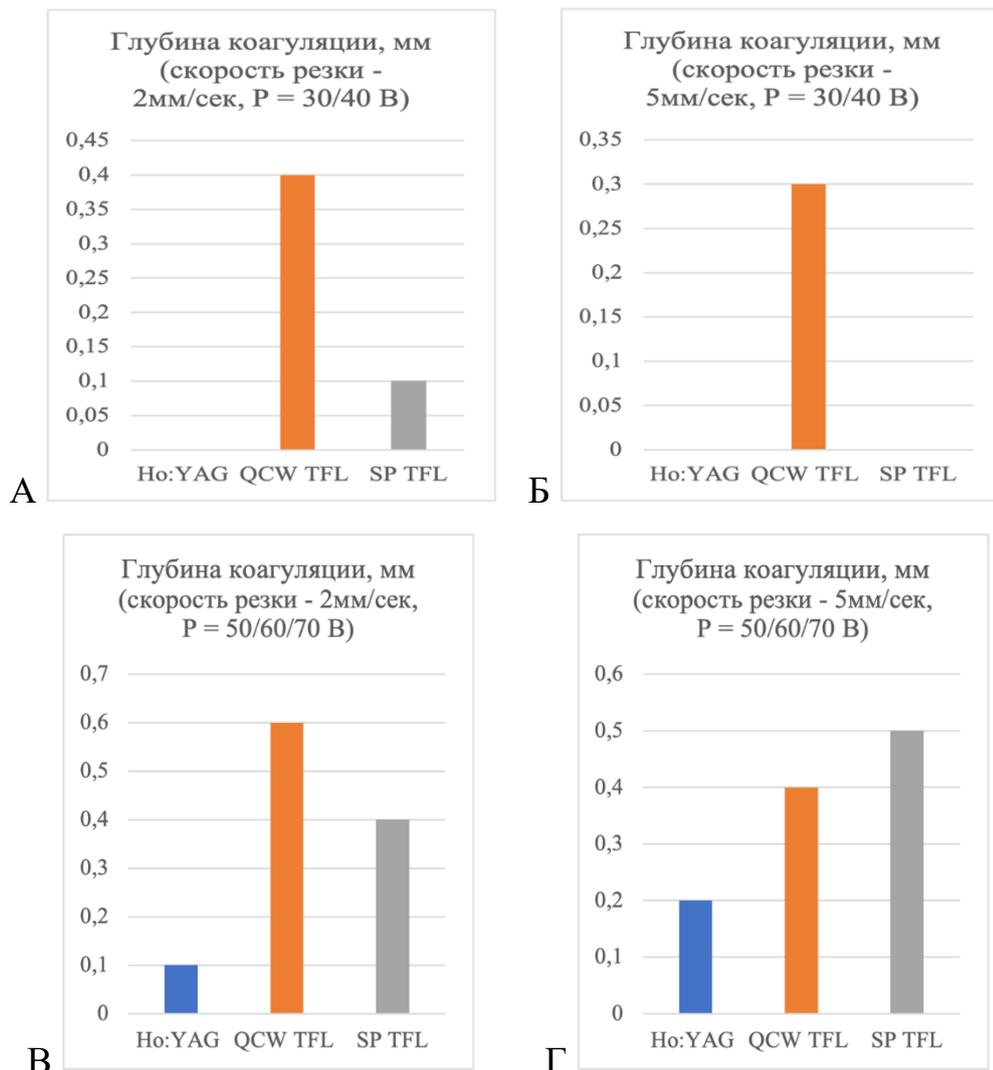


Диаграмма 2 – Глубина коагуляции трёх лазеров при скорости резки: А – 2 мм/сек (P = 30/40 В); Б.– 5 мм/сек (P = 30/40 В); В – 2 мм/сек (P = 50/60/70 В); Г – 5 мм/сек (P = 50/60/70 В)

Таблица 2 – Глубина абляции и глубина коагуляции лазеров Ho:YAG и TFL во время работы с разными режимами (мм, среднее \pm стандартное отклонение)

Лазер	Режимы	Глубина абляции (мм)	Глубина коагуляции (мм)	Степень карбонизации (мода, диапазон)
2 мм/сек				
P = 30/40 W	Ho:YAG	1,1 \pm 0.2	0	0 (0-1)
	QCW TFL	2,1 \pm 0.2	0,4 \pm 0.1	1 (1-2)
	SP TFL	1,3 \pm 0.2	0,1 \pm 0.1	0 (0-1)
	p value	< 0.001*		
P = 50/60/70 W	Ho:YAG	1,6 \pm 0.2	0,1 \pm 0.1	0 (0-2)
	QCW TFL	2,7 \pm 0.3	0,6 \pm 0.1	2 (1-3)
	SP TFL	2,2 \pm 0.3	0,4 \pm 0.1	1 (1-2)
	p value	< 0.001*	< 0.001*	
5 мм/сек				
P = 30/40 W	Ho:YAG	0,5 \pm 0.2	0	0 (0-1)
	QCW TFL	0,7 \pm 0.2	0,3 \pm 0.1	1 (0-2)
	SP TFL	0,5 \pm 0.2	0	0 (0-1)
	p value			
P = 50/60/70 W	Ho:YAG	1,1 \pm 0.2	0,2 \pm 0.1	0 (0-1)
	QCW TFL	1,7 \pm 0.1	0,4 \pm 0.1	2 (1-3)
	SP TFL	1,5 \pm 0.2	0,5 \pm 0.1	1 (1-2)
	p value		0.001*	
* Статистически значимая разница				

Ho:YAG характеризуется быстрым нарастанием мощности (пиковая мощность 2-10 кВт) и дальнейшим постепенным уменьшением. Это позволяет вызывать мгновенно образование большого потока испаренной жидкости (пара)

вокруг кончика волокна, обеспечивая диссекцию тканей. Напротив, TFL характеризуется почти Гауссовой формой пучка (Рисунок 19 А), а пиковая мощность TFL ниже, чем у Ho:YAG (500 Вт), это приводит к созданию меньшего по размеру пузырька пара (График 2). В этом случае разрез ткани происходит за счет лазерного излучения, а не разрыва ткани паром (Рисунок 19 Б). На гистологических снимках резов гольмиевым лазером наблюдается разрыв тканей паром и недостаточный гемостаз (Рисунок 20 А), в то время как на снимках резов тулиевым волоконным лазером визуализируется четкая зона вапоризации и коагуляции, а также эффективный гемостаз (Рисунок 20 Б) Воздействие на ткани и данные о лазерах обобщены в Таблице 3.

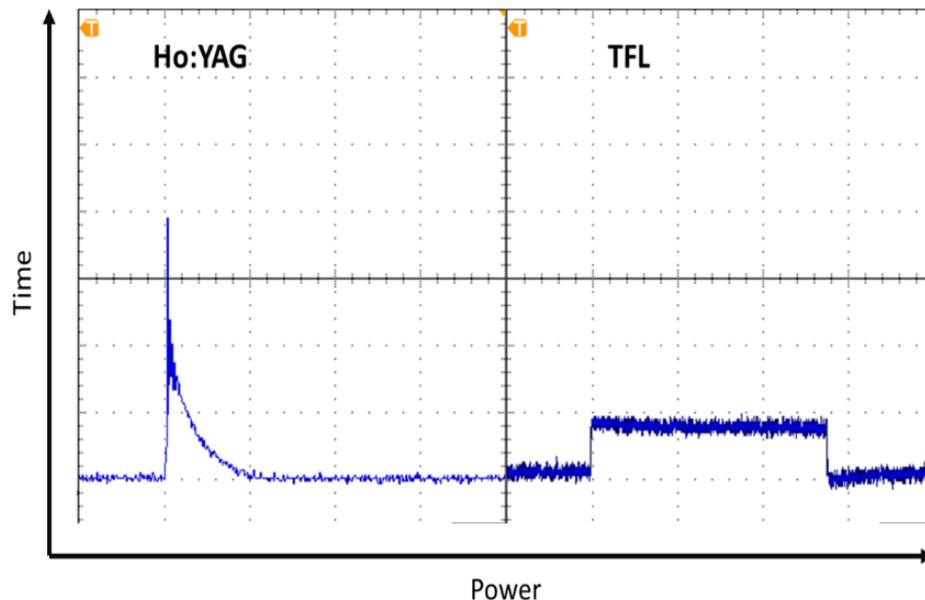


График 2 – Схема профилей лазерных пучков гольмиевого лазера (слева) и тулиевого волоконного лазера (справа), полученных в результате лабораторных экспериментов

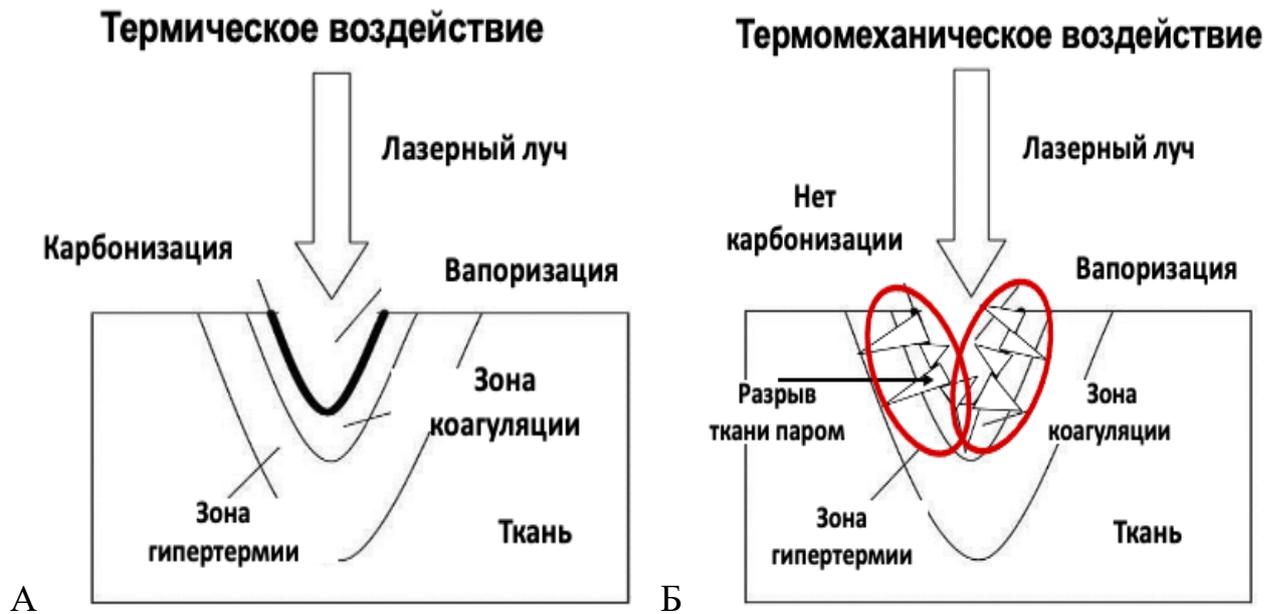


Рисунок 19 – Воздействие лазеров на ткани: А. Термомеханическое воздействие гольмиевого лазера на ткань. Б. Термическое воздействие тулиевого волоконного лазера на ткань

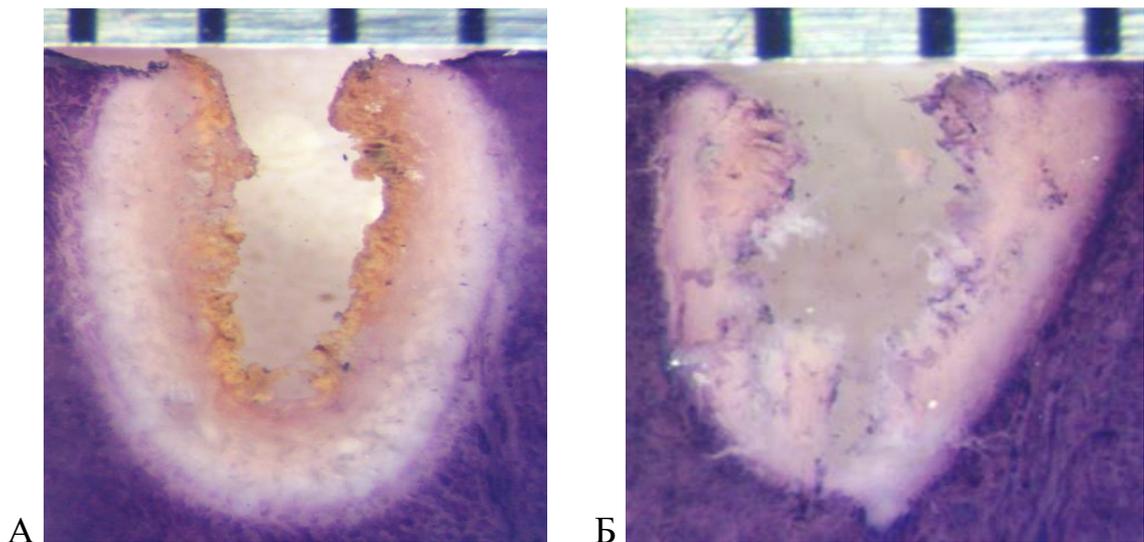


Рисунок 20 – Гистологические снимки резов: А. Снимок реза гольмиевым лазером с разрывом тканей паром и недостаточным гемостазом; Б. Гистологический снимок реза тулиевым волоконным лазером с визуализирующийся четкой зоной вапоризации и коагуляции, а также эффективным гемостазом

Таблица 3 – Сравнение особенностей лазеров

Лазер	Ho:YAG	QCW TFL	SP TFL
Длина волны, мкм	2,1	1,94	1,94
Режим работы	Импульсный	Квазинепрерывный (QCW)	Суперимпульсный (SuperPulsed)
Коэффициент абсорбции в воде (см ⁻¹)	26	114	
Пиковая/средняя мощность (В)	До 5000/100	120/120	500/50
Теоретическая глубина проникновения (мм)	0,4	0,15	0,15
Основной механизм абляции	Термомеханический	Термический	Термомеханический
Особенности реза	Сопровождается разрывами, менее глубокая	Точная, глубокая	Сопровождается разрывами, менее глубокая
Коагуляция	Ограниченная	Значительная	Ограниченная
Оптимальная техника	Резекция и энуклеация	Вапоризация, вапоэнуклеация, резекция и энуклеация	Резекция и энуклеация

Резюме эксперимента: гольмиевый и суперимпульсный тулиевый волоконный лазеры (SP TFL) оказывает аналогичное воздействие на ткань –

глубокий рез, невыраженная карбонизация, выраженные разрывы ткани; применение квазинепрерывного тулиевого волоконного лазера (QCW TFL) характеризуется эффективной вапоризацией тканей, выраженной карбонизацией и ровной, конической формой кратера после реза.

3.2. Влияние диаметра лазерного волокна на возможности лазеров в хирургии мягких тканей

Целью эксперимента была оценка влияния диаметра оптического волокна и режима работы (непрерывный и импульсный) на абляционные и коагуляционные способности лазеров в хирургии мягких тканей. В связи с этим был проведен лабораторный эксперимент заключающий в себе сравнительный анализ квазинепрерывного тулиевого волоконного лазера (QCW TFL) и импульсного тулиевого волоконного лазера (SP TFL) с лазерными волокнами различных диаметров (200 и 600 мкм) и с различными настройками мощности (60 и 120 Вт). Эксперимент был проведен согласно протоколу, описанному в Главе 2. В ходе эксперимента оценивались следующие параметры: объем вапоризации, глубина абляции, зона коагуляции, степень карбонизации и термомеханическое повреждение (определяемое как поверхностный слой реза с выраженным неравномерным термомеханическим повреждением ткани).

По результатам эксперимента было установлено, что механические и температурные эффекты лазерного воздействия четко определялись в гистологических образцах (Рисунок 21).

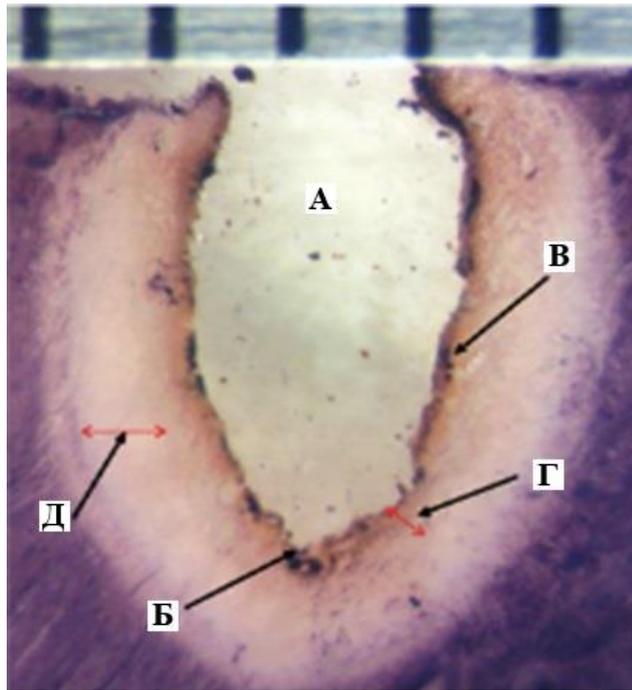


Рисунок 21 – Гистологический образец: **А** - Рез вызван взрывным испарением тканевой воды; **Б** - термомеханическое повреждение возникает в результате образования и схлопывания пузырьков газа на конце волокна; **В** - карбонизация происходит за счет полного пиролиза ткани; **Г** - денатурация (коагуляция) белков, испарение воды и начало пиролиза; **Д** - денатурация белков (коагуляция), отсутствие испарения воды

При применении QCW TFL (120 Вт):

- 1) Не наблюдалось значительных различий между волокнами 200 и 600 мкм относительно объема vaporизации (24,6 и 28,2 мм куб/сек, соответственно) и глубины абляции (5,6 и 5,7 мм, соответственно);
- 2) Увеличение диаметра волокна приводило к значительному уменьшению зоны коагуляции (18,1 и 12,3 мм кв., соответственно);
- 3) Термомеханического повреждения не наблюдалось ни при каком из диаметров волокна.

Для SP TFL (120 Вт), при сравнении волокон 200 и 600 мкм:

- 1) Не выявило значительных различий в объеме vaporизации (4 и 6,2 мм куб/сек, соответственно);
- 2) Не выявило значительных различий в глубине абляции (2,7 и 3,4 мм, соответственно);

- 3) Не выявило значительных различий в термомеханическом повреждении (1 и 2,6 мм кв., соответственно);
- 4) Не выявило значительных различий зоны коагуляции (3,1 и 2,2 мм кв., соответственно).

При сравнении QCW TFL (60 Вт):

- 1) Объем вапоризации был сопоставим между волокнами 200 и 600 мкм (13,4 и 8 мм куб/сек, соответственно) и у SP TFL (60 Вт) (8,6 и 11 мм куб./сек, соответственно);
- 2) Глубина абляции также была сопоставима для обоих лазеров. Показатель глубины абляции был выше при использовании QCW TFL (при этом статистическая значимость отсутствовала);
- 3) Зона коагуляции была самой высокой для QCW TFL (выше приблизительно в 3-5 раз, чем у SP TFL, в зависимости от настроек мощности и диаметра волокна);
- 4) При использовании SP TFL не наблюдалось карбонизации ткани (Рисунок 22), в то время как она была выражена при QCW TFL. Настройки лазеров и результаты гистологической оценки продемонстрированы в Таблице 4.

Таблица 4 – Характеристика лазеров, настройка и гистологические исходы

Лазер	Мощность, (В)	Диаметр волокна, (μm)	Глубина проникновения, (мм)	Объем вапоризации, (мм куб./сек)	Зона коагуляции, (мм)	Зона термомеханического повреждения, (мм куб.)
QCW TFL	60	200	4,2	13,4	10,6	0
		600	2,9	8	7,7	0
	120	200	5,6	24,6	18,1	0
		600	5,7	28,2	12,3	0
SP TFL	60	200	3,4	8,6	3,2	1,4
		600	3,7	11	5,1	1,2
	120	200	2,7	4	3,1	1
		600	3,4	6,2	2,2	2,6

Резюме эксперимента: волокна меньшего диаметра характеризуется меньшим объемом вапоризации и коагуляции, однако применение волокон разных диаметров не ведет к изменению особенностей взаимодействия лазера с тканью.

3.3. Влияние расстояния между лазерным волокном и тканью на гистологические параметры

Целью лабораторного эксперимента была лабораторная оценка влияния расстояния до ткани на режущую способность лазера, а также изучение свойств голубого диодного лазера (BDL) и сравнение его режущих и коагуляционных возможностей с гольмиевым и тулиевыми волоконными лазерами [32]. В этом эксперименте использовались следующие лазерные установки:

- 1) Гольмиевый Ho:YAG лазер, 100 Вт, длина волны 2,1 мкм (Lumenis, Inc, США);
- 2) Квази-непрерывный QCW TFL лазер, 120 Вт, длина волны 1,9 мкм (NTO IRE-Polus, Фрязино, Россия);
- 3) Суперимпульсный SP TFL лазер, 120 Вт, длина волны 1,9 мкм (NTO IRE-Polus, Фрязино, Россия);
- 4) Голубой диодный BDL лазер, 60 Вт, длина волны 445 нм (NTO IRE-Polus, Фрязино, Россия).

Для оценки лазерного воздействия на ткань использована модель незамороженной свиной почки, нарезанная на кусочки размером 8 x 4 см. Использовалось оборудование, описанное в Главе 2. Эксперимент проводился согласно протоколу, описанному в Главе 2.

По результатам эксперимента термический анализ ткани выявил следующие закономерности:

- при температуре свыше 60°C происходит процесс коагуляции, характеризующийся денатурацией белка и начальными стадиями пиролиза;

- при температуре от 150 до 350°C происходит процесс карбонизации, характеризующийся денатурацией белка и завершившимся пиролизом.

В контактном режиме (расстояние между волокном и тканью - 0 мм) наибольшая глубина проникновения наблюдается у QCW TFL лазера ($1,7 \pm 0,1$ мм) по сравнению с суперимпульсным SP TFL ($1,0 \pm 0,1$ мм), голубым диодным BDL ($0,9 \pm 0,1$ мм) и гольмиевым Ho:YAG ($1,1 \pm 0,1$ мм) лазерами. Наибольшей глубиной коагуляции также обладает QCW TFL лазер ($1,1 \pm 0,1$ мм) (Диаграмма 3 А). При воздействии QCW TFL и голубым диодным BDL лазерами наблюдается выраженная карбонизация (2-3 балла). Наименее выраженная карбонизация – при воздействии суперимпульсным SP TFL и гольмиевым Ho:YAG лазерами.

При увеличении расстояния до 1 мм глубина проникновения излучения в ткань в целом уменьшается при воздействии каждым из четырех лазеров. Наиболее глубокий разрез выполнен с помощью гольмиевого Ho:YAG (0.9 ± 0.1 мм) и QCW TFL (1.0 ± 0.1 мм) лазеров; глубина коагуляции лазеров сравнима и составляет 0.8 ± 0.1 мм. Глубина проникновения голубого диодного BDL лазера - 0.7 ± 0.1 мм; глубина коагуляции сравнима с таковой в контактном режиме и составляет 0.3 ± 0.1 мм. Минимальная глубина разреза выявлена при воздействии суперимпульсным SP TFL лазером - 0.3 ± 0.1 мм; зона коагуляции - 0.5 ± 0.1 мм (Диаграмма 3).

При воздействии гольмиевым Ho:YAG лазером на расстоянии 2 мм происходит вапоризация ткани (глубина проникновения - 0.2 ± 0.1 мм). Также на расстоянии 2 мм уменьшается глубина коагуляции при воздействии каждым из четырех лазеров. Глубина коагуляции сравнима между QCW TFL (0.7 ± 0.1 мм) и Ho:YAG (0.7 ± 0.1 мм) лазерами, а также между суперимпульсным SP TFL (0.4 ± 0.1 мм) и голубым диодным BDL (0.4 ± 0.1 мм) лазерами.

На расстоянии 3-5 мм процесс вапоризации не происходил; воздействие голубым диодным BDL лазером приводило к коагуляции ткани.

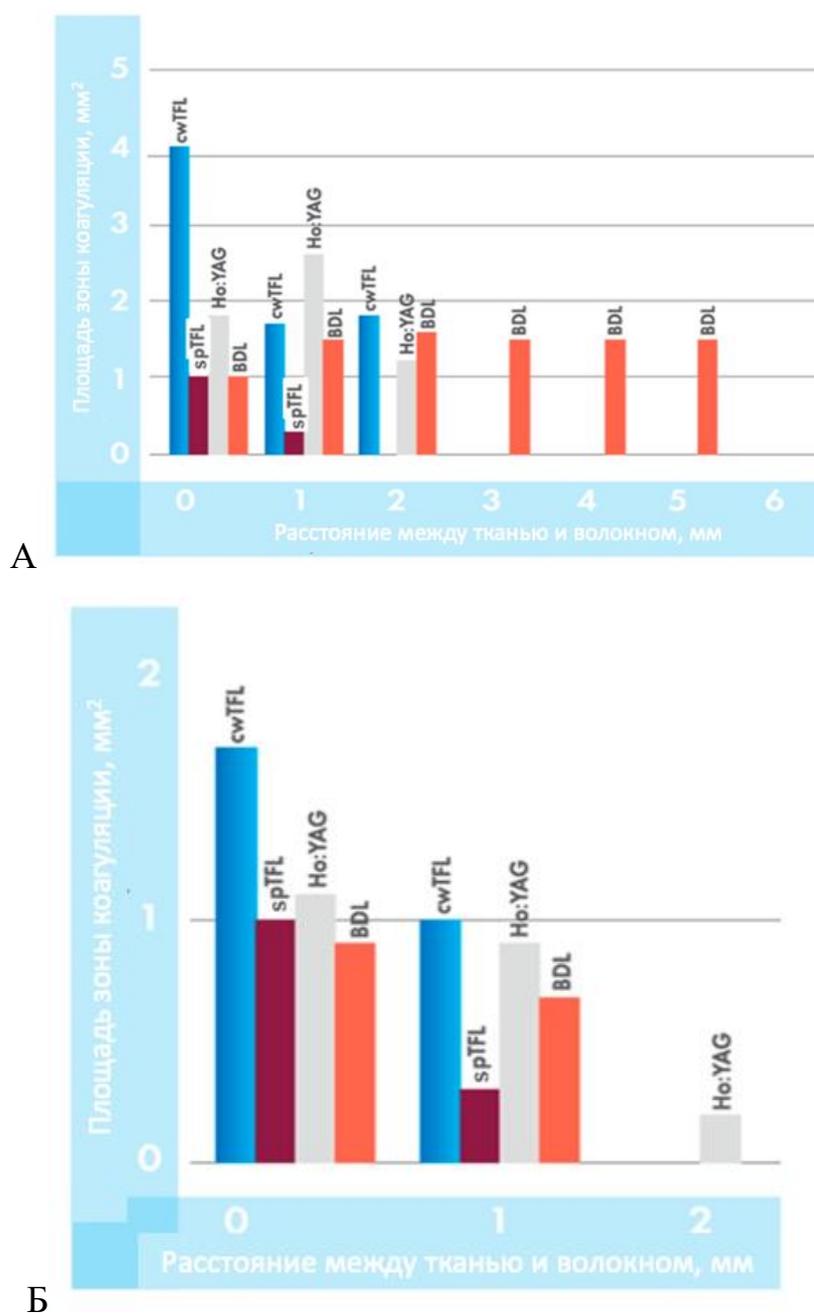


Диаграмма 3 – Воздействие лазера: А – Зона коагуляции, Б – Глубина резов четырех видов лазера

Резюме эксперимента: тулиевые волоконные (SP TFL и QCW TFL) и голубой лазеры ведут к абляции ткани при расстоянии от кончика волокна до ткани не превышающем 2 мм. На большей расстоянии активной абляции не происходит. Тулиевые волоконные лазеры оказывают эффективную коагуляцию на расстоянии около 3-4 мм. Гольмиевый лазер продолжает подвергать абляции ткань на расстоянии до 3-4 мм.

3.4. Гибридный лазер

Поставленной задачей также было изучить характеристики гибридного лазера (комбинация тулиевого волоконного и голубого диодного лазеров) по сравнению с тулиевым волоконным и гольмиевым лазером в отношении абляционных способностей мягких тканей. В эксперименте изучались следующие лазерные системы: Но:YAG-лазер (Lumenis, США) с волокном 550 мкм, QCW TFL (НТО «ИРЭ-Полюс», Россия) с волокном 600 мкм и прототип гибридного лазера (QCW TFL / BDL, НТО «ИРЭ-Полюс» Россия) с волокном 600 мкм. В эксперименте использовали свежие незамороженные свиные почки. Скорость движения лазерного волокна составляла 2 и 5 мм/с для имитации медленного и быстрого реза. Расстояние между лазерным волокном и поверхностью ткани составляло 0,1 мм. Выраженность карбонизации оценивалась по визуальной градационной шкале от 0 до 3 (G0 – отсутствие карбонизации, G3 – выраженная карбонизация). Лабораторный эксперимент осуществлялся согласно протоколу, описанному в Главе 2.

Рисунки 22 А и 22 Б демонстрируют гистологические эффекты воздействия лазеров на ткань.

При работе Но:YAG-лазер отмечалось:

- 1) Наименьшая глубина реза ($2,5 \pm 0,1$ мм) и зона коагуляции ($4,0 \pm 0,1$ мм кв.) при скорости 2 мм/сек по сравнению с другими лазерами;
- 2) Глубина реза и зона коагуляции были ниже ($1,1 \pm 0,1$ мм и $2,1 \pm 0,1$ мм кв, соответственно) при более высокой скорости реза в 5 мм/сек;
- 3) Из-за импульсного режима работы, отмечались рваные края реза без признаков карбонизации ткани (CG 0) во всех экспериментах (Диаграмма 4).

При использовании QCW TFL наблюдалось следующие закономерности:

- 1) Резы конической формы со средней глубиной ($5,5 \pm 0,1$ мм) и выраженной зоной коагуляции ($12,5 \pm 0,1$ мм кв.) при скорости 2 мм/с.

2) При скорости реза в 5 мм/с было отмечено лишь небольшое уменьшение глубины реза ($4,5 \pm 0,1$ мм), однако в самой зоне коагуляции коагулированной ткани было в 2 раза меньше ($6,5 \pm 0,1$ мм кв.);

3) Независимо от скорости реза ткань показывала менее рваные края по сравнению с Ho:YAG лазером, однако степень карбонизации была выше (CG = 2-3)

Гибридный лазер продемонстрировал:

1) Самую большую глубину реза среди лазеров ($7,3 \pm 0,1$ мм) при 2 мм/с;

2) Меньшую зону коагуляции по сравнению с QCW TFL ($10 \pm 0,1$ мм кв) при 2 мм/с;

3) Сниженную глубину реза и зону коагуляции ($4,1 \pm 0,1$ мм и $7,1 \pm 0,1$ мм кв., соответственно) при 5 мм/с;

4) Глубокие узкие резы с четкими краями и с минимальной или средней карбонизацией (CG 0-1) при 5 мм/с.

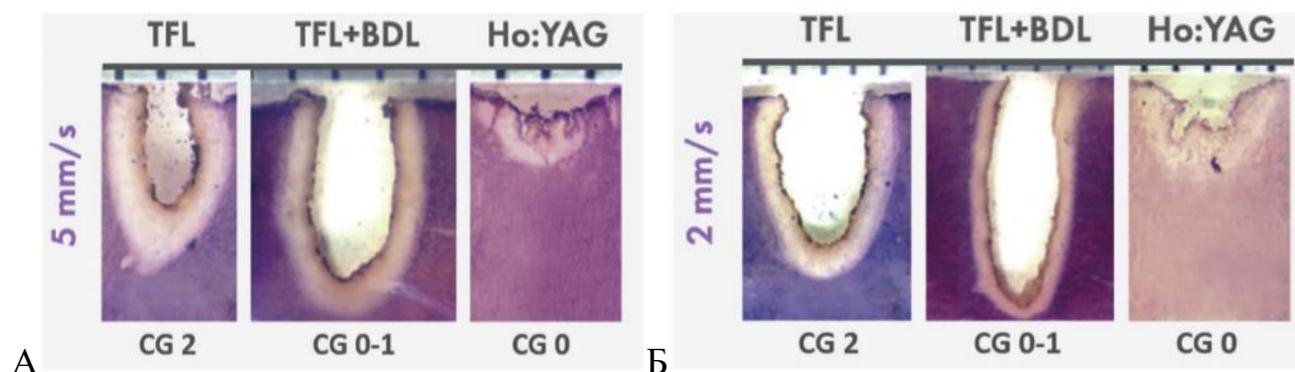


Рисунок 22 - Гистологические эффекты воздействия лазеров на ткань: А – Гистологические снимки реза тремя видами лазеров при скорости 2 мм/сек., Б – Гистологические снимки реза тремя видами лазеров при скорости 5 мм/сек

Показал значительно более высокие значения вапоризации (Диаграмма 4) по сравнению с Ho:YAG и TFL независимо от скорости.

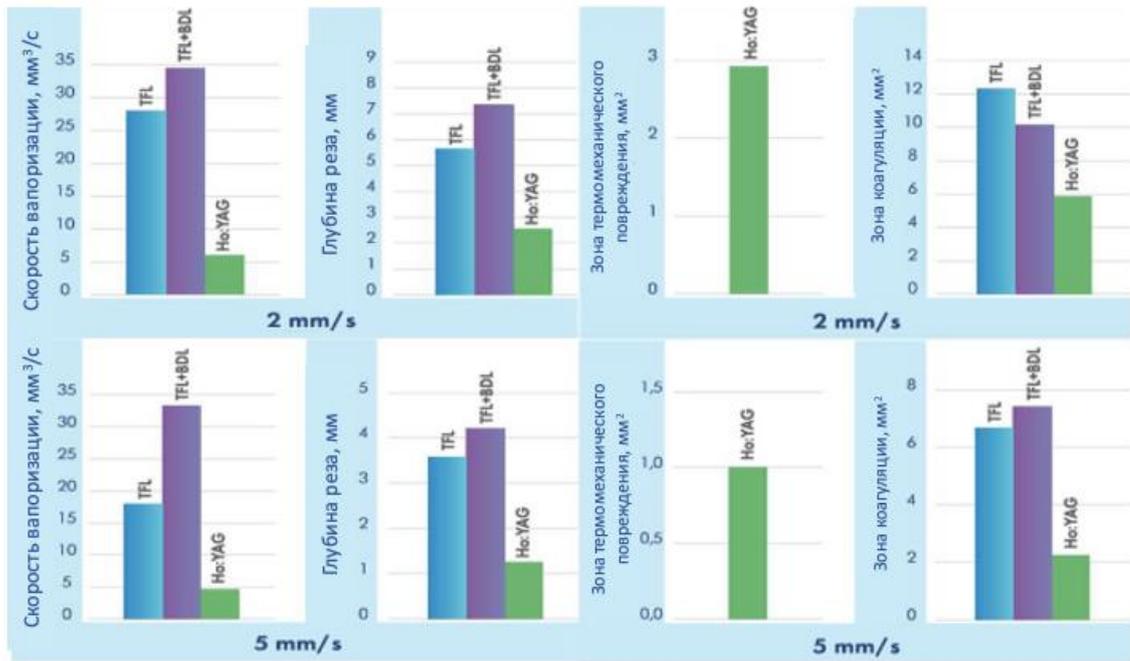


Диаграмма 4 – Результаты скорости vaporизации (мм куб / сек) и зоны термомеханического повреждения (мм куб) после лазерного воздействия при скорости 2 и 5 мм / с соответственно

Резюме эксперимента: применение гибридного лазера позволяет значительно увеличить глубину реза; резы выполненные гибридным лазером характеризуется минимальной карбонизацией.

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЛАЗЕРОВ НА ТКАНЬ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В исследование было включено 205 пациентов, 42 пациента были исключены из анализа (отказ от участия, невозможность заполнения опросников и т.д.). В текущем анализе были проанализированы данные о доступных 163 участниках (Диаграмма 5) (77 - HoLEP, 86 - ThuFLEP). Средний возраст пациентов составил $65,0 \pm 7,0$ года (от 48 до 82 лет). Средний объем предстательной железы, оцененный при помощи трансректального ультразвукового исследования, составил $65,5 \pm 18,2$ мл (от 22 до 100).

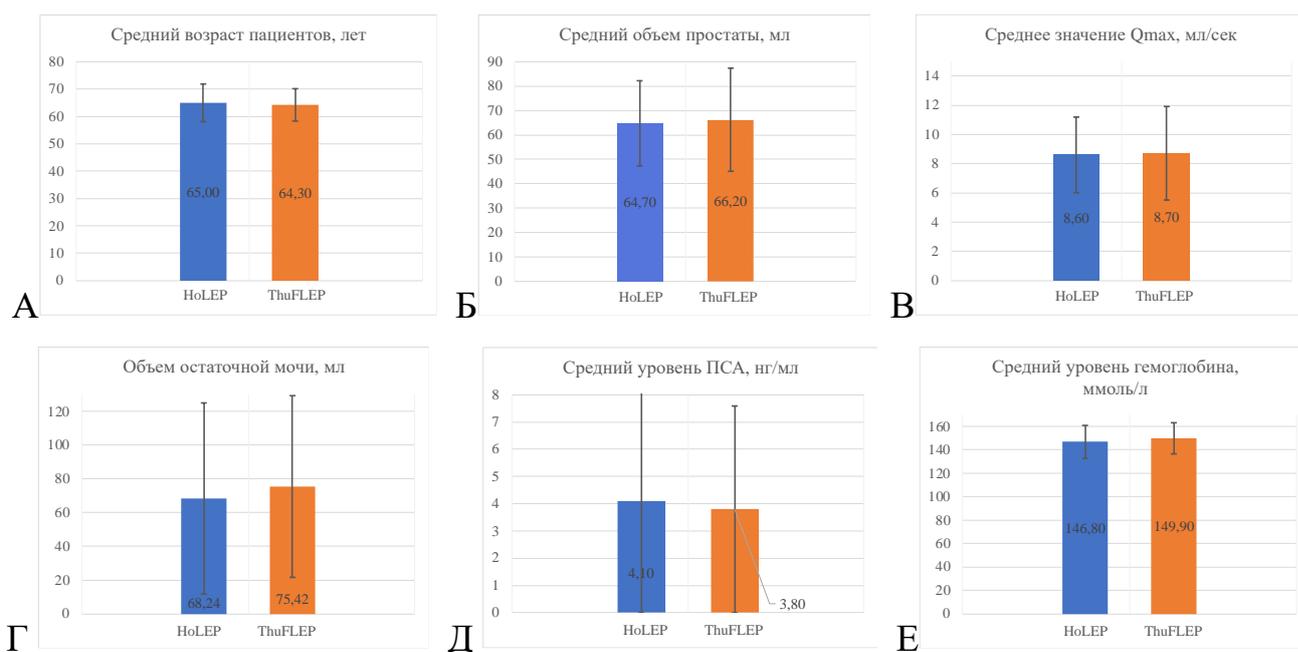


Диаграмма 5 – Предоперационные показатели пациентов: А – Средний возраст пациентов, Б – Средний объем простаты, В – Среднее значение Qmax, Г – Объем остаточной мочи, Д – Средний уровень ПСА, Ж – Средний уровень гемоглобина

На дооперационном этапе тяжесть расстройства мочеиспускания оценивалась при помощи опросника IPSS, средний балл составил $23,82 \pm 5,58$, а показатель качества жизни с имеющимися расстройствами мочеиспускания - при помощи шкалы QoL, среднее значение которого составило $5,04 \pm 0,93$. Показатель

максимальной скорости мочеиспускания Q_{\max} на дооперационном этапе, в среднем, составил $8,7 \pm 3,0$ мл/с. Объем остаточной мочи оценивался при помощи трансабдоминального ультразвукового исследования и составил $76,07 \pm 73,58$ мл. Эректильная функция определялась при помощи опросника МИЭФ-5, среднее значение составило $15,51 \pm 6,73$. Демографические данные до операции, объем простаты и Q_{\max} были сопоставимы между группами ($p > 0,05$) и представлены в Таблице 5. Группы также были сравнимы в отношении среднего балла по шкалам IPSS, QoL, МИЭФ-5 и QUID (Диаграмма 6).

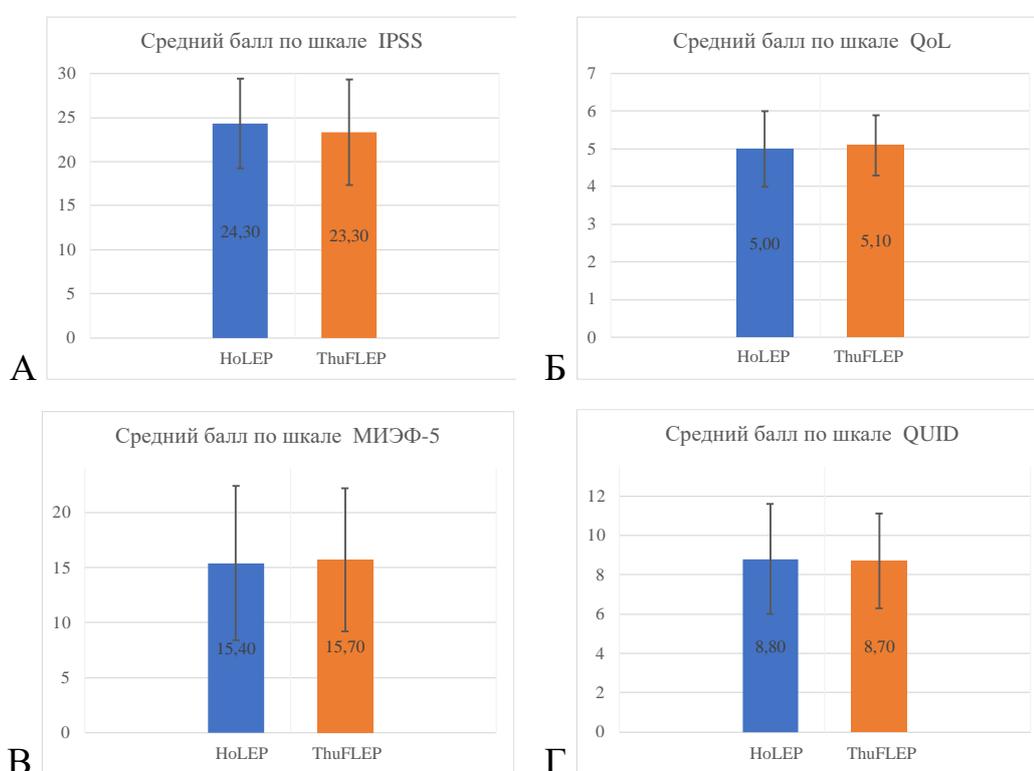


Диаграмма 6 – Показатели предоперационных опросников: А – Средний балл по шкале IPSS, Б – Средний балл по шкале QoL, В – Средний балл по шкале МИЭФ-5, Г – Средний балл по шкале QUID

Таблица 5 – Исходные характеристики

Показатели	HoLEP (n=77)	ThuFLEP (n=86)	p
Возраст (лет)	65,0 ± 7,0	64,3 ± 6,2	0,43
Размер простаты (мл)	64,7 ± 17,5	66,2 ± 18,9	0,61
ПСА (нг/мл)	4,2 ± 4,1	3,8 ± 3,8	0,59
Hb (ммоль / л)	146,8 ± 13,9	149,9 ± 13,3	0,15
Qmax (мл/сек)	8,6 ± 2,6	8,7 ± 3,2	0,89
Качество жизни	5,0 ± 1,0	5,1 ± 0,8	0,32
Объем остаточной мочи (мл)	75,5 ± 77,3	76,5 ± 70,2	0,94
IPSS	24,3 ± 5,1	23,3 ± 6,0	0,29
QUID	8,8 ± 2,8	8,7 ± 2,4	0,77
МИЭФ-5	15,4 ± 7,0	15,7 ± 6,5	0,78
Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение.			

Средняя длительность оперативного вмешательства 55,9 ± 19,4 мин в группе HoLEP и 60,3 ± 26,4 мин в группе ThuFLEP. При этом средняя длительность энуклеации 36,2 ± 13,7 мин и 38,8 ± 17,93 мин, а морцелляции - 12,4 ± 4,9 мин и 13,9 ± 5,6 мин для HoLEP и ThuFLEP, соответственно. Средняя масса удаленной аденоматозной ткани 42,7 ± 15,5 и 44,8 ± 15,9 г для HoLEP и ThuFLEP, соответственно. Периперационные данные представлены в Таблице 6. Не было обнаружено различий в общей продолжительности операции, времени энуклеации и морцелляции (p=0,24, p=0,32, p=0,09 соответственно) (Диаграмма 7 А, Б, В). Масса резецированной ткани, а также уровень ПСА после операции (через 3 мес. и 6 мес.) были сопоставимы (p> 0,05) (Диаграмма 7 Г).

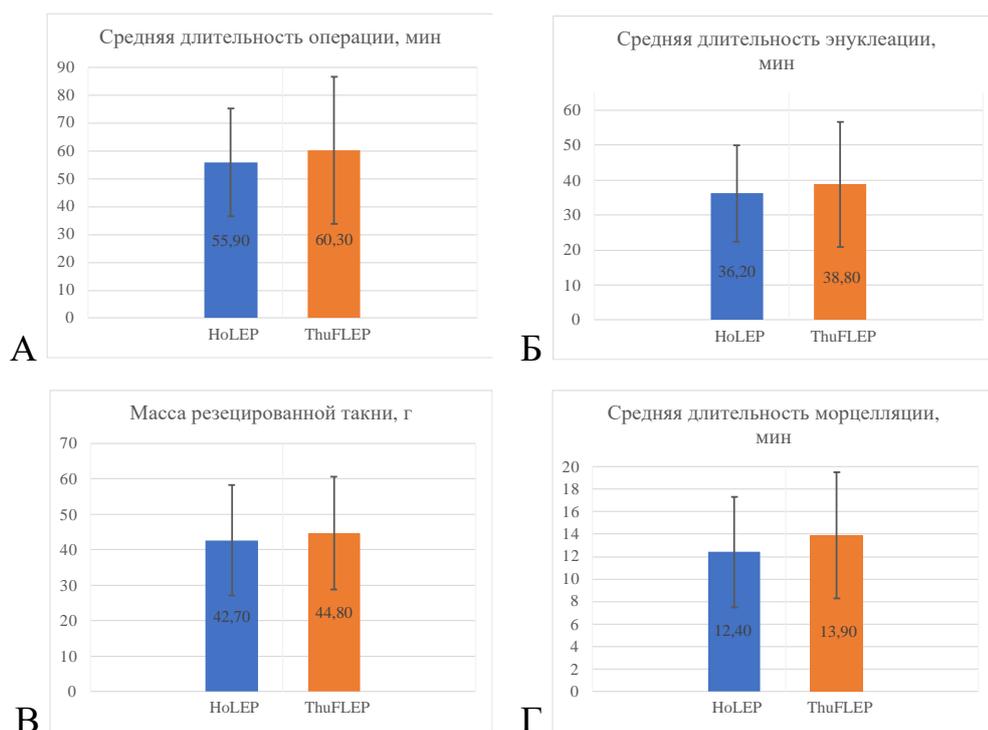


Диаграмма 7 – Сравнение операционных данных: А – Длительность операции, Б – Длительность энуклеации, В – Длительность морцелляции, Г – Масса резецированной ткани

Уровень гемоглобина после операции составил $141,1 \pm 13,5$ ммоль/л и $142,7 \pm 13,6$ ммоль/л для HoLEP и ThuFLEP, соответственно. Уровень гемоглобина значительно не отличался после операции между группами ($p = 0,48$). Длительность катетеризации составила $1,1 \pm 0,3$ дней в группе HoLEP и $1,0 \pm 0,3$ дней в группе ThuFLEP, а длительность госпитализации – $2,7 \pm 1,1$ и $2,2 \pm 1,2$ дней для HoLEP и ThuFLEP, соответственно. Не было обнаружено различий во времени катетеризации ($p = 0,75$) и продолжительности госпитализации ($p = 0,61$) (Диаграмма 8)

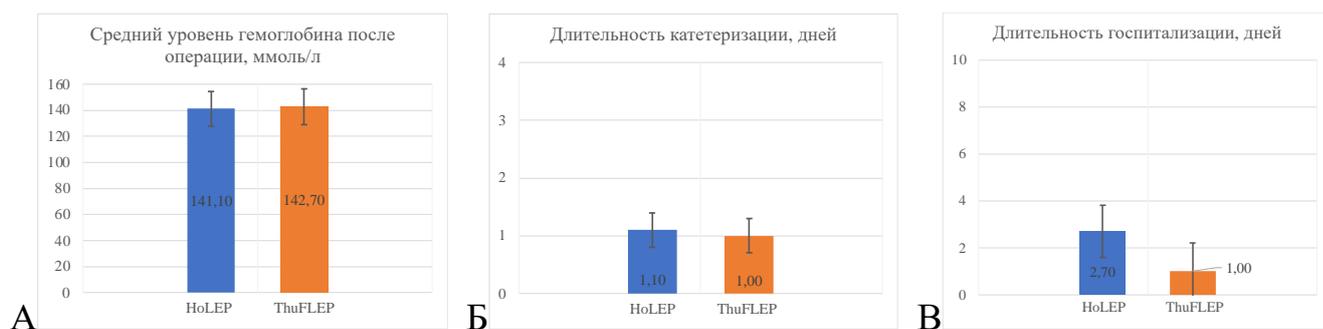


Диаграмма 8 – Сравнение послеоперационных данных: А – Уровень гемоглобина после операции, Б – Длительность катетеризации, В – Длительность госпитализации

Таблица 6 – Периоперационные данные

Показатели	HoLEP (n=77)	ThuFLEP (n=86)	Р
Длительность операции (мин)	55,9 ± 19,4	60,3 ± 26,4	0,24
Длительность энуклеации (мин)	36,2 ± 13,7	38,8 ± 17,9	0,32
Длительность морцелляции (мин)	12,4 ± 4,9	13,9 ± 5,6	0,09
Масса резецированной ткани (г)	42,7 ± 15,5	44,8 ± 15,9	0,44
Нв (ммоль / л) (Послеоперационный)	141,1 ± 13,5	142,7 ± 13,6	0,48
Длительность катетеризации (дни)	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,3	0,75
Длительность госпитализации (дни)	2,7 ± 1,1	2,2 ± 1,2	0,61
Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение			

Также не было обнаружено различий в функциональных результатах до операции и в течение 6 месяцев после нее ($p > 0,05$). IPSS до операции составил $24,3 \pm 5,1$ в группе HoLEP, $23,3 \pm 6,0$ в группе ThuFLEP ($p = 0,29$). Через месяц после процедуры IPSS для групп HoLEP и ThuFLEP соответственно составил $12,2 \pm 5,8$ и $11,3 \pm 5,0$; $10,1 \pm 5,7$ и $9,2 \pm 4,6$ через 3 месяца после операции; $9,3 \pm 5,8$ и $7,9 \pm 4,2$ через 6 месяцев после операции. Обе группы показали статистически значимое

улучшение после операции (IPSS снизился через 1 месяц после операции, $p < 0,001$) (График 3).

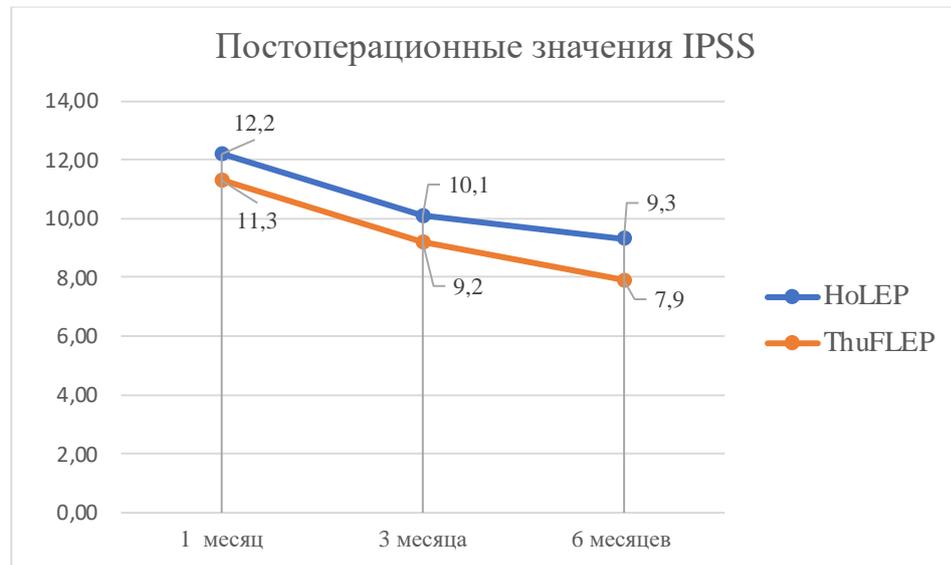


График 3 – Послеоперационная динамика изменения балла по шкале IPSS в двух группах

Среднее значений QUID было $8,8 \pm 2,8$ для HoLEP и $8,7 \pm 2,4$ для ThuFLEP до операции; $13,4 \pm 4,9$ и $13,1 \pm 5,0$ через 1 неделю после операции, $10,5 \pm 4,4$ и $10,3 \pm 4,2$ через месяц после операции, $7,8 \pm 3,1$ и $7,8 \pm 2,7$ через 3 месяца после операции, $7,2 \pm 2,2$ и $7,3 \pm 2,3$ через 6 месяцев после операции соответственно (График 4). Данные представлены в Таблице 7.

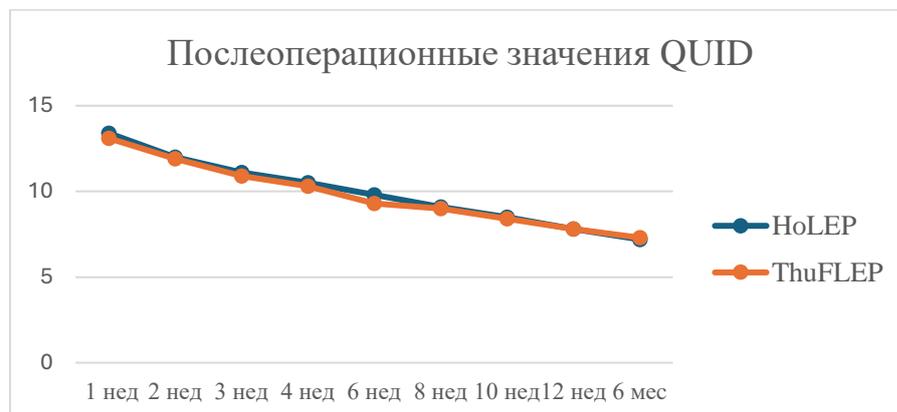


График 4 – Послеоперационная динамика изменения балла по шкале QUID в двух группах

Средние значения общего балла ICIQ-MLUTS были следующими в группах HoLEP и ThuFLEP соответственно: $18,36 \pm 5,21$ и $20,14 \pm 4,94$ до операции ($p = 0,36$); $8,29 \pm 6,27$ и $6,29 \pm 3,38$ через 1 месяц после операции ($p = 0,3$); $4,14 \pm 5,11$ и $3,00 \pm 2,15$ через 3 месяца после операции ($p = 0,45$). Общий балл ICIQ-MLUTS после операции значительно улучшились в обеих группах (Таблица 8).

Стрессовое недержание мочи наблюдалось у 1,3% пациентов после HoLEP и у 3,4% пациентов после ThuFLEP через три месяца ($p = 0,35$). Через шесть месяцев после процедуры частота недержания осталась прежней у пациентов в группе HoLEP (1,3%) и снизилась до 2,3% в группе ThuFLEP ($p = 0,54$), статистически значимых различий не наблюдалось (Таблица 9).

Показатель МИЭФ-5 до операции составил $15,4 \pm 7,0$ и $15,7 \pm 6,5$ для HoLEP и ThuFLEP, соответственно. Значение показателя балла по шкале МИЭФ-5 на третий и шестой месяц после операции соответственно составило $13,7 \pm 7,4$ и $14,2 \pm 7,5$ в группе HoLEP и $13,9 \pm 7,2$ и $14,7 \pm 7,4$ в группе ThuFLEP. Динамика изменения баллов по шкале МИЭФ-5 на третий и шестой месяц после операции представлены на графике (График 5 А). Показатель качества жизни согласно опроснику QoL до операции составил $5,0 \pm 1,0$ и $5,1 \pm 0,8$ для HoLEP и ThuFLEP, соответственно. Изменение показателя качества жизни на первый, третий и шестой месяц после операции соответственно составило $2,7 \pm 1,3$; $2,0 \pm 1,3$ и $1,8 \pm 1,2$ для группы HoLEP; $2,7 \pm 1,5$; $2,1 \pm 1,2$; $1,9 \pm 1,3$ для группы ThuFLEP. Послеоперационное изменение качества жизни на первый, третий и шестой месяц после операции отображены на графике (График 5 Б)

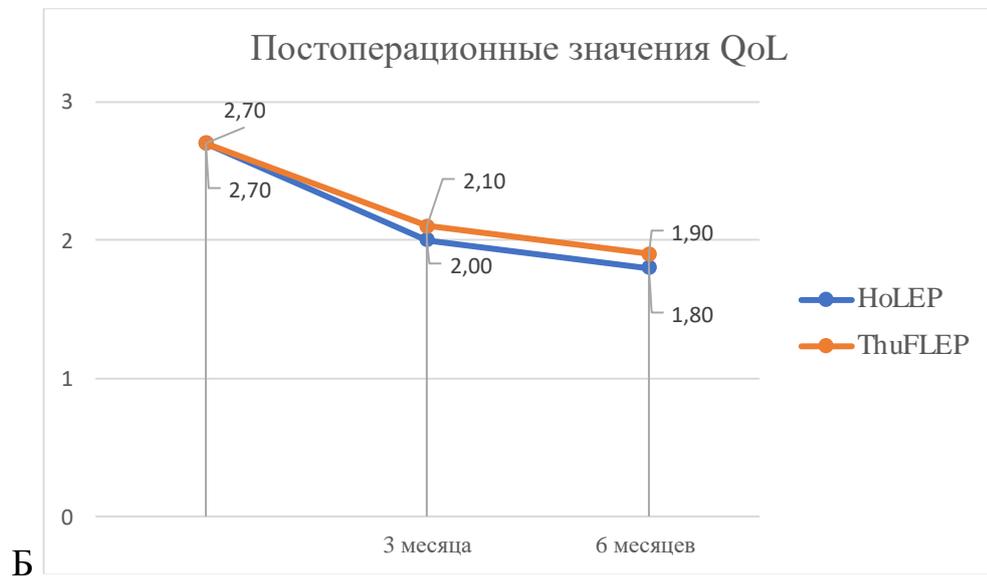
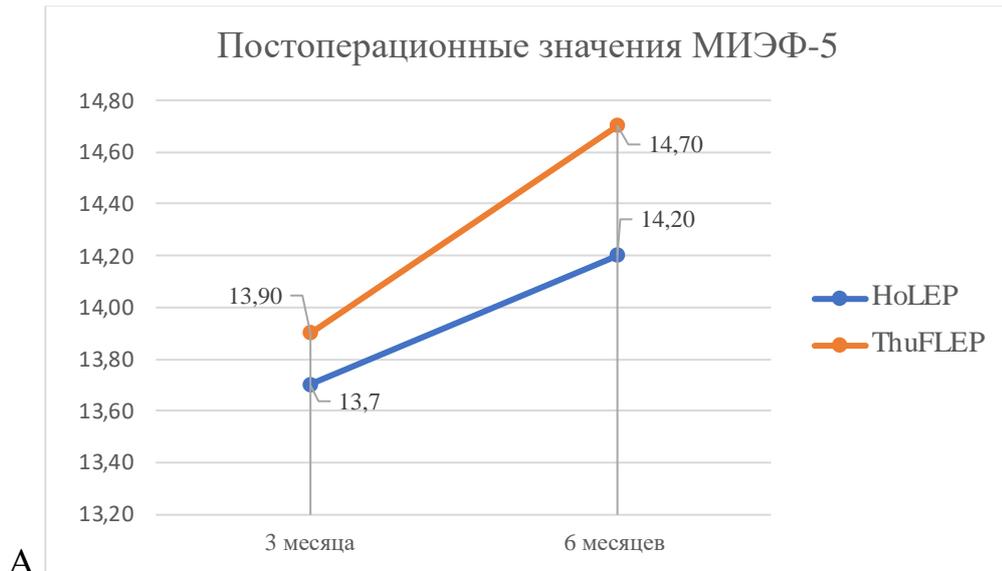


График 5 – Послеоперационные показатели: А – Динамика послеоперационного значения балла по шкале МИЭФ-5 в двух группах, Б – Динамика послеоперационного показателя качества жизни в двух группах

Таблица 7 – Послеоперационное наблюдение

Показатели	1 неделя	2 неделя	3 неделя	4 неделя	6 неделя	8 неделя	10 неделя	3 месяц	6 месяц
QUID									
HoLEP	13,4±4,9	12,0±4,6	11,1±4,4	10,5±4,4	9,8±4,4	9,1±4,0	8,5±3,5	7,8±3,1	7,2±2,2
ThuFLEP	13,1±5,0	11,9±4,4	10,9±4,2	10,3±4,2	9,3±3,5	9,0±3,5	8,4±2,9	7,8±2,7	7,3±2,3
p	0,70	0,82	0,72	0,77	0,57	0,94	0,85	0,97	0,78
IPSS									
HoLEP	-	-	-	12,2±5,8	-	-	-	10,1±5,7	9,3±5,8
ThuFLEP	-	-	-	11,3±5,0	-	-	-	9,2±4,6	7,9±4,2
p	-	-	-	0,36	-	-	-	0,39	0,15
МИЭФ-5									
HoLEP	-	-	-	-	-	-	-	13,7±7,4	14,2±7,5
ThuFLEP	-	-	-	-	-	-	-	13,9±7,2	14,7±7,4
p	-	-	-	-	-	-	-	0,92	0,75
QoL									
HoLEP	-	-	-	2,7±1,3	-	-	-	2,0±1,3	1,8±1,2
ThuFLEP	-	-	-	2,7±1,5	-	-	-	2,1±1,2	1,9±1,3
p	-	-	-	0,95	-	-	-	0,52	0,72

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение

Таблица 8 – Результаты ICIQ-MLUTS до операции, через 1 и 3 месяца после операции

Шкалы	До ЭЭП		1 месяц после		3 месяца после		P (до vs после 1 месяца)		P (до vs после 3 месяцев)	
	HoLEP	ThuFLEP	HoLEP	ThuFLEP	HoLEP	ThuFLEP	HoLEP	ThuFLEP	HoLEP	ThuFLEP
Общий балл	18.3±5.2	20.1±4.9	8.3±6.3	6.3±3.4	4.1±5.1	3.0±2.2	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
P, HoLEP vs ThuFLEP	0.361		0.303		0.448					
Шкала беспокойства	59.9±25.6	62.4±19.6	29.3±22.4	20.4±11.9	11.8±14.4	7.7±6.8	0.002	<0.001	<0.001	<0.001
P, HoLEP vs ThuFLEP	0.774		0.202		0.347					
Шкала мочеиспускания	11.0±3.0	13.4±3.0	1.8±3.4	0.3±0.5	0.9±2.9	0.1±0.4	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
P, HoLEP vs ThuFLEP	0.049		0.110		0.237					
Шкала недержания	3.3±1.8	3.3±2.0	4.0±2.5	3.9±2.3	1.6±1.7	1.4±1.6	0.393	0.485	0.015	0.012
P, HoLEP vs ThuFLEP	1.000		0.875		0.821					

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение

Таблица 9 – Частота недержания мочи у пациентов через 3 и 6 месяцев после ThuFLEP или HoLEP

	Время наблюдения					
	3 месяца			6 месяцев		
	HoLEP, n = 77	ThuFLEP, n = 86	p	HoLEP, n = 77	ThuFLEP, n = 86	p
Стрессовое, n (%)	1 (1,3)	3 (3,4)	0,35	1 (1,3)	2 (2,3)	0,54
Ургентное, n (%)	4 (5,2)	1 (1,2)	0,15	2 (2,6)	0	0,22
Смешанное, n (%)	1 (1,3)	1 (1,2)	0,72	1 (1,3)	1 (1,2)	0,72

Частота послеоперационных осложнений в группах не различалась (Таблица 10). Морцелляция была выполнена вторым этапом у одного пациента из группы HoLEP (из-за интраоперационного кровотечения и снижения видимости морцелляция была перенесена на другой день). Также 3 пациентам из группы HoLEP потребовалось повторное вмешательство из-за или стриктуры уретры на 6-м месяце наблюдения. Послеоперационное кровотечение наблюдалось у 3 пациентов в группе ThuFLEP и у 1 в группе HoLEP.

Таблица 10 – Ранние и поздние послеоперационные осложнения после ThuFLEP или HoLEP

Параметры	HoLEP, n = 77	ThuFLEP, n = 86	p
Clavien-dindo II			
Инфекция мочевых путей, n (%)	2 (2,6)	0 (0)	0,13
Острая задержка мочеиспускания, n (%)	3 (3,9)	1 (1,2)	0,26
Clavien-dindo III			
Тампонада мочевого пузыря, требующая хирургического вмешательства, n (%)	1 (1,3)	3 (3,4)	0,35
Поздние осложнения (> 3 мес)			
Стриктура уретры или рубцовая деформация шейки мочевого пузыря, n (%)	3 (3,9)	0 (0)	0,10

Использование той или иной техники энуклеации связано, в первую очередь, с предпочтениями оперирующих хирургов. Так, в ряде случаев при наличии трех долей гиперплазии выполняли трех-долевую технику, которая применялась, в основном, на этапе освоения методики. В дальнейшем при наличии как двух, так и трех долей гиперплазии простаты, выполнялась двух-долевая или en bloc энуклеации [89].

Дополнительно нами были проанализированы результаты различных методик энуклеации. Энуклеация en bloc была проведена у 81 пациента, а двух-долевая - у 82. Между en bloc и двух-долевой энуклеацией различий во времени операции и функциональных результатах не было обнаружено ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние гольмиевого лазера на ткани простаты

В течение последнего десятилетия Ho:YAG является стандартом в эндоскопической энуклеации простаты. По мнению большинства авторов энуклеация осложняется правильным восстановлением плоскости энуклеации (пограничной линии между узлами аденомы и хирургической капсулой) в случае ее потери [25, 48]. Таким образом выбор лазерного устройства с наиболее оптимальными физическими свойствами позволяет избежать этой трудности [48].

Лазер Ho:YAG известен своей малой глубиной абляции - 0,4–0,7 мм [87, 123]. Наша макро- и микроскопическая оценка разрезов Ho:YAG показывает следующие результаты: 1. отсутствие следов горения (карбонизации) в зоне разреза; 2. разрезы имеют рваные края; 3. обнаружен глубокий, но узкий кратер абляции; 4. очевидна минимальная коагуляция или ее отсутствие. И все это связано с режимом работы Ho:YAG (термомеханическое разрезание тканей с помощью ударной волны, возникающей при кавитационном коллапсе) [110]. Каждый лазерный импульс имеет пиковую мощность от 2 до 10 кВт, тогда как средняя мощность находится в диапазоне от 40 до 70 Вт (в зависимости от выбранного режима) [114]. Такая высокая пиковая мощность создает пузырек пара (из испаренной воды) на конце волокна [88], который в дальнейшем достигает ткани и разрывает ее, образуя глубокие и узкие разрезы [56, 86].

Влияние тулиевого волоконного лазера на ткани простаты

В испытании разрезы, сделанные TFL, характеризовались следующими особенностями:

- 1) невыраженная карбонизация;
- 2) четко очерченные края разреза без разрывов;

- 3) широкая коническая абляция;
- 4) обширная и выраженная коагуляция.

Эти данные имеют особое значение, поскольку они в конечном итоге свидетельствуют о лучшем обеспечении гемостаза при TFL, чем при Ho:YAG, который показывает очень низкую ($0,1 \pm 0,2$ мм) способность к коагуляции.

Этот аспект не подчеркивался в предыдущих клинических исследованиях, что может быть связано с его невыраженным интраоперационным эффектом; но мы можем считать TFL более предпочтительным лазером, чем Ho:YAG для пациентов, получающих антикоагулянтную терапию.

В исследовании показано, что SuperPulsed TFL, который уже доказал свои существенные преимущества при литотрипсии в доклинических и клинических испытаниях [131, 134, 147, 153, 156], обладает одинаковой с Ho:YAG эффективностью абляции. Это устройство ввиду его повышенной пиковой мощности и более короткой длительности импульса также разделяет ткани, как и Ho:YAG, и даёт разрезы без карбонизации. Следует отметить огромную разницу в результатах, несмотря на аналогию в режимах работы SP TFL и QCW TFL. Основными причинами таких различий может быть уменьшенная длительность импульса SP TFL [58], что приводит к снижению плотности мощности, а это, в свою очередь, уменьшает абляцию, степень коагуляции и карбонизации. Однако, как и Ho:YAG, SP TFL вызывает термомеханическое повреждение тканей в виде множественных разрывов и неровных краев разреза. Лазер SP TFL представляется возможной альтернативой Ho:YAG, но в отличие от QCW TFL лазера, он не позволяет столь же быстрый и эффективный рез.

Суперимпульсный SP TFL лазер позволяет выполнить более глубокий разрез ткани по сравнению с непрерывным QCW TFL лазером (на 0,7 мм).

Глубина коагуляции SP TFL лазера остается постоянной при соблюдении расстояния между волокном и тканью от 0 до 3 мм. Согласно результатам нашего эксперимента гемостатические свойства нового SP TFL и гольмиевого Ho:YAG лазеров сравнимы.

Поглощение лазерного излучения хорошо изучено в клинической практике; однако влияние диаметра световода и мощности на итоговый результат воздействия лазером подробно не рассматривалось. Из-за длины волны 1940 нм и максимума поглощения лазерного излучения в воде TFL имеет физическую глубину проникновения 0,2 мм. По сравнению с лазерами Ho:YAG и Tm:YAG (длина волны 2100 нм и 2010 нм, соответственно), TFL имеет самый высокий максимум поглощения излучения в воде.

Несмотря на эти теоретические преимущества, необходимо доказать, создает ли SP TFL меньшую глубину разрезов и зоны коагуляции, которые могут привести к меньшему сопутствующему ущербу. В настоящем исследовании *ex vivo* мы показали, что фактическая глубина абляции обоих TFL не соответствует теоретической глубине поглощения, а больше зависит от настройки мощности. В экспериментальных условиях, аналогичных нашим, Emiliani et al. продемонстрировали значительно более высокую среднюю глубину реза (2 мм), используя гольмиевый лазер с различными настройками мощности на модели телячьей почки, по сравнению с теоретическим проникновением до 0,4 мм в воде [139]. По сравнению с результатом Emiliani et al. средняя глубина разреза в нашем исследовании выше и составляет 3,95 мм.

Это может быть объяснено несколькими причинами. Во-первых, между поверхностью ткани и волокном лазера находится вода. Как следствие TFL имеет более высокий максимум поглощения излучения в воде, что ведет к большему поглощению энергии тканью. Во-вторых, скорость движения лазерного волокна у Emiliani et al. - 3 мм/с по сравнению со скоростью 2 мм/с в нашем эксперименте, что влияет на глубину разреза. Наконец, основное различие в этих двух исследованиях – это выбранный уровень настроенной мощности. Emiliani et al. показали, что бóльшая мощность приводит к более широким и глубоким ранам, в то время как диаметр волокна не влияет на эффективность реза, что согласуется с нашими данными [139].

Тем не менее в их исследовании максимальная мощность составила 80 Вт, тогда как мы сравнили глубину разреза при 60 и 120 Вт соответственно. Интересно отметить, что при сравнении этих различных исследований глубина разреза гольмиевого лазера и TFL при одинаковых уровнях выходной мощности приводит к аналогичной глубине разреза. Мы считаем, что целесообразнее тестировать настройки лазера в клинической практике, а именно преимущественно с более высокими уровнями мощности при лечении ДГПЖ. Рекомендуемые параметры настройки мощности для энуклеации простаты с помощью гольмиевого и тулиевого лазеров составляют 100–120 Вт и 90–120 Вт соответственно [36].

Влияние голубого диодного и гибридного лазеров на ткани простаты

Отличительная особенность голубого диодного BDL лазера (длина волны 445 нм) - поглощение излучения молекулой гемоглобина. Данное свойство лазера делает его идеальным инструментом в хирургии органов, богато снабжаемых кровью (например, в хирургии простаты) [90]. В проведенных нами лабораторных исследованиях BDL лазер демонстрирует наименьшую глубину коагуляции. Неожиданным открытием является отсутствие значимых различий в глубине коагуляции при увеличении расстояния от волокна голубого диодного BDL лазера до ткани.

Голубой диодный лазер не использовался на практике; однако такие свойства как глубокая коагуляция и высокая скорость абляции могут помочь BDL лазеру занять место действующего «золотого стандарта» при вапоризации простаты (КТР/LBO: YAG лазеры) [21, 49].

Гибридный лазер, сочетающий режущие способности QCW TFL и коагуляционные свойства BDL, может минимизировать риск кровотечения с сопоставимым результатом [28]. Таким образом, комбинация двух лазеров может привести к более эффективному лечению вследствие меньшего времени работы благодаря значительно более высоким объемам вапоризации по сравнению с QCW

TFL. Неожиданным открытием является меньшая коагуляция, вызываемая гибридным лазером, нежели лазером TFL. Вероятнее всего, данный результат связан с тем, что часть ткани, которая была бы коагулирована QCW TFL, vaporизировалась гибридным лазером [47]

Клиническое исследование выраженности ирритативной симптоматики

Цель данного этапа работы – изучение и сравнение тяжести ирритативных симптомов после энуклеации, выполненной двумя разными лазерами.

В ходе клинического исследования удалось провести детальное сравнение влияния HoLEP и ThuFLEP на ирритативные симптомы, а также на частоту развития стрессового недержания мочи. Работа показала, что частота данного осложнения не различается ни через три (1,3% - HoLEP и 3,4% - ThuFLEP, $p = 0,35$), ни через шесть месяцев (1,3% - HoLEP и 2,3% - ThuFLEP, $p = 0,54$).

Для детального наблюдения за пациентами мы не просто оценивали частоту недержания мочи с использованием рад-тест, но проводили детальный опрос пациентов с использованием двух рекомендованных EAU шкал для оценки выраженности недержания мочи: QUID и ICIQ-MLUTS. Проведенное нами наблюдение было детальным – опросы пациентов проводились с периодичностью в 1–2 недели вплоть до 6 месяцев наблюдения (детально см. Глава 2). К 6 месяцам показатели обоих опросников значительно улучшились в обеих группах. Важно отметить, что ни в один из периодов наблюдения, нам не удалось отметить статистически значимых различий по шкалам QUID и ICIQ-MLUTS.

Эти факторы позволяют говорить о нескольких ключевых аспектах – во-первых, описанные нами в ходе исследований *in-vitro* находки (скорость реза, выраженность карбонизации, различия в эффектах на ткань) имеют ограниченное практическое значение. Во-вторых, несмотря на то, что мы отметили значимые различия в глубине воздействия лазерного излучения на ткани, ее оказалось недостаточно, для того чтобы оказать термическое влияние на ткани сфинктеров,

нервного пучка. Последняя находка, кажется, одной из наиболее важных, хоть и требует дополнительного изучения. Долго время в сообществе не утихают споры о том, как стоит применять энергию при проведении энуклеации. Часть специалистов предполагает, что механическое выделение аденомы может быть опасным, другие уверены, что лазерное воздействие может вызвать излишнее термическое повреждение [126]. Наша работа показывает, что объем и вид энергии не оказали влияния даже на выраженность ирритативной симптоматики и, несмотря на достаточный объем выборки, мы не смогли обнаружить различий и в частоте послеоперационного недержания мочи.

Это еще раз подтверждает постулат, предложенный Prof. Herrmann – «Энуклеация – это энуклеация» т. е. ключевой фактор, определяющий эффективность методики, это сама техника и, разумеется, навык хирурга, тогда как эффекты, возникающие при взаимодействии лазера и ткани, носят вторичный характер [69].

ВЫВОДЫ

1. В хирургии мягких тканей QCW TFL может рассматриваться в качестве высокоэффективной альтернативы гольмиевому лазеру. QCW TFL обеспечивает быстрый, глубокий и точный рез с умеренной карбонизацией, в то время как SP TFL производит разрез аналогичный разрезу Ho:YAG.
2. Применение гибридного лазера в лабораторном эксперименте позволяет снизить выраженность карбонизации по сравнению с TFL, при этом скорость абляции ткани выше у гибридного лазера.
3. Изменение диаметра лазерного волокна оказывает минимальное влияние на эффективность и безопасность лазеров QCW TFL и SP TFL.
4. У пациентов, перенесших HoLEP и ThuFLEP, частота стрессового недержания и выраженность ирритативных симптомов не различается.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для эффективной коагуляции гольмиевым лазером необходимо располагать кончика волокна на расстоянии примерно в 4 мм от ткани (при средней мощности 60 Вт); эффективная коагуляция тулиевым волоконным лазером возникает на расстоянии вдвое меньшем (2 мм) (при схожей мощности).
2. В случае, если вы используете тулиевый волоконный лазер в режиме QCW (квази-непрерывный режим), следует ожидать глубокого и быстрого реза, однако с повышенной карбонизацией; при этом, добиться минимальной карбонизации возможно в суперимпульсном режиме (SP), однако следует ожидать снижения глубины и скорости реза.
3. Диаметр лазерного волокна, используемого при энуклеации, не влияет на эффективность реза, однако может уменьшить площадь коагуляции, что отрицательно скажется на эффективности коагуляции.
4. Клинические результаты (частота ирритативной симптоматики и недержания мочи) в послеоперационном периоде для гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров схожи в руках опытных хирургов; следовательно, оба лазера могут быть рекомендованы для клинического применения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

Б-ТУР – биполярная трансуретральная резекция простаты

ДГПЖ – доброкачественная гиперплазия предстательной железы

ДПО – доброкачественная простатическая обструкция

МИЭФ – международный индекс эректильной функции

МИЭФ-5 – международный индекс эректильной функции (сокращенная версия с пятью вопросами)

М-ТУР – монополярная трансуретральная резекция простаты

МЭП (MEP) – monopolar enucleation of the prostate – монополярная электроэнуклеация простаты

ОА – открытая аденомэктомия

ПА – позадилоная аденомэктомия

СНМП – симптомы нижних мочевых путей

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование

ТУР – трансуретральная резекция простаты

ЭД – эректильная дисфункция

ЭФ – эректильная функция

ЭЭП – эндоскопическая энуклеация простаты

AUA

EAU

CELAP – combined laser ablation of the prostate – комбинированная лазерная абляция простаты

Ho:YAG (Holmium:YAG) – гольмиевый лазер на иттрийалюминиевом гранате

HoLAP – holmium laser ablation of the prostate – гольмиевая лазерная абляция простаты

HoLEP – holmium laser enucleation of the prostate – гольмиевая лазерная энуклеация простаты

HoLRP – holmium laser resection of the prostate – гольмиевая лазерная резекция простаты

ILC – interstitial laser coagulation – интерстициальная лазерная коагуляция

IPSS – International Prostate Symptom Score – международная система суммарной оценки симптомов при заболеваниях простаты

КТР – калийтитанилфосфатный лазер

LBO – литийборатный лазер

n (в таблицах и на рисунках) – число пациентов

Nd:YAG (Neodimium:YAG) – неодимовый лазер на иттрийалюминиевом гранате

PVP – photoselective vaporization of the prostate – фотоселективная вапоризация простаты в зеленом свете

Qmax – максимальная скорость потока мочи

QoL – Quality of Life – индекс качества жизни

TFL – тулиевый волоконный лазер

Thu:YAG (Thulium:YAG) – тулиевый лазер на иттрийалюминиевом гранате;

ThuFLEP – «thulium fiber laser enucleation of the prostate – тулиевая волоконная лазерная энуклеация простаты

ThuLEP – thulium laser enucleation of the prostate – тулиевая лазерная энуклеация простаты

ThuVAP – thulium laser vaporization of the prostate – тулиевая лазерная вапоризация простаты

ThuVEP – thulium laser vapoenucleation of the prostate – тулиевая лазерная вапоэнуклеация простаты

TUEB – transurethral enucleation with bipolar – трансуретральная биполярная энуклеация

VLAP – visual laser ablation of the prostate – лазерная абляция под контролем зрения

YAG – иттрийалюминиевый гранат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биполярная и лазерная эндоскопическая энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы больших размеров / А. Г. Мартов, Д. В. Ергаков, Д. Е. Турин [и др.] // Урология. - 2020. - № 1. - С. 59–63.
2. Воздействие лазерного излучения с длиной волны около 2 мкм на мягкие ткани в газовой и водной среде / А. З. Винаров, А. М. Дымов, Н. И. Сорокин [и др.] // Лазерная медицина. - 2017. - № 4 - Т. 21. - С. 50–55.
3. Гольмиевая лазерная энуклеация гиперплазии предстательной железы: технические аспекты / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2016. - № 4. - Т. 16. - С. 62–66.
4. Гольмиевая лазерная энуклеация гиперплазии простаты (holep) больших размеров - альтернатива открытой аденомэктомии / М. Э. Еникеев, Н. И. Сорокин, Д. В. Еникеев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. - 2015. - № 3. - Т. 10. - С. 249–251.
5. Гольмиевая лазерная энуклеация гиперплазии простаты единым блоком (HOLEP EN BLOC): наш опыт / Л. М. Рапопорт, Н. И. Сорокин, Р. Б. Суханов [и др.] // Урология. - 2018. - № 3. - С. 83–87.
6. Еникеев, Д. В. Сравнительный анализ ведущих современных оперативных методик гиперплазии простаты : специальность 14.01.23. "Урология" : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Еникеев Дмитрий Викторович ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). - Москва, 2018. - 248 с.
7. Лазеры в урологии / Д. В. Еникеев, Е.А. Лаухтина, М.Р. Аршиев [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2020. - Т. 2. - № 75. - С. 162–168.
8. Осложнения гольмиевой лазерной энуклеации гиперплазии предстательной железы / Д. С. Давыдов, Д. Г. Цариченко, Е. А. Безруков [и др.] // Урология. - 2018. - № 1. - С. 42–47.

9. Развитие лазерных технологий в хирургическом лечении гиперплазии простаты / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт [и др.]. // Урология и Андрология. - 2017. - № 4. - Т. 5. - С. 30–36.
10. Современные лазерные технологии в хирургическом лечении гиперплазии простаты / Д. В. Еникеев, П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев [и др.] // Урология. - 2017. - №1. - С. 108–113.
11. Современные способы оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы объемом больше 80 см³ / Р. Г. Биктимиров, А. Г. Мартов, Т. Р. Биктимиров [и др.] // Урология. - 2019. - № 3. - С. 128–133.
12. Способы удаления аденоматозной ткани из мочевого пузыря / С. П. Данилов, Е. А. Безруков, Р. Б. Суханов [и др.] // Урология и андрология. - 2017. - № 4. - Т. 5. - С. 53–57.
13. Сравнение энуклеации доброкачественной гиперплазии предстательной железы объемом более 80 см³ гольмиевым и тулиевым лазерами: ретроспективное клиническое исследование с 12-месячным наблюдением / С. В. Попов, И. Н. Орлов, А. Г. Мартов [и др.] // Урология. - 2019. - № 3. - С. 80–83.
14. Сравнение эффективности тулиевой лазерной энуклеации аденомы простаты и позадилонной аденомэктомии / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт [и др.] // Урология и андрология. - 2017. - № 4. - Т. 5. - С. 13–18.
15. Сравнительный анализ эффективности различных методик эндоскопической энуклеации простаты / Д. В. Еникеев, П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев [и др.] // Хирургия. - 2017. - № 11. - С. 4–14.
16. Трансуретральная энуклеация предстательной железы (ТУЕВ) - новый метод биполярной эндоскопической хирургии ДГПЖ / Ф. А. Севрюков, Д. А. Сорокин, И. В. Карпухин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2012. - № 2. - С. 34–36.
17. Тараткин, М.С. Лазеры. Главный вопрос – где и как их применять? / М.С. Тараткин, А.Д. Шпикина, Д.В. Еникеев // Вопросы урологии и андрологии. – 2020. – Т.8. - №2. – С. 33-39.

18. Эндоскопическая энуклеация простаты: временный тренд или новый стандарт лечения? / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт [и др.] // Урология. - 2018. - №2. - С. 130–133.
19. Эректильная функция после эндоскопических операций по удалению гиперплазии предстательной железы / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. - 2017. - №4. - Т. 18. - С. 10–16.
20. 120 W lithium triborate laser for photoselective vaporization of the prostate: Comparison with 80 W potassium-titanyl-phosphate laser in an ex-vivo model / E. Heinrich, G. Wendt-Nordahl, P. Honeck [et al.] // Journal of Endourology. - 2010. - Vol. 24. - № 1. - P. 75–79.
21. A novel 450-nm blue laser system for surgical applications: efficacy of specific laser-tissue interactions in bladder soft tissue / D. L. Jiang, Z. Yang, G. Liu [et al.] // Lasers in Medical Science. - 2019. - Vol. 34. - № 4. - P. 807–813.
22. A perspective on laser lithotripsy: The fragmentation processes / K. F. Chan, T. J. Pfefer, J. M. H. Teichman [et al.] // Journal of Endourology. - 2001. - Vol. 15. - № 3. - P. 257–273.
23. A prospective randomized comparison of transurethral resection to visual laser ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia / R. S. Cowles, J. N. Kabalin, S. Childs [et al.] // Urology. - 1995. - Vol. 46. - № 2. - P. 155–160.
24. A prospective, randomized trial comparing thulium vapoenucleation with holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic obstruction: perioperative safety and efficacy / C. Netsch, B. Becker, C. Tiburtius [et al.] // World Journal of Urology. - 2017. - Vol. 35. - № 12 - P. 1913–1921.
25. A Randomized Trial Comparing The Learning Curve of 3 Endoscopic Enucleation Techniques (HoLEP, ThuFLEP, and MEP) for BPH Using Mentoring Approach—Initial Results / D. Enikeev, P. Glybochko, L. Rapoport [et al.] // Urology. - 2018. - Vol. 121. - P. 51–57.

26. A review of thulium-fiber laser in stone lithotripsy and soft tissue surgery / D. Enikeev, O. Traxer, M. Taratkin [et al.] // *Current Opinion in Urology*. – 2020. – Vol. 30. – №6. – P. 853-860.
27. Anteroposterior dissection HoLEP: a modification to prevent transient stress urinary incontinence / F. Endo, Y. Shiga, S. Minagawa [et al.] // *Urology*. - 2010. - Vol. 76. - № 6. - P. 1451–1455.
28. Blue-violet light emitting diode (LED) irradiation immediately controls socket bleeding following tooth extraction; clinical and electron microscopic observations / I. Ishikawa, T. Okamoto, S. Morita [et al.] // *Photomedicine and Laser Surgery*. - 2011. - Vol. 29. - № 5. - P. 333–338.
29. Bryan, N. P. Randomised prospective trial of contact laser prostatectomy (CLAP) versus visual laser coagulation of the prostate (VLAP) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. 2-year follow-up / N. P. Bryan, K. J. Hastie, C. R. Chapple // *European urology*. - 2000. - Vol. 38. - № 3. - P. 265–71.
30. Bushman, W. Etiology, epidemiology, and natural history of benign prostatic hyperplasia / W. Bushman // *Urologic Clinics of North America*. - 2009. - Vol. 36. - № 4. - P. 403–415.
31. Common trend: move to enucleation—Is there a case for GreenLight enucleation? Development and description of the technique / F. Gomez Sancha, V. C. Rivera, G. Georgiev [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2015. - Vol. 33. - № 4. - P. 539–547.
32. Comparative Analysis of Vaporization and Coagulation Properties of a Hybrid Laser (Combination of a Thulium and Blue Diode Laser) Vs Thulium and Ho:YAG Lasers: Potential Applications in Endoscopic Enucleation of the Prostate / B. Becker, D. Enikeev, C. Netsch [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2020. – Vol. 34. - №8. – P. 862-867
33. Comparative efficacy and safety of new surgical treatments for benign prostatic hyperplasia: systematic review and network meta-analysis / S. -W. Huang, C. -Y. Tsai, C. -S. Tseng [et al.] // *BMJ*. - 2019. - Vol. 367. - P. 5919-5929.

34. Comparison of a novel 450-nm laser with Ho:YAG (2100 nm), Tm fiber (1940 nm), and KTP (532 nm) lasers for soft-tissue ablation / I. Yaroslavsky, A. Kovalenko, V. Arkhipova [et al.] // *Therapeutics and Diagnostics in Urology*. - 2018. - Vol. 10468.
35. Comparison of holmium and thulium laser in transurethral enucleation of the prostate / Q. Shao, F. B. Zhang, D. H. Shang [et al.] // *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*. - 2009. - Vol. 4. - № 15/. - P. 346-349.
36. Complications and early postoperative outcome in 1080 patients after thulium vapoenucleation of the prostate: Results at a single institution / A. J. Gross, C. Netsch, S. Knipper [et al.] // *European Urology*. - 2013. - Vol. 63. - № 5 - P. 859–867.
37. Contact laser vaporization techniques for benign prostatic hyperplasia / L. G. Gomella, M. A. Lotfi, D. A. Rivas [et al.] // *Journal of endourology*. - 1995. - Vol. 9. - № 2. - P. 117–123.
38. Cooper, T. E. A probe technique for determining the thermal conductivity of tissue / T. E. Cooper, G. J. Trezek // *Journal of Heat Transfer*. - 1972. - Vol. 94. - № 2. - P. 133–140.
39. Correlation between stage and grade in prostatic adenocarcinoma: A morphometric study / F. E. Sharkey, D. M. Dusenbery, J. E. Moyer [et al.] // *Journal of Urology*. - 1984. - Vol. 132. - № 3. - P. 602–605.
40. Costello, A. J. Nd:YAG laser ablation of the prostate as a treatment for benign prostatic hypertrophy / A. J. Costello, D. E. Johnson, D. M. Bolton // *Lasers in surgery and medicine*. - 1992. - Vol. 12. - № 2. - P. 121–4.
41. Determination of the specific heat capacity of healthy and tumorous human tissue / K. Giering, I. Lamprecht, O. Minet [et al.] // *Thermochimica Acta*. - 1995. - Vol. 251. - P. 199–205.
42. Direct Comparison of GreenLight Laser XPS Photoselective Prostate Vaporization and GreenLight Laser En Bloc Enucleation of the Prostate in Enlarged Glands Greater than 80 ml: a Study of 120 Patients / V. Misrai, S. Kerever, V. Phe [et al.] // *Journal of Urology*. - 2016. - Vol. 195. - № 4. - P. 1027–1032.

43. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) / S. Gravas, T. Bach, A. Bachmann [et al.] // European Association of Urology. - 2016.
44. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021 / G. Bonkat, R. Bartoletti, F. Bruyère [et al.] // European Association of Urology. - 2021.
45. Effect of optical fiber diameter and laser emission mode (cw vs pulse) on tissue damage profile using 1.94 μm Tm: fiber lasers in a porcine kidney model / B. Becker, D. Enikeev, P. Glybochko [et al.] // World Journal of Urology. - 2020. - Vol. 38. - № 6. - P. 1563-1568.
46. Einstein, A. Zur Quantentheorie der Strahlung / A. Einstein // Physikalische Zeitschrift. - 1917. - Vol. 18. - P. 121–128.
47. Enucleation vs. vaporization of benign prostatic hyperplasia: a head-to-head comparison of the various outcomes and complications. A systematic review and meta-analysis / M. Taratkin, A. Shpikina, A. Morozov [et al.] // Minerva Urology and Nephrology. – 2022. – Vol. 74. – №5. – P. 559-569.
48. Evaluation of the learning curve for Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP) using a mentor-based approach / C. Netsch, T. Bach, T. R. W. Herrmann [et al.] // World Journal of Urology. - 2013. - Vol. 31. - № 5. - P. 1231–1238.
49. Ex vivo and animal study of the blue diode laser, Tm fiber laser, and their combination for laparoscopic partial nephrectomy / V. Arkhipova, M. Enikeev, E. Laukhtina [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. - 2019. - Vol. 52. - № 5. - P. 1–12.
50. Ex vivo study of Ho:YAG and thulium fiber lasers for soft tissue surgery: which laser for which case? / M. Taratkin, A. Kovalenko, E. Laukhtina [et al.] // Lasers in medical science. -2022. - Vol. 37. - № 1. - P. 149–154.
51. Farkas, J. P. Five parameters you must understand to master control of your laser/light-based devices / J. P. Farkas, J. E. Hoopman, J. M. Kenkel // Aesthetic Surgery Journal. - 2013. - Vol. 33. - № 7. - P. 1059–1064.

52. Feasibility and efficacy of Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate / T. Bach, G. Wendt-Nordahl, M.S. Michel [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2009. - Vol. 27. - № 4. - P. 541–545.
53. Five-year outcomes of thulium vapoenucleation of the prostate for symptomatic benign prostatic obstruction / A. J. Gross, A. K. Orywal, B. Becker [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2017. - Vol. 35. - № 10. - P. 1585–1593.
54. Floratos, D. L. Lasers in urology / D. L. Floratos, J. J. la Rosette // *BJU International*. - 1999. - Vol. 2. - № 84. - P. 204-211.
55. Fraundorfer, M. R. Holmium:YAG laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: Preliminary results / M. R. Fraundorfer, P. J. Gilling // *European Urology*. - 1998. - Vol. 33. - № 1. - P. 69–72.
56. Fried, N. M. High-power laser vaporization of the canine prostate using a 110 W thulium fiber laser at 1.91 μm / N. M. Fried // *Lasers in Surgery and Medicine*. - 2005. - Vol. 1. - № 36. - P. 52-56.
57. Fried, N. M. New technologies in endourology: High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94 μm / N. M. Fried, K. E. Murray // *Journal of Endourology*. - 2005. - Vol. 19. - № 1. - P. 25–31.
58. Fried, N. M. Recent advances in infrared laser lithotripsy [Invited] / N. M. Fried // *Biomedical Optics Express*. - 2018. - Vol. 9. - № 9. - P. 4552-4568.
59. Fried, N. M. Therapeutic applications of lasers in urology: An update / N. M. Fried // *Expert Review of Medical Devices*. - 2006. - Vol. 3. - № 1. - P. 81–94.
60. Gilling, P. J. Holmium laser prostatectomy: A technique in evolution / P. J. Gilling, M. R. Fraundorfer // *Current Opinion in Urology*. - 1998. - Vol. 8. - № 1. P. 11–15.
61. Gilling, P. J. Holmium laser resection v transurethral resection of the prostate: Results of a randomized trial with 2 years of follow-up / P. J. Gilling, K. M. Kennett, M. R. Fraundorfer [et al.]// *Journal of Endourology*. - 2000. - Vol. 14. - № 9. - P. 757–760.

62. Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of the published results of randomized controlled trials / Y. Zhou, B. Xue, N. A. Mohammad [et al.] // *Lasers in medical science*. - 2016. - Vol. 31. - № 3. - P. 485–95.
63. GreenLight HPS laser 120-W versus diode laser 200-W vaporization of the prostate: Comparative clinical experience / P. H. Chiang, C. H. Chen, C. H. Kang [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. - 2010. - Vol. 42. - № 7. - P. 624-629.
64. Gross, A. J. History of lasers / A. J. Gross, T. R. W. Herrmann // *World Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 25. № 3. - P. 217–220.
65. Hai, M. A. Photoselective vaporization of the prostate: Initial experience with a new 80 W KTP laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia / M. A. Hai, R. S. Malek // *Journal of Endourology*. - 2003. - Vol. 2. - №17. - P. 93-96.
66. Hamblin, M. R. Handbook of photomedicine / M. R. Hamblin, Y. Y. Huang. - Boca Raton : CRC Press, 2013. - 829p. - ISBN 978-0-42919-384-2.
67. Harbitz, T. B. Histology of the prostate in elderly men. A Study in an Autopsy Series / T. B. Harbitz, O. A. Haugen // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology*. - 1972. - Vol. 80 A. - № 6 - P. 756–768.
68. Haugen, O. A. Prostatic weight in elderly men. An Analysis in an Autopsy Series / O. A. Haugen, T. B. Harbitz // *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica Section A Pathology*. - 1972. - Vol. 80 A. - № 6. - P. 769–777.
69. Herrmann, T. R. W. Enucleation is enucleation is enucleation is enucleation / T. R. W. Herrmann // *World Journal of Urology*. - 2016. - Vol. 34. - № 10. - P. 1353–1355.
70. High power (80 W) potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate in 66 high risk patients / O. Reich, A. Bachmann, M. Siebels [et al.] // *Journal of Urology*. - 2005. - Vol. 173. - № 1. - P. 158–160.
71. Hiraoka, Y. Transurethral endoscopic enucleation of the prostate (EEP) / Y. Hiraoka // *World Journal of Urology*. - 2017. - Vol. 35. - № 10. - P. 1629–1630.

72. Hiraoka, Y. Transurethral Enucleation of Benign Prostatic Hyperplasia / Y. Hiraoka, M. Akimoto // *Journal of Urology*. - 1989. - Vol. 142. - № 5. - P. 1247–1250.
73. Holmium laser enucleation of the prostate using Moses 2.0 vs non-Moses: a randomised controlled trial / A. Nevo, K. S. Faraj, S. M. Cheney [et al.] // *BJU International*. - 2021. - Vol. 127. - № 5. - P. 553–559.
74. Holmium laser resection of the prostate versus neodymium: yttrium- aluminum-garnet visual laser ablation of the prostate: A randomized prospective comparison of two techniques for laser prostatectomy / P. J. Gilling, C. B. Cass, A. Malcolm [et al.] // *Urology*. - 1998. - Vol. 4. - № 51. - P. 573-577.
75. Holmium laser resection of the prostate: Preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia / P. J. Gilling, C.B. Cass, M. D. Cresswell [et al.] // *Urology*. - 1996. - Vol. 47. - № 1. - P. 48–51.
76. Holmium laser versus transurethral resection of the prostate: A randomized prospective trial with 1-year follow-up / P. J. Gilling, M. Mackey, M. Cresswell [et al.]// *Journal of Urology*. - 1999. - Vol. 5. - №162. - P. 1640-1644.
77. Holmium Versus Thulium Laser Enucleation of the Prostate: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / F. O. Hartung, K. F. Kowalewski, J. von Hardenberg [et al.] // *European Urology Focus*. - 2022. - Vol. 8. - № 2. - P. 545-554.
78. Holmium: YAG laser resection of prostate (HoLRP) for patients in urinary retention / J. N. Kabalin, M. J. Mackey, M. D. Cresswell [et al.] // *Journal of Endourology*. - 1997. Vol. 4. - №11. - P. 291–293.
79. Holmium:YAG laser lithotripsy: A dominant photothermal ablative mechanism with chemical decomposition of urinary calculi / K. F. Chan, G. J. Vassar, T. J. Pfefer [et al.] // *Lasers in surgery and medicine*. - 1999. - Vol. 25. - № 1. - P. 22–37.
80. How Lasers Ablate Stones: In Vitro Study of Laser Lithotripsy (Ho:YAG and Tm-Fiber Lasers) in Different Environments / M. Taratkin, E. Laukhtina, N. Singla [et al.] // *Journal of Endourology*. - 2020. - Vol. 35. - № 6. - P. 931-936.

81. Impact of endoscopic enucleation of the prostate with thulium fiber laser on the erectile function / D. Enikeev, P. Glybochko, L. Rapoport [et al.] // BMC Urology. - 2018. - Vol. 18. - № 1.
82. Initial human clinical experience with diode laser interstitial treatment of benign prostatic hyperplasia / R. Muschter, J. J. de La Rosette, H. Whitfield [et al.] // Urology. - 1996. - Vol. 2. - № 48. - P. 223-228.
83. Jacques, S. L. Laser-tissue interactions: Photochemical, photothermal, and photomechanical / S. L. Jacques // Surgical Clinics of North America. - 1992. - Vol. 3. - № 72. - P. 531-558.
84. Jelinkova, H. Lasers For Medical Applications: Diagnostics, Therapy And Surgery. / H. Jelinkova ; - Cambridge : Elsevier Science, 2013. - 825p.
85. 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. - Suppl. 4. №8 - P. S398–S417.
86. KTP laser versus transurethral resection: Early results of a randomized trial / D. M. Bouchier-Hayes, P. Anderson, S. Van Appledorn [et al.] // Journal of Endourology. - 2006. - Vol. 20. - №. 8. - P. 580-585.
87. Kuntz, R. M. Current Role of Lasers in the Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) / R. M. Kuntz // European Urology. - 2006. - Vol. 49. - № 6. - P. 961–969.
88. Kuntz, R. M. Laser treatment of benign prostatic hyperplasia / R. M. Kuntz // World Journal of Urology. - 2007. - Vol. 25. - № 3. - P. 241–247.
89. Laser endoscopic procedures on the prostate: it is the small details that count / M. Taratkin, C. Azilgareeva, D. Taratkina [et al.] // Current Opinion in Urology. – 2021. – Vol. 31. – №5. – P. 468-472.
90. Laser treatment of benign prostatic obstruction: Basics and physical differences / T. Bach, R. Muschter, R. Sroka [et al.] // European Urology. - 2012. - Vol. 61. - №2. - P. 317-325.

91. Learning curves and perioperative outcomes after endoscopic enucleation of the prostate: a comparison between GreenLight 532-nm and holmium lasers / B. Peyronnet, G. Robert, V. Comat [et al.] // World Journal of Urology. - 2017. - Vol. 35. - № 6. - P. 973–983.
92. Lee, J. Advances in Laser Technology in Urology / J. Lee, T. R. J. Gianduzzo // Urologic Clinics of North America. - 2009. - Vol. 36. - № 2. - P. 189–198.
93. Longitudinal prostate growth rates during 5 years in randomly selected community men 40 to 79 years old / T. Rhodes, C. J. Girman, S. J. Jacobsen // Journal of Urology. - 1999. - Vol. 161. - № 4. - P. 1174–1179.
94. Long-Term Outcomes of Holmium Laser Enucleation of the Prostate: A 5-Year Single-Center Experience / D. Enikeev, M. Taratkin, A. Morozov [et al.] // Journal of Endourology. – 2020. – Vol. 34. – №10. – P. 1055-1063
95. Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) / R. Rosen, J. Altwein, P. Boyle // European Urology. - 2003. - Vol. 44. - № 6. - P. 637–649.
96. Low-Power Vs High-Power Holmium Laser Enucleation of the Prostate: Critical Assessment through Randomized Trial / A. M. Elshal, A. R. El-Nahas, M. Ghazy [et al.] // Urology. - 2018. - Vol. 121. - P. 58–65.
97. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA GUIDELINE PART II-Surgical Evaluation and Treatment / L. B. Lerner, K. T. McVary, M. J. Barry [et al.] // The Journal of urology. - 2021. - Vol. 4. - № 206. - P. 818-826.
98. Marks, A. J. Lasers in clinical urology: State of the art and new horizons / A. J. Marks, J. M. H. Teichman // World Journal of Urology. - 2007. - Vol. 25. - № 3. - P. 227–233.
99. McNicholas, T. A. Interstitial laser coagulation of the prostate. An experimental study / T. A. McNicholas, A. C. Steger, S. G. Bown // British journal of urology. - 1993. - Vol. 71. - № 4. - P. 439–444.

100. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement / S. A. Ahyai, P. Gilling, S. A. Kaplan [et al.] // *European Urology*. - 2010. - Vol. 58. - № 3. - P. 384–397.
101. Monopolar enucleation versus transurethral resection of the prostate for small- and medium-sized (< 80 cc) benign prostate hyperplasia: a prospective analysis / D. Enikeev, L. Rapoport, M. Gazimiev [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2020. - Vol. 38. - № 1. P. 167–173.
102. Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) / G. Robert, J. N. Cornu, M. Fourmarier [et al.] // *BJU International*. - 2016. - Vol. 117. - № 3. - P. 495–499.
103. Muschter, R. Technique and results of interstitial laser coagulation / R. Muschter, A. Hofstetter // *World journal of urology*. - 1995. - Vol. 13. - № 2. - P. 109–114.
104. Nd:YAG surgical laser effects in canine prostate tissue: temperature and damage distribution / S. A. van Nimwegen, H. F. L'Eplattenier, A. I. Rem [et al.] // *Physics in medicine and biology*. - 2009. - Vol. 54. - № 1. - P. 29–44.
105. Need for upper urinary tract stenting in cases of ureteral orifice injury during laser enucleation of the prostate / D. Enikeev, P. Glybochko, L. Rapoport [et al.] // *International Urology and Nephrology*. - 2018. - Vol. 50. - № 12. - P. 2173–2177.
106. Niemz, M. H. *Laser-Tissue Interactions : Fundamentals and Applications* / M. H. Niemz ; Leipzig : Springer, 2019. - 316p.; ISBN 978-3-540-72191-8.
107. Novel thulium fiber laser for endoscopic enucleation of the prostate: A prospective comparison with conventional transurethral resection of the prostate / D. Enikeev, C. Netsch, L. Rapoport [et al.] // *International Journal of Urology* / 2019. - Vol. 26. - № 12. - P. 1138–1143.
108. Novel Thulium Fiber Laser for Enucleation of Prostate: A Retrospective Comparison with Open Simple Prostatectomy / D. Enikeev, Z. Okhunov, L. Rapoport [et al.] // *Journal of Endourology*. - 2019. - Vol. 33. - № 1. - P. 16–21.

109. Patil, U. Overview of lasers / U. Patil, L. Dhami // Indian Journal of Plastic Surgery. - 2008. - Vol. 41. - № 3. - P. 101-113.
110. Photomechanical effect on Type I collagen using pulsed diode laser IOS Press / G. I. Jung, J. S. Kim, T. H. Lee [et al.] // Technology and Health Care. - 2015. - №2. - P. 5535–5541.
111. Photoselective vaporization of the prostate: The Basel experience after 108 procedures / A. Bachmann, R. Ruszat, S. Wyler [et al.] // European Urology. - 2005. - Vol. 47. - № 6. - P. 798-804.
112. Pierre, S. A. The future of lasers in urology / S.A. Pierre, D. M. Albala // World Journal of Urology. - 2007. - Vol. 3. - № 25. - P. 275-283.
113. Potassium-titanyl-phosphate laser vaporization of the prostate: A comparative functional and pathologic study in canines / R. S. Kuntzman, R. S. Malek, D. M. Barrett [et al.] // Urology. - 1996. - Vol. 4. - № 48. - 575-583.
114. Preclinical comparison of superpulse thulium fiber laser and a holmium:YAG laser for lithotripsy / V. Andreeva, A. Vinarov, I. Yaroslavsky [et al.] // World Journal of Urology. - 2020. - Vol. 38. - № 2. - P. 497–503.
115. Prospective randomized controlled trial comparing laser lithotripsy with pneumatic lithotripsy in miniperc for renal calculi / R. Ganesamoni, R. B. Sabnis, S. Mishra [et al.] // Journal of Endourology. - 2013. - Vol. 12. - № 27. - P. 1444-1449.
116. Pypno, W. Treatment of a benign prostatic hyperplasia by Nd:YAG laser - own experience / W. Pypno, W. Husiatynski // European urology. - 2000. - Vol. 38. - № 2. - P. 194–198.
117. Race/Ethnicity, Obesity, Health Related Behaviors and the Risk of Symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia: Results From the Prostate Cancer Prevention Trial / A. R. Kristal, K. B. Arnold, J. M. Schenk [et al.] // Journal of Urology. - 2007. - Vol. 177. - № 4. - P. 1395–1400.
118. Randomized prospective trial of the severity of irritative symptoms after HoLEP vs ThuFLEP / D. Enikeev, M. Taratkin, D. Babaevskaya [et al.] // World Journal of Urology. – 2022. – Vol. 40. - №8. – P. 2047-2053.

119. Ready, J. F. *Industrial Applications of Lasers (Second Edition)* / J. F. Ready ; Elsevier, 1997. - 599 p.: ISBN 978-0-1258-3961-7.
120. Recent evidence for anatomic endoscopic enucleation of the prostate (AEEP) in patients with benign prostatic obstruction on antiplatelet or anticoagulant therapy / C. Netsch, T. R. W. Herrmann, G. Bozzini [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2021. - Vol. 9. - № 39. - P. 3187-3196.
121. Retrospective Assessment of Endoscopic Enucleation of Prostate Complications: A Single-Center Experience of More Than 1400 Patients / A. Morozov, M. Taratkin, V. Kozlov [et al.] // *Journal of endourology*. - 2020. - Vol. 34. - № 2. - P. 192–197.
122. RevoLix™ vaporessection of the prostate: Initial results of 54 patients with a 1-year follow-up / T. Bach, T. R. W. Herrmann, R. Ganzer [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 25. - № 3. - P. 257–262.
123. Rieken, M. Laser treatment of benign prostate enlargement-which laser for which prostate / M. Rieken, A. Bachmann // *Nature Reviews Urology*. - 2014. - Vol. 11. - № 3. - P. 142–152.
124. Role of lasers in urology / S. M. Korn, N. A. Hübner, C. Seitz [et al.] // *Photochemical and Photobiological Sciences*. - 2019. - Vol. 18. - № 2. - P. 295–303.
125. Safety and Effectiveness of Photoselective Vaporization of the Prostate (PVP) in Patients on Ongoing Oral Anticoagulation / R. Ruszat, S. Wyler, T. Forster // *European Urology*. - 2007. - Vol. 51. - № 4. - P. 1031-1038.
126. Scoffone, C. M. The en-bloc no-touch holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) technique / C. M. Scoffone, C. M. Cracco // *World Journal of Urology*. - 2016. - Vol. 34. - № 8. - P. 1175–1181.
127. Sealed Envelope Power calculator for binary outcome non- inferiority trial : сайт : рандомизация и онлайн-базы данных для клинических испытаний - URL: <https://sealedenvelope.com/power/> (дата обращения 26.10.2018).

128. Sherwood, M. E. Improved staining method for determining the extent of thermal damage to cells / M. E. Sherwood, T. J. Flotte // *Lasers in Surgery and Medicine*. - 2007. - Vol. 39. - № 2. - P. 128–131.
129. Specific heat capacity of freshly excised prostate specimens / S. K. Patch, N. Rao, H. Kelly [et al.] // *Physiological Measurement*. - 2011. - Vol. 32. - № 11. - P. 55-64.
130. Studies of acoustical and shock waves in the pulsed laser ablation of biotissue / R. O. Esenaliev, A. A. Oraevsky, V. S. Letokhov [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. - 1993. - Vol. 4. - № 13. - P. 470-484.
131. Superpulsed Thulium Fiber Laser for Stone Dusting: In Search of a Perfect Ablation Regimen-A Prospective Single-Center Study / D. Enikeev, M. Taratkin, R. Klimov [et al.] // *Journal of endourology*. - 2020. - Vol. 34. - № 11. - P. 1175–1179.
132. Surgical management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia: AUA guideline amendment 2019 / H. E. Foster, P. Dahm, T. S. Kohler [et al.] // *Journal of Urology*. - 2019. - Vol. 303. - № 3. - P. 592–598.
133. Svelto, O. Principles of lasers / O. Svelto ; - New York : Springer, 2010. - 620 p.; ISBN 978-1-4419-1301-2.
134. Systematic evaluation of a recently introduced 2- μ m continuous-wave thulium laser for vaporessection of the prostate / G. Wendt-Nordahl, S. Huckele, P. Honeck [et al.] // *Journal of Endourology*. - 2008. - Vol. 22. - № 5. - P. 1041–1045.
135. Systematic review of the endoscopic enucleation of the prostate learning curve / D. Enikeev, A. Morozov, M. Taratkin [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2021. - Vol. 39. - № 7. - P. 2427–2438.
136. Taratkin, M. Does Endoscopic Enucleation of the Prostate Need New Lasers? Current Perspective on New Laser Devices / M. Taratkin, D. Enikeev // *European Urology Focus*. – 2022. – Vol. 8. – №2. – P. 394-395.
137. The changing role of lasers in urologic surgery / D. Enikeev, S. F. Shariat, M. Taratkin [et al.] // *Current opinion in urology*. - 2020. - Vol. 30. - № 1. - P. 24–29.

138. The role of lasers in modern urology / L. Dołowy, W. Krajewski, J. Dembowski [et al.] // *Central European Journal of Urology*. - 2015. - Vol. 68. - № 2. - P. 175–182.
139. The true ablation effect of holmium yag laser on soft tissue / E. Emiliani, M. Talso, M. Haddad[et al.] // *Journal of Endourology*. - 2018. - Vol. 32. - № 3. - P. 230-235.
140. The use of the holmium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia / P. J. Gilling, C. B. Cass, M. D. Cresswell [et al.] // *Journal of Endourology*. - 1996. - Vol. 10. - № 5. - P. 459–61.
141. Thulium Fiber Laser Enucleation of the Prostate: Prospective Study of Mid- and Long-Term Outcomes in 1328 Patients / V. Petov, D. Babaevskaya, M. Taratkin [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2022. – Vol. 36. – №. 9. – P. 1231-1236.
142. Thulium fiber laser in urology: physics made simple / M. Taratkin? C. Azilgareeva, G. E. Cacciamani [et al.] // *Current Opinion in Urology* /. – 2022. – Vol. 32. – №2/ - P. 166-172.
143. Thulium vapoenucleation of the prostate versus holmium laser enucleation of the prostate for the treatment of large volume prostates: preliminary 6-month safety and efficacy results of a prospective randomized trial / B. Becker, T. R. W. Herrmann, A. J. Gross, C. Netsch // *World Journal of Urology*. - 2018. - Vol. 36. - № 10. - P. 1663–1671.
144. Thulium:YAG 2 μm cw laser prostatectomy: Where do we stand? / T. Bach, S. J. Xia, Y. Yang [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2010. - Vol. 22. - № 2. - P. 163-168.
145. Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: Safety and durability during intermediate-term follow-up / T. Bach, C. Netsch, A. Haecker [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2010. - Vol. 28. - №2. - P. 39-43.
146. Thulium:yttrium-aluminium-garnet laser prostatectomy in men with refractory urinary retention / T. Bach, T. R. W. Herrmann, A. Haecker [et al.] // *BJU International*. - 2009. - Vol. 104. - № 3. - P. 361–364.

147. Thulium-fiber laser for lithotripsy: first clinical experience in percutaneous nephrolithotomy / D. Enikeev, M. Taratkin, R. Klimov [et al.] // World journal of urology. - 2020. - Vol. 38. - № 12. - P. 3069–3074.
148. Thyagarajan, K. Lasers: Fundamentals and Applications / K. Thyagarajan, A. Ghatak. - New York, 2010. - 674 p. - ISBN 978-1-4614-2694-3.
149. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): review of the literature on a novel surgical approach in the management of benign prostatic enlargement / I. Kyriazis, P. P. Świniarski, S. Jutzi [et al.] // World Journal of Urology. - 2015. - Vol. 33. - № 4. - P. 525–530.
150. Transurethral enucleation of benign prostatic hyperplasia / Y. Hiraoka, T. Lin, N. Tsuboi [et al.] // Journal of Nippon Medical School. - 1986. - Vol. 53. - № 2. - P. 212–215.
151. Traxer, O. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser / O. Traxer, E. X. Keller // World Journal of Urology. - 2020. - Vol. 38. - № 8. - P. 1883–1894.
152. Treatment of benign prostatic hyperplasia with the Revolix laser / S. Mattioli, R. D. Muñoz Montastruc, R. Recasens [et al.] // Archivos Espanoles de Urologia. - 2008. - Vol. 61. - № 9. - P. 1037–1043.
153. Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study / M. Gacci, R. Bartoletti, S. Figlioli [et al.] // BJU International. - 2003. - Vol. 91. - № 3. P. 196–200.
154. Vaporization of the Prostate with 150-W Thulium Laser: Complications with 6-Month Follow-Up / C. Vargas, A. García-Larrosa, S. Capdevila [et al.] // Journal of Endourology. - 2014. - Vol. 28. - № 7. - P. 841–845.
155. Vuichoud, C. Benign prostatic hyperplasia: Epidemiology, economics and evaluation / C. Vuichoud, K. R. Loughlin // Canadian Journal of Urology. - 2015. - Vol. 22. - № 51. - P. 1-6.

156. Wei, J. T. Urologic Diseases in America Project: Benign Prostatic Hyperplasia / J. T. Wei, E. Calhoun, S. J. Jacobsen // Journal of Urology. - 2005. - Vol. 173. - № 4. - P. 1256-1261.