

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*



Дымов Алим Мухамедович

**Оперативное лечение урологических больных с применением  
волоконного тулиевого лазера**

3.1.13. Урология и андрология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

**Научный консультант:**  
доктор медицинских наук,  
профессор, академик РАН  
Глыбочко Петр Витальевич

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. МЕСТО ТУЛИЕВОГО ВОЛОКОННОГО ЛАЗЕРА В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	12
1.1. Физические основы лазерного излучения .....	12
1.2. Тулиевый волоконный лазер - история появления и применения. Технические особенности .....	17
ГЛАВА 2. ТУЛИЕВЫЙ ВОЛОКОННЫЙ ЛАЗЕР В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ .....	23
2.1. Рак мочевого пузыря (литературный обзор) .....	23
2.2. Сравнительное исследование эффективности и безопасности трансуретральной резекции и лазерной резекции единым блоком стенки мочевого пузыря с опухолью .....	41
2.3. Удаление единым блоком опухоли дивертикула мочевого пузыря с использованием ТВЛ .....	78
2.4. Удаление лейомиомы мочевого пузыря при помощи ТВЛ .....	84
ВЫВОДЫ .....	90
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	91
ГЛАВА 3. ТУЛИЕВЫЙ ВОЛОКОННЫЙ ЛАЗЕР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ .....	92
3.1. Гиперплазия предстательной железы (литературный обзор) .....	92
3.2. Сравнительное исследование 3-х, 2-х и en bloc техник энуклеации аденомы предстательной железы.....	122
3.3. Роль раннего освобождения сфинктера в развитии СНМ .....	135
3.4. Высокоэнергетическая энуклеация аденомы предстательной железы ...	157
3.5. Оценка выраженности механической диссекции тканей при помощи тулиевого волоконного лазера .....	164
ВЫВОДЫ .....	171
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	172

ГЛАВА 4. ТУЛИЕВЫЙ ВОЛОКОННЫЙ ЛАЗЕР В ЛЕЧЕНИИ	
БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ .....	173
4.1. Мочекаменная болезнь (литературный обзор) .....	173
4.2. Клиническое исследование эффективности и безопасности контактной уретеролитотрипсии при помощи ТВЛ .....	182
4.3. Клиническое исследование эффективности и безопасности ретроградной интратенальной хирургии при помощи ТВЛ .....	185
4.4. Клиническое исследование эффективности и безопасности чрескожной нефролитотрипсии при помощи ТВЛ .....	192
4.5. Исследование нового импульса минимальной ретропульсии (ИМР) .....	200
ВЫВОДЫ.....	208
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	209
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	210
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	214
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	215

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В структуре урологических заболеваний мочекаменная болезнь (МКБ) занимает 3-е место и уступает только инфекциям мочевыводящих путей (МВП) и заболеваниям предстательной железы. В 2005 году в Российской Федерации зарегистрировано 656 911 случаев МКБ, в 2019 году было выявлено 889 891 случай, в 2020 году, а в 2020 году было диагностировано 790 330 случаев МКБ. Прирост заболеваемости уролитиазом с 2005 по 2019 гг. составил 35,45% [1]

Среди причин госпитализации по поводу урологических заболеваний ведущее место занимает мочекаменная болезнь (МКБ), а второе – гиперплазия предстательной железы (ГПЖ), составляя 28,3% и 13,4%, соответственно [2]

Рак мочевого пузыря (РМП), в свою очередь, является наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью мочевыводящих путей [3] и по заболеваемости в России занимает 9-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 16-е место у женщин [4]. Согласно данным Глобальной Обсерватории Рака ВОЗ (Global Cancer Observatory) заболеваемость раком мочевого пузыря во всем мире за 2020 год составила более 573 тысяч новых случаев и заняла 7 место в структуре онкопатологии среди мужского населения и 10 место среди представителей обоих полов [5]. В России за 2021 год было выявлено 14857 новых случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря, средний возраст больных составил 67,2 лет, а прирост заболеваемости по данным с 2010 по 2020 гг. – 21,46% [6].

В связи с большой распространенностью этих заболеваний и высокой частотой рецидивирования не прекращается поиск и разработка новых малоинвазивных и эффективных методик лечения данных патологий. На сегодняшний день все больший интерес вызывают различные хирургические вмешательства с применением лазерных систем. Одной из таких систем является тулиевый волоконный лазер (ТВЛ), представляющий собой инновационную

технологии, отличную от давно известного тулиевого твердотельного лазера. В развитии данной технологии ведущее место в мире принадлежит отечественным разработчикам – НТО ИРЭ-Полюс. Оценка возможностей применения данной новой технологии в лечении пациентов с мочекаменной болезнью, гиперплазией предстательной железы, опухолями мочевого пузыря является актуальной задачей современной эндоурологии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Современные подходы в оперативном лечении больных мочекаменной болезнью и гиперплазией простаты характеризуются очевидной тенденцией к преобладанию малоинвазивных эндоскопических технологий. Это стало возможным во многом благодаря развитию лазерных технологий, а в ряде случаев, возможность применения лазерного излучения предопределила развитие целого направления в лечении мочекаменной болезни – ретроградной интратанальной литотрипсии. Современную эндоурологию невозможно представить без лазерных технологий, наиболее распространенной из которых является гольмиевый лазер. Однако, актуальным является поиск новых решений, которые позволили бы улучшить результаты лечения урологических пациентов. Одним из перспективных направлений является новая для урологии технология – тулиевый волоконный лазер, оценка возможностей применения которой является актуальной задачей.

### **Цель исследования**

Цель работы - оценить роль новых отечественных тулиевых волоконных лазеров в современной эндоурологии.

### **Задачи исследования**

Провести обзор физических принципов работы тулиевого волоконного лазера.

Изучить эффективность и безопасность применения тулиевого волоконного лазера в лечении пациентов с образованиями мочевого пузыря.

Провести сравнительный анализ эффективности удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком с помощью ТВЛ и стандартной ТУР.

Экспериментально исследовать эффекты взаимодействия различных режимов излучения ТВЛ с мягкими тканями.

Исследовать эффективность и безопасность применения тулиевого волоконного лазера в лечении пациентов с гиперплазией предстательной железы.

Оценить преимущества новых оперативных техник и режимов лазерного излучения для удаления гиперплазированной ткани простаты с использованием ТВЛ.

Провести экспериментальные доклинические исследования механизмов литотрипсии и явления ретропульсии.

Проанализировать эффективность и безопасность применения тулиевого волоконного лазера в лечении пациентов с мочекаменной болезнью.

Оценить возможности новых режимов лазерного излучения ТВЛ для повышения эффективности разрушения мочевого камня.

### **Научная новизна**

Впервые в мире научно обоснованы преимущества тулиевого волоконного лазера. Впервые проведен комплексный анализ возможностей применения новой линейки современных отечественных тулиевых волоконных лазеров в лечении пациентов с гиперплазией предстательной железы, мочекаменной болезнью и опухолью мочевого пузыря. Представлены клиничко-экспериментальное обоснование преимуществ использования новых предложенных режимов излучения ТВЛ, а также сравнительный анализ различных лазерных установок. Предложены новые оперативные техники, а также режимы используемого излучения ТВЛ, позволяющие улучшить результаты лазерной энуклеации гиперплазии простаты. Продемонстрирована возможность удаления опухоли

дивертикула мочевого пузыря и предложен новый способ удаления доброкачественных образований (лейомиом) мочевого пузыря с использованием ТВЛ. Научно доказаны преимущества и эффективность новых разработанных режимов и видов лазерного импульса для литотрипсии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Проведено клинико-экспериментальное обоснование использования новых тулиевых волоконных лазеров в лечении пациентов с гиперплазией простаты, мочекаменной болезнью, опухолью мочевого пузыря. Предложены новые подходы в технике операций: лазерная энуклеация гиперплазии простаты с ранним освобождением сфинктера, удаление лейомиомы и опухоли дивертикула мочевого пузыря. Разработан и апробирован в клинической практике новый «импульс минимальной ретропульсии». Представлены и изучены новые режимы («высокоэнергетические») для выполнения лазерной энуклеации гиперплазии. Вышеперечисленные новшества позволили улучшить результаты оперативного лечения данной категории больных. Сформулированные на основе полученного опыта практические рекомендации могут облегчить внедрение новых высокоэффективных лазерных технологий в клиническую практику урологов по всей стране.

### **Методология и методы исследования**

Экспериментальные работы по разработке и оценке новых режимов излучения ТВЛ были проведены на базе НИИ Урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета и НТО ИРЭ-Полюс. Все клинические исследования ТВЛ проходили в Клинике Урологии имени Р.М. Фронштейна Университетской Клинической больницы №2 Сеченовского Университета.

Выводы настоящей работы сформулированы на основании результатов анализа 197 пациентов с образованиями мочевого пузыря, 348 пациентов с

гиперплазией простаты, 205 пациентов с мочекаменной болезнью, оперированных в клинике урологии Сеченовского Университета.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Удаление опухоли мочевого пузыря единым блоком с помощью тулиевого волоконного лазера является более эффективным и безопасным способом хирургического лечения пациентов с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря по сравнению со стандартной трансуретральной электрорезекцией.

2. Эндоскопическое иссечение доброкачественных образований мочевого пузыря (лейомиом) с использованием тулиевого волоконного лазера является малотравматичным методом радикального и безопасного их удаления.

3. Использование тулиевого волоконного лазера позволяет эффективно, безопасно и прецизионно удалять опухоли из дивертикулов мочевого пузыря, что не только позволяет получить материал для правильной верификации диагноза, но в ряде случаев является единственной возможностью оперативного удаления опухоли.

4. Эндоскопическая энуклеация гиперплазированной ткани с помощью нового отечественного тулиевого волоконного лазера FiberLase (НТО ИРЭ-Полюс, Россия) является высокоэффективным и безопасным способом хирургического лечения пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

5. Использование техники удаления гиперплазии простаты единым блоком с предложенной методикой раннего освобождения сфинктера мочеиспускательного канала в ходе лазерной тулиевой волоконной энуклеации гиперплазии простаты позволяет минимизировать время операции и частоту стрессового недержания мочи в ближайшем послеоперационном периоде.

6. Применение излучения тулиевого волоконного лазера с минимальной длительностью и высокой энергией импульса при сохранении общей средней



мощности позволяет уменьшить степень карбонизации тканей и увеличить «механическую» диссекцию тканей, тем самым облегчить выполнение лазерной энуклеации гиперплазии простаты.

7. Тулиевый волоконный лазер является эффективным и безопасным инструментом для разрушения камней у пациентов с мочекаменной болезнью как в режиме фрагментации, так и в режиме распыления.

8. Применение нового импульса минимальной ретропульсии позволяет практически исключить последнюю в ходе литотрипсии, повышая эффективность хирургического лечения пациентов с мочекаменной болезнью.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют пункту 3 «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения урологических и андрологических заболеваний и внедрение их в клиническую практику» паспорта специальности 3.1.13. Урология и андрология.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и 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 совершенствования знаний.

Основные положения работы доложены на Конгрессе Российского общества урологов (Москва, 2017; Екатеринбург, 2018; Ростов-на-Дону, 2019; online, 2020; Москва, 2022), Конгрессе Российского общества по эндоурологии и новым технологиям (Санкт-Петербург, 2018; online, 2020; Москва, 2022), Конгрессе «Мужское здоровье» (Сочи, 2020; 2021; 2022), Форуме с международным

участием «Опухоли малого таза» (Калининград, 2019); III Всероссийской научно-практической конференции «Урологический клуб – «Мартовские» встречи» (Барнаул, 2021), Научно-практической конференции «Диагностика и эндовидеохирургические методы лечения объемных образований почек и органов малого таза» (Красногорск, 2021), Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Endourocenter meeting» (Санкт-Петербург, 2021), мастер-классе с международным участием и живой хирургией «Высокие технологии в урологии» (Москва, 2017, 2018), Конгрессе Американской урологической ассоциации (Бостон, 2017; Сан – Франциско, 2018, Чикаго, 2019, Новый Орлеан, 2022), Конгрессе Европейской Урологической Ассоциации (Лондон, 2017, Копенгаген 2018, Барселона 2019, 2022 гг), Всемирном конгрессе Обществам по Эндоурологии и Уротехнологиям (Ванкувер, 2017, Париж, 2018, Абу Даби, 2019, Сан – Диего, 2022 гг), Международной конференции «Advancements in Endourology» (Ахмедабад, Индия, 2019).

Апробация диссертации была проведена на заседании Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (протокол No 4 от 17 февраля 2023 г.).

### **Внедрение результатов в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу клиники урологии им. Р.М. Фронштейна Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова. Фрагменты работы включены в лекционный материал для курсантов, ординаторов и аспирантов Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), а также используется для специалистов урологов, онкологов в рамках образовательных программ Национальный медицинский

исследовательский центр по профилю «Урология» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет).

### **Личный вклад автора**

Соискатель самостоятельно сформулировал цель и задачи исследования, разработал дизайн экспериментов, провел обследование большинства пациентов, выполнил оперативные вмешательства у большинства пациентов, выполнил статистический анализ полученных результатов и подготовил материалы диссертационного исследования для печати в виде статей. Соискатель выражает благодарность сотрудникам Института урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского университета, Клиники Урологии им Р.М. Фронштейна, а также НТО ИРЭ-Полнос за содействие в проведении экспериментальной части работы.

### **Публикации**

По результатам исследования автором опубликована 21 работа, в том числе 12 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 9 статей в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer); 2 патента.

### **Объём и структура работы**

Диссертация изложена на 248 листах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 307 источников - 28 отечественных и 279 иностранных источников. Работа содержит 56 таблиц и 53 рисунка.

## ГЛАВА 1. МЕСТО ТУЛИЕВОГО ВОЛОКОННОГО ЛАЗЕРА В УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

### 1.1. Физические основы лазерного излучения

Термин лазер происходит от английского акронима LASER – Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, а лазерное излучение по своей природе представляет собой вынужденное испускание атомами квантов электромагнитного излучения.

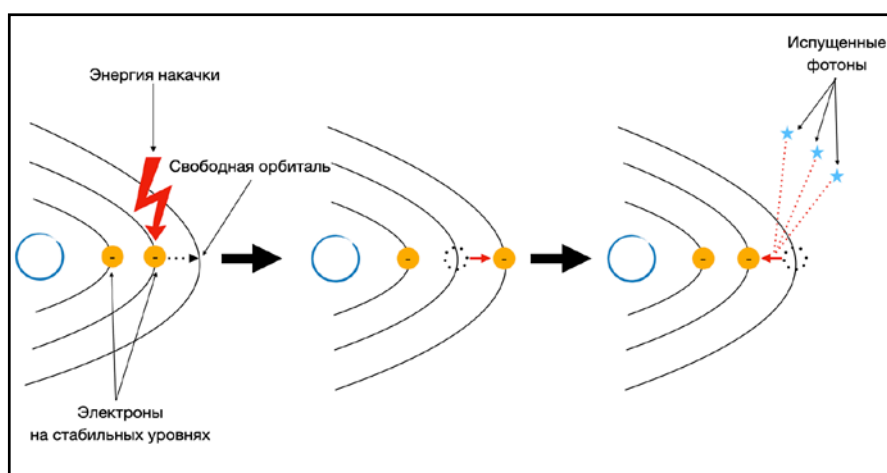


Рисунок 1 - Явление эмиссии фотонов

Фотоны, или кванты электромагнитного излучения, являются элементарными частицами, проявляющими корпускулярно-волновой дуализм, то есть обладающими свойствами как частицы, так и волны. В зависимости от длин волн фотонов спектр электромагнитного излучения разделяют на радиоволновое, инфракрасное, видимое излучение или свет, ультрафиолетовое, рентгеновское и гамма-излучение. От привычных нам видов излучения лазерное отличается качественными характеристиками составляющих его фотонов – все они являются когерентными или, другими словами, идентичными друг другу. Эффект усиления, амплификации, света за счет испускания большого числа когерентных фотонов – есть главная цель лазерных установок. Эмиссия — это испускание фотонов, которое происходит при высвобождении энергии вследствие падения электронов

атома с более высоких энергетических уровней, когда атом находится в возбужденном состоянии, на низкие стабильные (Рисунок 1). При этом такое «падение» может происходить само по себе, а может из-за столкновения с другим квантом, и тогда испущенный фотон будет идентичен тому, что «сбил» электрон с высокого энергетического уровня. Это явление впервые предсказал Альберт Эйнштейн, в 1917 году он сформулировал и описал теоретическую основу лазерного излучения. Спустя более 40 лет после открытия лазерного излучения в 1960 году Т. Майман создал первую опытную лазерную установку с использованием кристалла рубина. В последующем были глубже изучены свойства лазерного излучения, создано множество лазерных установок с различными физическими свойствами [7–9]. Но принципиальное устройство любого лазера сводится к трем компонентам – энергия накачки, активная среда и оптический резонатор (Рисунок 2).

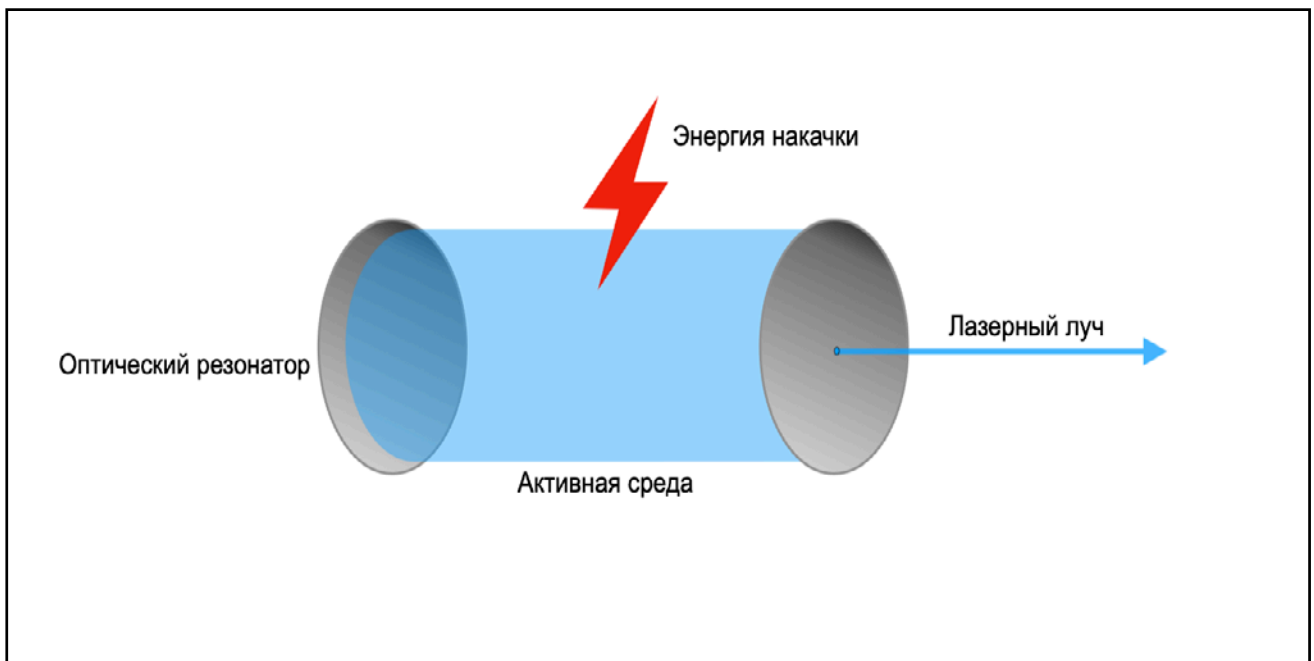


Рисунок 2 - Схема устройства лазерной установки

Энергия накачки поднимает электроны атомов, составляющих активную среду, на более высокие энергетические уровни. Далее в активной среде происходит лавинообразное испускание идентичных фотонов за счет

нарастающего числа столкновений электронов с квантами. При этом существенная часть полученных фотонов не вылетает из установки, а возвращается в нее благодаря оптическому резонатору, или системе зеркал, и используется для последующей накачки. Длина волны лазерного излучения главным образом определяется природой активной среды, а именно – возможными электронными переходами в атоме, способными привести к излучению фотонов нужных длин волн.

Стоит отметить, что не каждое вещество удовлетворяет вышеописанным условиям, а потому спектр подходящих активных сред ограничен. Традиционно разделяют лазеры по типу рабочей среды на твердотельные, диодные, газовые, жидкостные и волоконные. С момента появления первых прототипов лазеры стали одной из самых востребованных технологий 21 века и за последние 40 лет получили широкое распространение и в урологической практике. Началом активного внедрения лазеров можно считать эксперименты R.W. Parsons et al. по рассечению стенки мочевого пузыря собак с использованием разных энергий излучения (1966 г) и эксперименты W.P. Mulvaney и C.W. Beck по эффектам воздействия рубинового и CO<sub>2</sub> лазеров на мочевые камни (1968 г). Работа W.P. Mulvaney и C.W. Beck также положила основу эндоскопическому применению лазеров в урологии – излучение рубинового лазера было передано через кварцевый проводник, проведенный внутрь цистоскопа. В 1979 году группой исследователей, возглавляемой R. Bowering, впервые был использован неодимовый лазер (Nd:YAG) для коагуляции тканей простаты на трупах человека и собаки [10]. А в 1980 году M. Carney и A. Le использовали Nd:YAG лазер для удаления аденомы простаты у собаки [11].

Сегодня свое применение лазерное излучение нашло в лечении больных мочекаменной болезнью, стриктурами мочеиспускательного канала и мочеточника, опухолью мочевого пузыря и гиперплазией предстательной железы [9,12–14], чему поспособствовали быстрое расширение линейки лазерных установок и совершенствование систем доставки излучения.

С клинической точки зрения каждый тип лазера в первую очередь характеризуется длиной волны излучения [15,16]. Длина волны определяет степень поглощения лазерного излучения биологической тканью, а, значит, глубину проникновения и степень ее нагрева как в области хирургического вмешательства, так и окружающей ткани. Кроме этого, степень поглощения во многом зависит от молекулярного состава ткани, определяемого наличием хромофоров. К хромофорам – веществам, чувствительным к электромагнитному излучению, относят, например, гемоглобин и мелатонин. Надежный гемостатический эффект аргонового лазера, излучающего синий свет, объясняется совпадением длины волны синего света с пиком поглощения излучения гемоглобином. Другой важной характеристикой является взаимодействие испускаемого излучения с водой. Например, излучение Nd:YAG с длиной волны 1060нм проникает вглубь большинства тканей примерно на 5-6 мм, так как оно практически не поглощается водой [15]. В то же время углекислый CO<sub>2</sub> лазер с длиной волны 10,600нм проникает не глубже 0,1мм, поскольку энергия излучения с такой длиной волны быстро передается воде, содержащейся во вне- и внутриклеточной жидкости.

Необходимо отметить, что ткань может не только поглощать лазерное излучение, но и отражать, пропускать и рассеивать (Рисунок 3).

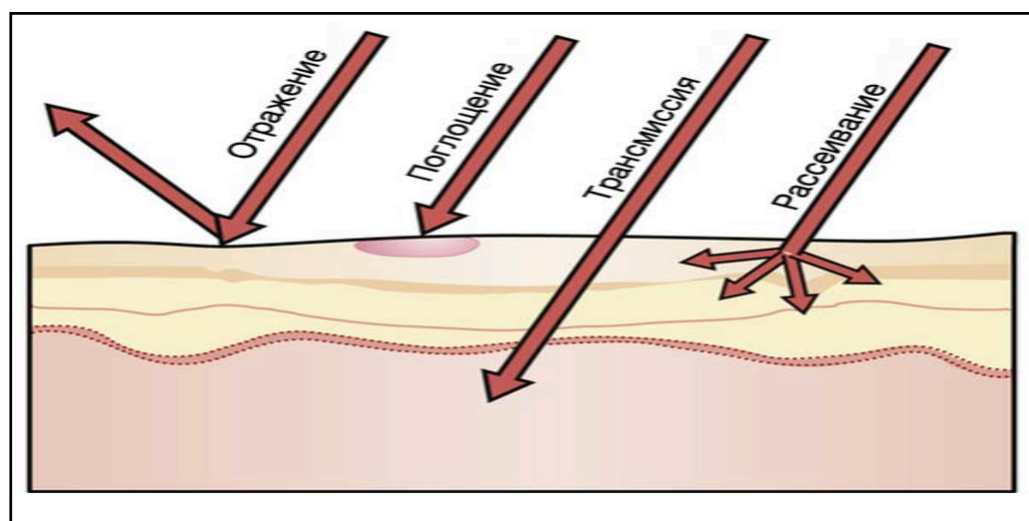


Рисунок 3 - Виды взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями

Однако, в хирургической практике именно поглощение является главной целью применения лазерного излучения, приводя к переходу энергии фотонов в нагревание, коагуляцию, vaporизацию тканей.

К другим важным параметрам хирургических лазеров, определяющим их применение в медицине, относят [17]:

- мощность излучения;
- непрерывный или импульсный режим работы;
- способность коагулировать кровенасыщенную биоткань;
- возможность передачи излучения по волокну.

На сегодняшний день выделяют четыре эффекта воздействия лазера в зависимости от используемой мощности – фотохимический, фототермический, фотомеханический и фотоионизирующий (Таблица 1) [18].

Таблица 1 - Эффекты воздействия лазерного излучения в зависимости от его интенсивности и времени экспозиции

<b>Вид эффекта</b>	<b>Интенсивность Вт/см<sup>2</sup></b>	<b>Время экспозиции, с</b>
<b>Фотохимический</b>	до 1	10 - 1000
<b>Фототермический</b>	1 - 10 <sup>6</sup>	10 <sup>-3</sup> - 100
<b>Фотомеханический и Фотоионизирующий</b>	10 <sup>8</sup> - 10 <sup>12</sup>	10 <sup>-12</sup> - 10 <sup>-9</sup>

Наиболее часто используется термический эффект, заключающийся в трансформации энергии фотонов в тепло. В результате этого при температуре 42-65°C происходит денатурация белков, при 70°C – сжатие артерий и вен, а при 100°C – vaporизация ткани. Как только жидкость полностью выпаривается, температура ткани начинает быстро расти, и на уровне 250°C происходит карбонизация и, наконец, при 300°C начинается абляция [19].

Фотохимический эффект достигается путем избирательной активации лекарственного средства или молекулы, которая предварительно вводится в



ткань. В результате воздействия лазерного излучения данная молекула высвобождает свободные радикалы, усиливаются окислительные процессы, что приводит к гибели клетки. Механический эффект лазерного излучения проявляется в его способности разрушать структуры кристаллических решеток давлением мощного светового потока. Отдельно следует упомянуть эффект взрыва образцов металла при воздействии лазерного излучения: световое давление способно создать в электронном газе разряженную область, что инициирует распад кристаллической решетки за счет высвобождения положительно заряженных ядер атомов, удерживаемых на местах исключительно благодаря свободным отрицательно заряженным электронам. Фотоионизирующий эффект заключается в преобразовании вещества в свободные ионы, то есть плазму. Вследствие такого воздействия происходит полная диссоциация вещества.

## **1.2. Тулиевый волоконный лазер – история появления и применения, технические особенности**

Тулий, как и гольмий, является редкоземельным металлом, открытым в 1879 году шведским химиком Пером Теодором Клеве. При изучении эрбия Клеве пришел к выводу о неоднородности вещества и смог выделить еще два ранее неизвестных элемента: гольмий (в честь латинского названия Стокгольма) и тулий (в честь древнегреческого названия Скандинавии). На сегодняшний день тулиевый волоконный лазер, разработанный Валентином Павловичем Гапонцевым, стал одной из наиболее перспективных и активно внедряемых лазерных систем в урологии.

Как было указано выше, концепция устройства любого лазера включает три обязательных составляющих – энергию накачки, активную среду и оптический резонатор. В тулиевом волоконном лазере (ТВЛ) активная среда представляет собой очень тонкий и длинный кварцевый филамент (10-20мкм в диаметре, 10–30 м в длину), содержащий ионы тулия. Использование диодных лазеров в качестве

энергии накачки увеличивает коэффициент полезного действия установки: диодные лазеры испускают такие спектры фотонов, которые точно совпадают с линией поглощения ионами тулия. Это делает передачу энергии максимально эффективной и минимизирует нагревание лазера, что позволяет отказаться от сложной системы водного охлаждения, реализованной в гольмиевом лазере, в пользу обычного воздушного обдува. Благодаря такому устройству ТВЛ может работать как в непрерывном, так и в импульсном режиме с большими энергиями импульсов, на высоких частотах (до 2000 Гц) и с различными формами импульсов [20]. Роль оптического резонатора выполняет само покрытие волокна, внутренняя сторона которого не пропускает, а переотражает испущенные фотоны. Такая концепция оптического резонатора делает его более устойчивым к внешним воздействиям в отличие от хрупких систем зеркал.

ТВЛ испускает излучение с длиной волны 1940 нм, что совпадает с пиком поглощения фотонов водой. Мягкие ткани содержат примерно 60–70% воды, твердые – 20–30%. Коэффициент поглощения воды излучения длиной в 2120 нм, что соответствует гольмиевому лазеру, составляет  $2,5 \text{ мм}^{-1}$  и обуславливает глубину проникновения луча равную 400 мкм. В то же время коэффициент поглощения для ТВЛ составляет  $15 \text{ мм}^{-1}$ , а глубина проникновения от 70 мкм, что свидетельствует о более эффективной абляции тканей и гарантирует высокий профиль безопасности тулиевого волоконного лазера: коагуляция ткани глубже возможна только при очень высоких энергиях импульсов [21].

Важным преимуществом как гольмиевого, так и тулиевого лазера является возможность использования тонких кварцевых волокон для доставки излучения, что делает их удобными для применения с гибкими эндouroлогическими инструментами [22]. Однако, стоит отметить, что эффективность трансмиссии лазерного луча через ультратонкие волокна (150-200 мкм) гораздо выше у тулиевого волоконного лазера благодаря более однородным пространственным характеристикам испускаемого им луча, так как его формирование происходит в филаменте диаметром примерно 100 мкм (Рисунок 4) [23].

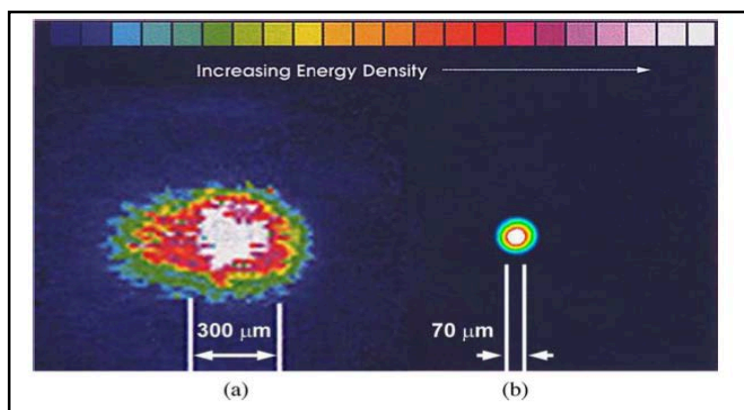


Рисунок 4 - Пространственные профили лазерных лучей (а) Гольмиевый лазер (б) Тулиевый волоконный лазер [23]

В отличие от этого в гольмиевом лазере фотоны испускаются в твердотельной активной среде – кристалле, концентрируются с помощью системы зеркал (оптического резонатора), и затем сформированный лазерный луч диаметром 275–500 мкм подается к выходному отверстию установки. При соединении ультратонких волокон (менее 200 мкм) с высокоэнергетическим излучением повышается риск перегрузки сердцевины волокна и его последующего повреждения [24]. Другим важным отличием гольмиевого лазера является использование ламп-вспышек в качестве энергии накачки. При такой энергии накачки большая ее часть рассеивается в виде тепла, так как спектр поглощения ионами гольмия перекрывает лишь 7–8% спектра испускаемой лампой энергии [25]. Поэтому гольмиевый лазер нуждается в громоздкой водной системе охлаждения, упомянутой ранее. Помимо увеличения размеров установки такое нагревание кристалла ограничивает мощность и частоту импульсов одного блока генератора гольмиевого лазера до 30 Вт и 30 Гц, соответственно (Рисунок 5).

Кроме этого, гольмиевый лазер оказывается более чувствительным к наружным повреждениям: используемые для концентрации излучения зеркала могут изменить свое положение при неосторожном перемещении установки. Такое изменение в свою очередь может привести к необратимому повреждению лазерного генератора [25].

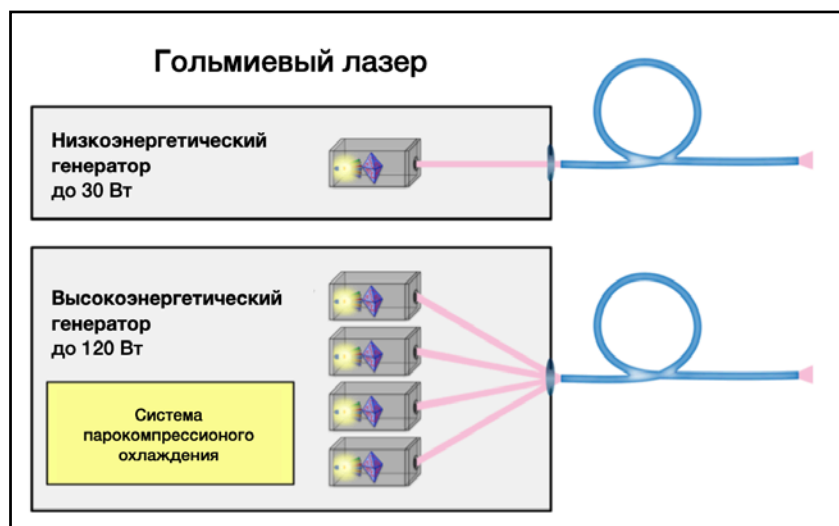


Рисунок 5 - Принцип устройства гольмиевого лазерного генератора [25]

Помимо вышеупомянутых гольмиевого и тулиевого лазеров в урологии также нашли применение диодные, неодимовые, калий-титанил-фосфатные (КТР) и лазер на основе трибората лития (LBO).

Неодимовый лазер (Nd:YAG) испускает излучение с длиной волны 1064 нм и глубиной проникновения 5-6 мм в силу своей низкой поглощаемости водой. Энергией накачки является обычная дуговая лампа, отличающаяся низким КПД. Как следствие, сама лампа и активная среда лазера теряет большую часть энергии в виде тепла, и потому нуждается в мощной системе водного охлаждения. Обобщенная эффективность неодимового лазера составляет всего 1%, то есть для создания излучения мощностью 100 Вт необходимо потратить 10 кВт электрической энергии. Излучение неодимового лазера плохо поглощается водой и относительно хорошо поглощается гемоглобином, что позволило его использовать в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы для коагуляции васкуляризированных тканей и гемостаза. Однако, из-за большой глубины проникновения (5-6мм), громоздкости системы охлаждения и низкой энерго-эффективности сегодня ND:YAG практически не используется.

КТР лазер является производным неодимового лазера и используется для фотоселективной вапоризации простаты. Дополнительный кристалл калий

титанил-фосфата, встроенный в оптический резонатор, изменяет длину излучения неодимового лазера до 532 нм, что соответствует зеленому цвету видимого спектра. Зеленый лазерный луч хорошо поглощается гемоглобином, и поэтому в хорошо васкуляризированных тканях проникновение луча составляет всего несколько микрометров. При этом ткань моментально нагревается выше температуры кипения, что ведет к быстрой vaporизации поверхности ткани. При этом более подлежащие слои лишь нагреваются и коагулируются: энергии лазерного луча оказывается недостаточно для vaporизации из-за сильного рассеивания в скоагулированной области, что мешает ее удалению и vaporизации последующих подлежащих слоев. Стоит отметить, что длина излучения КТР лазера соответствует области минимального поглощения водой. Это значит, что в отсутствие гемоглобина глубина проникновения луча значительно увеличивается, и поглощение энергии может происходить вне зрительного контроля хирурга.

Следующим поколением зеленого лазера является триборат литиевый лазер, который также генерирует излучение длиной 532 нм, но с большей мощностью в 120 Вт. LBO характеризуется более эффективной vaporизацией с сохранением тонкой зоны коагуляции [26].

Диодный лазер, как и тулиевый, является относительно новым типом лазера, привлéкшим широкий интерес за счет своих хороших гемостатических и абляционных свойств. Излучение диодного лазера генерируется за счет полупроводника и может находиться в диапазоне длин волн от 375 до 1800 нм в зависимости от химической природы полупроводника. В урологии диодные лазеры обычно используются в лечении ДГПЖ и имеют длины волны 940, 980 или 1470 нм [27]. Излучение с длиной волны 980 нм оптимизировано для хорошего поглощения как в гемоглобине, так и в воде, что позволяет проводить резекцию тканей независимо от содержания в них гемоглобина. Глубина проникновения при этом достигает 0,5 мм. Диодный лазер 1470 нм имеет схожие параметры с 980 нм и глубину проникновения равную 2–3 мм [27].

Важно также различать тулиевый волоконный лазер от твердотельного тулиевого, который выпускает излучение длиной 2013 нм и работает преимущественно в непрерывном режиме. В 2021 году были опубликованы экспериментальные данные об *ex-vivo* применении нового импульсного тулиевого твердотельного лазера Herrmann et al [28].

На сегодняшний день за счет высокого КПД, эргономичности установки, возможностей тонкой настройки параметров тулиевый волоконный лазер является одним из наиболее универсальных в использовании и может применяться для лечения мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии предстательной железы, опухолей мочевого пузыря.

Сегодня в клинической практике используются 4 поколения ТВЛ – FiberLase U1, U2, U3 и Umax (ИРЭ-Полюс, Фрязино, Россия). FiberLase U1 был первым российским тулиевым волоконным лазером, сертифицированным для медицинского применения и внедрённым в урологическую практику после серии доклинических и клинических исследований, впервые проведенных на базе Клиники урологии им Р.М. Фронштейна Сеченовского Университета. Длина излучения, как и для всех тулиевых волоконных лазеров, составляет 1,94 мкм, пиковая мощность U1 — 120 Вт. Основной областью применения первой модели стала хирургия мягких тканей: оперативное лечение ГПЖ и РМП. Отличием последующих моделей FiberLase U2 и U3 стала большая пиковая мощность, равная 500 Вт. Суперимпульсный режим работы сделал FiberLase U2 особенно эффективным в литотрипсии, а FiberLase U3 объединил в себе возможности двух предыдущих моделей и стал актуальным как в хирургии мягких тканей, так и в лазерной литотрипсии.

## ГЛАВА 2. ТУЛИЕВЫЙ ВОЛОКОННЫЙ ЛАЗЕР В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

### 2.1. Рак мочевого пузыря (литературный обзор)

Согласно данным Глобальной Обсерватории Рака ВОЗ (Global Cancer Observatory) заболеваемость раком мочевого пузыря во всем мире за 2020 год составила более 573 тысяч новых случаев и заняла 7 место в структуре онкопатологии среди мужского населения и 10 место среди представителей обоих полов [5]. В России за 2021 год было выявлено 14857 новых случаев злокачественных новообразований мочевого пузыря, средний возраст больных составил 67,2 лет, а прирост заболеваемости по данным с 2010 по 2020 гг. – 21,46% [4,6].

Рак мочевого пузыря является полиэтиологическим заболеванием, и в его развитие вносят вклад как экзогенные, так и эндогенные факторы. Согласно опубликованному в 2013 году обзору Burger et al., 50% случаев рака мочевого пузыря ассоциировано с табакокурением, которое занимает первое место среди факторов риска развития заболевания [29]. Известно, что табак содержит большое количество таких канцерогенов, как ароматические амины и N-нитрозоамины, которые экскретируются почками и таким образом воздействуют на всю мочевыводящую систему. Канцерогенный эффект ароматических аминов и N-нитрозоаминов заключается в повреждении генетического материала клеток, а именно в двуцепочечных разрывах ДНК, замене оснований и формировании объемных ДНК-аддуктов (участков ДНК, соединенных с канцерогенным химическим веществом) [30,31]. Вклад электронных устройств для курения в развитие рака мочевого пузыря еще не до конца оценен, однако появились данные о содержании схожих канцерогенных соединений в моче людей, использующих электронные устройства и обычные сигареты [32]. Вторым важным экзогенным фактором риска является оккупационное воздействие таких канцерогенов, как ароматические амины, полициклические

ароматические углеводороды, хлорированные углеводороды. Примерно 20% случаев рака мочевого пузыря ассоциируют с экспозицией этим канцерогенам в индустриальных районах, связанных с красителями, металлами и нефтепродуктами [29]. Риск развития РМП также повышен у пациентов с хроническим циститом, уростазом, камнями мочевого пузыря. Длительно стоящий катетер ассоциирован с аденокарциномой мочевого пузыря [33]. Влияние диеты и питьевого режима остаются спорными. Michaud et al. исследовали, что больший объем потребляемой воды вдвое снижал риск развития рака мочевого пузыря, предположительно, в связи с дилуцией канцерогенов в моче и более частым мочеиспусканием [34]. Однако, Ros et al. Опроверяют эту зависимость при наблюдении 250 000 человек на протяжении 9 лет [35]. Хлорирование питьевой воды и, как следствие, содержание в ней тригалометанов потенциально является канцерогенным, а загрязнение воды мышьяком значительно увеличивает риск развития рака мочевого пузыря [36]. Также не доказаны ассоциации приема различных витаминов, минералов, селена, диеты с преимущественным потреблением мяса или растительной пищи с более высокими рисками развития рака мочевого пузыря. Однако, флавоноиды могут оказывать защитное действие [37], и средиземноморская диета с большим содержанием овощей, ненасыщенных жирных кислот и умеренным потреблением белка незначительно снижает риски [38,39].

Доказано, что женщины имеют меньший риск развития заболевания и большую смертность по сравнению с мужчинами. Palou et al. Обнаружил, что женский пол является важным прогностическим фактором времени рецидива, прогрессирования и выживаемости у пациентов с уротелиальным раком мочевого пузыря с инвазией в субэпителиальную соединительную ткань после БЦЖ-терапии [40]. На данный момент предполагается, что этот феномен различного течения заболевания у мужчин и женщин можно объяснить разницей в экспозиции к канцерогенам, неравным доступом к медицинской помощи, анатомическими и гормональными факторами. Однако единой общепризнанной теории пока нет.



К другим экзогенным факторам риска необходимо отнести ионизирующее излучение и прием таких лекарственных препаратов, как пиоглитазон, фенацетин-содержащие анальгетики и циклофосфамид [41].

Вопрос о вкладе генетических факторов остается открытым, однако доказано их влияние на восприимчивость организма к канцерогенам. На данный момент можно выделить два генотипа, которые предрасполагают к развитию рака мочевого пузыря – медленные ацетиляторы по N-ацетилтрансферазе 2 (NAT2) и/или глутатион S-трансферазе  $\mu 1$  [42,43]. Данные ферменты защищают клетки как от оксидативного стресса, так и от повреждения канцерогенами за счет их биоактивации и детоксикации. Генетически обусловленное снижение функции N-ацетилтрансферазы 2 и/или глутатион S-трансферазы  $\mu 1$  приводит к повышению риска рака мочевого пузыря среди людей, подвергающихся другим экзогенным факторам (например, курение) [42]. Интересно, что относительно безопасное в отношении уротелиальных новообразований использование красителей для волос может повышать риск развития заболевания у медленных ацетиляторов (NAT2) [42,44,45].

### **Классификация рака мочевого пузыря**

Наиболее часто используемой в клинической практике классификацией рака мочевого пузыря является классификация по TNM, где принципиально важно разделять мышечно-инвазивный рак ( $> T2$ ) и немышечно-инвазивный рак (НМИРМП) ( $< T1$ ). К НМИРМП относят плоские опухоли высокой степени злокачественности, или карцинома *in situ* (Tis), и папиллярные опухоли, классифицируемые как Ta при локализации в пределах слизистой (уротелия) или T1 при инвазии в собственную соединительнотканную пластинку. Некоторые исследователи предлагают дополнительно подразделять T1 опухоли на микроинвазивные и глубоко-инвазивные в связи с тем, что прорастание опухоли в собственную пластинку является важным прогностическим фактором выживаемости [46,47].

Соединительно-тканная пластинка, состоящая из фибробластов, адипоцитов, интерстициальных клеток и содержащая нервные окончания, богатую сеть сосудов и эластических волокон, определяет растяжимость мочевого пузыря, его адаптивные возможности к изменяющемуся объему и, вероятно, выполняет интегративную функцию в передаче сигналов между клетками и продукцией факторов, влияющих на рост как уротелия, так и подлежащего детрузора [48].

Карцинома *in situ* представляет собой плоскую опухоль высокой степени злокачественности, не распространяющуюся за пределы базальной мембраны. Часто характеризуется мультифокальным ростом, может появляться как в мочевом пузыре, так и в верхних мочевыводящих путях, простатических протоках и простатической части уретры. При проведении цистоскопии может быть принята за воспалительные изменения слизистой, и требует обязательной биопсии. По системе TNM Tis не подразделяется по степеням, но выделяют 3 клинических типа: первичная Tis – впервые выявленная изолированная Tis, вторичная – выявленная при динамическом наблюдении по поводу предшествующей папиллярной опухоли и конкурирующая – CIS, выявленная на фоне другой опухоли. [49].

Гистологически, 90% случаев рака мочевого пузыря являются уротелиальными неоплазиями, 5% - плоскоклеточными, 2% - glandулярными и другими. Уротелиальная карцинома является самым часто встречающимся злокачественным новообразованием мочевыводящего тракта и занимает второе место в причинах смерти среди опухолей урогенитальных органов. При первичном выявлении опухоли примерно у 75% пациентов рак мочевого пузыря является немышечно-инвазивным [50].

Гистологическая классификация НМИРМП была впервые определена ВОЗ в 1973 году и заключалась в делении опухолей по степени дифференцировки на высоко-, средне- и низкодифференцированные. В 1998 году Международное Общество Уропатологов разработало новую номенклатуру, которая лучше отражала частоту рецидивов и скорость прогрессии уротелиального рака. Эта номенклатура была признана ВОЗ в 2004 году и до сих пор остается стандартом

гистологической классификации уротелиального рака [51]. Последняя предложенная классификация ВОЗ (2016) приняла субклассификацию T1 опухолей на T1a и T1b [52].

Примерно 75% впервые диагностированных опухолей мочевого пузыря являются немышечно-инвазивными. 50–70% из них будут рецидивировать, а 10–20% прогрессируют в мышечно-инвазивную форму [53]. В отсутствии лечения примерно у 54% пациентов, диагностированных CIS, заболевание прогрессирует в мышечно-инвазивную форму рака [40].

### **Диагностика рака мочевого пузыря**

Безболевая макрогематурия является первым симптомом в 85% случаев обнаружения рака мочевого пузыря, а микрогематурия – практически в 100% случаев [54–56]. При этом макрогематурия ассоциирована с более высокой степенью злокачественности опухоли [57]. Примерно 20% пациентов с макрогематурией имеют урологическую злокачественную опухоль, и 12% - рак мочевого пузыря [54].

Диагностика рака мочевого пузыря на основании появления гематурии включает в себя цистоскопию, цитологический анализ мочи, КТ-исследование брюшной полости и малого таза, а также оценка ПСА. Оценка ПСА необходима, так как примерно 10% пациентов с повторяющейся гематурией имеют рак простаты [54].

КТ урография используется для визуализации папиллярных опухолей, демонстрирующих дефекты наполнения и/или гидронефроз. Не менее диагностически ценным методом визуализации является МРТ-исследование, чье преимущество перед КТ мочевого пузыря заключается в повышенном контрасте сигнала между слоями мочевого пузыря. Для оценки результатов МРТ исследования мочевого пузыря была принята классификация VI-RADS, которая представляет собой 5-балльную оценочную шкалу для каждой из получаемых последовательностей, включенных в протокол исследования (T2-

взвешенная МРТ, диффузионно-взвешенная, с динамическим контрастированием), объединенных для получения общей оценки. Общая оценка VI-RADS состоит из пяти категорий, описывающих вероятность мышечной инвазии. 1 и 2 балла присваиваются опухолям с малой вероятностью инвазии собственной мышечной оболочки, тогда как баллы 4 и 5 присваиваются РМП, который может инфильтрировать мышечный слой детрузора. Оценка 3 представляет собой двусмысленную категорию, аналогичную оценке системы отчетов и данных визуализации простаты для МРТ рака.

Цитологическое исследование мочи имеет высокую чувствительность (84%) для папиллярных низкодифференцированных опухолей и гораздо более низкую чувствительность (16%) для высокодифференцированных. Чувствительность для CIS колеблется от 28 до 100%. Положительный результат может говорить о наличии опухоли, которая может быть локализована на всем протяжении мочевыводящего тракта, а отрицательный результат не исключает ее наличие.

Цистоскопия в белом свете является золотым стандартом и обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении папиллярных опухолей, для CIS стандартная цистоскопия гораздо менее чувствительна. Улучшить диагностику CIS позволяет основанная на порфирин-индуцированной флуоресценции цистоскопия в синем свете. Инстиллированный в мочевой пузырь прекурсор гема гексамионлевулинат (Hexvix, Гексасенс-лио) перед проведением цистоскопии приводит к преимущественному накоплению фотоактивных порфиринов в участках неоплазии, которые в результате флуоресцируют красным под действием синего света. Мета-анализ Burger et al. показал, что 24,9% пациентов имели хотя бы одну опухоль T<sub>a</sub> или T<sub>1</sub>, обнаруженную только при цистоскопии в синем свете, для CIS эта цифра достигла 26,7% [58]. Kamat et al. по результатам длительного наблюдения за 516 пациентами обнаружил, что среднее время до первого рецидива составило 9,4 месяца для тех, кто прошел цистоскопию в белом свете, и 16,4 месяцев для тех, кто – в синем [59]. В то же время есть мнение, что цистоскопия в синем свете

не повышает показатели эффективности работы высококвалифицированного и опытного хирурга, однако может значительно помочь начинающим [60].

Другой метод, позволяющий улучшить эндоскопическую диагностику опухоли, заключается в усилении контрастности между слизистой и сосудистыми структурам – узкоспектрная цистоскопия (NBI). Усиление контраста достигается за счет использования света определенной длины волны, а именно 4415 и 540 нм – спектра синего и зеленого света соответственно, хорошо поглощаемых гемоглобином [61]. Помимо NBI появляются новые методы визуализации, основанные на захвате изображения с помощью RGB-камеры и их последующей компьютерной обработке. Компания Karl Storz представила три таких технологии – CLARA, CHROMA и SPECTRA. CLARA и CHROMA улучшают видимость темных участков, первая – за счет корректировки яркости изображений, а вторая – за счет усиления цветового контраста. CHROMA обеспечивает большую контрастность между тканями, разделяя цветовые спектры с помощью различных цветных фильтров [62].

Диагноз «Папиллярный рак мочевого пузыря» ставится по результатам цистоскопии и гистологического исследования биоптата, а CIS – при комбинации цистоскопии, цитологического исследования мочи и гистологии нескольких биоптатов. При этом результаты гистологического исследования являются обязательными, а для точного стадирования необходима оценка опухолевой инвазии в собственную пластинку и детрузор. Правильность патологоанатомического заключения определяет дальнейшую лечебную тактику и исход заболевания, и поэтому необходимо стремиться к получению качественных препаратов при первичной резекции опухоли.

### **Принципы лечения рака мочевого пузыря**

Основным методом лечения НМИРМП является трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью, которая в зависимости от вида используемой энергии делится на монополярную/биполярную и лазерную.

Общий план лечения НМИРМП заключается в первичной трансуретральной резекции (ТУР), последующей однократной интрапузырной инстилляцией химиопрепарата и повторной операции (реТУР) в сроке от 2 до 6 недель при неполной первичной резекции и/или отсутствии элементов детрузора в макропрепарате [63–66].

Определяющим фактором для выбора оптимальной тактики лечения является правильная стратификация пациентов по группам риска относительно прогрессирования заболевания в мышечно-инвазивную форму на основании патоморфологического заключения. Российское общество урологов и зарубежные ассоциации рекомендуют разделять всех пациентов после первичной резекции на 3 группы риска – низкого, промежуточного и высокого [63,67]. Пациентам в группе низкого риска показано проведение адъювантной терапии в форме однократной инстилляцией химиопрепарата немедленно после проведенного хирургического вмешательства. Пациентам промежуточного риска помимо однократной инстилляцией химиопрепарата рекомендуется проводить внутрипузырную курсовую БЦЖ-терапию. В группе высокого риска – курс внутрипузырной БЦЖ-терапии проводят на протяжении 3 лет.

В последних рекомендациях Европейской Ассоциации и Российского Общества урологов предлагается дополнительно выделять подгруппу наивысшего риска: пациентов с сочетанием неблагоприятных прогностических факторов, которым следует рекомендовать немедленную радикальную цистэктомию (РЦЭ), а при невозможности последней – курс внутрипузырной БЦЖ-терапии на протяжении 3 лет.

Важность первичной ТУР сложно переоценить, так как радикальность ее выполнения влияет на необходимость повторной резекции и рецидивирование заболевания, а качество патоморфологического материала – на правильную оценку характера роста и злокачественности опухоли, а значит определяет правильность стратификации пациентов по группам риска и выбора тактики лечения.

Выбор типа резектоскопа, источника энергии и рабочего инструмента в большей мере зависит от предпочтений хирурга. Использование биполярной электроэнергии связано с меньшим риском перфорации стенки мочевого пузыря в следствие obturatorного рефлекса и с меньшим термическим повреждением макропрепарата, однако преимущества касательно онкологических результатов пока не доказаны [68–70].

Систематический обзор, включивший 31 статью и 8409 пациентов, показал, что резидуальные опухоли были найдены при повторной ТУР в 17–67% случаев папиллярных опухолей, не проникающих через базальную мембрану (T<sub>a</sub>), и в 20–71% при инвазии в соединительнотканную пластинку (T<sub>1</sub>) [71]. Большинство резидуальных опухолей было обнаружено в области первичной резекции. Кроме анализа эффективности хирургического лечения качество первичной резекции должно оцениваться по качеству патоморфологического препарата, так как наличие детрузора и блока «опухоль-основание» в материале влияет на стадирование опухолевого заболевания, адекватность дальнейшего лечения и, как следствие, рецидивирование и прогрессирование рака мочевого пузыря [72].

Наличие детрузора в препарате оказалось очень вариабельным параметром, и качественный макропрепарат после первичной резекции получается в 30–100% случаев [71]. Некоторые исследователи считают, что наличие мышечной оболочки в макропрепарате при первичной резекции избавляет от необходимости повторной резекции [73]. Однако, другой мета-анализ показал, что из 1565 опухолей T<sub>1</sub> даже с наличием мышечного слоя в макропрепарате – в 58% случаев при реТУР была обнаружена резидуальная опухоль [74]. Тем не менее отсутствие детрузора в препарате ассоциировано с очень высоким риском наличия резидуальной опухоли и, как правило, связано с небольшим опытом хирурга [60,72]. Такие высокие показатели рецидивирования и прогрессирования заболевания делают реТУР необходимой процедурой, которая значительно влияет на результаты лечения, увеличивая процент

безрецидивной выживаемости и уточняя оптимальную тактику терапии [75–77].

Несмотря на укрепивший свои позиции тандем «ТУР и реТУР» важно помнить о том, что повторная операция сопровождается теми же периоперационными рисками, послеоперационными осложнениями, финансовыми и временными потерями, связанными с повторной госпитализацией. Поэтому вопрос об оптимальной хирургической тактике лечения остается открытым, и резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком становится многообещающей альтернативой.

### **Теории рецидивирования**

Высокие показатели рецидивирования заболевания после первичной трансуретральной электрорезекции стенки мочевого пузыря с опухолью могут быть связаны с техникой иссечения опухоли на так называемые «чипсы», при которой множество опухолевых клеток свободно флоатируют по всему мочевому пузырю, что при других видах рака считается недопустимым. Впервые эту идею имплантации свободно флоатирующих клеток предложили в 1903 году Albarran и Imbert, и далее ряд исследований показали моноклональность опухолей у пациентов с мультифокальным НМИРМП [78–80]. Sidransky, D. Et al. пришли к выводу об общности происхождения множественных опухолей 4-х удаленных мочевых пузырей, основываясь на одинаковых паттернах инактивации X-хромосом [80]. Генетический анализ 32 опухолей 6 постцистэктомических препаратов показал идентичные хромосомные абберации [81].

Экзомное секвенирование опухолей 3-х пациентов продемонстрировало олигоклональное происхождение всех опухолей во всех наблюдениях [79]. Результаты этих исследований заставляют рассматривать реимплантацию опухолевых клеток как возможный механизм рецидивирования-



метастазирования, а трансуретральную электрорезекцию – как неабластичную методику (Рисунок 6).

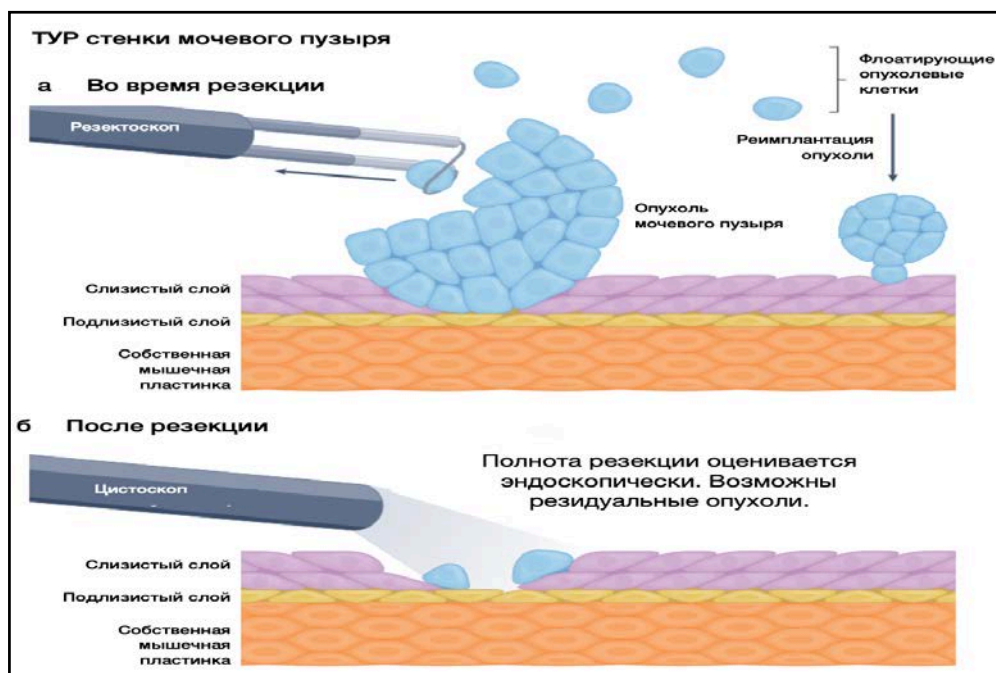


Рисунок 6 - Теории рецидивирования НМИРМП при трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря. а - Реимплантация флоатирующих опухолевых клеток. б - Рост резидуальных опухолей [79]

Европейская ассоциация урологов предлагает однократную инстилляцию химиопрепарата, которая значительно снижает частоту рецидивов, а именно согласно систематическому обзору Sylvester, R.J. et al. снижает пятилетнее рецидивирование с 59% до 45% [82]. Улучшение терапевтического результата на 14% означает, что каждый 7-й пациент получит лечебный эффект, а остальные 6 – нет, однако подвергнутся тем же побочным эффектам и рискам. Поэтому однократная инстилляционная химиопрепарата не должна восприниматься как панацея. Это требует продолжения поиска методов, минимизирующих риск метастазирования опухоли. В двух мета-анализах 24-часовая послеоперационная ирригация мочевого пузыря оказалась не менее эффективной в профилактике ранних рецидивов [83,84].

Теорию рецидивирования также подкрепляет недавнее исследование, которое проследило возможный механизм проникновения опухолевых клеток

через травмированный эпителий в базальную мембрану. Результаты экспериментов показали, что в течение 2-х часов закрепившиеся на эпителии, предположительно, благодаря Е-кадгерину и десмоплакину неопластические клетки обрастают полисахаридным матриксом, и через 3 дня проникают вплоть до базальной мембраны [85]. Другая не менее вероятная причина раннего рецидивирования рака мочевого пузыря кроется в недостаточной радикальности первичной операции, что может объяснить результаты систематического обзора *Cumberbatch et al.*, показавшего, что при повторной ТУР большинство резидуальных опухолей было обнаружено в области первичной резекции [71].

### **Резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком**

Концепция резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком была впервые реализована *Toshio Kawada* в 1997 году. Вращая дуговой электрод по кругу, *Kawada* произвел удаление 2,5 см папиллярную опухоли мочевого пузыря с сохранением ее целостности, так называемую резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком (Рисунок 7).

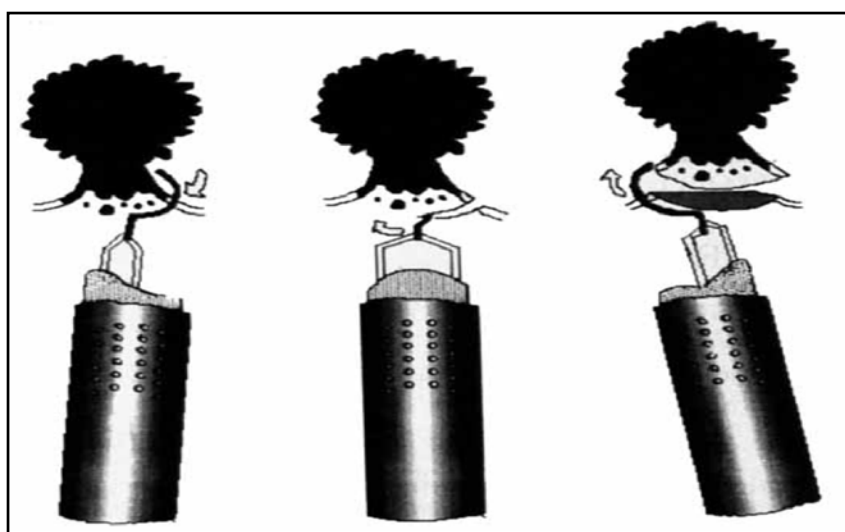


Рисунок 7 - Техника резекции единым блоком опухоли мочевого пузыря при помощи дугового электрода, предложенная *Toshio Kawada*

На данный момент резекция единым блоком может выполняться при помощи, как моно- и биполярной электроэнергии, так и при помощи лазерной. Так, например, сейчас используются гольмиевый, тулиевый твердотельный и тулиевый волоконный лазеры. Описано множество разных оперативных техник резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием различных источников энергии, однако все техники можно разделить по двум основным принципам – стандартная резекция и резекция + water jet. Классическая резекция принципиально не отличается от впервые выполненной круговой электрорезекции и сводится к иссечению ткани вокруг основания опухоли и далее постепенному рассечению тканей в пределах мышечного слоя. Water jet представляет собой дополнительный инструмент, на данный момент совместимый только с монополярным электродом в составе Hybridknife (Hybridknife, ERBE, Tübingen, Germany). Принцип работы заключается в нагнетании физиологического раствора в глубокие слои ткани под опухолью, что позволяет приподнять ее над мышечной оболочкой, и дальнейшем выполнении стандартной резекции единым блоком.

В 2013 году Hansel et al. заключил, что с онкопатологической стороны такая резекция гипотетически является оптимальной техникой извлечения опухоли, позволяющей правильно диагностировать и стадировать заболевание с первого раза и тем самым избежать повторные вмешательства, задерживающие начало необходимой терапии [86]. В 2014 году Bai et al. провели систематический обзор и мета-анализ, включив 7 сравнительных исследований лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком (ЛЭРМП) и традиционной ТУР. Не было отмечено статистически значимой разницы в продолжительности операций, но были отмечены меньший риск интра- и послеоперационных осложнений в группе ЛЭРМП, в том числе стимуляция запирающего нерва, перфорация мочевого пузыря, продолжительность ирригации, время послеоперационной катетеризации и госпитализации. Кроме этого, в группе лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью процент отсутствия рецидивов в течение года был статистически неразличимым, но при

наблюдении в течение двух лет оказался выше ( $OR = 1.13$ ,  $P = 0,002$ ) [87]. Мультицентровое исследование Крамера, проведенное в 2015 году, не обнаружило статистически значимых различий между электрохирургической, гольмиевой и тулиевой резекциями стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком относительно результатов операции: временем операции, длительностью катетеризации мочевого пузыря, частотой осложнений и рецидивов в течение года [88]. В 2016 году были опубликованы данные о превосходстве резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком над классической ТУР. Yu-Peng Wu et al. сравнили данные 7 исследований, включающих 886 пациентов, и получили значимое снижение продолжительности катетеризации мочевого пузыря, госпитализации, наличия и частоты осложнений и рецидивов, а также отметили лучшее качество макропрепарата [89].

Качество макропрепарата и, следовательно, точность патоморфологического стадирования заболевания во многом зависят от наличия детрузора в биоптате. Согласно исследованиям Zhang et al. и Hurle et al. получение мышечного слоя в препарате возможно при резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком независимо от используемого источника энергии. При проведении первичной биполярной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью 82 пациентам Zhang et al. получили 118 препаратов, в каждом из которых был сохранен подлежащий мышечный слой [90]. Hurle et al. показали, что из 90 опухолей, электрически резецированных единым блоком, наличие детрузора было подтверждено для всех 90 случаев, а частота рецидивов в течение 3 месяцев составила 5.4% [91].

Превосходство резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком также подтверждает опубликованный в 2020 году мета-анализ 19 исследований, включивших 2651 пациента. Результаты анализа выявили статистически значимое снижение частоты таких осложнений, как запирательный рефлекс, перфорация и раздражение мочевого пузыря. Кроме того, время госпитализации после резекции стенки мочевого пузыря с

опухолью единым блоком было значительно ниже, а разница в продолжительности операций не была обнаружена [92]. В работах Pode et al., Bohle et al., Soloway et al. по исследованию метастазирования опухоли мочевого пузыря отмечен важный аспект en bloc резекции. Удаление опухоли единым блоком позволяет минимизировать риск имплантации неопластических клеток. Во время классической ТУР так называемые «чипсы», или слайсы, свободно флотируют в просвете мочевого пузыря и контактируют с интактным уротелием, что повышает риск рецидивирования НМИРМП и не отвечает принципам абластики [93–95]. В долгосрочных наблюдениях (30–40 месяцев) пациентов частота рецидивов оказалась меньше после первичной операции в группе резекции единым блоком: случаи рецидивов заболевания составили 28.6% против 62.5% после стандартной ТУРМП [96].

### **Лазерная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком**

В середине 1970-х годов для трансуретральной хирургии опухолей мочевого пузыря впервые была использована лазерная энергия, а именно неодимовый лазер. Staehler et al. в 1978 году описали успешное разрушение опухоли мочевого пузыря с использованием неодимового лазера [97]. Однако, его применение ограничивалось лишь абляцией опухолей, а значит получение материала для морфологического исследования было невозможно. Кроме этого, большая проникающая способность неодимового лазера повышала риск перфорации мочевого пузыря и прямой кишки [98]. Активное внедрение гольмиевого лазера позволило использовать лазерную энергию не только для абляции опухолей, но и для резекции стенки мочевого пузыря [98–100]. В 1997 году появилась работа M. Fraundorfer и M. Cresswell, где была описана резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком при помощи гольмиевого лазера [101]. В 1998 Das et al. выполнили 23 гольмиевых резекции НМИРМП с проведением холодовых биопсий оснований опухолей. Результаты патоморфологических исследований резецированных опухолей совпали с

результатами биопсий, на основании чего гольмиевая резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком была признана авторами многообещающей альтернативой классической ТУРМП [102].

Потребовалось время для распространения ЛЭРМП в практике. Так, в обзорах по лечению НМИРМП 2000 года описываются только методики лазерной абляции или коагуляции, однако с развитием технологий, большей доступностью лазерных установок постепенно стали появляться работы по сравнению гольмиевой ЛЭРМП с привычными методами лечения. Saito S. Начал применять гольмиевый лазер при расположении опухоли в области шейки мочевого пузыря, а электроэнергию при локализации опухолей на боковых стенках. В рамках исследования было проведено 35 операций, в результате которых не было зафиксировано каких-либо серьезных осложнений (неконтролируемое кровотечение, перфорация) [103]. Со временем выходило все больше и больше работ об эффективности и безопасности лазерной en bloc резекции, а также сравнительных исследований с классической ТУРМП [104–115].

Сейчас ЛЭРМП заняла свое место в клинических рекомендациях как европейского, так и российского общества урологов наравне с традиционной ТУРМП. Важным отличием использования лазерной энергии при резекции «единым блоком» от электрохирургии при ТУРМП является полное отсутствие рефлекса запирательного нерва и, как следствие, связанных с ним осложнений: случайных перфораций и кровотечений. Метаанализ, включивший 9 исследований и 1166 пациентов, из которых 473 перенесли гольмиевую ЛЭРМП, показал разницу в частоте возникновения obturatorного рефлекса ( $p < 0.0001$ ): в группе лазерной резекции не было зарегистрировано ни одного случая [116] Очевидно, что при использовании лазерной энергии исключается риск возникновения obturatorного рефлекса в силу самой физической сути лазерного излучения. В то время как при моно- и биполярной резекции возможна передача электрического импульса на нервное волокно и, как следствие, его раздражение. Кроме этого, лазерные источники энергии

(гольмиевый, тулиевый твердотельный и тулиевый волоконный лазеры) приводят к меньшим коагуляционным повреждениям макропрепарата вследствие меньшей глубины проникновения по сравнению с моно- и биполярной электрорезекцией. Было проведено сравнение различных видов лазерных установок по глубине термического повреждения *in vitro*. Глубина термического повреждения при воздействии лазерным излучением гольмиевого, тулиевого твердотельного и волоконного лазеров оказалась сопоставима, однако наименьший показатель был отмечен у тулиевого волоконного лазера. В мультицентровом исследовании Kramer et. Al сравнили результаты резекций стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком при использовании лазерной и электрической энергий [88]. При этом в группу электро-резекции были отнесены как монополярные, так и биполярные инструменты, а в группе ЛЭРМП объединились гольмиевый и тулиевый лазеры. Исследование показало, что высокая эффективность резекции единым блоком достижима независимо от источника энергии, однако, при использовании электроэнергии больше вероятность конверсии операции в традиционную ТУР. В группе электрорезекции каждая 4-я операция переводилась в ТУР. Также оценивались такие показатели, как наличие детрузора в препарате, среднее время операций, время постоперационной ирригации, госпитализации, частоту операционных осложнений. Статистически значимых различий в результатах показателей не было обнаружено. Разница в частоте рецидивов также оказалась статистически незначимой, но надо отметить, что группы были неравнозначными по типу и времени дальнейшей терапии (БЦЖ, различные виды химиотерапии).

Одним из ограничений резекции единым блоком считается размер опухоли более 30 мм, что связано с невозможностью ее извлечения целиком по тубусу резектоскопа. Поэтому во многих работах по исследованию *en bloc* резекции такой размер опухоли становился критерием исключения [112,117–119]. Пациенты с опухолями размером больше 30 мм относятся к группе высокого риска по данным клинических рекомендаций Российской, Европейской,

Северно-Американской ассоциаций урологов. И поэтому качество материала для исследования и, следовательно, точность патоморфологического заключения становятся все более актуальны.

На данный момент предложено несколько способов удаления крупных опухолей. Наиболее распространенным способом извлечения макропрепарата является его фрагментация на несколько частей и отдельное извлечение последних. Кроме этого, описана морцелляция всего макропрепарата в просвете мочевого пузыря. Как морцелляция, так и фрагментация приводят к нарушению целостности препарата, что затрудняет его патоморфологический анализ [96,113,120,121]. Кроме этого, каждый послойный срез сопровождается с дополнительными коагуляционными повреждениями, затрудняющими оценку стадии опухолевого процесса, нарушением целостности структуры, повреждением сосудов внутри опухоли и, следовательно, ухудшением визуализации [122,123]. Вынужденная фрагментация опухоли, возможно, повышает риск имплантационного метастазирования [124].

На сегодняшний день трансуретральная резекция опухолей мочевого пузыря остается золотым стандартом лечения немышечно-инвазивного рака, несмотря на неабластичность методики и высокую частоту рецидивирования. Развитие технологий, а именно лазерных установок делают резекцию единым блоком не просто конкурентоспособной альтернативой классической технике, но и гораздо более привлекательной в контексте качества и точности морфологической диагностики, концепции ведения онкологических пациентов (абластичности) и безопасности хирургических вмешательств. В свою очередь ТВЛ является одним из наиболее интересных представителей хирургических лазерных систем. Одной из важных характеристик ТВЛ — это равномерное распределение энергии в одиночном импульсе за счет того, что её низкоэнергетические пики совпадают со средней мощностью лазера. Такой энергетический профиль создаваемого импульса в совокупности с меньшим диаметром образующегося пузыря испаренной жидкости и ткани (в сравнении



с гольмиевым лазером) обеспечивают прецизионность реза и хорошую стабильную коагуляцию.

Таким образом, нами были поставлены следующие задачи:

1. Оценить эффективность использования ТВЛ в лечении пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.
2. Оценить безопасность применения ТВЛ в лечении пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.
3. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком с помощью ТВЛ и стандартной трансуретральной электрорезекции.
4. Оценить возможность применения ТВЛ в лечении пациентов с опухолью дивертикула мочевого пузыря.
5. Оценить возможность применения ТВЛ в лечении пациентов с доброкачественными образованиями (лейомиомой) мочевого пузыря.

## **2.2. Сравнительное исследование эффективности и безопасности трансуретральной резекции и лазерной резекции единым блоком стенки мочевого пузыря с опухолью**

### **Материалы и методы**

Исследование проводилось проспективно и включало пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря стадии Ta-T1, оперированных с января 2015 по ноябрь 2020 г. Обязательным условием вхождения в исследование было информированное письменное согласие. Все операции выполнялись в стенах клиники урологии Сеченовского университета четырьмя хирургами, имеющими большой опыт трансуретральной хирургии опухолей мочевого пузыря – более 100 ТУРМП и 50 резекций стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком.

Критерии включения:

1. Информированное согласие на участие в исследовании;

2. Впервые выявленный уротелиальный рак мочевого пузыря;

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Одновременное оперативное вмешательство по поводу гиперплазии простаты (трансуретральная резекция простаты, эндоскопическая энуклеация простаты);

2. Наличие папиллярных образований верхних мочевых путей;

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отсутствие уротелиального рака при патоморфологическом исследовании;

2. Чистая карцинома in situ (CIS) без папиллярной опухоли стадии T<sub>a</sub>-T<sub>1</sub>;

3. Другие морфологические типы рака мочевого пузыря кроме переходноклеточного рака;

4. Стадия T<sub>2</sub> и более, выявленная при патоморфологическом исследовании;

5. Смерть пациента в течение первого года наблюдения от других причин кроме РМП;

6. Период наблюдения за пациентом менее 1 года;

7. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;

С целью оценки возможностей ЛЭРМП касаясь получения качественного макропрепарата для патоморфологического исследования были оценены как основные морфологические параметры (T, G, DM, CIS, LVI), так и дополнительные: T<sub>1</sub> субклассификация, возможность оценки вертикального, горизонтального и циркулярного краев резекции.

### **Техника ЛЭРМП. Методы удаления больших опухолей**

Для ЛЭРМП был использован тулиевый волоконный лазер «FiberLase U1» фирмы ИРЭ – Полюс (NTO IRE-Polus, Russia) максимальной средней мощностью 120 Вт и лазерное волокно диаметром 600 мкм. Режимы работы были следующими: длина волны – 1,94 мкм, энергия излучения – 1,0 Дж, частота – 10 Гц, мощность 10 Вт. Технические аспекты лазерной резекции единым блоком были описаны и опубликованы в 2018 году [125].

Для адекватной оценки дополнительных параметров патоморфологического исследования было определено оптимальное расстояние от края основания опухоли, которое должно составлять 5-10 мм.

Операция ЛЭРМП производилась при достаточном для адекватного расправления стенки наполнении мочевого пузыря (Рисунок 8).

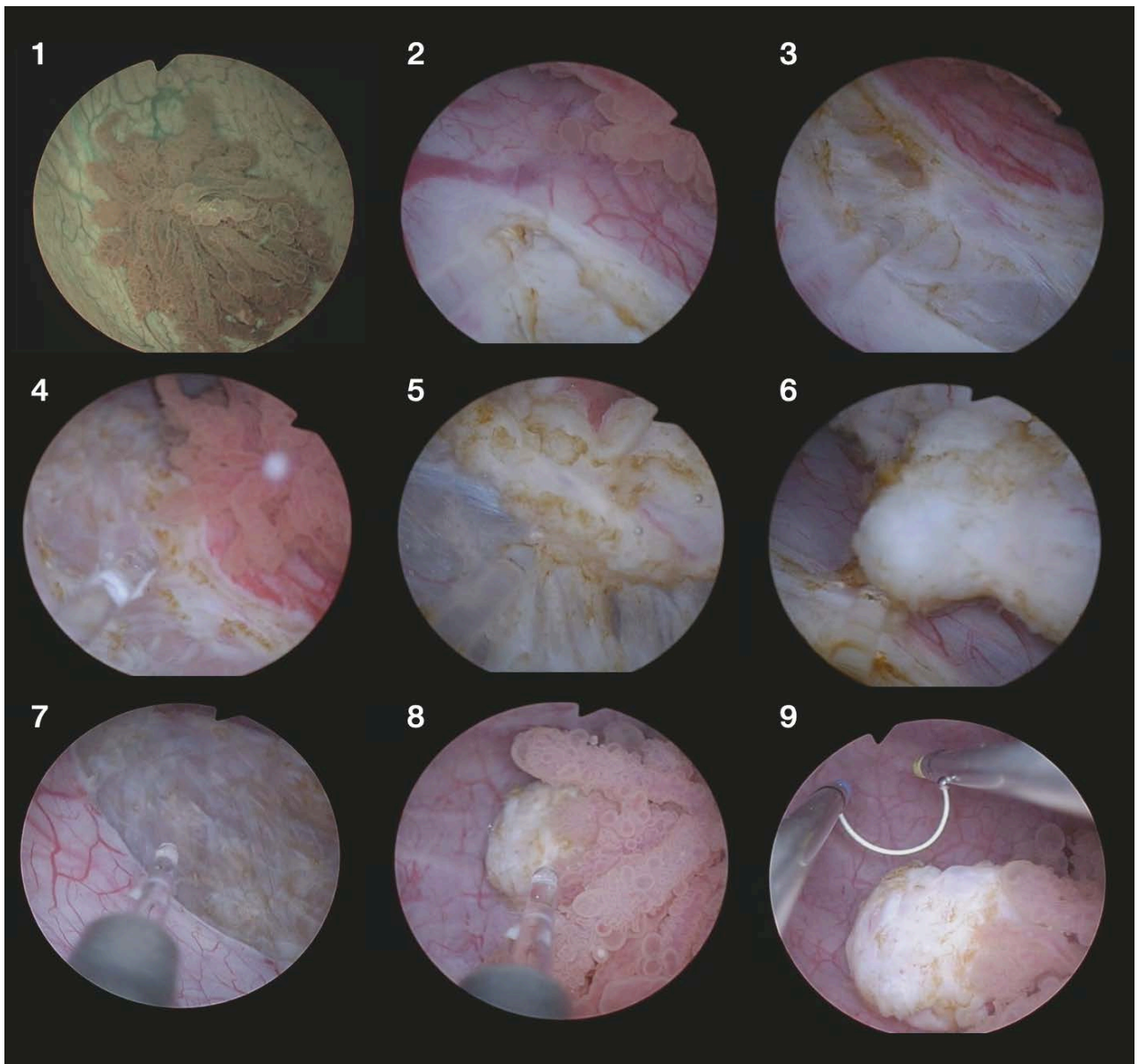


Рисунок 8 - Техника лазерной резекции единым блоком. 1 - Визуализация опухоли мочевого пузыря. 2 - Рассечение слизистой в пределах неизмененных тканей. 3 - Рассечение более глубоких слоев стенки до вхождения в нужный слой. Стрелкой обозначены волокна детрузора. 4,5 - Резекция стенки в пределах заданной плоскости. 6 - Отсечение основания опухоли. 7 - Вид ложа. 8 - Вид отсеченной опухоли с основанием. 9 - Экстракция опухоли при помощи биполярной петли

Резекция начинается с рассечения слизистой в пределах визуально неизменной ткани, отступя от края основания опухоли 5–10 мм. При небольших размерах образования возможно рассечение слизистой по всей окружности вокруг основания опухоли для разметки границы резекции. Далее выполняется рассечение более глубоких слоев стенки мочевого пузыря, включая волокна детрузора, которые легко идентифицируются в виде белых тяжей (волокон). При больших размерах образований и широкого основания опухоли, а также невозможности исходного определения границ резекции при первичной инцизии выполняется последовательное рассечение, начиная от ближнего края опухоли и, в дальнейшем, продолжая движение по контуру основания.

При вхождении в мышечный слой между поверхностными и глубокими волокнами детрузора лазерное волокно направляется параллельно стенке мочевого пузыря, что позволяет соблюдать точную плоскость реза. При этом, помимо возможности использования клюва лазероскопа по принципу «pull and cut» («тяни и режь»), гидродиссекция за счет тока ирригационной жидкости обеспечивает дополнительное разведение и натяжение волокон на границе заданного слоя. Физические свойства лазерного излучения позволяют проводить резекцию бескровно, а при наличии более крупных сосудов – осуществлять гемостаз за счет расфокусировки луча. Такое углубление реза и вхождение в мышечный слой происходят не в одном направлении, а одновременно расширяется вдоль всего намеченного периметра.

Использование лазерной энергии позволяет точно дифференцировать мышечные волокна, особенно более тонкие поверхностные от глубоких, более толстых. Отсюда вхождение в мышечный слой и рассечение волокон возможно одновременно производить из разных начальных точек с соблюдением одной глубины резекции.

По окончании операции опухоль с основанием эвакуируется из просвета мочевого пузыря, проверяются сформированное ложе на наличие кровотечения

и радикальность резекции – циркулярный край слизистой должен быть неизменным, а волокна детрузора - «чистыми».

Если размер образования превышает 30 мм, возможно использование техники двухэтапного отсечения. В этом случае выполняется отсечение экзофитной части опухоли от основания при помощи лазерного излучения, что позволяет это сделать с минимальной кровопотерей. В дальнейшем производится морцелляция отсеченной обескровленной ткани из полости мочевого пузыря, и затем производится резекция единым блоком основания опухоли по описанной выше технике.

При расположении образования на передней стенке единственным отличием техники является необходимость в помощи ассистента: бимануальной пальпации. Ассистент, надавливая на брюшную стенку пациента, приближает переднюю стенку мочевого пузыря к инструменту и делает опухоль досягаемой. При расположении опухоли в области устья мочеточника возможность выполнения крайне деликатного, прецизионного рассечения ткани позволяет при интимном прилегании устья выполнить иссечение опухоли без повреждения последнего. В случае отсутствия уверенности в сохранности устья мочеточника после проведения резекции возможно выполнение дренирования верхних мочевых путей катетером-стентом. При прикрытии устья опухолью и невозможности его идентификации возможно выполнение резекции единым блоком опухоли вместе с устьем и в дальнейшем установки катетера-стента. При расположении опухоли в области шейки мочевого пузыря возможно использование более высоких мощностей, например, 1 Дж, 30 Гц, 30 Вт.

### **Способы извлечения опухолей при ЛЭРМП**

При размерах опухоли до 30 мм рутинно для ее извлечения из мочевого пузыря использовали «холодную» петлю резектоскопа, петлю специального дизайна, корзинчатые захваты (типа Дормиа), щипцы, проводимые по нефроцистоскопу, а также шприц Рене-Александера или эвакуатор Элика. При

размерах более 30мм подход к экстракции резецированных опухолей выбирался по нескольким критериям. Основными критериями были макроскопическая структура опухоли (ворсинчатое, «папиллярное» образование или «солидная») и ширина основания (более 10мм или менее 10мм).

В итоге были использованы 4 способа извлечения макропрепарата из мочевого пузыря:

1. Фрагментация. При невозможности извлечь резецированную опухоль по тубусу лазероскопа после ЛЭРМП ее фрагментировали в просвете мочевого пузыря. Данная техника применима при любой структуре опухоли и любой ширине ее основания.

2. Извлечение «единым блоком». Выполнялось при небольшом основании опухоли и чаще у женщин (ввиду особенностей строения уретры). Для облегчения извлечения использовались «холодная» петля резектоскопа, щипцы, корзинки-эвакуаторы.

3. Морцелляция. В случае удаления опухоли при помощи морцеллятора непосредственно морцелляции подвергалась лишь её экзофитная часть, отсеченная при помощи лазерного излучения. После удаления экзофитной части, производилась лазерная резекция стенки мочевого пузыря «единым блоком» основания опухоли. При отсечении экзофитной части имеет место её контакт с неизменной слизистой. Однако, отсеченная опухолевая ткань лишена кровоснабжения, а её поверхность интактна помимо линии резекции. При данном способе экстракции визуальное свободное флотирование опухолевых масс отсутствует, так как нарушение целостности опухоли происходит не в полости мочевого пузыря, а в трубке морцеллятора при отрицательном давлении жидкости.

4. Методика «вершки-корешки». Методика «вершки-корешки» была разработана группой авторов: Кисляковым Д.А., Севергиной Л.О., Сорокиным Н.И., Рапопортом Л.М., Цариченко Д.Г., Лачиновым Э.Л., Вечорко В.И. и Дымовым А.М. В ходе операции первым этапом выполняли ТУР экзофитной

части опухоли при помощи моно- или биполярной петли резектоскопа до основания, затем производилось отмывание резецированных фрагментов опухоли по тубусу, а вторым этапом выполнялась резекция стенки мочевого пузыря с основанием опухоли единым блоком при помощи лазерной энергии. Методика закреплена патентом №2749185 (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Патент на изобретение № 2749185

С целью определения влияния свободного флотирования фрагментов резецированной опухоли на рецидивирование РМП (возможность имплантационного метастазирования) все методики экстракции, перечисленные выше, были разделены на две группы по принципу нарушения целостности

опухоли в просвете мочевого пузыря. В группу «с нарушением целостности массива опухоли» были отнесены все пациенты группы ТУР и пациенты, у которых резекция стенки МП выполнено методом ЛЭРМП, а извлечение макропрепарата осуществлено при помощи фрагментации, морцелляции и методики «вершки-корешки».

### **Определение дополнительных морфологических параметров**

Вертикальный и горизонтальный края резекции определяли в основном блоке «опухоль + резецированная стенка». Край считался негативным – при отсутствии опухолевой инвазии в крае резекции, положительным – при наличии опухолевых клеток непосредственно в области линии реза.

Циркулярный (хирургический) край резекции определялся отдельно в отсеченной от основного блока макропрепарата циркулярной полоске слизистой шириной 1-2мм. Отрицательный циркулярный (хирургический) край резекции определялся в случае отсутствия опухолевых клеток в отсеченной циркулярной полоске слизистой, положительный – при выявлении опухолевых клеток в нем.

Для T1 субстадирования (T1 substaging) на T1a/T1b оценивалась инвазия опухолевых клеток в мышечный слой (*muscularis mucosae*) собственной пластинки. При отсутствии инвазии ставилась стадия T1a, а при ее наличии – T1b.

### **Статистическая обработка данных**

Для расчёта объёма выборки на этапе планирования исследования был использован z-тест для модели логистического регрессионного анализа (программное обеспечение G\*Power версия 3.1.9.7), желаемая мощность принималась равной 0,8. На этапе обработки данных аналогичная модель была использована для расчёта действительной мощности исследования. Статистическая обработка данных была проведена с использованием



программного обеспечения IBM SPSS Statistics версия 26.0.0.0 (IBM, 2019). Данные были проверены на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова,  $\omega^2$  Крамера-Мизеса-Смирнова, Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий в исследуемых группах была проведена с применением t-критерия Стьюдента (для нормально распределённых количественных переменных), критерия Манна-Уитни (для ненормально распределённых количественных переменных), Хи-квадрата Пирсона и F-критерия Фишера (для номинальных переменных). Для оценки предиктивной функции исследуемых переменных был использован одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ и модель Кокса с зависящими от времени ковариантами.

## Результаты

В исследование было включено 256 пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря стадии Ta-T1, оперированные с января 2015 по ноябрь 2020 г. В ходе исследования 69 пациентов были исключены из дальнейшего анализа согласно критериям исключения (Таблица 2).

Таблица 2 – Количество пациентов, вошедших в исследование

Этап включения в исследование	n=256
Исключены из исследования	n=69
Вошли в исследование	n=187

Традиционная ТУР была выполнена 69 пациентам, среди которых 43 пациентам была выполнена монополярная резекция и 26 – биполярная, в исследовании различия этих видов электрохирургии не учитывались, и эти пациенты были объединены в одну группу. Лазерная резекция опухолей

мочевого пузыря единым блоком (ЛЭРМП) выполнена 118 пациентам при помощи тулиевого волоконного лазера (ТВЛ) (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по группам

	ТУР		ЛЭРМП	Всего
	Монополярная	Биполярная		
Количество пациентов	43	26	118	187

Сравнительная характеристика предоперационных параметров групп представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика предоперационных параметров групп

Параметр	ТУР n = 69	ЛЭРМП n = 118	Критерий	p-value
Пол	М – 54 Ж – 15 М : Ж = 3.6 : 1	М – 91 Ж – 27 М : Ж = 3.37 : 1	Хи-квадрат	0,857
Возраст	Средний – 61,68	Средний – 58,52	Т-критерий Стьюдента	0.098
Размер опухоли	Средний – 20.68	Средний – 17.87	U-критерий Манна-Уитни	0.151
Опухоли более 3 см (всего 68)	8 (11.6%)	30 (25.4%)	Хи-квадрат	0,023
Количество опухолей	Мода и медиана – 1	Мода и медиана – 1	U-критерий Манна-Уитни	0,013
Единичная опухоль/ множественная опухоль	1:1,3 (30:39)	1:3,07 (29:89)	Хи-квадрат	0,007

ТУР была выполнена 54 мужчинам и 15 женщинам, соотношение 78,26% /21,74% (3,6:1). ЛЭРМП была выполнена 91 мужчинам и 27 женщинам, соотношение 77,12% / 22,88% (3,37:1) (Рисунок 10).

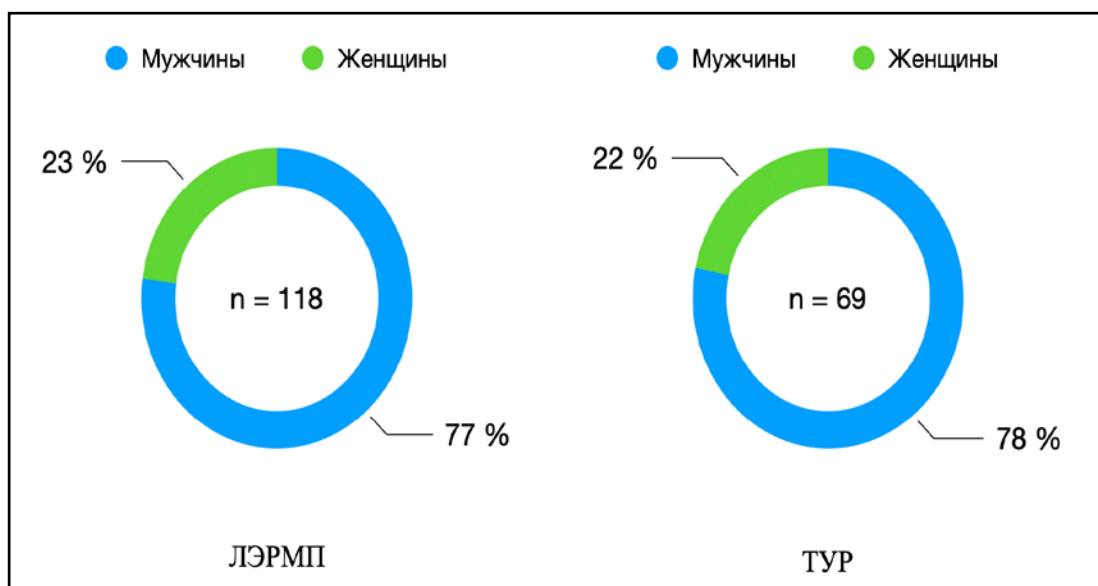


Рисунок 10 - Соотношение мужчин и женщин в обеих группах

Различия оказались статистически не значимыми ( $p=0,857$ ).

В нашей серии наблюдений средний возраст пациентов в группе ТУР составил 61,68 года ( $SD = 12,33$  лет). Минимальный возраст составил 32 года, максимальный – 87 лет. Средний возраст пациентов в группе ЛЭРМП составил 58,52 лет ( $SD = 12,70$  лет). Минимальный – 22 года, максимальный – 82 года. Статистически значимых различий в возрастной структуре групп обнаружено не было ( $p=0,098$ ).

У 187 пациентов в 2 группах была проанализирована локализация 318 опухолей. Наиболее частыми локализациями в обеих группах оказались боковые и задняя стенки (Рисунок 11).

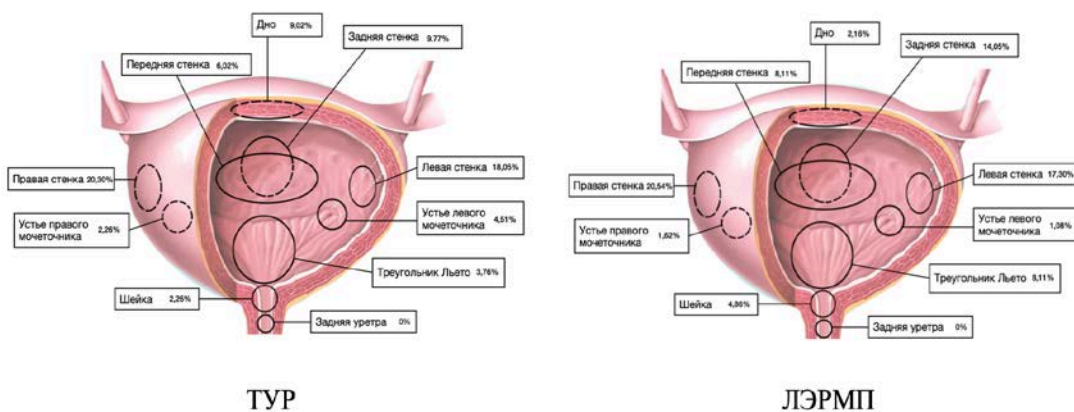


Рисунок 11 - Локализация опухолей в группах ТУР и ЛЭРМП

В данном исследовании в группе ТУР локализация опухолей в области правой и левой боковых стенок мочевого пузыря в сумме составила 38,35% (n=51). В 18 наблюдениях из 51 при локализации опухоли на боковой стенке (35,29%) отмечена стимуляция запирающего нерва, приведшая к перфорациям стенки мочевого пузыря до адвентициального слоя, однако не потребовавших дополнительного хирургического вмешательства, а лишь продленного дренирования мочевого пузыря. На передней стенке или в области дна мочевого пузыря были локализованы 14,59% (n=39) опухолей, из них в 2 наблюдениях при выполнении ЛЭРМП была выполнена конверсия в ТУР в связи с нехваткой длины лазероскопа при расположении опухоли в области дна мочевого пузыря. Необходимо отметить, что в обоих наблюдениях пациенты имели значительно увеличенную ёмкость МП вследствие инфравезикальной обструкции, вызванной доброкачественной гиперплазией простаты.

Что касается размеров опухолей, в группе ТУР средний размер опухолей составил 20,68 мм (от 6мм до 40мм, Me =17 мм, Q1=12 мм, Q3=22мм), в группе ЛЭРМП – 17,87 мм (от 4мм до 46мм, Me – 20 мм, Q1 = 10,5мм; Q3=29мм), различия в группах оказались статистически незначимыми (p=0,151). Однако, по проценту пациентов с большими опухолями (наибольший размер опухоли >30мм) группы оказались неуравновешенными (p=0,023): в группе ТУР процент пациентов с большими опухолями составил 11,59% (n=8), а в группе ЛЭРМП – 25,42% (n=30).

Количество опухолей у одного пациента в группе ТУР варьировало от 1 до 9, а в группе ЛЭРМП – от 1 до 8. Моды и медианы в обеих выборках оказались одинаковы и равны 1. В группе ТУР соотношение единичных опухолей к множественным оказалось практически равным (единичные опухоли – 56,52% (n=39); множественные – 43,48% (n=30)), а в группе ЛЭРМП количество пациентов с единичными опухолями оказалось значительно больше (единичные опухоли – 75,42% (n=101); множественные - 24,58% (n=29)).

В 76,27% при выполнении ЛЭРМП удалось извлечь опухоль без нарушения её целостности в просвете МП, то есть единым блоком, что предотвращает свободное флотирование фрагментов опухоли.

В группу «с нарушением целостности массива опухоли» вошли 97 пациентов: к ним были отнесены все пациенты группы ТУР (n=69), а также 28 пациентов группы ЛЭРМП, у которых в процессе операции массив опухоли подвергался разрушению: методика «вершки-корешки» (n=5), «морцелляция» (n=11) и «фрагментация» (n=12) (Таблица 5).

Таблица 5 – Способы экстракции опухоли

Методика	Способ удаления	Способ извлечения	Количество
С нарушением целостности массива опухоли	ТУР	ТУР «фрагментация»	100% (n=69)
	ЛЭРМП	«фрагментация»	9,23% (n=12)
	ЛЭРМП	«морцелляция»	8,46% (n=11)
	ЛЭРМП	«вершки-корешки»	5,38% (n=5)
Без нарушения целостности массива опухоли	ЛЭРМП	«полностью единым блоком»	76,92% (n=90)

Период наблюдения для всех пациентов составил не менее 12 месяцев. При анализе влияния нарушения целостности массива опухоли в полости МП на

частоту рецидивирования при однофакторном анализе было установлено влияние на общее количество рецидивов при сроке наблюдения 12 месяцев. Несмотря на то, что корреляции при продолжительности наблюдений менее одного года оказались статистически не значимыми, отмечена тенденция к снижению частоты рецидивирования НМИРМП при сохранении целостным массива опухоли. (Таблица 6).

Таблица 6 – Влияние нарушения целостности массива опухоли на частоту рецидивирования НМИРМП

Период наблюдения	ОШ (95%ДИ)	Критерий	Уровень значимости (p)
3 месяца	3.333 (0,887–12,528)	Точный критерий Фишера	0,084
6 месяцев	1.954 (0,641–5,955)	Точный критерий Фишера	0,287
12 месяцев de novo	2,000 (0,811–4,933)	Хи-квадрат	0,127
12 месяцев всего	2.772 (1,313–5,852)	Хи-квадрат	0,006

Для оценки влияния фактора (нарушение целостности массива опухоли) на частоту рецидивирования в период от 1 до 5 лет пациенты, наблюдавшиеся до 1 года, включительно были исключены из анализа. В анализ вошли 150 пациентов, наблюдавшиеся на протяжении от 1 до 5 лет, из них 65 пациентов входили в группу ТУР и 85 пациентов – в группу ЛЭРМП (Таблица 7).

Таблица 7 – Распределение пациентов по параметру «нарушение целостности массива опухоли»

	ТУР	ЛЭРМП	
		Нарушена целостность	Удалена единым блоком
N	65	15	70
Всего	80		70

Стоит отметить, что медиана периода наблюдения в группе ТУР составила 3 года (Q1=2, Q3=5), а в группе лазерной резекции медиана составила 2 года (Q1=1, Q3=3).

Выявлено статистически значимое снижение общего количества рецидивов при периоде наблюдения 1–5 лет в группе ЛЭРМП (Таблица 8), однако, необходимо учитывать большую продолжительность наблюдения пациентов в группе ТУР.

Таблица 8 – Риск развития рецидива в группе ТУР относительно ЛЭРМП

Период наблюдения	ОШ (95%ДИ)	Уровень значимости (p)
1–5 лет de novo	1,462 (0,665–3,210)	0,343
1–5 лет всего	2,151 (1,090–4,245)	0,026

В зависимости от способа извлечения макропрепарата из мочевого пузыря все наблюдения были распределены на 5 групп: 1. ТУР (фрагментация); 2. ЛЭРМП «фрагментация»; 3. ЛЭРМП «единым блоком»; 4. ЛЭРМП

«морцелляция»; 5. ЛЭРМП «вершки-корешки». Далее все методики были сгруппированы в 2 группы в зависимости от фактора нарушения блока «опухоль и резецированная стенка». Все 69 пациентов из группы ТУР (n=69) и 12 пациентов из группы ЛЭРМП, у которых опухоль была извлечена посредством фрагментации, вошли в группу «с нарушением целостности блока опухоль + резецированная стенка». В группу «без нарушения целостности блока опухоль + резецированная стенка» вошли 106 пациентов группы ЛЭРМП, которым извлечение макропрепарата осуществлялось по методикам: «единым блоком», «морцелляция» или «вершки-корешки». (Таблица 9)

Таблица 9 – Распределение пациентов в зависимости от способа удаления и извлечения опухоли

Методика	Способ резекции	Способ экстракции	Количество
С нарушением целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (n=81)	ТУР (послойная резекция)	ТУР «фрагментация»	100%(n=69)
	ЛЭРМП	«фрагментация»	10,17% (n=12)
Без нарушения целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (n=106)	ЛЭРМП	«полностью единым блоком»	80,51% (n=95)
	ЛЭРМП	«морцелляция»	5,93% (n=7)
	ЛЭРМП	«вершки-корешки»	3,39% (n=4)

При сохранении блока «опухоль + резецированная стенка» была отмечена статистически значимая разница по возможности определения основных морфологических параметров, влияющих на качество макропрепарата (Таблица 10).



Таблица 10 – Результаты морфологических исследований в двух группах

Параметр	Без нарушения целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (106)	С нарушением целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (81)	p	Критерий оценки
Tx	0,9% (1)	6,2% (5)	0,087	Точечный критерий Фишера
Ta	39,85% (53)	31,39% (43)	0,146	Критерий Хи-квадрат Пирсона
T1	62,3% (66)	63,0% (51)	0,922	Критерий Хи-квадрат Пирсона
Субстадирование	27,3% (18)	3,9% (2)	<0,001	Критерий Хи-квадрат Пирсона
Детрузор	95,28% (101)	53,1% (43)	<0,001	Критерий Хи-квадрат Пирсона
Возможность оценки края резекции	84,9% (90)	13,6% (11)	<0,001	Критерий Хи-квадрат Пирсона
Возможность оценки края (вертикальный край)	82,1% (87)	13,6% (11)	<0,001	Критерий Хи-квадрат Пирсона
Возможность оценки края (горизонтальный край)	65,1% (69)	11,1% (9)	<0,001	Критерий Хи-квадрат Пирсона
Возможность оценки края (циркулярный край)	23,6% (25)	1,2% (1)	<0,001	Критерий Хи-квадрат Пирсона
G1/G2/G3	63,2% (67)	37,0% (30)	<0,001	Критерий Хи-квадрат
G1	31,1% (33)	53,1% (43)	0,002	Точечный критерий
G2	6,6% (7)	9,9% (8)	0,430	Фишера
G3				

Продолжение Таблицы 10

Параметр	Без нарушения целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (106)	С нарушением целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (81)	p	Критерий оценки
Интраваскулярная и периневральная инвазия	2,8% (3)	0% (0)		
Частота выявления CIS	0% (0)	2,5% (2)		
Частота выявления LVI	0% (0)	1,2% (1)		
Частота выявления VH	5,7% (6)	1,2% (1)	0,142	Точечный критерий Фишера

Такие морфологические критерии, как возможность субстадирования T1 опухоли, наличие детрузора в макропрепарате, возможность оценки вертикального, горизонтального, циркулярного краев резекции, частота выявления интраваскулярной и периневральной инвазии, выше в группе «Без нарушения целостности блока». То есть, при выполнении ЛЭРМП в сочетании с морцелляцией, техникой вершки-корешки или удалением единым блоком возможно предоставление наиболее значимой части макропрепарата морфологам – неразделенного блока «опухоль + резецированная стенка». Стоит отметить, что при сохранении целостности блока «опухоль и резецированная стенка» возможность субстадирования стадии T1 по инвазии в собственную пластинку в 27,3% (n=18) случаев, что значительно превышает показатель второй группы – 3,9% (n=2) (p<0,001).

В нашей серии наблюдений в группе ТУР детрузор был определен в 50,72% (n=35), а невозможность оценить параметр T (глубину инвазии) составила 7,25% (n=5). Определение дополнительных морфологических параметров оказалось еще более затруднительным: субклассификация T1 (T1a/b) не была выполнена

ни в одном наблюдении, а оценка края резекции оказалась возможной в 2 наблюдениях (Таблица 11).

Таблица 11 – Качество макропрепаратов в двух группах

	ТУР (n=69)	ЛЭРМП: фрагментация (n=12)
Наличие детрузора в препарате	35 (50,72%)	8 (66,67%)
Тх	5 (7,25%)	0 (0%)
Субклассификация Т1	0 (0%)	9 (75%)

При методике ЛЭРМП «фрагментация», где лазерная резекция стенки МП с опухолью единым сочетается с последующей фрагментацией при помощи моно- или биполярной петли резектоскопа, макропрепарат состоит из 2 частей: основной фрагмент и «чипсы».

Стоит отметить, что в 75% (n=9) наблюдений в подгруппе «фрагментация» (n=12) оказалось возможным субстадирования Т1, 66,67% наблюдений содержали детрузор и в 100% выполнено точное стадирование Т (Тх-0%). Таким образом, в нашей серии наблюдений качество макропрепарата после выполненной фрагментации для эвакуации опухоли имеет преимущества перед традиционной ТУР, но всё же уступает методикам без нарушения целостности блока «опухоль + резецированная стенка».

Статистически значимых различий по количеству пациентов с группами Та и Т1 в группах ЛЭРМП и ТУР не были выявлены. Соотношение Та/Т1 в группе ТУРМП составило 34,8% / 58,0%, а в группе лазерной резекции единым блоком – 33,9% / 65,3% (Таблица 12).

Таблица 12 – Распределение пациентов по стадии Т в двух группах

Параметр	ТУР, n=69	ЛЭРМП, n=118	p
Ta	34,8% (24)	33,9% (40)	p=0,902
T1	58,0% (40)	65,3% (77)	p=0,321
Tx	7,2% (5)	0% (0)	p <0,001

По глубине инвазии в группе ТУР удалось стадировать 92,8% пациентов, у 7,2% (n=5) стадия Т после операции осталась неопределенной (Tx), что по современным клиническим рекомендациям требует повторной операции для определения стадии опухолевого процесса. Всем пациентам с неопределенной стадией Т была выполнена реТУР. В группе ЛЭРМП пациентов со стадией Tx не оказалось в связи с тем, что детрузор присутствовал во всех резецированных опухолях. Невозможность оценить параметр Т оказалась статистически значимо чаще в группе (p <0,001). По классификации ВОЗ 1973г (G1/G2/G3) были оценены все пациенты в обеих группах. По критерию G (ВОЗ 1973) группы ТУР и ЛЭРМП оказались гетерогенны: в группе ТУР преобладали пациенты с умеренно дифференцированным РМП (G2) – 53,6% (n=37), а в группе ЛЭРМП преобладали пациенты с высокодифференцированными опухолями (G1) – 61,9% (n=73). Различия по соотношению пациентов в группах по критериям G1 и G2 (ВОЗ 1973) оказались статистически значимыми (p <0,001 и p=0,006, соответственно). Различие в соотношении по критерию G3 оказалось статистически незначимым (p=0,176). В группе ТУР процент пациентов с низкодифференцированными опухолями составил – 11,6% (n=8), а в группе ЛЭРМП — 5,9% (n=7) (Таблица 13).

Таблица 13 – Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли (ВОЗ 1973)

Степень дифференцировки	ТУР n=69	L-ERBT, n=118	p
G1	34,8% (24)	61,9% (73)	p <0,001
G2	53,6% (37)	33,1% (39)	p=0,006
G3	11,6% (8)	5,9% (7)	p=0,176

По классификации ВОЗ 2004/2016г (PUNLMP/LG/HG) были оценены 44,93% (n=31) пациентов группы ТУР и 85,71% (n=102) пациентов группы ЛЭРМП (Таблица 14).

PUNLMP была установлена в 8,8% (n=9) наблюдениях группы ЛЭРМП, в группе ТУР не было зарегистрировано ни одного случая. Low Grade (LG) опухоли были выявлены в 74,2% (n=23) наблюдений в группе ТУР и в 59,8% (n=61) в группе ЛЭРМП. High Grade опухоли диагностированы у 25,8% (n=8) пациентов в группе ТУР и у 31,4% (n=32) пациентов в группе ЛЭРМП.

Таблица 14 – Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки (2004/2016):	ТУР n=31	ЛЭРМП n=102	p
PUNLMP	0% (0)	8,8% (9)	p <0,001
LG	74,2% (23)	59,8% (61)	p=0,045
HG	25,8% (8)	31,4% (32)	p=0,134

Вариантная гистология была выявлена в 1,4% случаев в группе ТУР и в 5,1% — в группе ЛЭРМП, однако различие оказалось статистически незначимым (p=0,263). По критериям карцинома «in situ» (CIS) и лимфоваскулярная инвазия (LVI) группы ТУР и ЛЭРМП оказались статистически несопоставимы так как CIS не была выявлена ни в одном случае в группе ЛЭРМП, а LVI – в группе ТУР (Таблица 15).

Таблица 15 – Выявляемость CIS, LVI, VH в обеих группах

Параметр	ТУР n=69	ЛЭРМП n=118	p
CIS	2,9% (2)	0% (0)	
LVI	0% (0)	0,9% (1)	
Variant Histology	1,4% (1)	5,1% (6)	p=0,263

Наличие детрузора в препарате в группе ТУР составило всего 50,7% (n=35), в то время как в группе ЛЭРМП этот процент составил 92,4% (n=109), что оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ) (Таблица 16).

Таблица 16 – Процент отсутствия детрузора в препарате

Параметр	ТУР n=69	ЛЭРМП n=118	p
Отсутствие данных о наличии детрузора в препарате	49,3% (34)	7,6% (9)	$p < 0,001$

В 9 наблюдениях в группе ЛЭРМП патоморфологические заключения не содержали данные о наличии или отсутствии элементов детрузора в препаратах, из них в 3-х наблюдениях была установлена стадия TaG1. По данным 4-х заключений опухоли имели стадии T1, две из них – G1, и две – G2. Однако, во всех 9 наблюдениях был описан отрицательный хирургический край в патоморфологических заключениях.

Данные о частоте развития осложнений в группах ЛЭРМП и ТУР представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Частота развития осложнений в двух группах

Переменные	ТУР n = 69	Лазер n = 118	p-value
Стимуляция запирательного нерва	26,1% (18)	0	$< 0,001$
Перфорация случайная	15,9% (11)	0	$< 0,001$
Кровотечение	4,3% (3)	0,8% (1)	0,143
Инфекционно-воспалительные	7,2% (5)	6,8% (8)	0,904
Стриктура уретры	9,1% (5)	9,7% (9)	0,906

В группе ЛЭРМП не было отмечено ни одного случая стимуляции запирательного нерва, что объясняется природой лазерного излучения, как

описывалось ранее. В группе ТУР данное осложнение, а это стоит считать именно осложнением, так как резкое сокращение приводящих мышц нижних конечностей приводит к активным позиционным изменениям и, соответственно, ассоциировано со значительным увеличением риска перфорации стенки мочевого пузыря, было зафиксировано в 26,1% наблюдений (n=18).

Обязательным критерием для диагностики перфорации было наличие затека контрастного вещества из мочевого пузыря при цистографии. Случайных перфораций в группе ЛЭРМП не было зарегистрировано, а в группе ТУР было зафиксировано 11 случаев (15,9%). Во всех случаях перфорация была выявлена визуально в результате стимуляции запирающего нерва. Внутрибрюшинные перфорации и, как следствие, необходимость ревизии органов брюшной полости и ушивания дефекта не были зарегистрированы, во всех наблюдениях перфорации не потребовали дополнительных оперативных вмешательств и были купированы посредством пролонгированной катетеризации. В группе ЛЭРМП в 18 наблюдениях была выполнена контролируемая перфорация 1 уровня по классификации Breda, во всех наблюдениях была возможность оценки детрузора в препарате. В 100% случаев была установлена стадия T1, из них в 28% (n=5) было выполнено субстадирование T1 на T1a и T1b.

Значимость кровотечения оценивалась по необходимости дополнительных мероприятий, им обусловленных. К таким мероприятиям были отнесены: гемотрансфузия, отмывание тампонады мочевого пузыря с использованием шприца Жане, или отмывание тампонады по уретральному катетеру с последующей пролонгированной катетеризацией при постоянной ирригации мочевого пузыря. Все случаи кровотечения в этой серии наблюдений были зафиксированы в течение 24 часов с момента операции, кровотечений при более поздних сроках наблюдения зафиксировано не было. В группе ЛЭРМП кровотечения в интра- и послеоперационном периоде составили 0,8% (n=1), а в группе ТУР 4,3% (n=3), в связи с низкой частотой данного вида осложнений различие оказалось статистически незначимым (p=0,143). Важно отметить, что

при наличии кровотечения или неконтролируемой перфорации немедленная однократная инстилляционная химиопрепарата противопоказана.

Инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде были зарегистрированы в группе ЛЭРМП в 6,8% (n=8) наблюдений, в группе ТУР – в 7,2% (n=5). Статистической разницы обнаружено не было (p=0,904), что можно объяснить единством операционного доступа (обе операции выполняются трансуретрально). В структуре инфекционно-воспалительных осложнений в группе ЛЭРМП был зарегистрирован 1 случай развития острого простатита и 7 — острого пиелонефрита. В группе ТУР: в 3 случаях наблюдался острый пиелонефрит, в 1 случае – орхоэпидидимит и в 1 — острый простатит. По поводу всех возникших инфекционно-воспалительных осложнений в обеих группах было проведено консервативное лечение, включавшее, в первую очередь, антибактериальную терапию. Дополнительных мероприятий по поводу инфекционно-воспалительных осложнений не потребовалось.

Частота развития стриктуры уретры в группе ЛЭРМП оказалась выше и составила 9,7% (n=9). В группе ТУР частота образования стриктуры уретры составила 9,1% (n=5), однако, это различие оказалось статистически незначимым (p=0,906).

Средняя продолжительность операции при ЛЭРМП составила  $38,86 \pm 17,41$  мин, при ТУР —  $40,29 \pm 14,50$  мин. Минимальная продолжительность операции в группе ЛЭРМП составила 10 мин, а максимальная – 110 минут. В группе ТУР минимальная продолжительность операции составила 15 мин, максимальная – 90 минут. Статистически значимых различий по продолжительности операций выявлено не было (p=0,565). Для обеих групп также были определены медианы и 1,3 квартили. В группе ЛЭРМП 25% операций были выполнены до 30 минут, в группе ТУР — до 40 минут.

Результаты сравнительного анализа интра- и послеоперационных показателей в двух группах представлены в таблице 18.



Таблица 18 – Интра- и послеоперационные показатели в двух группах

Переменные	ТУР n = 69	Лазер n = 118	Критерий	p-value
Длительность операции mean +/- SD	40,29+/-14,499	38,86 +/-17,412	Т-критерий Стьюдента для независимых выборок	0,565
Время катетеризации, часов	Медиана – 24 38,26+/-25,479	Медиана – 24 29,90+/-15,980	U-критерий Манна- Уитни Т-критерий	<0,001 0,006
Ирригация	66,67% (46)	5,93% (7)	Хи-квадрат	<0,001
Время госпитализации, дней	Me=5 Q1=4 Q3=6	Me=4 Q1=4 Q3=5	U-критерий Манна- Уитни	0,009
Однократное введение химиотерапевтических препаратов	57,97% (40)	90,68% (107)	Хи-квадрат	<0,001
Курсовое введение химиотерапевтических препаратов	65,22% (45)	60,17% (71)	Хи-квадрат	0,492

Единицей измерения продолжительности катетеризации были часы. При отсутствии интраоперационных осложнений и спокойном течении послеоперационного периода катетер удалялся через 24 часа после операции. Несмотря на то, что в обеих группах в большинстве наблюдений длительность катетеризации составила 1 сутки (24 часа), стоит отметить, что в группе ЛЭРМП количество этих наблюдений составило 83,9% (n=99), а в группе ТУР — 58,0% (p=40) наблюдений. Средняя продолжительность катетеризации в группе ЛЭРМП 29,9±16,0 часов, в группе ТУР – 38,26±25,5 часов, это различие оказалось статистически значимым (p=0,006).

В группе ЛЭРМП необходимость катетеризации с постоянной ирригацией мочевого пузыря возникла в 5,93% (n=7), в то время как в группе ТУР – 66,67% (n=46), что оказалось статистически значимо ( $p < 0,001$ ). В данном исследовании ирригация мочевого пузыря применялась при значительном окрашивании мочи кровью в качестве консервативной терапии при кровотечениях и, в единичных случаях, при перфорациях мочевого пузыря. Как мера профилактики рецидивирования опухоли выполнялась немедленная однократная инстилляционная химиопрепарата.

В связи с ненормальностью распределения полученных данных (большая часть пациентов была госпитализирована не более 4 дней, что одновременно является минимальной продолжительностью госпитализации в этой работе) группы были оценены по медиане и квартилям. Медиана времени госпитализации в группе ЛЭРМП составила 4 дня, а в группе ТУР — 5 дней, однако, первые квартили (Q1) оказались равны и составили 4 дня. Третий квартиль (Q3) в группе ЛЭРМП был 5 дней, а в группе ТУР — 6 дней, что говорит нам о том, что не менее 75% пациентов в группе ТУР были госпитализированы не более 5 дней, а в группе ТУР – не более 6. Различия в продолжительности госпитализации оказались статистически значимыми ( $p=0,009$ ).

Однократная немедленная инстилляционная химиопрепарата в стандартных дозировках с экспозицией в течение 1–2 часов, согласно клиническим рекомендациям РОУ, была произведена всем пациентам при отсутствии противопоказаний для профилактики имплантационных метастазов и в целях, так называемой, хеморезекции в первые 24 часа с момента операции. Применялись митомицин С в дозировке 40 мг или доксорубицин в дозировке 50 мг в зависимости от лекарственного обеспечения клиники. Противопоказаниями для введения химиопрепаратов были: перфорация мочевого пузыря, кровотечение, не полная резекция. Возможность проведения однократной инстилляционной химиопрепарата в группе ЛЭРМП составила 90,68% (n=107), в то время как в группе ТУР – всего 57,97% (n=46), что оказалось статистически значимым ( $p < 0,001$ ).

Назначение курсовой адъювантной терапии определялось группой риска пациента и проводилось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. В группе ЛЭРМП частота проведения курсовой химиотерапии составила 60,17% (n=71), а в группе ТУР 65,22% (n=45), различие оказалось статистически не значимым (p=0,492).

Медиана периода наблюдения в группе ТУР составила 3 года (Q1=2, Q3=5), а в группе лазерной резекции медиана составила 2 года (Q1=1, Q3=3). Все пациенты в обеих группах прошли контрольную точку в 12 месяцев.

Частота рецидивов в периоде 1-5 лет оценивалась среди пациентов, которые наблюдались более 1 года, в группу ТУР вошли 65 наблюдений, а в группу ЛЭРМП – 85. Статистически значимое снижение частоты рецидивов в группе ЛЭРМП оказалось через 3 месяца после операции и через 12 месяцев. Однако стоит отметить, что на всех этапах наблюдения частота рецидивов в группе ЛЭРМП была ниже. (Таблица 19)

Таблица 19 – Влияние метода операции на общее количество рецидивов

Переменные	ТУР n = 69	Лазер n = 118	Критерий	p-value
Частота рецидивов: 3 месяца	14,49% (10)	2,54% (3)	Хи-квадрат	0,002
Частота рецидивов: 6 месяцев	13,04% (9)	5,08% (6)	Хи-квадрат	0,053
Частота рецидивов de novo 12 месяцев	15,94% (11)	11,01% (13)	Хи-квадрат	0,331
Частота рецидивов 12 месяцев всего	34,78% (24)	14,41% (17)	Хи-квадрат	0,001
Частота рецидивов 1-5 лет de novo*	24,62% (16/65)	20% (17/85)	Хи-квадрат	0,499

Продолжение Таблицы 19

Переменные	ТУР n = 69	Лазер n = 118	Критерий	p-value
Частота рецидивов 1-5 лет всего*	46,15% (30/65)	31,76% (27/85)	Хи-квадрат	0,072
Время до первого рецидива, месяцы	13,84+/-16,929	15,84+/-12,767	T-критерий Стьюдента	0,601

Статистически значимые различия в частоте рецидивирования НМИРМП de novo не были установлены. В период 3-х месяцев наблюдения – в группе ЛЭРМП процент общих рецидивов оказался значительно меньше и составил 2,54%. Следующее значимое различие было обнаружено при 12-месячном наблюдении – в группе ЛЭРМП частота рецидивов составила 14,41% в то время, как в группе ТУР частота общего рецидивирования оказалась 34,78%. Несмотря на отсутствие статистической разницы в частоте новых рецидивов особенно в наиболее отдалённых периодах наблюдения на протяжении всего периода наблюдения был отмечен стойкий тренд на больший процент рецидивов в группе ТУР.

В группе ТУР средний период до наступления первого рецидива составил 13,839 месяца, а в группе ЛЭРМП – 15,903 месяца, различие оказалось статистически значимым ( $p=0,03$ ).

Риск развития рецидива в группе ТУР во всех временных точках оказался статистически значимо больше, чем для ЛЭРМП. Так, максимальный риск развития рецидива в группе ТУР в 6,497 (1.722–24,514) раз больше, чем в группе ЛЭРМП (Рисунок 12).

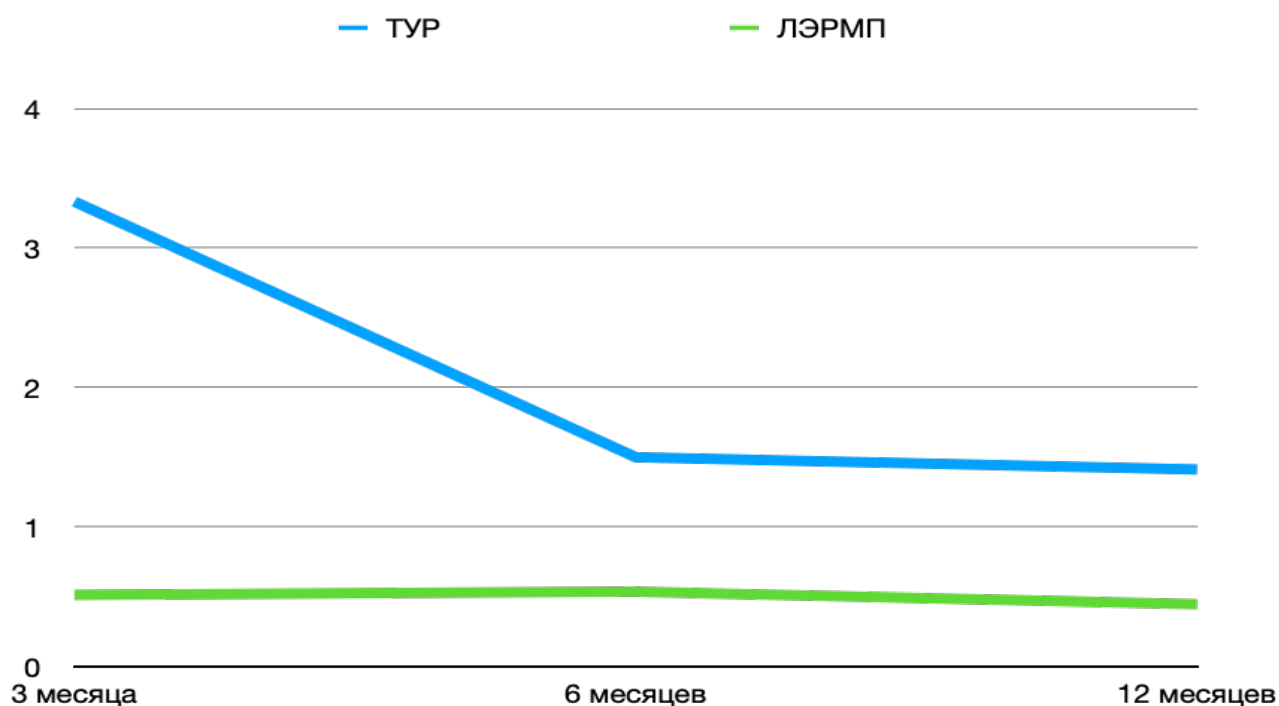


Рисунок 12 – Риск развития рецидива в зависимости от типа операции

Безрецидивная выживаемость в течение одного года наблюдения во всех временных точках (начиная с трёх месяцев) в группе ЛЭРМП статистически значительно превышает аналогичный показатель в группе ТУР (Таблица 20)

Таблица 20 - Влияние техники операции на частоту рецидивов

Период наблюдения	ОШ (95%ДИ)	p
3 месяца	0,312 (0,107–0,910)	0,031
6 месяцев	0,331 (0,086–0,943)	0,028
1 год	0,318 (0,178–0,521)	<0,001
1–5 лет	0,539 (0,346–0,841)	0,006

Необходимо отметить гетерогенность групп по критериям T и G. При мультивариантном анализе с учетом дифференцировки опухоли и глубины инвазии также прослеживается влияние метода ЛЭРМП на рецидив всех сроках наблюдения. Однако при мультивариантном анализе влияние метода ЛЭРМП на рецидив не отмечено ни на одном сроке наблюдения (Таблица 21).

Таблица 21 - Влияние вида хирургического вмешательства с учетом дифференцировки опухоли и глубины инвазии на частоту рецидивов

Период наблюдения	ОШ (95%ДИ)	p
3 месяца	1,967 (0,112–114,675)	0,478
6 месяцев	0,264 (0,063–1,276)	0,095
12 месяцев de novo	0,698 (0,167–3,254)	0,702
12 месяцев всего	0,532 (0,107–2,678)	0,443
1-5 лет всего	0,721 (0,226–2,315)	0,613

Согласно проведенным расчетам, статистически значимое влияние на развитие рецидивов на всех этапах наблюдения оказали следующие факторы: вид операции (ЛЭРМП/ТУР) и возможность оценки края резекции (Таблица 22).

Таблица 22 – Результаты анализа предикторов прогрессирования НМИРМП

Параметр	3 месяца	6 месяцев	1 год	1–5 лет
Тип операции	+	+	+	+
Количество опухолей	+			+
G1/G2/G3		+	+	
PUNLMP/LG/HG	+			
Детрузор	+		+	
Край резекции	+	+	+	+
Однократная инстиляция химиопрепарата		+	+	+
Нарушение целостности опухоли при извлечении			+	+
Ta/T1			+	+
CIS			+	+
LVI			+	+

Таким образом у пациентов с негативным краем резекции (учитывался хотя бы один из вертикальный, горизонтальный, циркулярный край), количество рецидивов оказалось статистически меньшим по сравнению с пациентами, у которых данный параметр не удалось оценить.

Прогрессирование заболевания определялось нами как повышение стадии до T2 и выше, а также подтвержденное метастазирование РМП в процессе послеоперационного наблюдения (в период наблюдения от 3 месяцев до 5 лет). В первый год наблюдения у 5 пациентов была отмечена прогрессия: у 3 пациентов, перенесших ТУР (4,35%), и у 1 пациента после ЛЭРМП (0,85%). Однако, различие оказалось статистически не значимым ( $p=0,203$ ). В максимальный период наблюдения (от 1 до 5 лет) прогрессирование было отмечено у 9 пациентов: в группе ТУР в 10,14% ( $n=7$ ), в группе ЛЭРМП – в 1,69% ( $n=2$ ), различие оказалось статистически значимым ( $p=0,009$ ). Радикальная цистэктомия (РЦЭ) в группе ТУР выполнена в 1,45% ( $n=1$ ) наблюдений, в группе ЛЭРМП – 0 % ( $n=0$ ). В ходе исследования были зарегистрированы 5 летальных исходов вследствие рака мочевого пузыря: 4 в группе ТУР (5,80%) и 1 в группе ЛЭРМП (0,85%),  $p=0,041$  (Таблица 23).

Таблица 23 – Частота прогрессии НМИРМП, радикальной цистэктомии, летальных исходов в группах ТУР и ЛЭРМП

	ТУР $n=69$	ЛЭРМП $n=118$	$p$
Прогрессия: 1 год	4,35% ( $n=3$ )	0,85% ( $n=1$ )	$p=0,203$
Прогрессия: 1–5 лет	10,14% ( $n=7$ )	1,69% ( $n=2$ )	$p=0,009$
Радикальная цистэктомия (РЦЭ)	1,45% ( $n=1$ )	0% ( $n=0$ )	
Летальный исход из-за опухоли мочевого пузыря	5,80% ( $n=4$ )	0,85% ( $n=1$ )	$p=0,041$

Проведен однофакторный и многофакторный анализ причин прогрессирования на максимальный период наблюдения (от 1 до 5 лет) (Таблица 24).

Таблица 24 – Результаты одно- и многофакторного анализов влияния таких параметров, как тип операции, размер и количество опухолей, химиотерапия, гистологические особенности опухоли на прогрессирование НМИРМП

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	р	ОР (95% ДИ)	р
Тип операции	0,167 (0,036–0,782)	0,013		
Максимальный размер опухоли	1,046 (1,012–1,083)	0,031	1,062 (0,903–1,171)	0,289
Опухоли менее 3 см/более 3 см	3,842 (1,295–10,431)	0,017	9,345 (1,173–68,542)	0,041
Количество опухолей	0,835 (0,721–1,264)	0,947		
Нарушение целостности массива опухоли	3,247 (0,693–15,225)	0,172		
Однократная инстиляция	0,881 (0,290–2,738)	0,835		
Курсовая интрапузырная химиотерапия	0,801 (0,312–2,837)	0,874		
Ta	0,549 (0,117–2,567)	0,721		
T1	0,691 (0,309–4,634)	1,000		
Tx	3,771 (0,557–25,546)	0,259		
G1/G2/G3	3,122 (1,436–6,894)	0,001	0,78 (0,087–6,974)	0,824
PUNLMP/LG/HG	6,327 (1,446–27,312)	0,019	1,623 (0,032–48,237)	0,767
CIS	0,825 (0,067–4,892)	0,782		
Variant Histology	0,637 (0,057–5,135)	0,641		
LVI	16,413 (3,245–87,127)	<0,001	-	0,999
Детрузор	1,263 (0,414–4,578)	0,634		
Возможность оценки края резекции	0,295 (0,057–1,142)	0,071		



При однофакторном анализе выявлено статистически значимое влияние следующих факторов: максимальный размер опухоли ( $p=0,031$ ), опухоли менее 3 см/более 3 см ( $p=0,017$ ), дифференцировка опухоли WHO 1973 ( $p=0,001$ ), дифференцировка опухоли WHO 2004/2016 ( $p=0,019$ ), LVI ( $p < 0,001$ ). Однако при многофакторном анализе значимыми оказались параметры — размер опухоли более 30мм (ОР (95% ДИ) =9,345 (1,173–68,542),  $p=0,041$ ). Влияние остальных факторов на прогрессирование РМП не было доказано, что, вероятно, связано с разными сроками наблюдения и не прохождением всеми пациентами контрольной точки 5 лет. По результатам многофакторного анализа, стадия опухоли, G-стадия ВОЗм1973, G-стадия ВОЗ 2004/2016 года, наличие сопутствующей CIS, количество опухолей, размер опухоли и возраст оказались независимыми предикторами прогрессирования НМИРМП [126]

### Обсуждение

Лечение НМИРМП остаётся актуальной проблемой современной урологии, что связано с высокой частотой рецидивирования и прогрессирования. Улучшение методов визуализации, повсеместно расширяющаяся доступность УЗ исследований, направленность на раннее выявление РМП увеличивают число пациентов с НМИРМП, делая вопрос о его лечении ещё более острым.

В данном исследовании мы оценили эффективность и безопасность техники ЛЭРМП с использованием ТВЛ, перспективной и все более доступной методики, через сравнительный анализ с «золотым стандартом» лечения НМИРМП сегодня — ТУР. В качестве показателей эффективности были рассмотрены параметры, отражающие не только онкологические результаты лечения, но и качество патоморфологических препаратов. Эффективность методик касательно онкологических прогнозов была оценена в период первого года наблюдения с контрольными точками через 3, 6 и 12 месяцев. Стоит отметить, более длительные сроки наблюдения в группе ТУР — медианы периодов наблюдения составили 24 месяца для группы ЛЭРМП и 36 месяцев для группы ТУР. Более продолжительное

наблюдение пациентов группы ТУР обусловлено тем, что методика ТУР была введена в практику раньше в сравнении с более молодой ЛЭРМП.

Также была оценена частота рецидивирования НМИРМП для двух групп. В группе ЛЭРМП частота рецидивов при наблюдении через 3 и 12 месяцев оказалась ниже (2,54% vs 14,49%; 14,41% vs 34,78%, соответственно). Статистически значимых различий в рецидивировании *de novo* обнаружено не было. В рамках данного исследования мы также попытались оценить влияние методики операции (ЛЭРМП и ТУР) на частоту рецидивирования, а также определить его предикторы. Риск развития рецидива в группе ТУР оказался статистически значимо выше на всех временных контрольных точках, а безрецидивная выживаемость в течение одного года наблюдения в группе ЛЭРМП превышает аналогичный показатель в группе ТУР. Однако, при многофакторном анализе с учетом всех оцененных в исследовании параметров не было выявлено статистически значимое влияние на частоту рецидивирования исключительно методики операции. Стабильно более низкая частота рецидивирования, более высокая безрецидивная выживаемость в группе ЛЭРМП и при этом отсутствие статистически значимого влияния на рецидивирование можно объяснить тем, что методика операции приводит к изменению множества факторов, только в совокупности улучшающих онкологические прогнозы. К таким факторам можно отнести выше упомянутую возможность проведения немедленной однократной инстилляцией химиопрепарата, качество патоморфологического препарата, напрямую связанного с точностью патоморфологического заключения, возможность субстадирования опухолевого процесса и оценки края резекции. Статистически значимых различий относительно частоты прогрессирования НМИРМП между группами не было обнаружено в 1-ый год наблюдения (4,35% vs 0,85%,  $p=0,203$ ). В период от 1-го до 5-ти лет частота прогрессирования после ЛЭРМП оказалась значительно ниже (1,69% vs 10,14%,  $p=0,009$ ).

Разница в прогрессировании в группах ЛЭРМП и ТУР может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, это меньшая продолжительность наблюдения в группе ЛЭРМП (M=24 месяца в группе ЛЭРМП, M=36 месяцев в

группе ТУР). Несбалансированность групп обусловлена отсутствием рандомизации и, как следствие, отличными соотношениями T1 и Ta, а также G1, G2, G3 в группах ТУР и ЛЭРМП. Во-вторых, меньшее количество прогрессирования в группе ЛЭРМП может быть обусловлена более точным стадированием опухолевого процесса за счет получения более качественного морфологического препарата, что позволяет выбирать более своевременную и оптимальную тактику лечения пациентов высокой и высочайшей групп риска.

Влияние размера опухоли (менее 30мм/более 30мм) на прогрессирование заболевания оказалось значимым как при однофакторном, так и при многофакторном анализе, что подчеркивает необходимость еще более внимательного наблюдения пациентов с большими опухолями и определения их в группу высокого риска.

Исходя из полученных данных, нельзя говорить о статистически значимом преимуществе ЛЭРМП над ТУР относительно онкологических прогнозов. Однако, отмечается стойкий тренд на снижение частоты рецидивирования и прогрессирования на всех временных отрезках. Для получения статистически значимых результатов, вероятно, необходимо более продолжительное наблюдение за пациентами группы ЛЭРМП и большее число наблюдений.

В рамках оценки связи между сохранением целостности опухоли и сниженной частоты рецидивирования НМИРМП все наблюдения были разделены на две группы – группу с нарушением целостности опухоли в просвете мочевого пузыря и группу с сохранением целостности, где препарат извлекался целиком. В первую группу вошли все пациенты группы ТУР и часть пациентов группы ЛЭРМП, у которых макропрепарат извлекался методом «фрагментации», «морцелляции» и «вершки-корешки». Результаты однофакторного анализа данных показали наличие влияния нарушения целостности массива опухоли на рецидивирование: при однофакторном анализе установлена статистически значимая зависимость общего количества рецидивов на сроках 6 месяцев, 1 год и 1–5 лет. Значимое снижение частоты новых рецидивов при сохранении целостности опухоли также было отмечено, но лишь на сроке наблюдения 1 год. Однако, при многофакторном

анализе с учетом всех оцениваемых параметров исследования влияние сохранения/нарушения целостности опухоли на частоту рецидивирования ни на одном сроке наблюдения не было обнаружено. Таким образом, вопрос о возможности и потенциальном вкладе имплантационного метастазирования свободно флотирующих опухолевых частей остается открытым.

Для оценки диагностической ценности сохранения блока «основание опухоли + резецированная стенка» все наблюдения были разделены на две группы. Стадирование опухолевого процесса оказалось возможным в 99,1% наблюдений в группе без нарушения целостности блока и в 93,8% - в группе с нарушением целостности. По параметрам: наличие детрузора в препарате и его оценка, возможность оценки краев резекции (циркулярного, вертикального, горизонтального), проведение субстадирования T1 группа «без нарушения целостности блока» показала статистически значимо лучшие результаты. То есть, диагностическая ценность методик, позволяющих получать максимально интактный морфологический препарат, является очень высокой. Согласно результатам исследования Севергиной и соавт., морфологическая оценка состояния циркулярного края резекции позволяет скорректировать тактику послеоперационного ведения пациентов, а использование дополнительной субклассификации опухолей стадии T1 (T1a и T1b) рекомендуется для прогнозирования характера послеоперационного течения заболевания и развития его рецидива [127]. В опубликованных ранее исследованиях процент нахождения детрузора в препарате после ЛЭРМП составил 91,6% против 58,6% в группе ТУР [128,129].

С целью оценки профиля безопасности ЛЭРМП мы проанализировали частоту развития таких осложнений, как случайные перфорации, кровотечения, потребовавшие дополнительных манипуляций, инфекционно-воспалительные осложнения (повышение температуры тела, развитие острого цистита, простатита в послеоперационном периоде), развитие стриктуры уретры. Помимо этого, профиль безопасности был косвенно оценен по таким параметрам, как длительность катетеризации, ирригации и сроки госпитализации. ЛЭРМП

показала сопоставимые результаты с ТУРМП в отношении частоты развития кровотечений (0,8% vs 4,3%,  $p=0,143$ ), ИВО (6,8% vs 7,2%,  $p=0,904$ ) и стриктур уретры (9,7% vs 9,1%,  $p=0,906$ ). Низкая частота кровотечений обусловлена хорошим гемостатическим эффектом излучения ТВЛ, а также высокой прецизионностью реза, позволяющей четко визуализировать послойное строение стенки МП. Единый операционный доступ, сопоставимые продолжительности операций ( $p=0,565$ ), схожесть хирургических инструментов объясняют отсутствие статистически значимых различий в отношении ИВО и стриктур уретры.

Статистически значимое различие было обнаружено при сравнении частоты случайных перфораций. Случайных перфораций в группе ЛЭРМП не было зарегистрировано, в группе ТУРМП было зафиксировано 11 случаев (15,9%). Во всех случаях случайные перфорации были результатом стимуляции запирающего нерва, невозможной при использовании лазерного излучения (18 наблюдений в группе ТУРМП против 0 наблюдений в группе ЛЭРМП).

Продолжительность катетеризации и, как следствие, госпитализации оказалась статистически значимо ниже в группе ЛЭРМП, что мы связываем с более низкой частотой случайных перфораций. Помимо более длительной катетеризации случайные перфорации приводят к невозможности проведения немедленной однократной инстилляции химиопрепарата, что, исходя из проведенного статистического анализа, является предиктором рецидивирования в периоды наблюдения более 6 месяцев. В группе ТУРМП однократное введение химиопрепарата было выполнено в 58% наблюдений, в группе ЛЭРМП – в 91% наблюдений.

Более высокий профиль безопасности и эффективности, вероятнее всего, связан с более прецизионным характером резекции стенки мочевого пузыря в пределах неизмененных тканей и отсутствием возможности стимуляции запирающего нерва.

### **2.3. Удаление единым блоком опухоли дивертикула мочевого пузыря с использованием ТВЛ**

Дивертикулы мочевого пузыря представляют собой выпячивания слизистой оболочки через дефект между волокон мышечной оболочки, то есть это тонкостенные структуры, сообщающиеся с просветом мочевого пузыря и плохо опорожняющиеся при мочеиспускании.

Выделяют врожденные и приобретенные причины появления дивертикулов. К приобретенным в первую очередь относят инфравезикальную обструкцию и нейрогенную дисфункцию, врожденные, как правило, обусловлены гипоплазией мышечного слоя стенки мочевого пузыря [130,131]. В отличие от врожденных дивертикулов, для которых характерно преимущественно супралатеральное расположение относительно мочеточниковых устьев в области пузырно-мочеточниковых сочленений, приобретенные дивертикулы чаще расположены на боковых стенках МП и чаще наблюдаются у мужчин старше 60 лет [132,133].

Являясь наиболее распространенным злокачественным новообразованием мочевыводящих путей, рак мочевого пузыря редко возникает из дивертикула мочевого пузыря [134]. Встречаемость опухолей в дивертикулах МП варьирует от 2 до 10% [135]. Основными отличиями таких опухолей являются их более сложная диагностика и повышенная сложность трансуретральной резекции, что связано с трудностями при визуализации и более высоким риском перфорации МП. Помимо этого, опухоли в дивертикулах ассоциированы с менее благоприятным онкологическим прогнозом из-за высокого риска экстрапузырного распространения РМП в связи с отсутствием подлежащего мышечного слоя [136]. Патоморфологическое исследование дивертикулов мочевого пузыря также требует особого внимания, так как строение стенки дивертикула отличается от нормальной стенки, что становится предметом для дискуссий при стадировании РМП. Опухоли прорастают перивезикальную жировую ткань непосредственно из субэпителиальной соединительной ткани. По этой причине РМП стадии T2 не

следует диагностировать при интрадивертикулярных опухолях (Таблица 25) [137].

Таблица 25 - Результаты систематического обзора Poletajew et al.

Author, year	Patients	Male-to-female ratio	Invasive (stage T1–4) cancers, %	High-grade cancers, %	Mean post-treatment follow-up	Outcomes, %
Garzotto et al. [17], 1996	9	9:0	n.a.	78	4.0 years	DSS: 89 OS: 67
Baniel and Vishna [6], 1997	8	8:0	38	50	5 years	DFS: 75 OS: 71
Golijanin et al. [13], 2003	39	12	67	59	61 months	5-year DSS: 72
Tamas et al. [5], 2009	36	23	56	89	38 months	RFS: 70 CSM: 22
Sallami et al. [19], 2011	32	15	50	n.a.	27 months	RFS: 77
Idrees et al. [4], 2013	31	10	74	79	28 months	DFS: 42 PFS: 77
Zhong et al. [15], 2014	22	21	62	84	38 months	DFS: 47 OS: 63
Hu et al. [16], 2015	77	77:0	90	94	10.3 years	5-year RFS: 73 5-year OS: 64
Di Paolo et al. [12], 2015	34	16	65	91	151 weeks	OS: 65
Bourgi et al. [9], 2016	17	17:0	47	n.a.	39 months for patients treated by primary diverticulectomy 28 months for patients treated by primary radical cystectomy	RFS: 82 (diverticulectomy) – 100 (radical cystectomy)
Voskuilen et al. [7], 2018	115	22	85	n.a.	4.3 years for patients treated by RC, 5.7 years for patients treated by PC	5-year OS: 63 – 86 for <T2 – 51 for >T2 – 62 for RC – 66 for PC

CSM, cancer-specific mortality; DFS, disease-free survival; DSS, disease-specific survival; OS, overall survival; PC, partial cystectomy; PFS, progression-free survival; RC, radical cystectomy; RFS, relapse-free survival; n.a., not available.

Стоит отметить, что в 59–68% случаев в слизистой оболочке мочевого пузыря присутствует гиперпластическая мускулатура, имитирующая детрузор. Для дифференцировки мышечной оболочки слизистой оценивают экспрессию смутелина с помощью иммуногистохимического анализа: в 77% случаев экспрессия смутеллина в стенке дивертикула слабая или отсутствует [138,139].

Наиболее частым симптомом интрадивертикулярной опухоли является гематурия [140–145]. С клинической точки зрения, первым инструментальным исследованием по поводу гематурии является УЗИ мочевыводящих путей. К сожалению, отсутствуют данные о чувствительности и специфичности УЗИ

касательно РМП у больных с дивертикулами мочевого пузыря. Следующим шагом в инструментальной диагностике является КТ-исследование, которое, однако, может пропустить каждую шестую опухоль [146]. Поэтому цистоскопия является необходимым этапом исследования для всех пациентов с дивертикулами мочевого пузыря и гематурией.

После постановки диагноза опухоли дивертикула пациентам показано хирургическое лечение. Как и в случае с опухолями стенки мочевого пузыря, первичная операция носит не только лечебный характер, но и диагностический. Важной целью первичной резекции является получение качественного макропрепарата для гистологического исследования и последующего стадирования опухолевого процесса. В связи с отсутствием мышечного слоя в стенке поиск нужного хирургического плана сопряжен с более высоким риском перфорации мочевого пузыря, однако, на сегодняшний день риск клинически значимой перфорации в литературе не оценивался [137].

Оптимальная тактика хирургического лечения в случаях РМП в дивертикулах сегодня не определена. В случаях стадии Т<sub>a</sub> большинство авторов выполняют трансуретральную резекцию, за которой обычно следует внутрипузырное введение бациллы Кальметта-Герена или инстилляций химиопрепаратов, особенно при множественных опухолях или опухолях высокой степени злокачественности [147]. У пациентов со стадией Т<sub>1</sub> хирургическое лечение должно быть гораздо более агрессивным при локализации в дивертикуле в связи с высоким риском занижения стадии РМП. Кроме того, экстравезикальное прогрессирование потенциально происходит быстрее, чем в стандартных случаях. Несмотря на то, что эти две гипотезы еще не были доказаны, трансуретральная резекция для пациентов с интрадивертикулярным раком мочевого пузыря стадии Т<sub>1</sub>, по-видимому, является недостаточным лечением. Решение о дивертикулэктомии, резекции стенки мочевого пузыря или радикальной цистэктомии, вероятно, должно приниматься индивидуально, исходя из количества и размера опухолей, наличия сопутствующей карциномы *in situ* и предшествующего анамнеза уротелиального рака [147].



## **Опыт удаления опухоли дивертикула мочевого пузыря при помощи ТВЛ**

С 2020 по 2021 года на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 5 пациентам мужского пола выполнены лазерные резекции единым блоком стенок дивертикулов мочевого пузыря с опухолями при помощи тулиевого волоконного лазера (ТВЛ). Средний возраст пациентов – 64,2 года. Средний размер опухолей – 3,2 см. У 2-х пациентов были диагностированы по 2 дивертикула с опухолями, у 3-х – по одному. Операции были выполнены с помощью лазерного резектоскопа Karl Storz (Tuttlingen, Germany), кварцевое волокно толщиной 600 мкм, ТВЛ («FiberLase» ИРЭ-Полюс, Россия) с длиной волны 1,94 мкм и режимами излучения – 1 Дж, 10 Гц, 10 Вт. В 2-х наблюдениях опухоли были извлечены из полости мочевого пузыря при помощи морцеллятора, в 3-х – при помощи биполярной петли. Среднее время операции составило 54,5 мин. Такие осложнения, как стимуляция запирающего нерва, перфорации и кровотечение, зарегистрированы не были. В 1-ом случае была выполнена немедленная внутрипузырная инстилляция химиопрепарата, в 4-х случаях в течение 24 часов проводилась непрерывная ирригация мочевого пузыря раствором NaCl 0,9%. Средняя продолжительность катетеризации составила 28,8 часов, средняя длительность госпитализации – 57,6 часов. Гистологически были верифицированы уротелиальная карцинома Та, 2 случая T1 low-grade (LG), 2 случая T1 high-grade (HG). Пациентам с Та и T1LG был проведен курс внутрипузырной химиотерапии, пациенту с карциномой pT1HG — системная химиотерапия из-за невозможности проведения БЦЖ-терапии и выполнения радикальной цистпростатэктомии ввиду отягощенного соматического статуса. В течение 12 месяцев наблюдения после первичной операции у пациента с карциномой pT1HG возник рецидив опухоли мочевого пузыря.

Для более подробного разбора особенностей работы в дивертикулах рассмотрим клинический пример: мужчина, 54 года, с диагнозом – опухоли дивертикулов мочевого пузыря. У данного пациента в анамнезе отмечается

большой стаж курения, а именно 1,5 пачки сигарет в сутки на протяжении последних 34 лет, лабораторные анализы без особенностей.



Рисунок 13 - КТ-изображения опухолей мочевого пузыря. А, Б - опухоли стенки мочевого пузыря. В - опухоль дивертикула на левой боковой стенке мочевого пузыря

Для диагностики РМП данному пациенту было проведено КТ-исследование по поводу макрогематурии. На КТ-исследовании визуализируются 3 образования, одно из которых расположено в дивертикуле левой боковой стенки МП (Рисунок 14). В качестве хирургического лечения пациенту была выполнена трансуретральная лазерная резекция единым блоком с применением ТВЛ, FiberLase U3 (ИРЭ-Полюс, Фрязино, Россия).

В связи с узкой шейкой дивертикула, препятствующей хорошей визуализации основания опухоли и работе инструментом, первым этапом были выполнены надрезы шейки на 12 и 4 часах условного циферблата. Далее благодаря созданному доступу к основанию опухоли была выполнена стандартная резекция единым блоком. Опухоль была извлечена целиком при помощи петли. Послеоперационный период протекал без особенностей, катетеризация проводилась в течение 24 часов, продолжительность госпитализации двое суток (Рисунок 14).

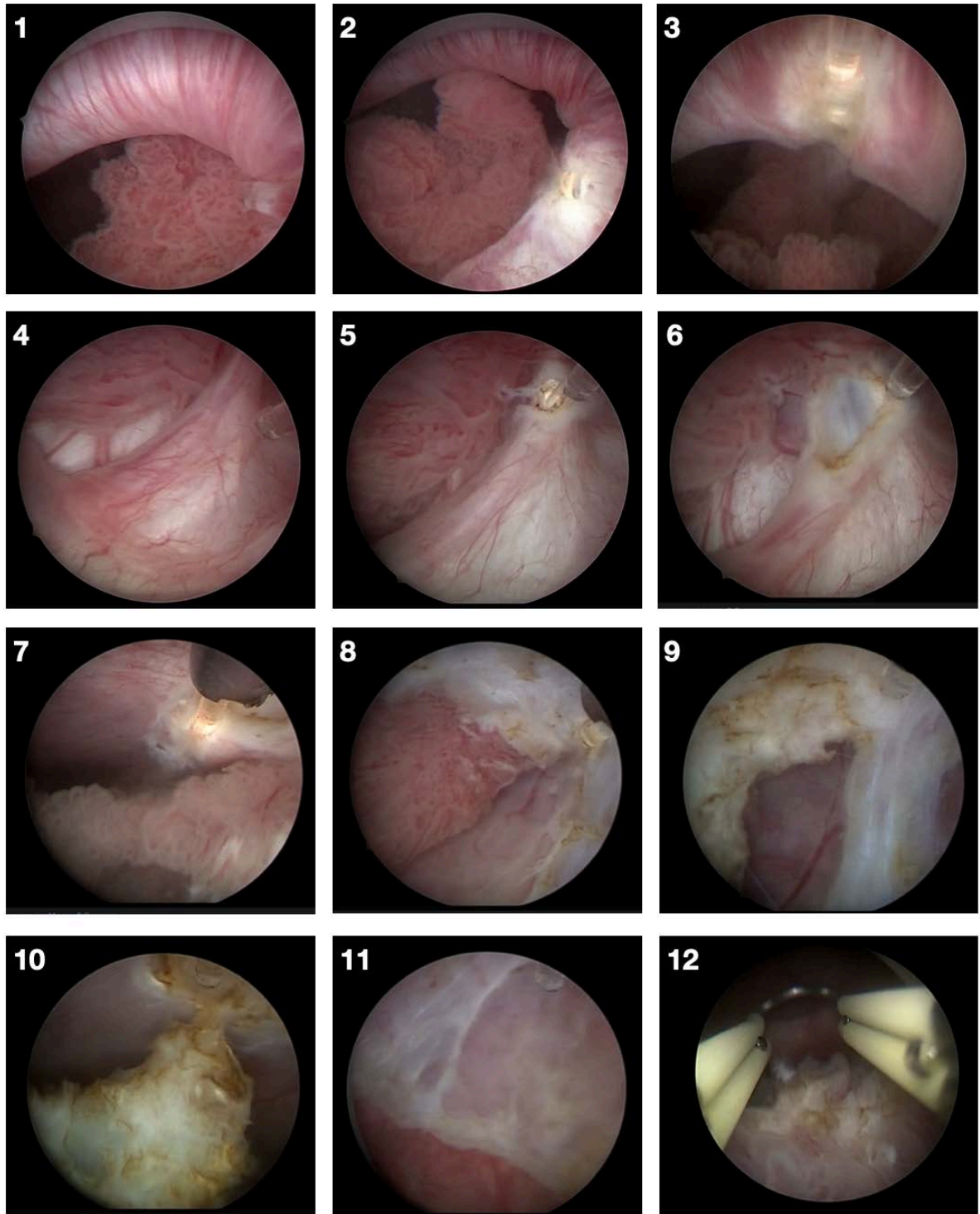


Рисунок 14 - Техника удаления интрадивертикулярной опухоли при помощи ТВЛ. 1 - Интрадивертикулярная опухоль. 2,3 - Рассечение шейки дивертикула на 4 и 12 часах условного циферблата. 4 - Основание опухоли. 5 - Рассечение слизистой в пределах неизмененных тканей. 6 - Углубление реза вплоть до достижения желаемой глубины резекции. 7–9 - Резекция стенки дивертикула в пределах заданной плоскости. 10 - Отсечение основания опухоли. 11 - Вид ложа опухоли после резекции. 12 - Удаление опухоли при помощи биполярной петли

В нашей клинической практике резекция единым блоком интрадивертикулярных опухолей при помощи ТВЛ показала себя как эффективный и безопасный способ хирургического лечения РМП. Лазерная резекция единым блоком стенки дивертикула мочевого пузыря с опухолью в сравнении со стандартной ТУР позволяет получить более качественный материал для морфологического исследования и снизить частоту интраоперационных осложнений, что связано с отсутствием стимуляции запирательного нерва и возможностью чёткой дифференцировки слоёв стенки дивертикула.

#### 2.4. Удаление лейомиомы мочевого пузыря при помощи ТВЛ

Лейомиома мочевого пузыря является редкой опухолью и встречается в 0,43% случаев всех новообразований мочевого пузыря [148]. Для хирургического лечения лейомиомы обычно прибегают к трансуретральной, открытой, лапароскопической и роботической резекции (Рисунок 15) [149].



Рисунок 15 - Варианты хирургического лечения лейомиомы мочевого пузыря

В связи с крайне низкой встречаемостью данного заболевания сравнительных исследований эффективности и безопасности хирургических методик на данный момент нет. В литературе описаны лишь единичные клинические наблюдения. Мы представляем серию из 6 клинических наблюдений удаления лейомиомы мочевого пузыря с помощью тулиевой волоконной лазерной (ТВЛ) резекции единым блоком. В данной работе мы описали хирургическую технику и

представили результаты исследования эффективности, безопасности ТВЛ резекции лейомиомы мочевого пузыря единым блоком.

### **Опыт удаления лейомиомы мочевого пузыря при помощи ТВЛ**

С января 2019 года по настоящее время ТВЛ резекция единым блоком была выполнена 6 пациенткам с лейомиомами мочевого пузыря (размерами от 1,5 до 4 см). Техника удаления лейомиомы принципиально не отличается от лазерной резекции единым блоком НМИРМП (Рисунок 16)

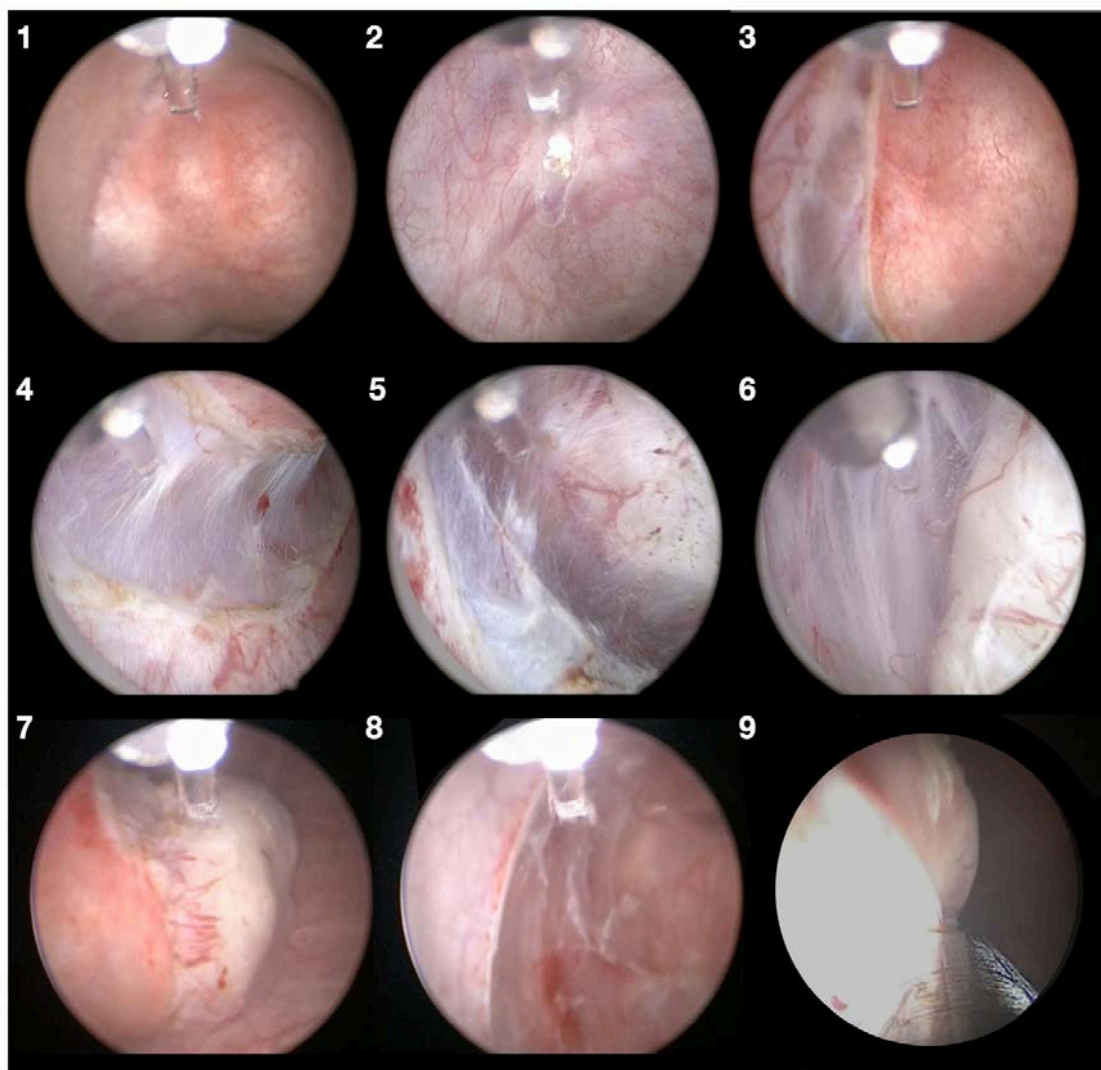


Рисунок 16 - Техника удаления лейомиомы мочевого пузыря при помощи ТВЛ 1 - Лейомиома мочевого пузыря. 2 - Рассечение слизистой у границы образования. 3 - Углубление реза и нахождение капсулы лейомиомы. 4-6 - Резекция в пределах заданного слоя на границе капсулы опухоли и стенки мочевого пузыря. 7 - Вид удаленной лейомиомы. 8 - Вид ложа лейомиомы после резекции. 9 - Морцелляция удаленной лейомиомы

Операция начинается с рассечения слизистой у основания образования. За счет отсутствия выраженного термического воздействия лазерного излучения достаточно просто удается идентифицировать капсулу лейомиомы и необходимый слой резекции. После нахождения правильного слоя резекция идет вдоль капсулы лейомиомы вплоть до ее отсечения. Экстракция производится при помощи биполярной петли или морцелляции в зависимости от размеров образования. Во всех операциях был использован стандартный лазерный резектоскоп (Karl Storz, Tuttlingen, Germany), кварцевое волокно толщиной 600 мкм, ТВЛ («FiberLase» ИРЭ-Полюс, Россия) с длиной волны 1,94 мкм при следующем режиме работы – 1 Дж, 10 Гц, 10 Вт. В двух наблюдениях опухоли были извлечены из полости мочевого пузыря при помощи морцеллятора, в трёх – при помощи биполярной петли, одна опухоль размером 2 см была целиком извлечена при помощи зажима Алиса (Таблица 26).

Таблица 26 – Интраоперационные характеристики группы пациентов с лейомиомой мочевого пузыря

	Пол	Размер опухоли	Операция	Способ экстракции опухоли
Пациент 1	женский	1.7 см	ТВЛ резекция единым блоком (1 Дж, 10 Гц, 10 В)	Биполярная петля
Пациент 2	женский	3.2 см		Морцелляция
Пациент 3	женский	2 см		Зажим Allis
Пациент 4	женский	1.5 см		Биполярная петля
Пациент 5	женский	1.5 см		Биполярная петля
Пациент 6	женский	4 см		Морцелляция

Все опухоли удалось резецировать единым блоком. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 24 мин (10–40 мин). Среднее время катетеризации было 28 часов (24–48 часов), средняя продолжительность госпитализации – 76 часов (72–96 часов). Перфорация мочевого пузыря, стимуляция запирающего нерва, значительное кровотечение, инфекционно-воспалительные осложнения не были зарегистрированы. Морфологические исследования подтвердили диагноз “лейомиома мочевого пузыря” (Таблица 27).

Таблица 27 – Результаты удаления лейомиомы мочевого пузыря при помощи ТВЛ

	Время операции	Время катетеризации	Время госпитализации	Интра- и послеоперационные осложнения
Пациент 1	18 мин	24 ч	72 ч	-
Пациент 2	37 мин	24 ч	72 ч	-
Пациент 3	26 мин	24 ч	72 ч	-
Пациент 4	10 мин	24 ч	72 ч	-
Пациент 5	12 мин	24 ч	72 ч	-
Пациент 6	40 мин	48 ч	96 ч	-
Среднее	24 мин	28 ч	76 ч	

В соответствии с нашим опытом ТВЛ резекция единым блоком является эффективным и безопасным методом хирургического лечения лейомиомы мочевого пузыря, ассоциированным с быстрой послеоперационной реабилитацией. Наш клинический опыт применения ТВЛ для удаления лейомиомы мочевого пузыря был представлен на Конгрессах Европейской и Американской Ассоциаций урологов [150,151].

### Клинический пример

Пациентка обратилась в клинику с жалобами на учащенное мочеиспускание. При обследовании (УЗИ) выявлено объемное образование мочевого пузыря размерами до 3,8 см (Рисунок 17).

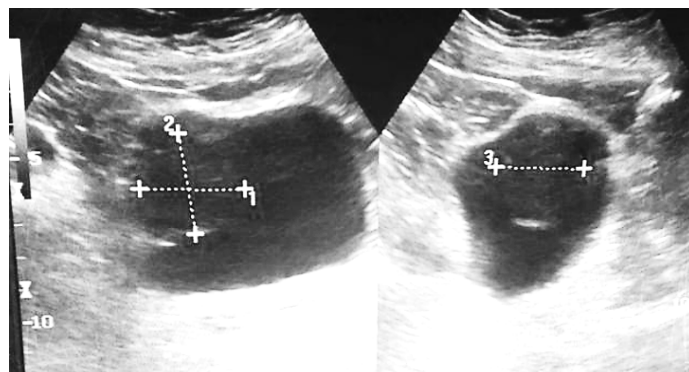


Рисунок 17 - Предоперационное УЗИ, образование мочевого пузыря

При МРТ выявлено определяется интрамуральное солидное образование по передне-правой стенке мочевого пузыря размерами 40x28 мм, без признаков инвазии окружающей клетчатки, выступает за контуры за счет объемного воздействия и формирования внепузырного компонента (Рисунок 18).

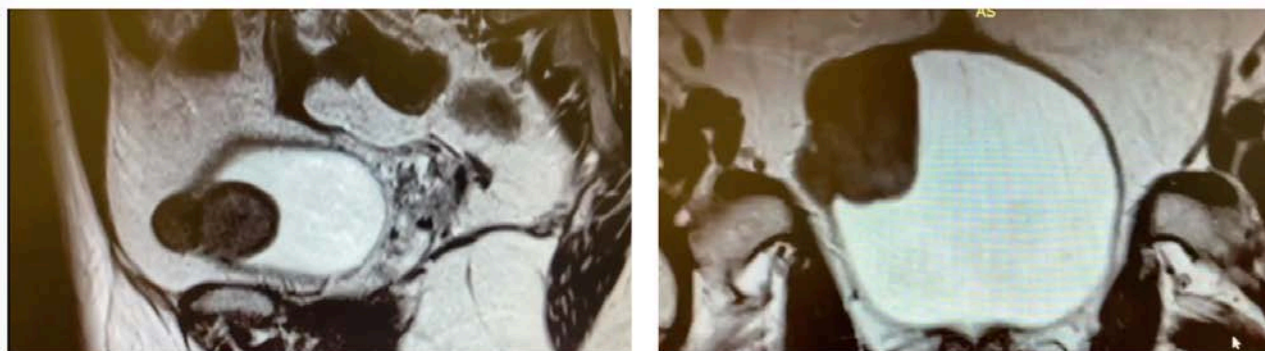


Рисунок 18 - Изображение МРТ пациентки с леймиомой мочевого пузыря в двух проекциях

Было принято решение об оперативном лечении: трансуретральной ТВЛ резекции единым блоком.

Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь 3 ст., риск ССО 4; сахарный диабет 2 типа. Принимает: эналаприл, метформин.

Уровень гемоглобина крови до операции – 150 г/л НСТ: 46,5%, натрия – 139,0 ммоль/л. По данным инструментальных методов обследования высказано предположение о доброкачественном характере образования и выставлен предварительный диагноз: лейомиома мочевого пузыря. С целью избавления пациентки от опухоли и верификации диагноза выполнена лазерная тулиевая резекция стенки мочевого пузыря с образованием единым блоком.

Для оперативного вмешательства использовался ТВЛ FiberLase U3 (ИРЭ-Полюс, Фрязино, Россия) со следующими настройками – 1 Дж 10 Гц 10 Вт, толщина лазерного волокна – 550 мкн. Операция выполнялась под спинальной анестезией. Ирригационная жидкость (0.9% раствор NaCl) была расположена на высоте 60 см от плоскости операционного стола.



Длительность операции составила 40 минут. Послеоперационный период – без осложнений. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия. В анализе крови после операции уровень гемоглобина составил 147 г/л, натрия – 135,6 ммоль/л. Уретральный катетер удален на вторые сутки после операции. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось в полном объеме. При контрольном ультразвуковом исследовании патологических образований в просвете мочевого пузыря не визуализируется. Гистологическое заключение: морфология укладывается в картину фибромиомы мочевого пузыря, хронический цистит. В удовлетворительном состоянии пациентка выписана из стационара.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с образованием единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера. Возможности контролируемого, деликатного, предельно прецизионного реза с минимальным кровотечением позволила радикально удалить образование с минимальным риском повреждения стенки мочевого пузыря. Это особенно важно в данном конкретном наблюдении с учетом размеров и локализации опухоли, когда перфорация стенки с большой долей вероятности носила бы внутрибрюшной характер. Выполнение стандартной трансуретральной резекции в данном случае сопровождалась бы большим риском перфорации и/или оставления резидуальной ткани, а лапароскопическое иссечение стенки мочевого пузыря с образованием, безусловно было бы сопряжено с большей морбидностью.

## ВЫВОДЫ

1. При удалении опухоли мочевого пузыря единым блоком с помощью тулиевого волоконного лазера частота выявления детрузора в макропрепарате составила 92,4%. Общая частота рецидивов в течение первого года составила 14,4%, в течение 5 лет – 31,8%.
2. Частота развития кровотечений после удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком с помощью ТВЛ составила 0,8%, инфекционно-воспалительные осложнения – 6,8%. Не отмечено случаев стимуляции запирающего нерва и неконтролируемых перфораций стенки мочевого пузыря.
3. В макропрепарате после удаления опухоли мочевого пузыря достоверно чаще присутствуют волокна детрузора, чем после стандартной ТУР – 92,4% и 50,7% соответственно ( $p < 0,001$ ). Общая частота рецидивов в течение первого года статистически достоверно была выше после стандартной ТУР и составила 34,8%, тогда как после удаления опухоли при помощи ТВЛ – 14,4% ( $p=0,001$ ). Среди осложнений статистически достоверная разница отмечена в частоте развития стимуляции запирающего нерва и случайных перфораций – 26,1% и 15,9% соответственно в группе стандартной ТУР и 0 после применения ТВЛ ( $p < 0,001$ ).
4. В серии клинических наблюдений была продемонстрирована безопасность и эффективность удаления опухоли из полости дивертикула мочевого пузыря при помощи тулиевого волоконного лазера.
5. В серии клинических наблюдений была продемонстрирована техническая выполнимость безопасного и радикального удаления лейомиом мочевого пузыря при помощи тулиевого волоконного лазера.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичной опухоли клинической стадии Та-Т1 резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с помощью тулиевого волоконного лазера следует рассматривать как операцию выбора.
2. Оптимальными параметрами излучения ТВЛ для удаления опухоли мочевого пузыря единым блоком являются: энергия излучения = 1,0 Дж, мощность = 10 Вт; лазерное волокно диаметром 550–600 мкм.
3. Локализацию опухолей в области боковых стенок мочевого пузыря можно считать дополнительным показанием для использования ТВЛ по сравнению со стандартной ТУР в связи с отсутствием риском стимуляции запирательного нерва.
4. Для удаления больших опухолей (более 3см) с помощью ТВЛ рекомендованы
5. модифицированные техники: «вершки-корешки» или «морцелляция».
6. Следует избегать фрагментации массива опухоли в просвете мочевого пузыря, поскольку данный параметр показал влияние на возникновение рецидива на всех периодах наблюдения.

## ГЛАВА 3. ТУЛИЕВЫЙ ВОЛОКОННЫЙ ЛАЗЕР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

### 3.1. Гиперплазия предстательной железы (литературный обзор)

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), или аденома простаты, является полиэтиологическим заболеванием, возникающим вследствие разрастания периуретральной железистой зоны предстательной железы, приводящего к обструкции нижних мочевыводящих путей [67].

Заболеваемость и распространенность данной нозологии трудно оценить, так как нет точного определения ДГПЖ с эпидемиологической точки зрения, поэтому величина этих параметров зависит от выбранного исследователем контекста (Рисунок 19).

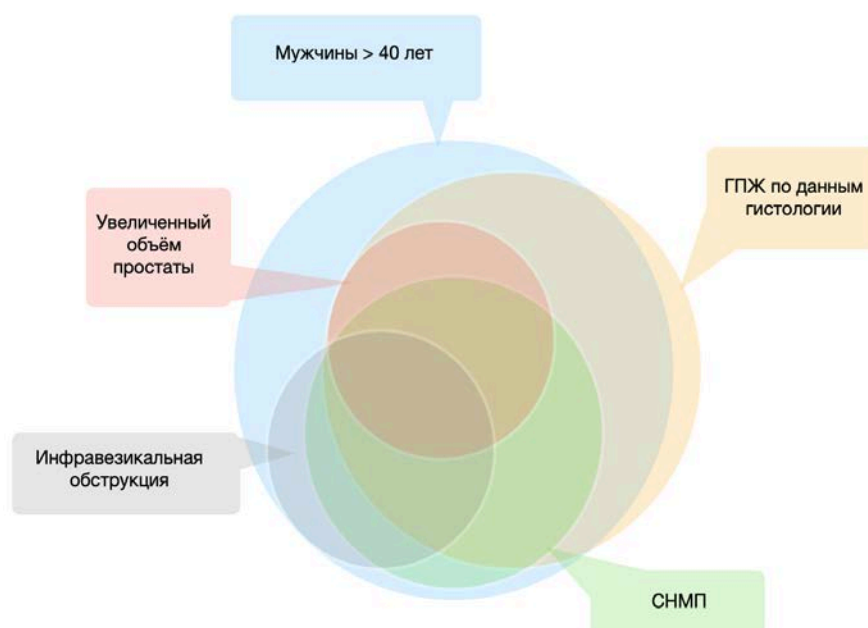


Рисунок 19 - Диаграмма, показывающая взаимосвязь между гиперплазией предстательной железы по данным гистологии, симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП), доброкачественным увеличением предстательной железы и наличием инфравезикальной обструкцией

Распространенность чаще описывают либо по наличию клинических симптомов, либо по результатам аутопсий или гистологических исследований.

С гистологической точки зрения ДГПЖ — это наличие стромально-гландулярной гиперплазии в препарате. Исследование Berry et al., включающее 10 независимых работ по оценке распространенности заболевания как по результатам аутопсий, так и гистологических исследований предстательной железы после простатэктомии, показало, что ни у одного пациента в возрасте до 30 лет в 5 исследованиях не было признаков ДГПЖ, однако, распространенность заболевания росла прямо пропорционально возрастным категориям и достигала 88% среди мужчин старше 80 лет. С клинической точки зрения значение ДГПЖ претерпело некоторые изменения. В прошлом использовался термин «простатизм», однако был признан неудачным в связи с тем, что относил все симптомы нижних мочевых путей только к одному этиологическому фактору — ДГПЖ. Paul Abrams предложил заменить «простатизм» на симптомы нижних мочевых путей (СНМП) [152]. Так благодаря стандартизированным опросникам (например, оценка IPSS) пациенты могут быть стратифицированы по тяжести клинических проявлений помимо оценки степени увеличения простаты и степени обструкции нижних мочевыводящих путей. Оценка тяжести клинической симптоматики кажется наиболее важной для ДГПЖ, так как само заболевание практически не фатально и характеризуется, главным образом, ухудшением качества жизни.

СНМП могут быть разделены на накопительные, миктурические и постмиктурические симптомы. К накопительным относят частое мочеиспускание, никтурию, неотложный позывы, к миктурическим — задержку начала мочеиспускания, слабый и/или прерывистый поток мочи, дизурию.

Посмиктурический симптом — это чаще всего ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря (МП). Выраженность СНМП может варьировать в широких пределах — от практически бессимптомного течения до значимых расстройств, существенно снижающих качество жизни пациента. Динамика их развития также может варьировать от долгого сохранения симптомов и медленной

прогрессии до острых состояний или в редких случаях снижения выраженности симптомов [153]. Наиболее часто причиной СНМП является инфравезикальная обструкция, вызванная аденомой простаты. Однако, необходимо помнить, что такие заболевания, как дисфункция МП, гипо- и гиперактивность детрузора, инфекции и функциональные изменения мочевыводящих путей, также могут стать причиной развития СНМП. Анализ 11 независимых поперечных популяционных исследований показал распространенность от незначительных до тяжелых СНМП согласно возрасту и стране проживания. Во Франции при обследовании мужчин в возрасте от 50 до 80 лет частота выявления СНМП прогрессировала от 8 до 28%, в Испании – от 20 до 40%. В Канаде данный показатель вырос с 15% до практически 30% (Рисунок 20).

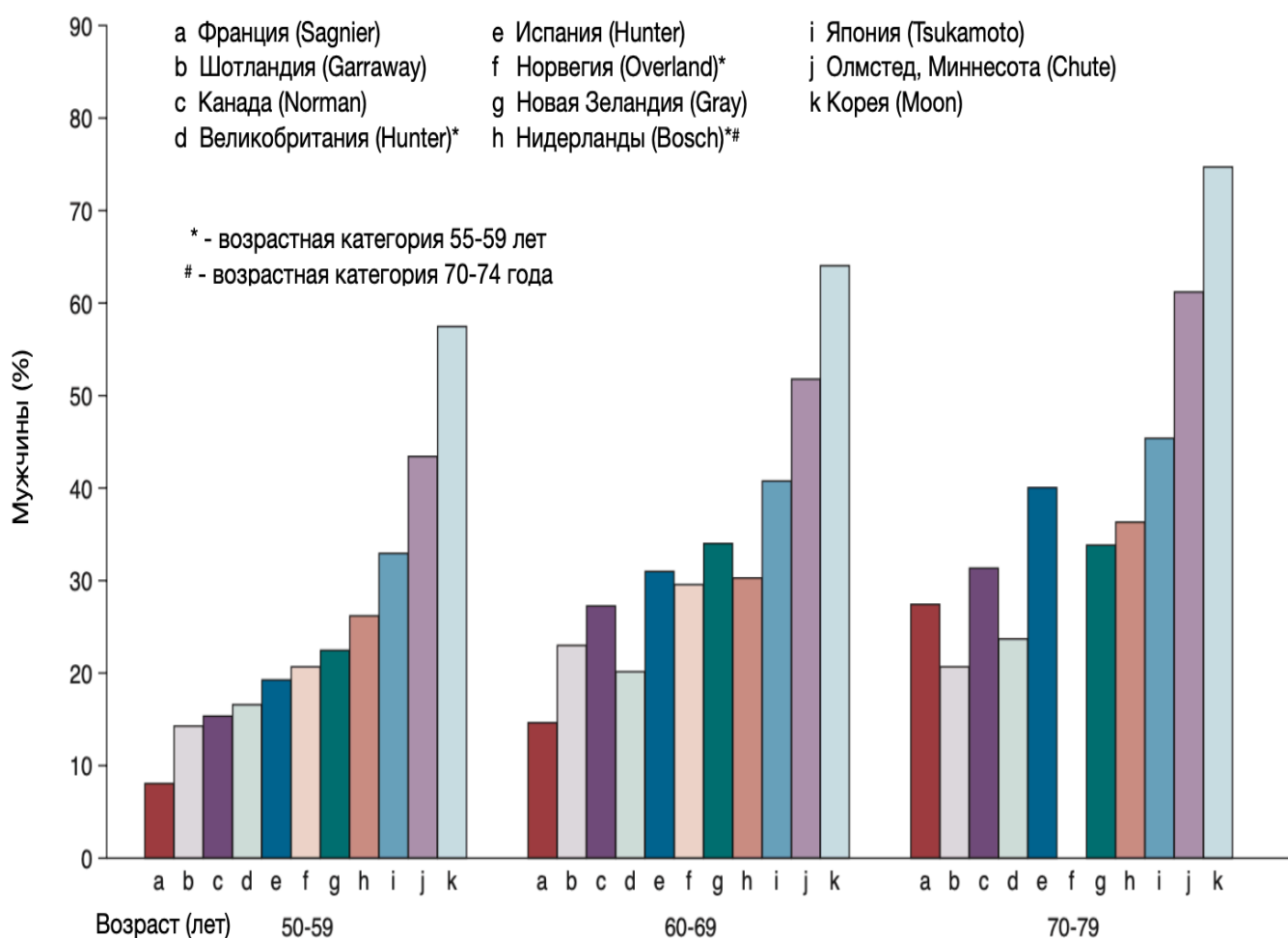


Рисунок 20 - Распространенность умеренных или тяжелых СНМП, стратифицированных по десятилетиям жизни по данным перекрестных популяционных исследований

Несмотря на неоднородность распространенности симптомов нижних мочевых путей среди разных стран четко прослеживается последовательный прирост показателей с каждой возрастной категорией.

### Диагностика

К клиническим манифестациям ДГПЖ относят СНМП, плохое опорожнение МП, синдром гиперактивности МП, задержку мочи, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), гематурию и почечную недостаточность. При появлении СНМП обследование пациента начинают с оценки тяжести симптомов. Современные рекомендации Европейской и Российской ассоциаций урологов предлагают использовать стандартизированные опросники или шкалы симптомов. В первую очередь, это Международный индекс простатических симптомов (IPSS), состоящий из 8 вопросов, где семь относятся к тяжести их проявления, и один – к оценке качества жизни. При этом выраженность симптомов варьируется от их полного отсутствия до легкой, умеренной и тяжелой степеней. Также применяется валидированный опросник Международной консультации по недержанию мочи (ICIQ-MLUTS), который включает 13 вопросов и подшкалы для оценки ноктурии и гиперактивности мочевого пузыря. Не менее важными в диагностике СНМП являются дневники мочеиспускания, где пациент сам ведет учет времени и объёма каждого мочеиспускания, объём потребляемой жидкости, виды деятельности и/или шкалу симптомов. По этим параметрам можно определить частоту мочеиспускания, объём диуреза, динамику развития СНМП [152].

При осмотре пациента необходимо исключить другие потенциальные причины – обратить внимание на состояние наружных половых органов (выделения из уретры, меатостеноз, фимоз, рак полового члена). Для оценки объёма предстательной железы нужно провести пальцевое ректальное исследование (ПРИ). Однако, считается, что ПРИ позволяет определить увеличение простаты только при её объёме более 50 см<sup>3</sup> [154]. Помимо физикального обследования и ПРИ в первичное обследование пациента с СНМП

по рекомендациям РОУ и ЕАУ входит общий анализ мочи для диагностики возможных ИМП, микрогематурии, сахарного диабета [155].

Важную роль в диагностике и дальнейшем ведении пациента играют различные методы визуализации, к которым относят ультразвуковые исследования (трансабдоминальное, трансректальное – ТРУЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). При любом типе исследования наиболее важными параметрами, необходимыми для выбора хирургической тактики и назначения фармакотерапии, будут размер и форма простаты. Для определения объёма предстательной железы наиболее точным исследованием на данный момент является ТРУЗИ [156]. Кроме этого, результаты ТРУЗИ при одновременном мочеиспускании будут ключевыми в дифференциальной диагностике затруднения мочеиспускания по причине ДГПЖ или патологических процессов в шейке мочевого пузыря и/или уретре [157].

Среди лабораторной диагностики помимо общего анализа мочи также необходимо оценить уровень простатического специфического антигена (ПСА), который не только является важным прогностическим фактором в контексте динамики развития заболевания, но и является маркером рака простаты (РП). Локализованный рак предстательной железы нередко может сопутствовать ДГПЖ и, кроме этого, РП самостоятельно может приводить к развитию СНМП. В отсутствие РП определение уровня ПСА помогает в оценке объёма железы и вероятности ответа на терапию ингибиторами 5-альфа редуктазы. Vohnen et al. по результатам исследования, включавшего 1524 мужчин, показали сильную корреляцию между уровнем ПСА и объемом ПЖ. У мужчин с ПСА от 2.1 до 2.5 нг/мл в 72% случаев объём простаты составил более 30 см<sup>3</sup> [158]. Результаты 4-летнего рандомизированного плацебо-контролируемого исследования PROSCAR доказали, что в группе плацебо именно уровень ПСА был наиболее сильным фактором роста предстательной железы и клинического прогрессирования заболевания в отличие от начального объёма предстательной железы и возраста пациента [159]. Исследование PLESS показало, что уровень ПСА также позволяет прогнозировать динамику развития симптомов, качество жизни/беспокойство и



максимальную скорость мочеиспускания ( $Q_{\text{макс}}$ ) [160], а исследование REDUCE – что исходный уровень ПСА позволяет прогнозировать клиническое течение ДГПЖ [161]. Jacobsen et al. обнаружили, что уровень ПСА более 1.4 нг/мл наравне с тяжелыми СНМП, увеличенной предстательной железой более 30 см, снижением пикового потока менее 12 мл/с увеличивает риск необходимости лечения по поводу ДГПЖ в 4 раза [162].

Важное место в диагностике и прогнозировании заболевания занимает объем остаточной мочи (ООМ), часто определяемый по данным трансабдоминального УЗИ. Однако, сложность интерпретации результатов состоит в невозможности дифференцировать доброкачественную простатическую обструкцию с гипоактивностью детрузора [163]. По данным исследований MTOPS и ALTESS большой исходный ООМ коррелирует с повышенным риском ухудшения клинической картины ДГПЖ [164,165]. Помимо оценки исходного ООМ динамика его изменений может помочь стратифицировать пациентов по риску развития острой задержки мочи и, следовательно, отказаться от назначения холинолитиков в группах высокого риска [166]. Стоит отметить, что, по мнению ряда авторов, уровень ООМ не имеет прогностического значения для хирургических методов лечения и не влияет на тактику оперативного вмешательства [167].

Наиболее широко распространенным уродинамическим методом является урофлоуметрия, или определение скорости мочеиспускания. Интересующие нас параметры в контексте ДГПЖ — это максимальная скорость мочеиспускания ( $Q_{\text{макс}}$ ) и тип мочеиспускания. Необходимо учитывать, что для проведения урофлоуметрии объем мочеиспускания должен быть не менее 150 мл. При меньшем объеме необходимо повторить анализ, что позволит не только проверить результаты, но и адекватно оценить  $Q_{\text{макс}}$ , который может варьировать в один или несколько дней [168]. Чувствительность исследования  $Q_{\text{макс}}$  относительно наличия инфравезикальной обструкции при пороговом значении 15 мл/с составляет 82% [169]. Однако, исключать инфравезикальную обструкцию нельзя даже при  $Q_{\text{макс}}$  более 15 мл/с не только из-за невысокой чувствительности

метода, но и по причине возможных компенсаторных механизмов процессов организма. Низкий показатель  $Q_{\max}$  может быть как следствием ИВО [170], так и вследствие недостаточного наполнения мочевого пузыря или гипоактивности детрузора [171].

Помимо применения метода в целях диагностики, урофлоуметрию можно использовать для оценки эффективности лечения [172], а также клинических симптомов в контексте объективных данных.

## Лечение

Существуют 2 основных направления в лечении пациентов с ДГПЖ – это лекарственная и хирургическая терапии. Лекарственная терапия включает назначение антагонистов  $\alpha_1$ -адренорецепторов, ингибиторов  $5\alpha$ -редуктазы, антагонистов мускариновых рецепторов, агонистов бета-3-адренорецепторов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа и растительных препаратов. Действие  $\alpha_1$ -блокаторов заключается в снижении тонуса гладкомышечных клеток предстательной железы за счет подавления действия норадреналина. Ингибиторы  $5\alpha$ -редуктазы снижают риск развития острой задержки мочи и необходимость хирургического лечения вследствие угнетения конверсии тестостерона в более активную его форму – дигидротестостерон. Применяются для длительной терапии и показаны пациентам с СНМП умеренной и тяжелой степеней и увеличенной простате ( $>40$  см<sup>3</sup>) и/или повышенным уровнем ПСА ( $>1,4$ – $1,6$  нг/мл). Для пациентов с СНМП с преобладанием накопительных симптомов препаратами выбора будут антагонисты мускариновых рецепторов, обладающие холинолитическим действием на детрузор. Действие ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа заключается в снижении тонуса гладкой мускулатуры детрузора предстательной железы и уретры за счет повышения концентрации цГМФ.

При неэффективности лекарственной терапии показано хирургическое лечение. Согласно клиническим рекомендациям Европейской и Российской ассоциаций

урологов при объемах простаты от 30 до 80 мл методом выбора остается трансуретральная резекция простаты (ТУРП), при больших объемах железы – открытая аденомэктомия и различные виды эндоскопической энуклеации (Рисунок 21). Современные методики и результаты их сравнительного исследования отражены в докторской диссертации Еникеева Дмитрия Викторовича «Сравнительный анализ ведущих современных оперативных методик лечения гиперплазии простаты».



Рисунок 21 - Тактика выбора оперативного лечения ГПЖ согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов

### Трансуретральная резекция

Внедрение оперативной техники трансуретральной резекции (ТУР) началось еще в 1920-х годах с активного развития эндоскопических технологий и распространения монополярных электроинструментов [173]. С тех пор ТУР стала одним из золотых стандартов лечения аденомы простаты. С улучшением методик и инструментов безопасность и эффективность ТУР, выполненной опытным хирургом, остаются высокими, однако, такие осложнения, как кровотечения и ТУР-синдром не всегда удаётся предотвратить [174,175].

Сегодня ТУР может выполняться как при помощи монополярных, так и биполярных установок. Отличие биполярной ТУР, главным образом, заключается в возможности проведения операции с ирригацией физиологическим раствором, а не диэлектрическим (например, раствором глюкозы). Использование физиологического раствора значительно снижает риск развития такого осложнения, как ТУР-синдром [176]. ТУР-синдром – это симптомокомплекс, вызванный резким увеличением объёма циркулирующей крови (ОЦК) с сопутствующей гемодилюцией и снижением в ней концентрации ионов. В результате падения осмотического давления плазмы возникает риск развития отёка головного мозга, а за счет повышения ОЦК – резкого повышения артериального давления [177]. Диэлектрические растворы, используемые при монополярной ТУР, характеризуются минимальной концентрацией ионов для предотвращения проведения электрического тока. В связи с этим увеличивается осмотический градиент, что позволяет молекулам воды ирригационного раствора быстро выходить в окружающие ткани [178]. Помимо этого, устройство монополярных установок подразумевает прохождение тока через все тело пациента и замыкание цепи в месте контакта инструмента с тканью, что не позволяет применять монополярную ТУР у пациентов с нарушениями ритма сердца и/или искусственными водителями ритма. Биполярные инструменты заключают в себе сразу два электрода, между которыми происходит замыкание цепи, что делает воздействие электрического тока более локализованным.

Кокрейновский метаанализ 59 рандомизированных контролируемых исследований, включивший 8924 пациента с объёмом простаты от 39 до 82.6 мл, показал, что краткосрочная эффективность обеих методик в контексте IPSS, качества жизни, максимальной скорости мочеиспускания статистически неразличима. Различия во влиянии на эректильную функцию также не были выявлены. Однако, было отмечено, что биполярная ТУР сопровождается чуть меньшей частотой развития ТУР-синдрома и послеоперационных гемотрансфузий, что повышает профиль безопасности методики [179].

### Энуклеация аденомы простаты

До развития трансуретральной хирургии оперативное лечение симптоматической аденомы простаты заключалось в открытой аденомэктомии, где аденома выделялась вдоль хирургической капсулы при помощи пальца. С анатомической точки зрения эта капсула есть не что иное как наружная граница стромы простатической паренхимы. Согласно компьютеризированному морфометрическому анализу Sattar et al. (1995) простатическая капсула имеет толщину в 1–2 мм и, в среднем, состоит на 30.6% из гладкомышечных волокон. Хирургическим краем выступает область между центральной и периферической зонами, а главной целью операции является удаление всей аденоматозной ткани. Трансуретральная энуклеация следует тем же принципам: рассечение ткани происходит на границе капсулы аденомы простаты, обеспечивая её полное удаление [180].

Впервые трансуретральная энуклеация с применением электроинструмента была описана в Японии Hiraoka et al. в 1986 году на основании проведенных ими ста операций по поводу аденомы простаты. Для энуклеации аденомы авторами было предложено использование специального «отделяющего ножа», разработанного Hiraoka (Рисунок 22).

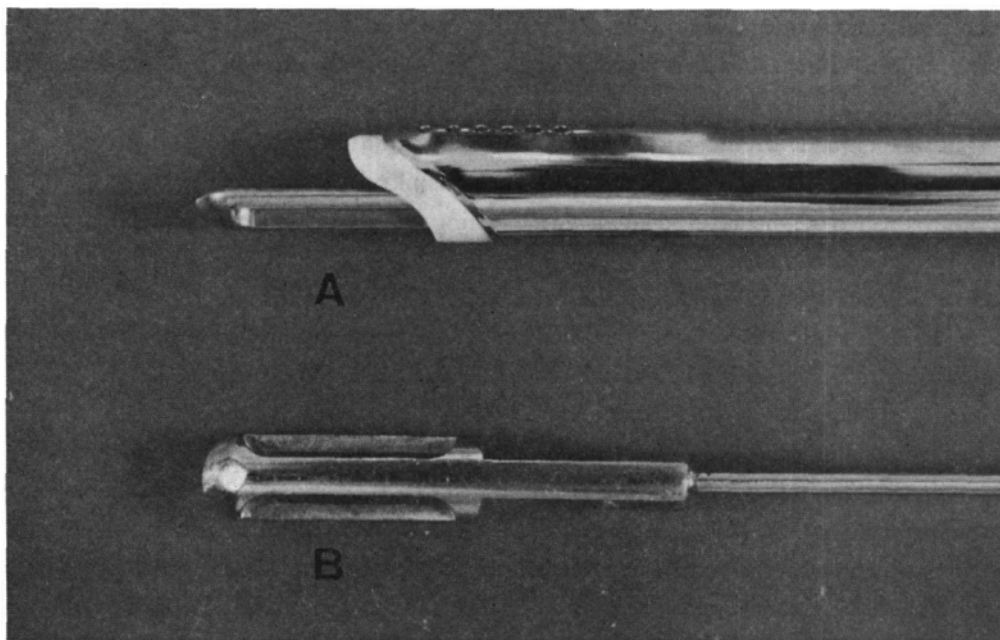


Рисунок 22 - «Отделяющий нож», предложенный Hiraoka

Это лезвие имело форму лопатки с вогнутой внутренней поверхностью для лучшей ирригации. Идея такого инструмента была в выполнении им той же функции, какую играет палец хирурга при открытой аденомэктомии [181].

На данный момент монополярная энуклеация не получила широкого распространения, однако, постепенно появляются исследования по её эффективности и безопасности [182,183].

Катализатором увеличения интереса к моно- и биполярным техникам энуклеации послужило бурное развитие лазерных методик, а именно гольмиевой энуклеации аденомы простаты [184–188]. Сегодня, согласно клиническим рекомендациям ЕАУ, при объёме аденомы простаты, равном 30–80 см, стандартом оперативного вмешательства является трансуретральная резекция, а остальные методики, включая лазерные, являются второстепенными альтернативами. При объёме аденомы более 80 см на первый план выходит открытая аденомэктомия или энуклеация. На данный момент, введен термин эндоскопической энуклеации, который объединяет все виды трансуретральных энуклеаций – электрохирургическую (моно-, биполярная) и лазерную (гольмиевая, тулиевая, тулиевая волоконная). В сравнительном исследовании гольмиевой, тулиевой волоконной и монополярной техник энуклеации аденомы ПЖ было доказано отсутствие значимых различий в их эффективности, однако, монополярная энуклеация была ассоциирована с более высокой частотой послеоперационных осложнений [189].

В исследовании Болгова Е. Н. и Севрюкова Ф. А. по сравнению современных методов энуклеации была доказана сопоставимость биполярной и лазерной трансуретральной энуклеации аденомы простаты большого размера по критериям радикальности, эффективности и переносимости пациентами с тромбогеморрагическим риском [190].

### **История применения лазерных технологий в лечении ДГПЖ**

О лечении ДГПЖ при помощи лазерного излучения задумались достаточно давно, но только в 1979 году R.Bowering et al. [10] впервые описали коагуляцию

тканей простаты кадаверного материала при помощи неодимового лазера (Nd:YAG). В 1980 году M.Camey и A.Le Duc использовали Nd:YAG лазер для удаления аденомы простаты у собак [11]. В 1992 А.J.Costello et al. описали проведение первой визуальной лазерной абляции простаты (Visual laser ablation of the prostate, VLAP) также с использованием неодимового лазера [191]. Данная методика заключалась в воздействии на ткань простаты лазерного излучения, которое подводилось к ней при помощи волокна с концевым или боковым свечением [192]. Параллельно с ними R.Munchster и А.Hoffstetter (1992) провели интерстициальную лазерную коагуляцию простаты [193]. Трансперинеально под контролем трансректального ультразвукового датчика проводился специальный зонд с лазерным волокном в боковые доли простаты. Это позволяло подвергнуть коагуляционному некрозу около 15–17 см<sup>3</sup> ткани [194].

Следующим достижением лазерной медицины стала фотоселективная вапоризация простаты, которая представляет собой минимально инвазивную манипуляцию с использованием высокомощного калий-титанил-фосфатного лазера (КТР, GreenLight лазера) [195,196]. Также были работы по применению гибридной Nd:YAG-КТР лазерной вапоризации простаты [197]. Б.Е. Осмоловский представил сравнительные результаты применения фотоселективной лазерной вапоризации у 40 пациентов с гиперплазией простаты средним объемом 56,4 см<sup>3</sup> [198]. Показана высокая эффективность данной методики, сравнимая со стандартной трансуретральной электрорезекцией простаты, однако, ее использование возможно только при гиперплазии простаты менее 80 см<sup>3</sup> и характеризуется отсутствием интраоперационного биопсийного материала. Были попытки применения диодных лазеров для проведения интерстициальной лазерной коагуляции простаты [199]. Однако, эта методика не получила широкое распространение, и впоследствии её использование было ограничено из-за меньшей эффективности по сравнению с ТУР [200].

Появление гольмиевого лазера дало сильный толчок к развитию лазерной хирургии аденомы простаты. Впервые гольмиевый лазер был представлен группой исследователей (Gilling, Cass, Malcolm, & Fraundorfer) как

вспомогательный инструмент совместно с другими лазерными системами во время трансуретральной резекции простаты в 1995 году. Через год ими же была разработана техника гольмиевой резекции аденомы простаты. Эта техника впервые предусматривала использование режущих свойств лазерного излучения для удаления аденоматозной ткани. Главным достоинством такой операции была возможность использования обычного физиологического раствора в качестве ирригационной жидкости, что исключало развитие ТУР-синдрома, и в отличие от аблативных методик позволяла получить материал для гистологического исследования [201,202].

Впоследствии, в 1998 году, Gilling et al. впервые представили морцеллятор и технику гольмиевой энуклеации с морцеллированием резецированной ткани [203]. С тех пор предложенный ими метод стал эффективной хирургической опцией для лечения ДГПЖ любых размеров. А техника удаления аденоматозной ткани из полости МП при помощи морцелляции, включая отсроченную морцелляцию, стала одной из наиболее удобных и востребованных в урологической практике [204].

Позднее были представлены работы по использованию биполярной энергии, тулиевого твердотельного, 532 нм зеленого, диодного и тулиевого волоконного лазеров для энуклеации аденомы простаты [205,206].

### **Исследования эффективности лазерной энуклеации**

Первое рандомизированное контролируемое исследование по сравнению лазерной энуклеации (HoLEP) с биполярной ТУР с учетом уродинамических показателей было сделано Tan et al. в 2003 году [207]. Результаты исследования показали значительные преимущества HoLEP над ТУР, включая гораздо более низкое напряжение детрузора при максимальной скорости потока ( $Q_{max}$ ). Затем эти же группы пациентов наблюдались в течение 7 лет, и оказалось, что в группе HoLEP частота повторных операций была ниже, а именно – ни одному пациенту не потребовалось повторное вмешательство [208].



В 2010 году был проведен мета-анализ 23 рандомизированных контролируемых исследований, где сравнивались монополярный ТУР или открытая простатэктомия с другими оперативными подходами (биполярная техника, HoLEP, фотоселективная вапоризация зеленым лазером). По результатам анализа данных 2245 пациентов HoLEP оказалась единственной методикой, показавшей статистически значимое улучшение международного индекса простатических симптомов (IPSS) максимальной скорости потока ( $Q_{max}$ ) в сравнении с ТУР [209]. Mmeje et al. сравнили результаты HoLEP в разных возрастных категориях пациентов. В исследование вошли 313 пациентов, которые были разделены на 4 группы в зависимости от декады жизни на момент операции (50–59, 60–69, 70–79, 80+). Число осложнений, среднее время госпитализации, послеоперационное снижение уровня гемоглобина оказались схожими независимо от возрастной группы [210].

Результаты исследования показали, что HoLEP не имеет возрастных ограничений и может быть выбрана для лечения пациентов с ДГПЖ любого возраста, что отличает её от ТУР. По данным Uchida et al. с увеличением возраста пациента значительно возрастал риск гемотрансфузий и послеоперационных осложнений при ТУР [211]. В 2015 году систематический обзор и мета-анализ Cornu et al. уже включал 69 рандомизированных контролируемых исследований и 8517 пациентов. Результаты показали, что гольмиевая энуклеация характеризуется меньшим числом послеоперационных осложнений, меньшей продолжительностью госпитализации и лучшими показателями краткосрочных результатов в сравнении с ТУР [212].

Важной особенностью лазерной энуклеации аденомы простаты является возможность ее применения при аденомах практически любого размера. Исследования Krambeck et al. и Humphreys et al. показали, что размер аденомы не влияет на эффективность лазерной энуклеации. Humphreys et al. сравнили такие показатели, как время послеоперационной госпитализации, катетеризации, индекс симптомов ААУ, максимальная скорость потока, ПСА среди трех групп (объем железы до 75 г, от 75 до 125 г, более 125 г). Статистически значимой

разницы не было обнаружено ни по одному показателю [213]. Ретроспективное исследование Krambeck et al. включило 57 случаев гольмиевой энуклеации аденомы простаты весом более 175 г. Средняя продолжительность госпитализации составила 26 часов, катетеризации – 18.5 часов, средний вес резецированной ткани – 176.4 г. Пациенты наблюдались на протяжении 6 месяцев, за время которых ни одному пациенту не потребовалась повторная катетеризация. Удовлетворительные результаты операций были достигнуты во всех 57 случаях [214]. Возможность применения лазерной энуклеации при аденоме любого размера также подтверждает ещё ряд работ [215–219]. Последние рекомендации Американской ассоциации урологов отмечают, что лазерная энуклеация может быть рассмотрена при любых размерах гиперплазии предстательной железы, основываясь на опыте хирурга [220].

Gu et al. сравнили результаты 3х-летнего наблюдения за пациентами, подвергшихся плазмакинетической резекции простаты и гольмиевой энуклеации. В группе HoLEP были улучшены такие показатели, как максимальная скорость потока через 72 месяца (17.71 против 15.92, мл/с), Международный индекс эректильной функции (МИЭФ-5) (14.48 против 13.40), объём простаты по данным ТРУЗИ (35.44 против 37.80 мл), уровень ПСА (1.53 против 1.96 нг/мл) [221]. Результаты другого 3-летнего наблюдения после проведенного рандомизированного контролируемого испытания показали значительное улучшение индекса симптомов ААУ, объёма остаточной мочи, максимальной скорости потока как в группе HoLEP, так и в группе ТУР, то есть не было обнаружено статистически значимых различий [222]. Данные семилетнего наблюдения Gilling et al. подтвердили предыдущие результаты [208]. HoLEP показал свою эффективность в контексте большого объёма резецированной ткани, более короткой продолжительности катетеризации и госпитализации. По прошествии 7-ми лет HoLEP оказался эквивалентным ТУР по результатам индекса симптомов ААУ, оценки качества жизни и максимальной скорости потока. Частота повторных вмешательств оказалась ниже в группе лазерной

энуклеации, однако, стоит отметить, что в обеих группах показатель был крайне низок.

Высокая эффективность лазерной энуклеации была также доказана в сравнительном исследовании эффективности при лечении рецидивов ГПЖ. Исследование показало, что такие особенности (технические сложности) проведения повторной операции, как тяжелое отделение аденоматозной ткани от капсулы простаты, многоузловой характер аденомы, повышенная плотность ткани, легко преодолимы и не ведут к значительному усложнению методики лазерной энуклеации [223].

Нельзя не обратить внимание на исследование такого осложнения, как нарушение сексуальной функции, которые часто тревожат пациентов. Несколько исследований оценили влияние HoLEP на эректильную функцию. Ретроспективный анализ 393 пациентов сравнил предоперационные и послеоперационные показатели МИЭФ-5. Несмотря на то, что было отмечено небольшое снижение в среднем значении показателя непосредственно после процедуры, статистически значимых различий через 3, 6, 12 и 36 месяцев наблюдения не было обнаружено. 8.9% пациентов даже отметили улучшение эректильной функции после HoLEP [224].

### **Тулиевый твердотельный лазер**

Тулиевый твердотельный лазер (ТТЛ) имеет принципиальные отличия от тулиевого волоконного лазера — это и иная длина волны, характеризующаяся меньшей поглощаемостью водой, и непрерывный режим работы. Энуклеация ТТЛ представляет собой, по сути, механическую энуклеацию при помощи тубуса инструмента, а лазерное излучение используется для гемостаза и рассечения небольших участков ткани.

Первоочередной задачей для безопасной и анатомичной энуклеации является нахождение правильной плоскости между аденомой и её хирургической капсулой, что бывает весьма сложно при повторных хирургических вмешательствах.

Becker et al. продемонстрировал возможность выполнения тулиевой энуклеации при рецидивирующей аденоме и наличии первичных операций. Нужный слой был найден во всех случаях, и вторичная тулиевая энуклеация была успешно выполнена [225]. Исследования, как тулиевой энуклеации, так и вапоэнуклеации показали хорошие результаты в контексте улучшения таких функциональных показателей, как IPSS, Qmax, а также снижения объёма остаточной мочи. При сравнении тулиевой вапоэнуклеации (ТВЭП) с гольмиевой энуклеацией Becker et al. не обнаружили статистически значимых различий в отношении IPSS, Qmax, качества жизни, ООМ, ПСА и объёма предстательной железы через 6 месяцев наблюдения [226]. Также установлено, что краткосрочная эффективность тулиевой энуклеации сравнима с эффективностью монополярной ТУР, а частота интраоперационных осложнений ниже [227]. Частота ранних послеоперационных осложнений ТВЭП была изучена Vach et al. На 90 пациентах с объёмами предстательной железы > 80 мл (80-200 мл) [227]. Среднее время катетеризации составило 2.23 дня. Двум пациентам потребовалась гемотрансфузия, четырём – повторная катетеризация, одному – стентирование в связи с повреждением устья мочеточника. Касательно эффективности энуклеации было отмечено 86% снижение среднего объёма предстательной железы и 82% снижение ПСА через 12 месяцев после операции. Наблюдение за пациентами в течение 4-х лет показало значительное улучшение функциональных показателей, и только двум пациентам понадобилась повторная операция в связи с резидуальной аденомой и стриктурой уретры [228].

Высокий профиль безопасности тулиевой энуклеации был показан в работе Iacono et al., включившей 148 пациентов со средним объёмом простаты равном 108.08 мл. Частота повторной катетеризации составила 6.7%, гемотрансфузии – 2.7%, и двум пациентам потребовалась уретротомия. Через 1 год наблюдений было отмечено заметное улучшение IPSS [229]. Исследование Ketan et al. показало, что из 236 случаев в 94% катетер был удален на первый день после операции и 92.3% пациентов были выписаны в течение 24-х часов после операции, повторная катетеризация потребовалась в 1.2% случаев. Стриктура уретры или

шейки мочевого пузыря, требующая дополнительного хирургического вмешательства, наблюдалась в 5.1% [230]. Другое большое исследование показало, что только одному пациенту из 222 потребовалась гемотрансфузия и повторная операция по поводу кровотечения. При этом среднее улучшение максимальной скорости мочеиспускания составило 171.40% [231].

### **Тулиевый волоконный лазер**

Тулиевый волоконный лазер (ТВЛ), будучи недавно сертифицированной системой, только начинает набирать свою популярность в лечении аденомы простаты. Несмотря на общность происхождения активной среды с тулиевым твердотельным лазером ТВЛ имеет ряд физических и функциональных особенностей. К ним относятся: возможность импульсной работы, большой коэффициент поглощения водой и, как следствие, меньшая проникающая способность излучения. В 2019 году были опубликованы результаты ретроспективного сравнительного анализа тулиевой волоконной лазерной энуклеации (ThuFLEP) и открытой позадилонной простатэктомии, включившего 130 пациентов. Было показано значительно меньшее время катетеризации и госпитализации, а также более низкая частота стрессового недержания мочи после лазерной энуклеации [232].

В связи с широким распространением в мире гольмиевой энуклеации аденомы простаты именно с ней часто сравнивают ТВЛ энуклеацию. И одним из самых отличительных параметров является так называемый «механический эффект», который заключается в диссекции тканей за счет лазерного излучения. Считается, что этот эффект менее выражен у тулиевого волоконного лазера, и для многих хирургов большая выраженность этого эффекта у гольмиевого лазера становится ключевой в выборе энергии. Стоит отметить, что величина данного «механического» эффекта оценивается субъективно хирургом и на данный момент отсутствует объективный критерий его измерения.

## Техника лазерной энуклеации аденомы простаты

На данный момент выделяют 3 техники энуклеации аденомы простаты – это трёх-долевая, двух долевая и энуклеация единым блоком. Независимо от выбранной техники операция начинается с обнажения хирургической капсулы аденомы за счет рассечения тканей предстательной железы, после чего происходит последовательное отделение аденомы от капсулы. Лазерная энуклеация, как и электро-энуклеация, с анатомической точки зрения является эквивалентом открытой аденомэктомии.

Использование лазерной энергии, особенно гольмиевого и тулиевого лазеров, позволяет добиться деликатного вылущивания ткани аденомы за счет формирования интенсивной жидкостно-газовой струи, образуемой мелкими (около 50 мкм в диаметре) парогазовыми пузырями и разогретой жидкостью [19]. А малая глубина проникновения лазерного излучения ТВЛ сводит к минимуму риск повреждения капсулы [233]. А возможность работы с ирригацией физиологическим раствором, как и при биполярной технике, значительно снижает риск возникновения ТУР-синдрома.

Трёхдолевая техника, предложенная Peter Gilling, используется при наличии выраженной средней доли предстательной железы и начинается с рассечения ткани в области шейки мочевого пузыря на 5-ти и 7-ми часах условного циферблата, а именно в складках между медиальной и латеральными долями аденомы. Разрезы проходят вплоть до семенного бугорка через всю толщу аденоматозной ткани до циркулярных волокон хирургической капсулы, где расширяются. Непосредственно перед семенным бугорком левый и правый разрезы соединяются, а средняя доля смещается ретроградно в мочевой пузырь. Гемостаз достигается за счет отдаления лазерного волокна от ткани на 5 мм, за счет чего происходит расфокусировка луча. Затем поочередно выделяются левая и правая боковые доли. Энукеляция левой начинается с углубленного разреза до волокон капсулы простаты на 5-ти часах условного циферблата от шейки мочевого пузыря до уровня семенного бугорка. Для отделения левой доли

эндоскоп вводят против часовой стрелки до уровня 2-ух часов условного циферблата. Далее рассекают ткани вдоль капсулы на 12-ти часах условного циферблата от шейки мочевого пузыря до уровня семенного бугорка, в результате левая доля освобождается и выталкивается в просвет мочевого пузыря. Правая доля железы выделяется аналогичным образом [217]. Вторым этапом операции идет морцелляция отсеченных долей (Рисунок 23).

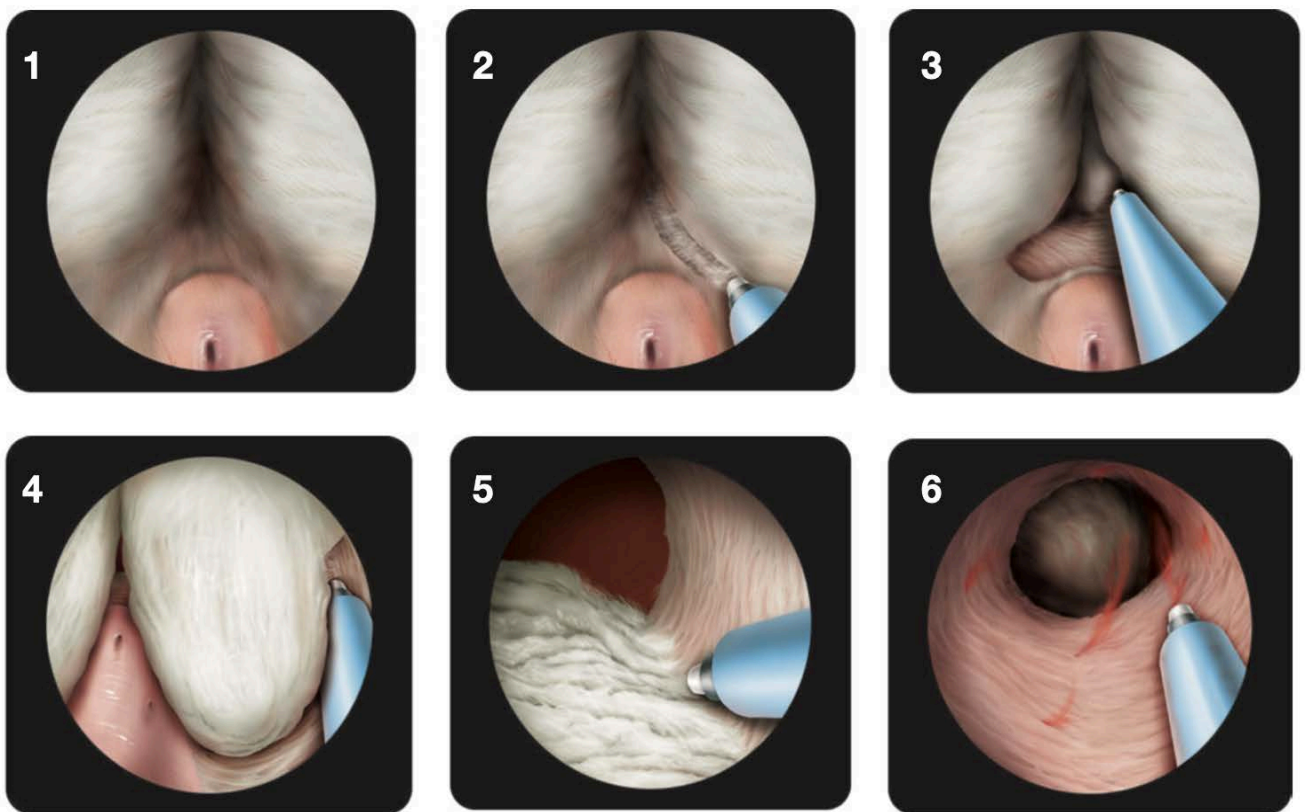


Рисунок 23 - Трёхдолевая техника энуклеации ГПЖ [306]  
 1 - Боковые доли простаты и семенной бугорок. 2 - Формирование «борозд» справа и слева от средней доли аденомы. 3 - Соединение борозд с последующим смещением энуклеированной ткани простаты в мочевой пузырь. 4–6 - Энуклеация боковой доли

При отсутствии средней доли аденомы предстательной железы возможно выполнение двух-долевой техники, или ретроградной энуклеации, предложенной Herrmann et al (Рисунок 24).

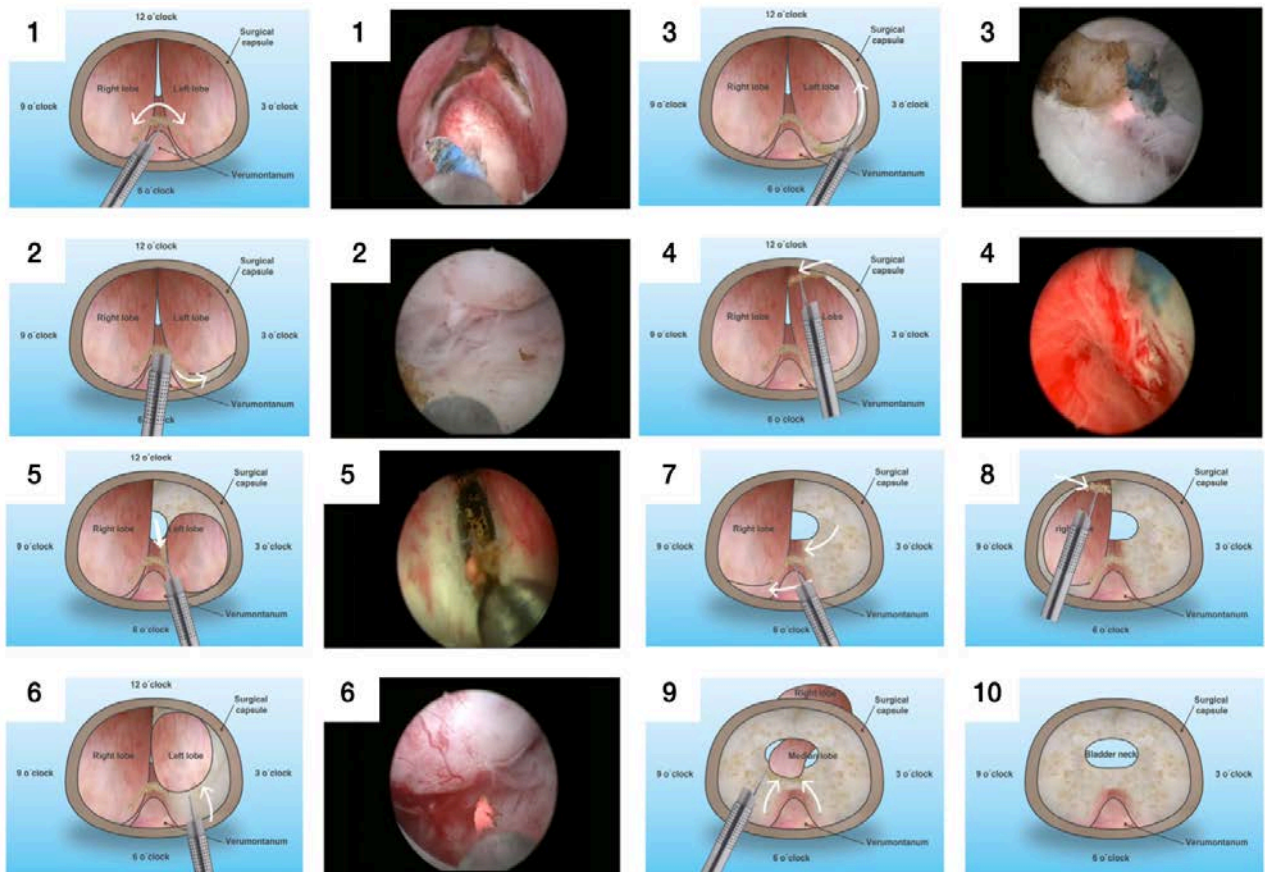


Рисунок 24 - Двухдолевая техника энуклеации аденомы предстательной железы, предложенная Thomas Hegmann [307]

1 - Рассечение слизистой спереди от семенного бугорка с 5-ти до 7-ми часов у.ц. 2-4 - Продолжение разреза до 3-х часов и затем до 12-ти часов у.ц. 5 - Рассечение слизистой на 5-ти часах у.ц. антероградной от шейки МП к семенному бугорку. 6 - смещение энуклеированной левой доли в полость МП. 7-9 - Энуклеация правой доли. 10 - Вид ложа после энуклеации аденомы предстательной железы

Тогда энуклеация начинается с разреза впереди от семенного бугорка, ткани рассекаются вплоть до вхождения в слой между аденомой и её хирургической капсулой. Далее разрез продолжается латерально в направлении 3-х часов, а после – 12 часов условного циферблата, при этом одновременно происходит расширение реза в сторону шейки мочевого пузыря. Заканчивается энуклеация левой доли рассечением слизистой на 12 часах в области шейки мочевого пузыря и затем её смещением в полость мочевого пузыря. Такая же последовательность действий повторяется для правой доли [234]. При небольшом объёме отсеченных фрагментов возможно их вымывание из полости, при невозможности отмывания – доли могут быть морцеллированы или фрагментированы.



Концепция энуклеации единым блоком заключается в том, что первым шагом выполняется правильная идентификация хирургической капсулы, которая затем прослеживается вдоль всех границ аденомы вплоть до полного выделения [235].

Kim et al. предложил первую технику энуклеации единым блоком и назвал её «всё в одном» [236]. Разрез начинается в области верхушки аденомы в форме «перевернутой-U» у проксимальной части семенного бугорка и продолжается до нахождения заднего листка хирургической капсулы. Далее делается надрез у проксимальной части сфинктера на 12 часах условного циферблата. Верхний разрез продлевается вправо и влево до соединения с нижним, очерчивая тем самым аденому по окружности. Затем по этой окружности аденома отслаивается в ретроградном направлении единым блоком. Авторы испытали методику на 47 пациентах. Не было отмечено повреждений устьев мочеточников, перфораций капсулы. Ни одному пациенту не потребовалась гемотрансфузия. 3 месяца наблюдений показали стойкое снижение выраженности СНМП с хорошими функциональными показателями мочеиспускания (Рисунок 25).

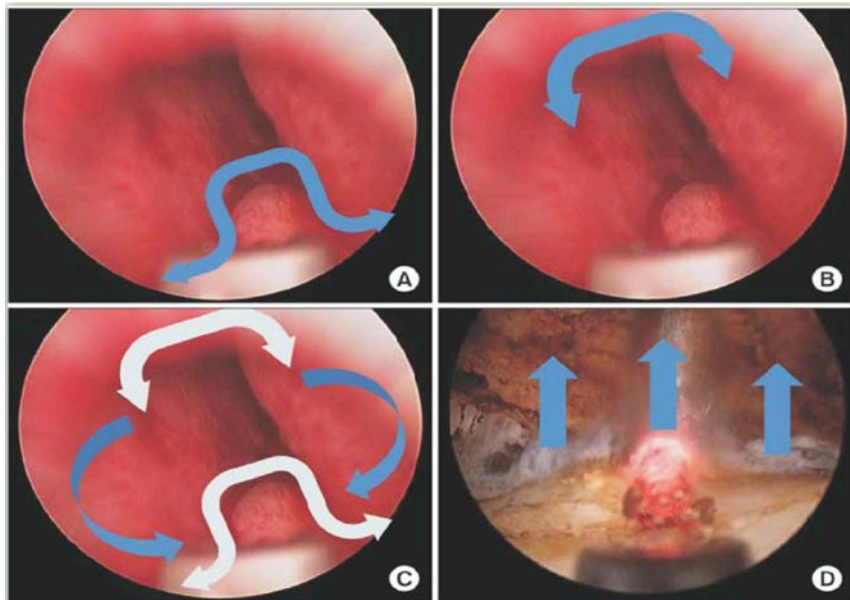


Рисунок 25 - Техника энуклеации аденомы предстательной железы единым блоком, предложенная Yeon Joо Kim [236]

А - Рассечение слизистой спереди от семенной бугорка с 5-ти до 7-ми часов у.ц.  
 В - рассечение слизистой с 11-ти до 1-го часа у.ц. над семенным бугорком. С -  
 Соединение верхнего и нижнего разреза по окружности верхушки аденомы. D -  
 Освобождение аденомы в ретроградном направлении

Через год была описана еще одна техника энуклеации единым блоком Scoffone et al [237]. Первым шагом, как и в случае стандартной трех-долевой техники, 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. 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 3-х часов условного циферблата. После достижения этой границы, движение продолжается до уровня 12 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 (Рисунок 26).

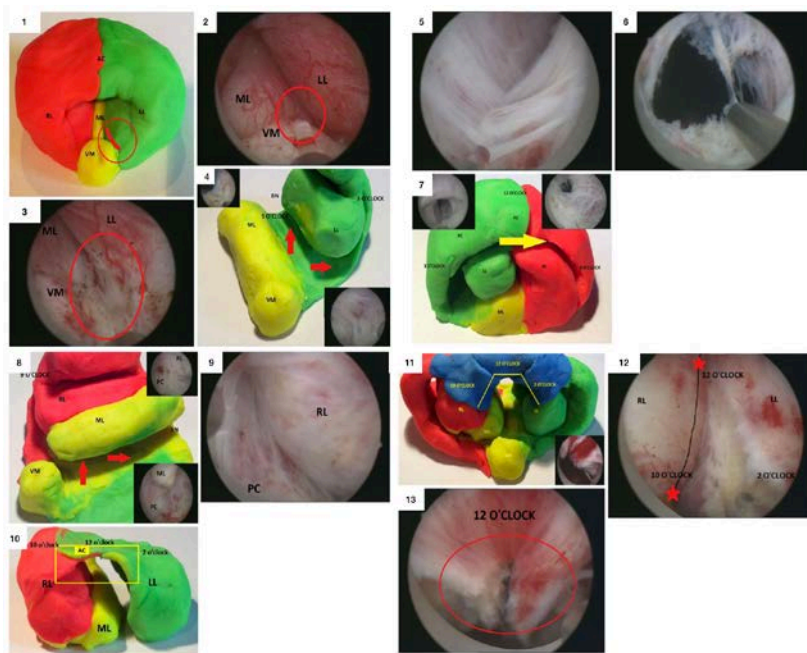


Рисунок 26 - Техника энуклеации аденомы предстательной железы единым блоком, предложенная Cesare Marco Scoffone [237]

1–4 - Идентификация правильной плоскости между аденомой и капсулой на вершине левой доли латерально от семенного бугорка, с расширением разреза ретроградно по направлению к мочевому пузырю на 5 часах у.ц. 5-7 - Полная энуклеация левой доли с прохождением через переднюю спайку вправо. 8–10 - Возвращение к исходному апикальному разрезу, завершение энуклеации единым блоком за счет освобождения средней и правой долей. 11–12 - Освобождение волокон сфинктера

Таким образом, при завершении операции получается единый блок тканей. Операция заканчивается отделением оставшихся участков ткани в области от 10 до 2-ух часов условного циферблата

Saredi et al. описали другой метод, в котором энуклеации единым блоком начинается с единственного разреза слизистой от шейки мочевого пузыря до семенного бугорка в направлении 5 часов (Рисунок 27) [238].

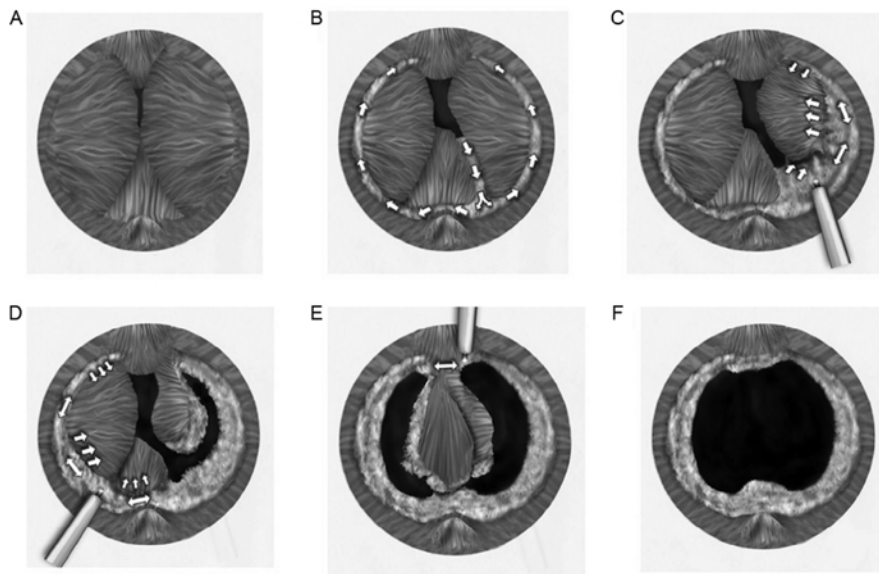


Рисунок 27 -Техника энуклеации аденомы предстательной железы единым блоком, предложенная Giovanni Saredi [238] А - Эндоскопический вид гипертрофированной простаты. В - Идентификация плоскости капсулы. С - Энуклеация левой доли. D - Энуклеация средней и правой долей. Е - Завершение энуклеации на 12-ти часах у.ц. F - Эндоскопический вид ложа аденомы после энуклеации

При нахождении плоскости хирургической капсулы энуклеируется левая доля против часовой стрелки от 5 до 11 часов, затем правая доля совместно со средней выделяется по часовой стрелке от верхушки к основанию предстательной железы на 11 часах. Заканчивается энуклеация с переднего апикального разреза с 10 до 2 часов оставшейся веерообразной слизистой. Представленное авторами сравнительное исследование новой техники с классической 3-х долевой показало значительное снижение продолжительности операции и количества затраченной лазерной энергии на один грамм аденомы при схожих показателях эффективности.

Dellabella и Castellani также предложили свою 2-х долевую технику: выделение средней доли и затем энуклеация боковых долей единым блоком [239]. Они же сравнили 2 техники энуклеации единым блоком на 164 пациентах – предложенную ими 2-х долевую и ранее описанную энуклеацию аденомы целиком. Результаты показали, что обе методики имеют схожие осложнения и результаты. Не было выявлено ни одного случая экстраперитонеального скопления жидкости, повреждения мочевого пузыря во время морцелляции, перфорации капсулы, образования ложного хода в шейке мочевого пузыря и повреждений устьев мочеточников. Это было связано, как с опытом хирургов, так и хорошей видимостью во время операции за счет оптимального контроля хирургической капсулы во время лазерной энуклеации единым блоком [240].

В 2019 году Saitta et al. впервые описали новую модификацию методики – раннее «освобождение» сфинктера (Рисунок 28) [241].

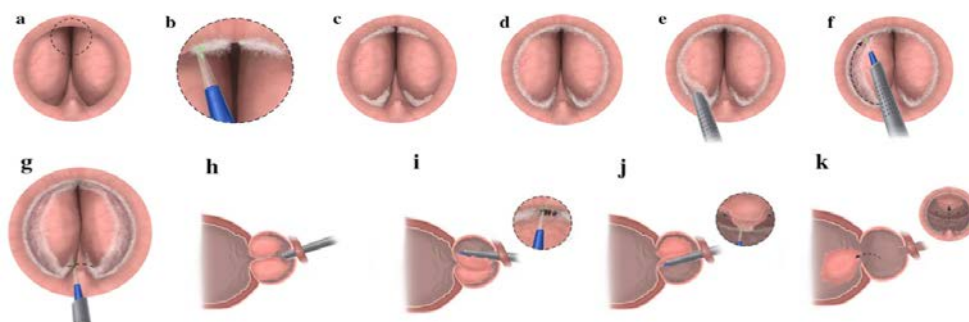


Рисунок 28 -Техника энуклеации аденомы предстательной железы, предложенная Giuseppe Saitta [241]

а - Эндоскопический вид. б - Разрез с 11-ти до 1-го часа у.ц. в области верхушки аденомы. с - Рассечение слизистой параллельно семенному бугорку до края сфинктера и соединение разреза с ранее выполненным передним разрезом. Повторение на контралатеральной стороне. д - Полное отделение верхушки аденомы от сфинктера. е - Расположение кончика эндоскопа справа от семенного бугорка и вход в плоскость между аденомой и хирургической капсулой под визуальным контролем. ф - Тщательное рассечение тканей в области верхушки с чередованием лазерной резки и мягкой механической диссекции, путем углубления парасфинктерного гребня от 6 до 12 часов до полного освобождения верхушки справа. Повторение на контралатеральной стороне г - Разрез кпереди от семенного бугорка для освобождения верхушки аденомы от сфинктера по всей окружности. h - Энуклеация по окружности в ретроградном направлении к шейке мочевого пузыря. i - Вход в мочевой пузырь осуществляется спереди, между аденомой и хирургической капсулой. j - Рассечение слизистой в области шейки по окружности. к - Выталкивание энуклеированной ткани в полость мочевого пузыря

По результатам выше указанных исследований техника энуклеации единым блоком показывает свою эффективность и безопасность независимо от выбранной техники.

### Работа в апикальной зоне

Одним из ключевых моментов эндоскопической энуклеации является работа в апикальной зоне, а именно максимально бережное обращение со сфинктером в целях минимизации риска его повреждения. Сложность этого этапа заключается в поиске баланса между минимальным натяжением волокон сфинктера и хорошей визуализацией границы между ними и аденомой.

Частота развития стрессового недержания мочи (СНМ) после энуклеации аденомы предстательной железы с помощью лазерных и электрических инструментов, по данным различных исследований, варьирует от 5% до 30% (Таблица 28).

Таблица 28 - Частота развития СНМ в исследованиях разных авторов

Akhil K. Das et al. 2020	10,4 %
Lutfi Tunc et al. 2020	5 %
Lutfi Tunc et al. 2020	14,5 %
Kim Huynh Thai et al. 2020	15,9 %
Giuseppe Saitta et al. 2019	5,8 %
Cho K.J. et al. 2018	21,88 %
Shingo Minagava et al. 2017	12,7 %
Shuichiro Kobayashi et al. 2016	24,4 %
Fumiysu Endo et al. 2010	25,2 %
Thorsten Bach et al. 2011	11,1 %
Amy E Krambeck 2010	30,0 %

В нашем клиническом исследовании частота развития СНМ после гольмиевой лазерной энуклеации простаты составила 12,6% [218]. В связи с достаточно высокой частотой возникновения СНМ активно исследуется рядом авторов. В процессе поиска предикторов развития СНМ в 2009 году Shiraishi et al. пришли к выводу, что объём предстательной железы и продолжительность операции прямо пропорциональны частоте развития СНМ. Через 2 года Elmansy et al. определили значение объёма аденомы простаты ( $>81\text{см}^3$ ), при котором возрастает риск развития СНМ. Kobayashi et al. предложили свои факторы риска – время энуклеации  $> 100$  минут и кровопотерю более 2,5 г/дл. В 2020 году Das et al. выделили четыре предиктора, а именно объём простаты по данным ТРУЗИ, время работы лазера, т.н. «laser on-time», предоперационные значения IPSS и QoL.

Наименьшая частота развития СНМ отмечается у авторов, которые используют технику раннего освобождения сфинктера в области верхушки предстательной железы, и на сегодняшний день техника энуклеации должна рассматриваться как один из важных предикторов СНМ. Касательно работы в апикальной области все техники энуклеации можно разделить на две группы – техники с ранним и поздним освобождением сфинктера, в последнюю входят стандартная трех/двухдолевая техника в немецком стиле, энуклеация единым блоком, предложенная C.Scoffone, и «encircling» техника J.Lingeman. В группу раннего освобождения относят энуклеацию единым блоком с ранним отсечением F.G. Sancha, ретроградную двухдолевую технику T. Herrmann, «omega-sign» техника L.Tunc и технику E. Болгова.

Техника энуклеации единым блоком с ранним освобождением F.G. Sancha начинается с рассечения слизистой с 11 до 1 часов условного циферблата у проксимального конца наружного сфинктера. Далее этот разрез последовательно углубляется в ретроградном направлении и, таким образом, происходит точное разделение верхушки предстательной железы от проксимального края наружного сфинктера. Далее разрез производят параллельно семенному бугорку вниз к краю сфинктера и затем соединяют его с ранее произведенным передним разрезом. То же самое повторяют на контралатеральной стороне. Следующим шагом

производят рассечение тканей кпереди от семенного бугорка с 5 до 7 часов и затем соединяют верхний разрез с нижним по обеим сторонам. В результате чего четко очерчивается верхушка аденомы от волокон сфинктера. Благодаря такой маркировке кончик инструмента будет естественным образом «падать» в сформированную борозду, что предотвращает случайное повреждение сфинктера. Конец лазероскопа позиционируется в латеральном направлении справа от семенного бугорка и осуществляется аккуратный вход в слой между аденомой и хирургической капсулой под визуальным контролем. Диссекция при помощи лазерной энергии в сочетании с механическим расслоением в околософинктерной области с 6 до 12 часов позволяет аккуратно освободить правую долю аденомы от сфинктера. То же самое повторяется с контралатеральной стороны пока не будет полностью освобождена верхушка аденомы на 12 часах. Далее пересекается уретральный гребень над семенным бугорком, в результате чего верхушка аденомы отделяется от сфинктера по всей окружности. После освобождения сфинктера энуклеация продолжается по окружности с соблюдением хирургического плана в ретроградном направлении. Аденома высвобождается и после морцеллируется в полости мочевого пузыря.

Ретроградная двухдолевая техника T. Herrmann начинается с рассечения слизистой впереди от семенного бугорка с 5-ти до 7-ми часов условного циферблата. Далее разрез продолжается и углубляется в плоскости между хирургической капсулой и аденомой по направлению 3-х часов, таким образом четко очерчивается её левая доля. Происходит последовательное углубление реза в направлении шейки мочевого пузыря с 3-х до 5-ти часов, а затем происходит расширение реза до 12-ти часов с пересечением верхушки левой доли в месте натяжения волокон сфинктера. Затем происходит рассечение слизистой на 6-ти часах в области шейки мочевого пузыря в ретроградном направлении. Происходит последовательное углубление реза и полностью энуклеируется левая доля. В точно таком же порядке происходит энуклеация правой доли.

Техника вида знака омега L.Tunc была разработана с целью полного сохранения сфинктера за счет точного повторения его анатомических контуров.

Первые 2-3 см разрезы слизистой начинаются проксимально в области шейки мочевого пузыря на 5-ти и 7-ми часах при положении кончика резектоскопа по направлению к правому и левому устьям мочеточников, соответственно. Эти разрезы углубляются до достижения волокон простатической капсулы. Дополнительные 2–3 см разрезы производятся билатерально от проксимального края семенного бугорка к складкам слизистой боковых долей аденомы на уровне верхушки простаты. Дистально латеральные доли незначительно энуклеируются для нахождения правильного слоя в проксимальном и латеральном направлениях. Проксимальные концы этих разрезов слизистой на уровне семенного бугорка соединяются с дистальными концами произведенных на 5 и 7 часах разрезов от шейки мочевого пузыря. Таким образом, формируются две борозды, очерчивающие медиальную долю аденомы. На уровне семенного бугорка маркируется дистальная граница разреза на 12 часах, и затем расширяется латерально вправо и влево на 1 см с сохранением округлой формы сечения данной плоскости. Далее эти разрезы углубляются до появления волокон капсулы между 2 и 10 часами. Отмеченный разрез на 12 часах продлевается к шейке мочевого пузыря. Разрезы на 5 и 7 часах соединяются у латерального конца 12-часового разреза и на 2 и 10 часах на обеих боковых долях. Борозды на 5 и 7 часах объединяются с проксимальной инцизией у семенного бугорка. Энуклеация начинается со средней доли, авторы производят тупое разделение ткани кончиком резектоскопа, перемещая его в горизонтальном направлении слева направо и отталкивая аденому к шейке мочевого пузыря. При полной энуклеации средней доли она помещается в полость мочевого пузыря. Далее производится энуклеация боковых долей. Раннее сделанные разрезы с 2 до 10 часов расширяются в ретроградной манере. При помощи резектоскопа доли механически оттягиваются вниз до полного отделения от слизистой на 2 и 10 часах. В результате чего получается лоскут в форме знака омега в передней части хирургического ложа. Заканчивается энуклеация на уровне шейки мочевого пузыря (Рисунок 29).



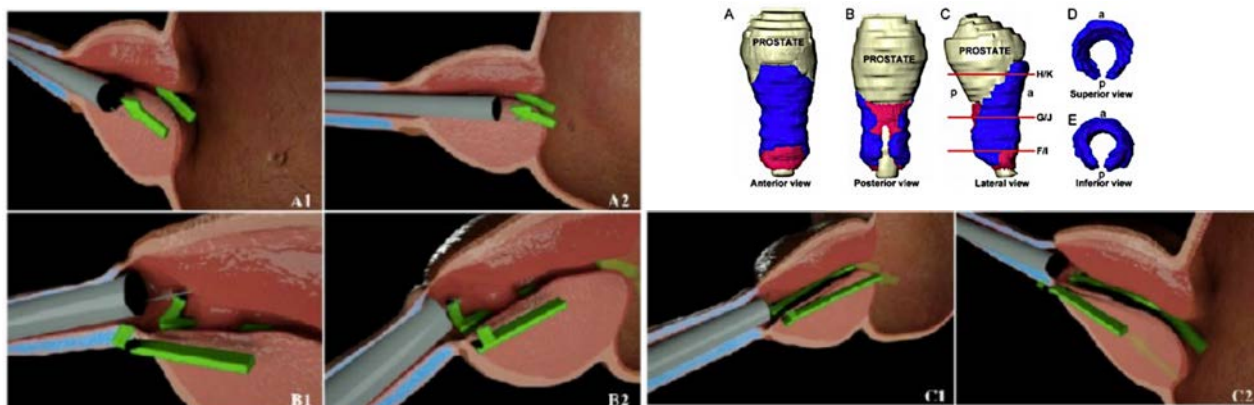


Рисунок 29 - Техника вида знака омега L. Tunc

Е.Болгов и др. в целях минимизации риска повреждения наружного сфинктера на базе СКККДЦ разработали модифицированную технику гольмиевой энуклеации, где с помощью лазерного резектоскопа выполняются два разреза ткани простаты на 2 и 10 часах у.ц. от апикальной части ПЖ до шейки МП для сохранения передней части уретры и волокон сфинктера в передней дистальной области [190]. Разрез производится по следующим анатомическим ориентирам: шейка мочевого пузыря, середина уретры, левая и правая дистальные части простаты. Техника описана в патенте №2757678 (Рисунок 30).



Рисунок 30 - Патент на изобретение №2757678

В рамках изучения места тулиевого волоконного лазера в лечении гиперплазии предстательной железы мы поставили следующие задачи:

1. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности различных техник (трехдолевая, двухдолевая, единым блоком) лазерной энуклеации гиперплазии простаты с помощью ТВЛ.
2. Оценить значение техники раннего освобождения сфинктера мочеиспускательного канала в ходе лазерной энуклеации гиперплазии простаты с помощью ТВЛ в профилактике развития стрессового недержания мочи в послеоперационном периоде.
3. Провести экспериментальную оценку выраженности механической диссекции тканей в ходе лазерной энуклеации различных поколений ТВЛ.
4. Изучить в эксперименте и провести клиническую валидацию возможности использования новых высокоэнергетических режимов для лазерной энуклеации гиперплазии простаты с помощью ТВЛ.

### **3.2. Сравнительное исследование 3-х, 2-х и en bloc техник энуклеации аденомы предстательной железы**

#### **Материалы и методы**

В исследование включались пациенты, которым была проведена энуклеация аденомы предстательной железы одним хирургом при помощи 3-х, 2-х долевой техники или единым блоком по поводу СНМП в период с 2018–2021гг. в стенах Клиники Урологии им Р.М. Фронштейна Сеченовского Университета.

Данные были проспективно собраны до и после оперативного вмешательства во время госпитализации и по данным опросников. В периоперационном периоде фиксировались продолжительность операции, энуклеации, морцелляции, масса удаленной ткани. Скорость морцелляции и энуклеации оценивались как масса удаленной ткани на время морцелляции и энуклеации, соответственно. Функциональные результаты оценивались с помощью урофлоуметрии – Qmax,

ультразвукового исследования – ООМ, а также по данным опросников – IPSS, QoL, которые заполнялись пациентами до оперативного вмешательства и через 3 месяца с даты выписки.

### Оборудование

Все операции были выполнены при помощи лазерной установки – Fiberlase U1 и U3 (ИРЭ-Полюс, Фрязино, Россия) при следующих режимах работы – 1,5 Дж, 40 Гц, 60 Вт. Доставка излучения производилась при помощи кварцевого волокна диаметром 600 мкн. Операции производились с помощью лазерного резектоскопа 26-F (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) с 12° оптикой. Внутренний футляр резектоскопа имел атравматичный тупой конец для механической энуклеации во время операции. Раствор для ирригации был помещен на высоте 60 см от уровня операционного поля. Удаление энуклеированной ткани из полости мочевого пузыря производилось путем морцелляции при помощи механического морцеллятора (Piranha: Richard Wolf, Knittlingen, Germany).

### Техники операций

Все оперативные вмешательства выполнялись одним хирургом по нижеописанным техникам энуклеации.

**Техника единым блоком.** Первым этапом выполняется рассечение слизистой с 4 до 8 часов по границе верхушки аденомы и кпереди от семенного бугорка с 5 до 7 часов. Далее разрез углубляется вплоть до нахождения границы хирургической капсулы. После этого несмотря на небольшую протяженность освобожденной ткани верхушки аденомы начинает хорошо визуализироваться граница реза для отсечения слизистой, покрывающей наружный сфинктер. При отсутствии такой визуализации можно увеличить первичный разрез до 3 и 9 часов, соответственно. Для освобождения сфинктера рассекается слизистая с 3 до 9 часов, и далее разделение ткани происходит в изначально найденном хирургическом плане в

ретроградном направлении, а на 6 часах антероградно от шейки мочевого пузыря к семенному бугорку.

**2-х долевая техника.** Энуклеация начинается в области верхушки с 5 до 3 часов слева от семенного бугорка. Рез незначительно углубляется до появления видимого натяжения покрывающей волокна сфинктера слизистой, сверху, после чего происходит освобождение сфинктера слева. Далее левая доля вылуцивается в ретроградном направлении, слизистая рассекается на 6 часах антероградно, энуклеированная доля выталкивается в полость мочевого пузыря. Энуклеация правой доли происходит аналогично левой и начинается с продолжения разреза от 5 к 9 часам кпереди от семенного бугорка. Далее разрез постепенно углубляется с 7 до 9 часов до появления небольшого натяжения слизистой над волокнами сфинктера, который затем освобождается.

**3-х долевая техника.** Техника 3-х долевой энуклеации начинается с рассечения слизистой на 5 и 7 часах у.ц. вдоль правой и левой границы средней доли антероградно и с 5 до 7 кпереди от семенного бугорка. Далее выполняется энуклеация правой и левой долей аналогично 2 долевой технике.

### Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версия 26.0.0.0 (IBM, 2019). Для характеристики групп использовались средние величины индивидуальных переменных (среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, 1-й и 3-й квартили). Распределение данных было проверено на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова,  $\omega^2$  Крамера-Мизеса-Смирнова, Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий в исследуемых группах была проведена с применением Хи-квадрата Пирсона для относительных величин и ANOVA для средних величин. Апостерионный анализ был выполнен при помощи критерия достоверно значимой разности Тьюки. Различия со значением  $p < 0,05$  принимались за статистически значимые.

## Результаты

В описанной работе были проанализированы данные 181 пациента, которым была выполнена лазерная энуклеация аденомы ПЖ при помощи ТВЛ. Были использованы три хирургические техники – en bloc, или энуклеация единым блоком, 2-х долевая и 3-х долевая техники. В зависимости от выбранной техники энуклеации все наблюдения были разделены на 3 группы: первую (n=61), вторую (n=64) и третью (n=56), соответственно. Значения оцениваемых предоперационных параметров пациентов трёх групп отражены в таблице 29.

Таблица 29 – Различия в предоперационных характеристиках групп

		Все	en bloc	2-х долевая	3-х долевая	Значимость (p)
Возраст	Среднее	66,85	66,23	66,70	67,70	0,469
	Медиана	67	66	66,5	68	
	ИИ (Q1-Q3)	62 – 72	62,00 – 71,00	62,75 – 72,00	64,00 – 73,25	
Объём ПЖ	Среднее	80,75	79,54	81,38	81,34	0,944
	Медиана	77	80	71	79	
	ИИ (Q1-Q3)	55,50 – 77,00	55,00 – 100,00	55,00 – 95,00	57,00 – 94,25	
ПСА	Среднее	4,45	4,5467	4,1638	4,6834	0,735
	Медиана	3,64	3,65	3,22	3,65	
	ИИ (Q1-Q3)	2,12 – 3,64	2,13 – 5,90	1,96 – 5,70	2,52 – 5,47	
ООМ	Среднее	68,07	67,15	66,69	70,66	0,940
	Медиана	55,00	50	57,5	65	
	ИИ (Q1-Q3)	0,00 – 105,00	0,00 – 128,00	16,25 – 100,00	15,00 – 101,25	

Средний возраст всей когорты пациентов составил 66,85 лет, интерквартильный интервал (ИИ) — от 62 до 72 лет. Средний объём ПЖ по

данным УЗ-исследования варьировался между группами от 79,54 см<sup>3</sup> в 1-ой группе до 81,38 см<sup>3</sup> во 2-ой. Для всей когорты пациентов средний уровень ПСА составил 4,45, а объём остаточной мочи - 68,07 мл. Статистически значимые различия в предоперационных характеристиках между тремя группами установлены не были.

При сравнении интраоперационных данных нами был отмечен тренд на снижение продолжительности операции в первой группе, где среднее время оперативного вмешательства составило 62,11 мин в отличие от второй и третьей групп с 68,63 и 70,11 мин, соответственно. Однако, данное различие не достигло статистической значимости ( $p=0,071$ ). По параметру массы удаленной ткани группы показали сопоставимые результаты: среднее значение в 65,93г для первой группы, 67,25г во второй и 68,21г в третьей группе ( $p=0,933$ ) (таблица 30).

Таблица 30 – Интраоперационные параметры групп

		en bloc	2-х долевая	3-х долевая	Значимость (p)
Продолжительность операции	Среднее	62,11	68,63	70,11	0,071
	Медиана	62	65	67	
	Доверительный интервал (95%)	56,93 – 67,30	63,57 – 73,68	64,86 – 75,36	
Масса удаленной ткани	Среднее	65,93	67,25	68,21	0,933
	Медиана	68,00	58,00	64,00	
	Доверительный интервал (95%)	58,09 – 73,78	58,26 – 76,24	59,40 – 77,03	
Продолжительность энуклеации	Среднее	36,11	38,67	42,16	0,015
	Медиана	35,00	37,00	39,00	
	Доверительный интервал (95%)	33,25 – 38,98	36,01 – 41,34	39,06 – 45,26	

Продолжение Таблицы 30

		en bloc	2-х долевая	3-х долевая	Значимость (p)
Скорость энуклеации	Среднее	1,81	1,65	1,56	0,009
	Медиана	1,82	1,66	1,57	
	ДИ (95%)	1,69 – 1,93	1,54 – 1,76	1,46 – 1,66	
Продолжительность морцелляции	Среднее	18,39	19,28	19,73	0,961
	Медиана	18,00	17,00	18,00	
	ДИ (95%)	15,94 – 20,84	17,21 – 21,35	17,52 – 21,95	
Скорость морцелляции	Среднее	3,84	3,44	3,50	0,763
	Медиана	3,88	3,41	3,35	
	ДИ (95%)	3,59 – 4,09	3,23 – 3,66	3,25 – 3,74	

Статистически значимые различия между группами удалось найти при обработке данных о продолжительности и скорости энуклеации и морцелляции. Наименьшее время и наибольшую скорость энуклеации показала группа en bloc энуклеации: 36,11 мин и 1,81 г/мин. Наибольшая продолжительность и наименьшая скорость энуклеации были отмечены в группе 3-х долевой техники: 42,16 мин и 1,56 г/мин. Усреднённые значения оказались в группе 2-х долевой энуклеации: 38,67 мин и 1,65 г/мин. Апостерионный анализ показал, что статистически значимое различие в продолжительности и скорости энуклеации наблюдается только между первой и третьей группами ( $p=0,01$ ) — вторая группа заняла промежуточное положение. Различия в продолжительности и скорости морцелляции обнаружены не были ( $p=0,961$  и  $p=0,763$ ) (Таблица 31).

Таблица 31 – Результаты апостериорного анализа

Параметр	А	В	Средняя разница (А-В)	Стандарт ная ошибка	Значимость (р)	95% Доверительный интервал	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Продолжительность операции	1	2	-6,51	3,59	0,17	-14,99	1,97
		3	-7,99	3,71	0,08	-16,76	0,78
	2	1	6,51	3,59	0,17	-1,97	14,99
		3	-1,48	3,67	0,91	-10,15	7,19
	3	1	7,99	3,71	0,08	-0,78	16,76
		2	1,48	3,67	0,91	-7,19	10,15
Продолжительность энуклеации	1	2	-2,56	1,99	0,41	-7,26	2,15
		3	-6,05	2,06	0,01	-10,91	-1,18
	2	1	2,56	1,99	0,41	-2,15	7,26
		3	-3,49	2,04	0,20	-8,30	1,32
	3	1	6,05	2,06	0,01	1,18	10,91
		2	3,49	2,04	0,20	-1,32	8,30
Масса удаленной ткани	1	2	-1,32	5,96	0,97	-15,40	12,77
		3	-2,28	6,16	0,93	-16,85	12,29
	2	1	1,32	5,96	0,97	-12,77	15,40
		3	-0,96	6,09	0,99	-15,37	13,44
	3	1	2,28	6,16	0,93	-12,29	16,85
		2	0,96	6,09	0,99	-13,44	15,37
Скорость энуклеации	1	2	0,16	0,08	0,10	-0,02	0,34
		3	0,24	0,08	0,01	0,05	0,43
	2	1	-0,16	0,08	0,10	-0,34	0,02
		3	0,08	0,08	0,54	-0,10	0,27
	3	1	-0,24	0,08	0,01	-0,43	-0,05
		2	-0,08	0,08	0,54	-0,27	0,10



Продолжение Таблицы 31

Параметр	А	В	Средняя разница (А-В)	Стандартная ошибка	Значимость (р)	95% Доверительный интервал	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Продолжительность морцелляции	1	2	0,18	1,57	0,99	-3,53	3,89
		3	-0,27	1,62	0,98	-4,11	3,56
	2	1	-0,18	1,57	0,99	-3,89	3,53
		3	-0,45	1,60	0,96	-4,24	3,34
	3	1	0,27	1,62	0,98	-3,56	4,11
		2	0,45	1,60	0,96	-3,34	4,24
Скорость морцелляции	1	2	0,12	0,16	0,74	-0,26	0,50
		3	0,07	0,17	0,92	-0,33	0,46
	2	1	-0,12	0,16	0,74	-0,50	0,26
		3	-0,05	0,16	0,95	-0,44	0,33
	3	1	-0,07	0,17	0,92	-0,46	0,33
		2	0,05	0,16	0,95	-0,33	0,44

### Функциональные результаты

В отношении изменения функциональных параметров все три техники показали сравнимую эффективность. Предоперационные показатели OOM, Qmax, IPSS и QoL были сопоставимы между группами ( $p > 0,05$ ). Не было выявлено статистически значимых различий в изменении данных параметров по прошествии 3-х месяцев после оперативного вмешательства. Во всех трёх группах отмечено значительное снижение выраженности СНМП (Таблица 32).

Таблица 32 – Результаты показателей эффективности техник энуклеации аденомы предстательной железы

Параметр		en bloc	2-х долевая	3-х долевая	Значимость (p)
OOM	Среднее	67,15	66,69	70,66	0,940
	Медиана	50	57,5	65	
	Доверительный интервал (95%)	49,2–85,10	51,23–82,14	52,33–88,99	
OOM после операции	Среднее	12,16	12,5	12,02	0,984
	Медиана	5	5	9	
	Доверительный интервал (95%)	8,29–16,04	8,62–16,38	8,18–15,87	
Изменение OOM	Среднее	54,98	54,18	58,64	0,892
	Медиана	45	49,5	56	
	Доверительный интервал (95%)	40,56–69,41	42,02–66,36	43,75–73,53	
Qmax	Среднее	8,49	8,59	8,39	0,890
	Медиана	8,20	8,10	7,85	
	Доверительный интервал (95%)	7,94–9,05	7,97–9,22	7,74–9,03	
Qmax после операции	Среднее	25,14	25,05	25,51	0,909
	Медиана	25,7	25,25	24,25	
	Доверительный интервал (95%)	23,70–26,57	23,65–26,46	23,66–27,37	
Изменение Qmax	Среднее	16,64	16,46	17,13	0,814
	Медиана	17,3	16,6	17,1	
	Доверительный интервал (95%)	15,27–18,01	15,03–17,89	15,40–18,86	
IPSS	Среднее	21,21	21,02	21,82	0,503
	Медиана	21	21	21	
	Доверительный интервал (95%)	20,33–22,09	19,93–22,10	20,81–22,83	

Продолжение Таблицы 32

Параметр		en bloc	2-х долевая	3-х долевая	Значимость (p)
I PSS после операции	Среднее	5,02	4,89	5,41	0,701
	Медиана	4	4	5	
	Доверительный интервал (95%)	4,07–5,97	4,04 – 5,74	4,53 – 6,29	
Изменение IPSS	Среднее	16,20	16,13	16,41	0,950
	Медиана	17	17	17	
	Доверительный интервал (95%)	15,05–17,34	14,71–17,54	15,14–17,68	
QoL	Среднее	4,52	4,55	4,75	0,426
	Медиана	5	5	5	
	Доверительный интервал (95%)	4,25–4,80	4,27 – 4,83	4,53 – 4,97	
QoL после операции	Среднее	1,23	1,33	1,21	0,765
	Медиана	1	1	1	
	Доверительный интервал (95%)	1,00 – 1,46	1,10 – 1,56	0,95 – 1,48	
Изменение QoL	Среднее	3,30	3,22	3,54	0,367
	Медиана	3	3	4	
	Доверительный интервал (95%)	2,98 – 3,61	2,88 – 3,56	3,22 – 3,85	

В рамках оценки профиля безопасности техник энуклеации были проанализированы следующие осложнения: необходимость в повторной морцелляции, транзиторное стрессовое недержание мочи (продолжительностью менее 3-х месяцев), сохранение СНМ более 3-х месяцев, необходимость в продленной катетеризации (более 3-х суток), эпизоды острой задержки мочи, тампонада мочевого пузыря, стриктура уретры, а также инфекционно-воспалительные осложнения (ИВО), определяемые как повышение температуры

тела и/или эпизод острого простатита, и/или острого цистита, и/или острого пиелонефрита. В отношении распространенности данных осложнений статистически значимые различия не были выявлены. Необходимо отметить, что долгосрочное СНМ и необходимость в повторной морцелляции не были зарегистрированы ни в одной группе. Среди ИВО были зафиксированы только эпизоды повышения температуры тела ( $>37$  С), острые инфекционные заболевания мочевыводящих путей диагностированы не были (Таблица 33).

Таблица 33 – Частота ранних и поздних послеоперационных осложнений

Параметр	en bloc n=61	2-х долевая n=64	3-х долевая n=56	Значимость (p)
Повторная морцелляция	0	0	0	-
Транзиторное стрессовое недержание мочи (<3 месяцев)	6,6 %	9,4 %	8,9 %	0,831
Стрессовое недержание мочи (>3 месяцев)	1,6 %	0	1,8 %	0,574
Долгосрочное СНМ (>6 месяцев)	0	0	0	-
Продленная катетеризация (>3 суток)	1,6 %	4,7 %	3,6 %	0,631
Тампонада МП	0	1,6%	0	0,399
Инфекционно-воспалительные осложнения	3,3 %	4,7 %	3,6 %	0,911
Острая задержка мочи	1,6 %	0	1,8 %	0,574
Стриктура уретры	3,3 %	3,1 %	1,8 %	0,865

## Обсуждение

В настоящем исследовании мы попытались определить различия показателей эффективности и безопасности трёх техник энуклеации аденомы предстательной железы: en bloc, 2-х долевой и 3-х долевой техник. Исторически первой предложенной техникой оказалась 3-х долевая лазерная энуклеация Gilling et al. с применением гольмиевого лазера в 1998 году. Данная 3-х долевая техника была позднее более подробно описана Kuo et al в 2003 году и Kim et al. в 2013 г., и по сей день она остается одной из наиболее широко распространённых. Независимо от используемой энергии, инструментов суть эндоскопической энуклеации остаётся всё той же: вхождение в слой хирургической капсулы и вылуцивание аденоматозной ткани, подобно открытой аденомэктомии. Нахождение правильного слоя является наиболее сложным и ответственным этапом, а потому скорое появление en bloc энуклеации оказалось логичным развитием техники. Энуклеация единым блоком, предложенная Scoffone et al. с целью облегчения процесса обучения и уменьшения времени операции, подразумевает единовременное вхождение в нужный слой и следование ему в течение всей операции.

В связи с более ранним появлением гольмиевого лазера в урологической практике сравнительное исследование различных техник энуклеации зачастую затрагивает только гольмиевую энуклеацию или в комбинации с тулиевой волоконной [242–244].

В данной работе всем пациентам была выполнена ТВЛ энуклеация по поводу СНМП с применением одной из трёх основных техник: en bloc, 2-х долевая или 3-х долевая. Статистически значимых различий касательно функциональных результатов, а именно разрешения вызванной ГПЖ инфравезикальной обструкции, между группами выявлено не было. Все 3 группы независимо от использованной техники энуклеации показали значительное снижение выраженности СНМП (уменьшение баллов IPSS, QoL, возрастание Qmax и снижение OOM). По частоте развития послеоперационных осложнений

показатели оказались сопоставимы во всех трёх группах. Единственное статистически значимое различие было обнаружено в отношении длительности и скорости энуклеации, при этом без значимого различия в общей продолжительности оперативного вмешательства. Наименьшую продолжительность энуклеации и, соответственно, наибольшую скорость показала группа en bloc (36 мин и 1,81 г/мин), что можно объяснить отсутствием необходимости в повторном поиске хирургического слоя в отличие от других методик. Несмотря на отсутствие статистической значимости ( $p=0,071$ ) стоит отметить характерное снижение времени операции в зависимости от техники – наибольшую среднюю продолжительность показала группа 3-х долевой энуклеации (70 мин), наименьшую – группа en bloc (62 мин). Для получения более стойкой ассоциации, вероятно, необходимо большие размеры выборок.

В некоторых работах помимо увеличения скорости энуклеации в группе en bloc авторы говорят и об ускорении морцелляции, что часто связывают с морцелляцией аденомы единым фрагментом. В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимую разницу в продолжительности и скорости морцелляции между 3 группами. На наш взгляд наибольший вклад в эффективность морцелляции вносят структура аденомы, степень коагуляции ткани вследствие лазерного излучения, наличие конкрементов, нежели изначальное количество фрагментов в контексте 2-х долевой, 3-х долевой или энуклеации единым блоком. При морцелляции небольших фрагментов возможен единовременный его захват и полная эвакуация — если говорить о препаратах большего размера, то зачастую требуется повторный поиск фрагмента в связи с потерей его «сцепления» с инструментом из-за более плотных узлов или наличия конкрементов.

Таким образом, ТВЛ энуклеация является эффективным методом оперативного лечения инфравезикальной обструкции, вызванной ГПЖ независимо от выбранной техники. 3-х, 2-х долевые и энуклеация единым блоком не показали значимых различий в функциональных результатах и частоте осложнений. Однако необходимость нахождения хирургической капсулы и дальнейшая

возможность следования изначально заданному слою в течение всей операции сокращают время энуклеации и уменьшают риск потери правильного хирургического плана.

### **3.3. Роль раннего освобождения сфинктера в развитии СНМ**

В рамках данной работы мы попытались определить предикторы развития СНМ после лазерной энуклеации аденомы предстательной железы и оценить роль раннего освобождения сфинктера в частоте возникновения транзиторного СНМ.

#### **Материалы и методы**

В проспективное исследование вошли 147 пациентов Клиники Урологии им Р.М. Фронштейна, которым была выполнена лазерная энуклеация аденомы предстательной железы при помощи тулиевого волоконного лазера (ИРЭ-Полюс, Фрязино, Россия) в период с января 2018 по декабрь 2019 года. Все операции были выполнены одним опытным хирургом.

Критериями включения были:

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании;
- наличие симптомов нижних мочевых путей, вызванных гиперплазией предстательной железы (IPSS $\geq$ 10 и/или Qmax <15);
- отсутствие клинических или гистологических признаков рака предстательной железы.

Критерии исключения пациентов из исследования:

- гистологически подтверждённый диагноз рака предстательной железы;
- нейрогенное нарушение функции мочевого пузыря;

Пациенты распределялись на 2 группы – группу позднего освобождения (ПО) и группу раннего освобождения (РО). В первую группу вошли 73 наблюдений, где рассечение ткани в области верхушки аденомы и сфинктера производилось

последним этапом энуклеации. Во вторую группу было включено 74 наблюдения, в которых была выполнена энуклеация с ранним освобождением сфинктера по описанной ранее технике.

Для оценки сбалансированности групп производился учёт следующих предоперационных параметров – возраста пациентов, объёма железы по данным трансректального ультразвукового исследования, уровень ПСА, балл по международной шкале симптомов простаты (IPSS), объём остаточной мочи (ООМ), максимальная скорость потока ( $Q_{max}$ ), индекс по шкале качества жизни (QoL), результаты уродинамических исследований. Сравнительный анализ эффективности и безопасности методик производился на основании интраоперационных данных – длительность оперативного вмешательства, продолжительность энуклеации и морцелляции, масса удаленной ткани, а также продолжительности катетеризации и госпитализации. Производилась регистрация всех ранних послеоперационных осложнений (кровотечение, необходимость в переливании крови, инфекционные осложнения – развитие острого простатита). Согласно определению Международного Общества по проблемам недержания мочи, стрессовое недержание мочи определялось как отмеченное пациентом упускание, подтекание мочи при напряжении брюшной стенки (при смехе, чихании, кашле и любых видах физической активности) в отсутствии позывов к мочеиспусканию. Опрос пациентов о наличии СНМ производился в первый день после прекращения катетеризации, а также при каждом последующем визите, которые назначались через 3 и 6 месяцев после операции. При повторных наблюдениях была проведена повторная оценка уровня ПСА, IPSS, QoL, отмечено наличие или отсутствие СНМ и осложнений. Наличие или отсутствие СНМ определялось по международному индексу оценки удержания мочи при помощи анкеты ICIQ-SF, рекомендованной Международным обществом по недержанию мочи.



## Оборудование

Все операции были выполнены при помощи лазерной установки – Fiberlase U1 и U3 (ИРЭ-Полус, Фрязино, Россия) при следующих режимах работы – 1,5 Дж, 40 Гц, 60 Вт. Доставка излучения производилась при помощи кварцевого волокна диаметром 600 мкм. Операции производились с помощью лазерного резектоскопа 26-F (Karl Storz, Tuttlingen, Germany) с 12° оптикой. Внутренний тубус резектоскопа имел атравматичный тупой конец для механической энуклеации во время операции. Раствор для ирригации был помещен на высоте 60 см от уровня операционного поля. Удаление энуклеированной ткани из полости мочевого пузыря производилось путем морцелляции при помощи механического морцеллятора (Piranha: Richard Wolf, Knittlingen, Germany).

### Техника раннего освобождения сфинктера

Все операции выполнялись под спинальной анестезией. В 73 наблюдениях была выполнена энуклеация единым блоком с поздним освобождением сфинктера, в 74 наблюдениях – с ранним освобождением сфинктера по разработанной нами технике. Непрерывная ирригация мочевого пузыря прекращалась на первый день после операции, удаление катетера производилось на второй день согласно стандартному протоколу. Повторные приемы для наблюдения проводились в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека.

В нашей технике энуклеация начинается в области верхушки справа от семенного бугорка на 5ч у.ц. Рассекается слизистая и ткань аденомы до достижения правильного слоя (хирургической капсулы) и начинается энуклеация аденоматозной ткани до 3ч у.ц. При этом появляется видимое натяжение покрывающей волокна сфинктера слизистой, сверху, после чего происходит отсечение этой слизистой/освобождение сфинктера слева. В дальнейшем выполняется аналогичный маневр слева от семенного бугорка (от 7 до 9 ч у.ц.). до появления небольшого натяжения слизистой над волокнами сфинктера, который затем освобождается, при этом происходит соединение первоначального

и данного резов на участке от 3ч до 9ч условного циферблата по передней полуокружности апикальной части. Обычно при такой протяженности разреза и его небольшом углублении небольшое натяжение слизистой и подлежащих волокон сфинктера уже визуализируется и возможно аккуратное их отсечение от аденомы. Это позволяет минимизировать риск повреждения зоны сфинктера в виду отсутствия движений инструмента и лазерного излучения в поперечном ходу его волокон направлении (Рисунок 31).

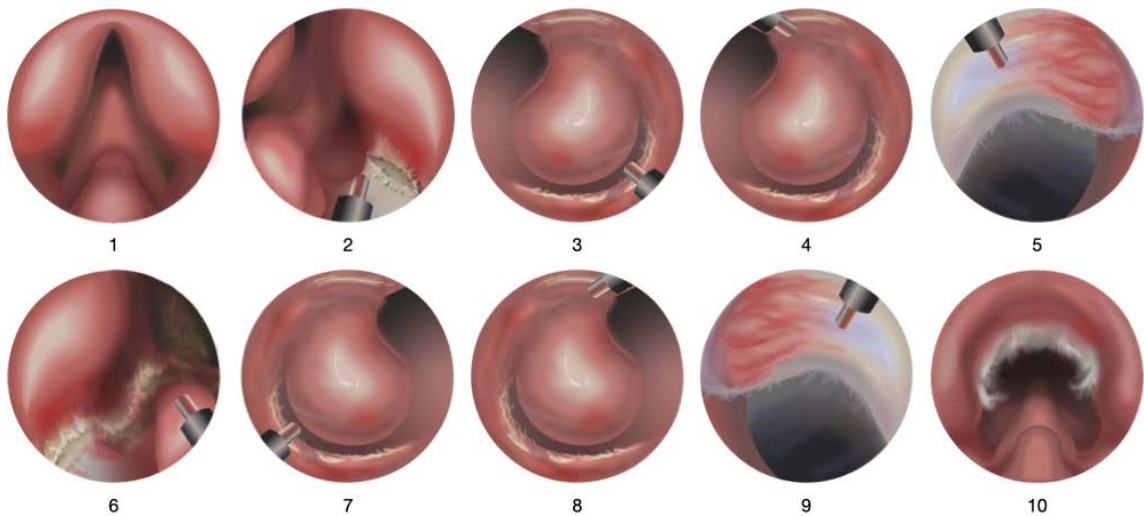


Рисунок 31 - Техника раннего освобождения сфинктера

В ряде ситуаций возможно выполнение инициальной разреза слизистой с обеих сторон от семенного бугорка и перед ним в виде перевернутой буквы «U». После освобождения сфинктера происходит стандартная процедура ретроградной энуклеации единым блоком (Рисунок 32).

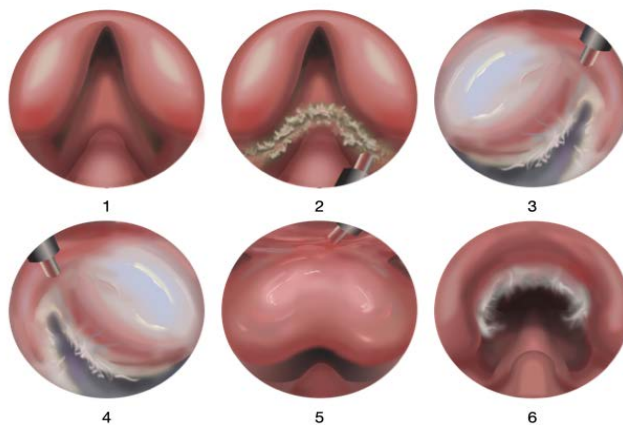


Рисунок 32 – Альтернативная техника раннего освобождения сфинктера

## Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версия 26.0.0.0 (IBM, 2019). Для характеристики групп использовались средние величины индивидуальных переменных (среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиана, 1-й и 3-й квартили). Распределение данных было проверено на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова,  $\omega^2$  Крамера-Мизеса-Смирнова, Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий в исследуемых группах была проведена с применением t-критерия Стьюдента (для нормально распределённых количественных переменных), критерия Манна-Уитни (для ненормально распределённых количественных переменных), Хи-квадрата Пирсона и F-критерия Фишера (для номинальных переменных). Различия со значением  $p < 0,05$  принимались за статистически значимые. Для оценки предиктивной функции исследуемых переменных был использован одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетами отношения шансов и доверительными интервалами, равными 95%.

## Результаты

147 пациентов были включены в исследование, из них 74 составили группу раннего освобождения сфинктера, 73 – группу позднего освобождения.

Была выполнена проверка на нормальность распределения значений таких предоперационных параметров, как возраст, уровень ПСА, объём железы по данным ТРУЗИ, объём остаточной мочи, Qmax, IPSS, QoL. Для нормально распределённых данных различия между группами оценивались по T-критерию Стьюдента для независимых выборок. При ненормальном распределении применялся U-критерий Манна-Уитни для оценки различий распределений значений в выборках. Средний возраст пациентов в группе РО составил 65,49 лет

(СО – 7,45 лет), в группе ПО – 66,48 лет (СО – 8,36 лет). Различие средних оказалось статистически незначимым ( $p=0,448$ ).

Значения уровней ПСА, объёма железы по данным ТРУЗИ, объёма остаточной мочи, Qmax, IPSS и QoL представлены в таблице 34. Статистически значимых различий по данным параметрам в группах РО и ПО не было выявлено ( $p>0,05$ ).

Таблица 34 -Различия в предоперационных характеристиках групп

Переменные	Раннее n = 74	Позднее n = 73	Критерий	p-value
Возраст, лет	Средний – 65,49 СО – 7,45 мин – 44 макс – 85	Средний – 66,48 СО – 8,36 мин – 48 макс – 86	T-критерий Стьюдента для независимых выборок	0.448
Уровень ПСА	Среднее – 4,54 Me – 3,65 Q1 – 2,11 Q3 – 6,24	Среднее – 4,60 Me – 4,15 Q1 – 2,62 Q3 – 5,33	U-критерий Манна-Уитни	0.727
Объём простаты по данным ТРУЗИ, мл	Среднее – 81,30 Me – 81,5 Q1 – 53,50 Q3 – 99,25 мин – 30 макс – 202	Среднее – 79,60 Me – 69,00 Q1 – 50,00 Q3 – 94,00 мин – 28 макс – 225	U-критерий Манна-Уитни	0,475
Объём остаточной мочи, мл	Среднее – 59,23 Me – 30 Q1 – 0 Q3 – 80,00	Среднее – 78,26 Me – 47,5 Q1 – 0 Q3 – 127	U-критерий Манна-Уитни	0,183

Продолжение Таблицы 34

переменные	Раннее n = 74	Позднее n = 73	Критерий	p-value
Qmax	Среднее – 8,60 Me – 8,45 Q1 – 7,13 Q3 – 9,48	Среднее – 8,23 Me – 7,45 Q1 – 6,46 Q3 – 9,38	U-критерий Манна-Уитни	0,107
IPSS	Среднее – 20,20 Me – 20 Q1 – 17 Q3 – 23,75	Среднее – 21,45 Me – 22 Q1 – 19 Q3 – 24	U-критерий Манна-Уитни	0,053
QoL	Среднее – 4,76 Me – 5 Q1 – 4 Q3 – 5	Среднее – 4,74 Me – 5 Q1 – 4 Q3 – 5	U-критерий Манна-Уитни	0,967

Эффективность лазерной энуклеации аденомы предстательной железы была оценена при помощи Т-критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Уровень ПСА, объём предстательной железы по данным ТРУЗИ, объём остаточной мочи статистически значимо снизились после оперативного вмешательства ( $p < 0,001$ ). Было отмечено статистически значимое увеличение максимальной скорости потока по данным урофлоуметрии (8,42 vs 29,40) и уменьшение баллов IPSS (20,82 vs 5,19) и QoL (4,75 vs 1,23). (Таблица 35).

Таблица 35 – Эффективность лазерной энуклеации в отношении снижения уровня ПСА, объема ПЖ, ООМ и функциональных показателей

Параметр		До энуклеации	После энуклеации	p-value
Уровень ПСА	Минимальное значение	0,40	0,02	<0,001
	Максимальное значение	31,60	4,94	
	Среднее значение	4,57	0,695	
	Стандартное отклонение	3,84	0,57	
Объём простаты по данным ТРУЗИ, мл	Минимальное значение	28,00	5,00	<0,001
	Максимальное значение	225,00	55,00	
	Среднее значение	80,46	18,88	
	Стандартное отклонение	38,82	7,35	
Объём остаточной мочи, мл	Минимальное значение	0,00	0,00	<0,001
	Максимальное значение	430,00	284,00	
	Среднее значение	68,39	13,28	
	Стандартное отклонение	84,96	25,24	
Qmax	Минимальное значение	3,00	13,50	<0,001
	Максимальное значение	15,30	55,80	
	Среднее значение	8,42	29,40	
	Стандартное отклонение	2,42	11,23	

Продолжение Таблицы 35

Параметр		До энуклеации	После энуклеации	p-value
IPSS	Минимальное значение	11	0	<0,001
	Максимальное значение	31	25	
	Среднее значение	20,82	5,19	
	Стандартное отклонение	4,09	4,31	
QoL	Минимальное значение	2	0	<0,001
	Максимальное значение	6	6	
	Среднее значение	4,75	1,23	
	Стандартное отклонение	0,80	1,18	

Удаление уретрального катетера определялось на основании предоперационных данных о функциональном состоянии детрузора и выраженности гематурии после операции. При достижении минимальной примеси крови в моче уретральный катетер удалялся. В группе ПО 29 пациентам потребовалась катетеризация на протяжении 3 дней, 6 пациентам – на протяжении 4 дней и 1 пациенту – на протяжении 6 дней. В группе РО 10 пациентам катетер был удален на 3 день, 3-м – на 4 день, 1-му – на 5 день (Таблица 36).

Таблица 36 – Сравнение продолжительности катетеризации в группах

Продолжительность катетеризации	Группа позднего освобождения (n=73)	Группа раннего освобождения (n=74)	Всего (n=147)
2 дня	37	60	97
3 дня	29	10	39
4 дня	6	3	9
5 дней	0	1	1
6 дней	1	0	1

В группе раннего освобождения средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 68,19 мин (СО – 29,81 мин, от 20 до 190 мин). В группе позднего освобождения – 62,81 (СО – 29,68 мин, от 30 до 180 мин). Различие оказалось статистически незначимым ( $p=0,241$ ).

Медиана длительности катетеризации в группе РО составила 2 дня ( $Q1=2$ ,  $Q3=2$ ), в группе ПО – 3 дня ( $Q1=2$ ,  $Q3=3$ ), что оказалось статистически значимым различием ( $p < 0,001$ ).

Длительность госпитализации также оказалось значительно больше в группе ПО, медиана составила 4 дня ( $Q1=3$ ,  $Q3=4$ ). В группе РО медиана оказалась равна 2 дням, ( $Q1=3$ ,  $Q3=3$ ).

Повторный анализ на уровень ПСА выполнялся через 2 месяца после энуклеации аденомы предстательной железы. Различия в уровне ПСА между группами ПО и РО оказались статистически незначимыми ( $p=0,578$ ). Статистически значимых различий по параметрам объём простаты, ООМ,  $Q_{max}$ , IPSS, QoL также не были найдены. Характеристики групп представлены в таблице 37.



Таблица 37 – Оценка различий в показателях эффективности в группах раннего и позднего освобождения сфинктера

Переменные	Раннее n = 74	Позднее n = 73	Критерий	p-value
Время операции	Средний – 68,19 СО – 29,81 Ме – 60 Q1 – 50 Q3 – 80	Средний – 62,81 СО – 29,68 Ме – 60 Q1 – 45 Q3 – 65	U-критерий Манна-Уитни	0,241
Время катетеризации	Среднее – 2,30 Ме – 2 Q1 – 2 Q3 – 2	Среднее – 2,67 Ме – 2 Q1 – 2 Q3 – 3	U-критерий Манна-Уитни	0,001
Время госпитализации	Среднее – 3,30 Ме – 3 Q1 – 3 Q3 – 3	Среднее – 3,64 Ме – 4 Q1 – 3 Q3 – 4	U-критерий Манна-Уитни	0,001
pPSA	Среднее – 0,78 Ме – 0,62 Q1 – 0,35 Q3 – 0,92	Среднее – 0,61 Ме – 0,63 Q1 – 0,43 Q3 – 0,72	U-критерий Манна-Уитни	0,578
pV по ТРУЗИ	Среднее – 19,05 Ме – 18 Q1 – 14,7 Q3 – 22	Среднее – 18,71 Ме – 18 Q1 – 14 Q3 – 23	U-критерий Манна-Уитни	0,814
pOOM	Среднее – 11,01 Ме – 6,4 Q1 – 2 Q3 – 17,75	Среднее – 15,58 Ме – 8 Q1 – 2 Q3 – 19	U-критерий Манна-Уитни	0,390

## Продолжение Таблицы 37

pQmax	Среднее – 30,13 Me – 28,90 Q1 – 21,60 Q3 – 38,43	Среднее – 28,65 Me – 26,1 Q1 – 18 Q3 – 37	U-критерий Манна-Уитни	0,337
pIPSS	Среднее – 5,12 Me – 4 Q1 – 2 Q3 – 6	Среднее – 5,26 Me – 5 Q1 – 2 Q3 – 6	U-критерий Манна-Уитни	0,572
pQoL	Среднее – 1,15 Me – 1 Q1 – 0 Q3 – 2	Среднее – 1,32 Me – 1 Q1 – 0 Q3 – 2	U-критерий Манна-Уитни	0,411

Для оценки риска развития СНМ в группах РО и ПО использовался метод Хи-квадрат с последующим расчетом абсолютного и относительного риска, доверительного интервала. В группе РО были зафиксированы 3 случая (4%) развития стрессового недержания мочи, в группе ПО – 11 случаев (15%). (Таблица 38). По точечному критерию Фишера разница оказалась статистически значимой ( $p=0,026$ )

Таблица 38 – Частота развития СНМ в группах раннего и позднего освобождения сфинктера

Группы	Стрессовое недержание мочи		Всего
	Нет	Да	
Позднее освобождение	62	11	73
Раннее освобождение	71	3	74
Всего	133	14	147

Абсолютный риск развития СНМ в группе РО составил 0,041, в группе ПО – 0,151. Относительный риск развития СНМ при позднем освобождении оказался равен 3,717 (стандартная ошибка 0,630), нижняя граница 95% доверительного интервала составила 1,081, верхняя – 12,780, что говорит о статистически значимом повышении риска развития СНМ при использовании техники позднего освобождения и, соответственно, снижении риска СНМ при раннем освобождении сфинктера (Таблица 39).

Таблица 39 – Оценка риска развития СНМ в группах раннего и позднего освобождения сфинктера

	Раннее освобождение сфинктера	Позднее освобождение сфинктера
Абсолютный риск	0,041	0,151
Относительный риск	3,717	
Доверительный интервал	1,081 – 12,780	

Далее была проведена оценка пред- и интраоперационных параметров, которые могут быть ассоциированы с повышением риска развития СНМ. Проведенный бинарный логистический регрессионный анализ показал, что единственным статистически значимым фактором риска оказалась техника операционного вмешательства, а именно раннее освобождение сфинктера (ОШ = 0,114 (0,022–0,595),  $p = 0,01$  (Таблица 40).

Таблица 40 – Оценка влияния пред- и послеоперационных параметров на риск развития СНМ

	ОШ	ДИ 95%	p-value
Возраст	0,972	0,894 – 1,057	0,507
Уровень ПСА	0,997	0,866 – 1,148	0,968
Объём железы	1,002	0,981 – 1,023	0,860
ООМ	0,998	0,990 – 1,006	0,998
Qmax	1,040	0,811 – 1,334	0,756
IPSS	0,971	0,808 – 1,167	0,754
QoL	1,159	0,485 – 2,767	0,740
Время операции	1,008	0,980 – 1,037	0,591
Продолжительность катетеризации	0,836	0,335 – 2,084	0,700
Техника операции (раннее освобождение сфинктера)	0,114	0,022 – 0,595	0,010

В ходе исследования оценивались следующие послеоперационные осложнения – необходимость в переливании крови, повреждение устьев мочеточников и их стентирование, повреждение стенки мочевого пузыря, стриктура уретры, рубцовая деформация шейки мочевого пузыря, тампонада мочевого пузыря. Переливание крови, повреждение устьев, повторная морцелляция не были зарегистрированы ни в одной из групп.

Был зарегистрирован 1 случай повреждения стенки мочевого пузыря в группе раннего освобождения сфинктера в ходе морцелляции энуклеированной ткани.

Повреждение было в пределах подслизистого слоя и не потребовало дополнительных манипуляций.

Тампонада мочевого пузыря была зафиксирована в 1 наблюдении в группе позднего освобождения сфинктера. Данному пациенту были выполнены отмывание сгустка при помощи эндоскопического инструмента и повторная коагуляция ложа биполярной петлей.

Стриктуры уретры развились в 3 наблюдениях – 2 случая в группе ПО и 1 случай в группе РО.

В течение 6 месяцев наблюдения был отмечен 1 случай рубцовой деформации шейки мочевого пузыря у пациента из группы ПО (Таблица 41)

Таблица 41 – Частота развития осложнений в группах раннего и позднего освобождения сфинктера

Осложнение	Группа РО (n=74)	Группа ПО (n=73)
Переливание крови	0 (0%)	0 (0%)
Тампонада мочевого пузыря	0 (0%)	1 (1,37%)
Повреждение устьев	0 (0%)	0 (0%)
Повреждение стенки мочевого пузыря	1 (1,35%)	0 (0%)
Повторная морцелляция	0 (0%)	0 (0%)
Стриктурa уретры	2 (2,70%)	1 (1,37%)
Рубцовая деформация шейки мочевого пузыря	0 (0%)	1 (1,37%)

## Обсуждение

Энуклеация аденомы предстательной железы прочно закрепилась в урологической практике как эффективный, безопасный и радикальный метод хирургического лечения СНМ, вызванных ГПЖ. Помимо продолжающихся дебатов о наилучшем источнике энергии (лазерное излучение, монополярные и биполярные источники) идут активные поиски и сравнительные исследования различных техник (последовательности и характера резекции) энуклеации на предмет повышения эффективности и безопасности методики.

Эффективность ТВЛЭП была оценена по изменению выраженности симптомов нижних мочевых путей (балл IPSS), объективным данным лабораторных и инструментальных исследований (уровень ПСА, Qmax, ООМ, объём предстательной железы), оценке качества жизни (QoL). Все пациенты отметили выраженное улучшение мочеиспускания: средний балл IPSS снизился с 21 до 5 (-76%) после выполненного вмешательства, что касается и среднего балла QoL, который показал снижение с 5-ти до 1-го балла (-80%). Максимальная скорость потока по данным урофлоуметрии возросла с 8 до 29 мл/с (+168%). Объём предстательной железы по данным ТРУЗИ (-77%), уровень ПСА (-85%), объём остаточной мочи (-81%) также статистически значимо снизились после ТВЛЭП. Полученные результаты сопоставимы с результатами мета-анализа, где результаты ТУР ПЖ показали улучшение Qmax на 162%, снижение среднего показателя IPSS на 70%, среднего показателя QoL на 69% и среднего ООМ на 77% [212]. Что касается профиля безопасности ТВЛЭП, частота осложнений (кровотечение, требующее гемотрансфузии, тампонада мочевого пузыря, стриктура уретры, повреждение стенки МП, рубцовая деформация шейки МП) оказалась нижеописанных в литературе результатов. [212]

Главной целью лечения ГПЖ является улучшение качества жизни пациентов за счет снижения выраженности СНМП с минимальным риском осложнений. Сегодня несмотря на достижения в области хирургического лечения по поводу СНМП одним из наиболее актуальных последствий оперативного лечения ГПЖ

остается вопрос стрессового недержания мочи, который напрямую влияет на удовлетворенность пациентов качеством жизни и оказанной медицинской помощью. В зависимости от выбранной хирургической тактики частота развития СНМ сильно варьируется. С ТУРП долгосрочное СНМ встречается крайне редко – примерно в 1% наблюдений, однако транзиторное СНМ продолжительностью до 6 месяцев может наблюдаться в 30–40% случаев, что часто объясняют ирритативной симптоматикой в следствие воспалительных и/или инфекционных процессов до момента полной эпителизации ложа, а также нестабильностью детрузора после долговременной инфравезикальной обструкции [175,245].

Частота транзиторного СНМ после лазерной гольмиевой энуклеации варьиабельна в различных источниках и составляет от 1,4 до 44 %. Достаточно высокую частоту развития транзиторного СНМ авторы связывают с более близкой работой, в отличие от ТУРП, в области капсулы и наружного сфинктера при использовании высокой энергии, а также с растяжением волокон сфинктера в ретроградном направлении во время энуклеации [241,246,247]. В более современном когортном исследовании эта частота составила 16,6% [248].

В данной работе мы оценили частоту и предикторы развития СНМ после ТВЛЭП, а также вклад двух наиболее часто используемых нами техник лазерной энуклеации в развитие СНМ. Статистически значимых различий между группами раннего и позднего освобождения относительно предоперационных характеристик (возраст, уровень ПСА, объём ПЖ, ООМ, IPSS, QoL, Qmax) выявлено не было, несмотря на отсутствие рандомизации, группы оказались сбалансированными. В отношении эффективности выполненных оперативных вмешательств нами были оценены такие параметры, как послеоперационные уровни ПСА, объёмы ПЖ, ООМ, IPSS, QoL, Qmax. Обе техники показали сопоставимые результаты – независимо от этапа освобождения сфинктера обе методики заключаются в радикальном удалении аденомы ПЖ и направлены на снижении выраженности СНМП.

Касательно частоты развития транзиторного СНМ в группе раннего освобождения оно наблюдалось в 3 % случаев, а в группе позднего освобождения

— в 15%. Долгосрочное СНМ (длительностью более 6 месяцев) не было зарегистрировано ни в одном наблюдении. При анализе потенциальных предикторов развития СНМ статистически значимое различие между группами показала техника операции, а именно, метод раннего освобождения сфинктера. Предоперационных факторов риска развития СНМ выявлено не было. Раннее освобождение сфинктера и сохранение покрывающей его слизистой оказались ассоциированы со сниженной частотой развития СНМ, что, вероятно, связано с меньшим механическим воздействием на волокна сфинктера. По нашему мнению, при отсечении верхушки простаты с аденомой от волокон сфинктера (после ограниченного ее выделения с 5 до 7 часов у.ц.) тракция ткани является оптимальной для четкой визуализации линии реза. Отсутствие перерастяжения волокон вкупе с максимальным сохранением их анатомической целостности приводит к минимальной травматизации области сфинктера при выполнении энуклеации. Дисфункция сфинктера, связываемая зачастую с пролонгированным эндоскопическим вмешательством, является временной и объясняет транзиторный характер СНМ [246,248,249].

Помимо этого, некоторые авторы выделяют такие предикторы СНМ, как объём железы, повышенный балл IPSS, затраченная энергия лазера, время его работы, высокий ИМТ. Однако, мы считаем, что все эти параметры связаны с СНМ не напрямую, а опосредованно через большую продолжительность эндоскопического вмешательства, а также длительность и силу трaкции волокон сфинктера.

Описанная в данной работе техника эндоскопической энуклеации с ранним освобождением сфинктера позволяет достичь оптимального соотношения между хорошей визуализацией и отсутствием перерастяжения волокон сфинктера. Неполное освобождение долей аденомы с 5 до 3 часов у.ц. и с 5 до 9 часов у.ц. позволяет мобилизовать верхушку аденомы для создания достаточного натяжения слизистой и подлежащих волокон сфинктера для определения границы реза и неизбыточного для их перерастяжения. Предложенная F.G. Sancha техника энуклеации подразумевает освобождение сфинктера в отсутствии натяжения,



рассечение происходит полностью «вслепую». С одной стороны, это позволяет свести к минимуму тракцию волокон, но, с другой стороны, требует максимально точного позиционирования инструмента, что во многом зависит от опыта хирурга. Ретроградную двухдолевую технику T. Herrmann можно противопоставить технике F.G. Sancha. В данном случае происходит неполное освобождение обеих долей ГПЖ, в результате чего четко визуализируется граница между верхушкой аденомы и волокнами сфинктера, которые в данном случае оказываются натянуты «подвешенными» на них долями. В связи с такой выраженной тракцией возрастает риск механического повреждения ткани сфинктера и, как следствие, риск их транзиторному функциональному нарушению. Техника вида знака омега, предложенная L. Tunc, основана на точном соблюдении границ пространственной анатомии сфинктера. Плюсом данной методики, несомненно, является максимально возможное сохранение сфинктера, а минусом – помимо сложности выполнения и обучения данной технике, отсутствие стандартизации и необходимость в адаптации методики в зависимости от особенностей анатомии пациента.

Результаты данного исследования были представлены на ежегодном Конгрессе РОУ 2022 и Конгрессе «Мужское здоровье» 2021 г.

### **Клинический пример**

Пациент К., 76 лет., обратился в клинику с жалобами на учащенное, затрудненное мочеиспускание вялой струей, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, ночную поллакиурию до 3 -х раз. Из анамнеза известно, что нарушение мочеиспускания отмечает с 2012 года. Проводилась консервативная терапия альфа-адреноблокаторами. В июле и августе 2022г. Дважды возникли острые задержки мочи, требовавшие катетеризации мочевого пузыря в течение двух дней. После удаления последнего самостоятельное мочеиспускание восстановилось в полном объеме.

При пальцевом ректальном исследовании: простата значительно увеличена в размерах, с четким, ровным контуром, паренхима однородная, плотно – эластической консистенции, безболезненная, срединная бороздка сглажена. Предстательная железа при трансабдоминальном ультразвуковом сканировании – 236 см.куб (Рисунок 33).

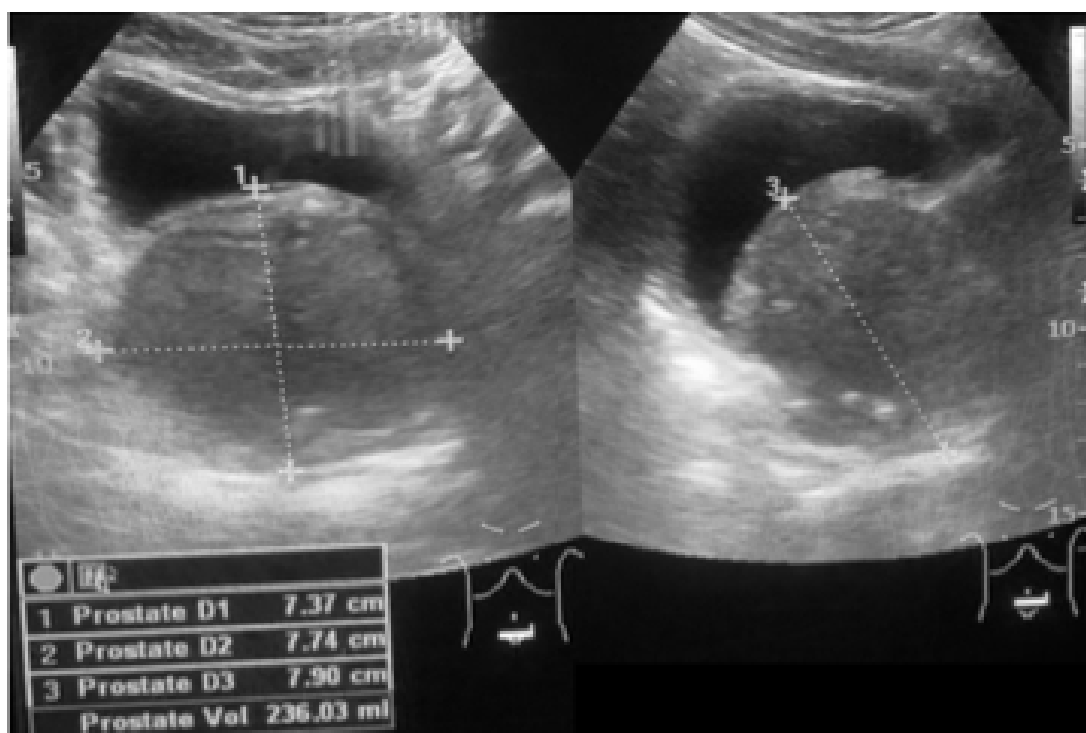


Рисунок 33 - Предоперационное УЗИ пациента К., ДГПЖ, объем простаты 236 см куб.

Сопутствующие заболевания: ИБС, атеросклеротический кардиосклероз; гипертоническая болезнь 3ст., риск ССО 4; нарушение проводимости сердца: полная блокада правой ножки пучка Гиса, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; сахарный диабет 2 типа.

При урофлоуметрии максимальная скорость мочеиспускания 8,0 мл/с, средняя – 4,0 мл/с, при объеме 158 мл. Объем остаточной мочи – 30 мл. Индекс IPSS – 24, индекс QoI – 6. Уровень гемоглобина крови до операции – 135 г/л, гематокрит – 39 %, натрия – 143,0 ммоль/л. ПСА крови общий – 5,6 нг/мл, ПСА св./ПСА об. – 28 %. Выставлен диагноз: гиперплазия простаты I ст. С целью восстановления адекватного мочеиспускания и улучшения качества жизни пациенту выполнена

лазерная тулиевая энуклеация гиперплазии предстательной железы с техникой раннего отсечения сфинктера (Рисунок 34).

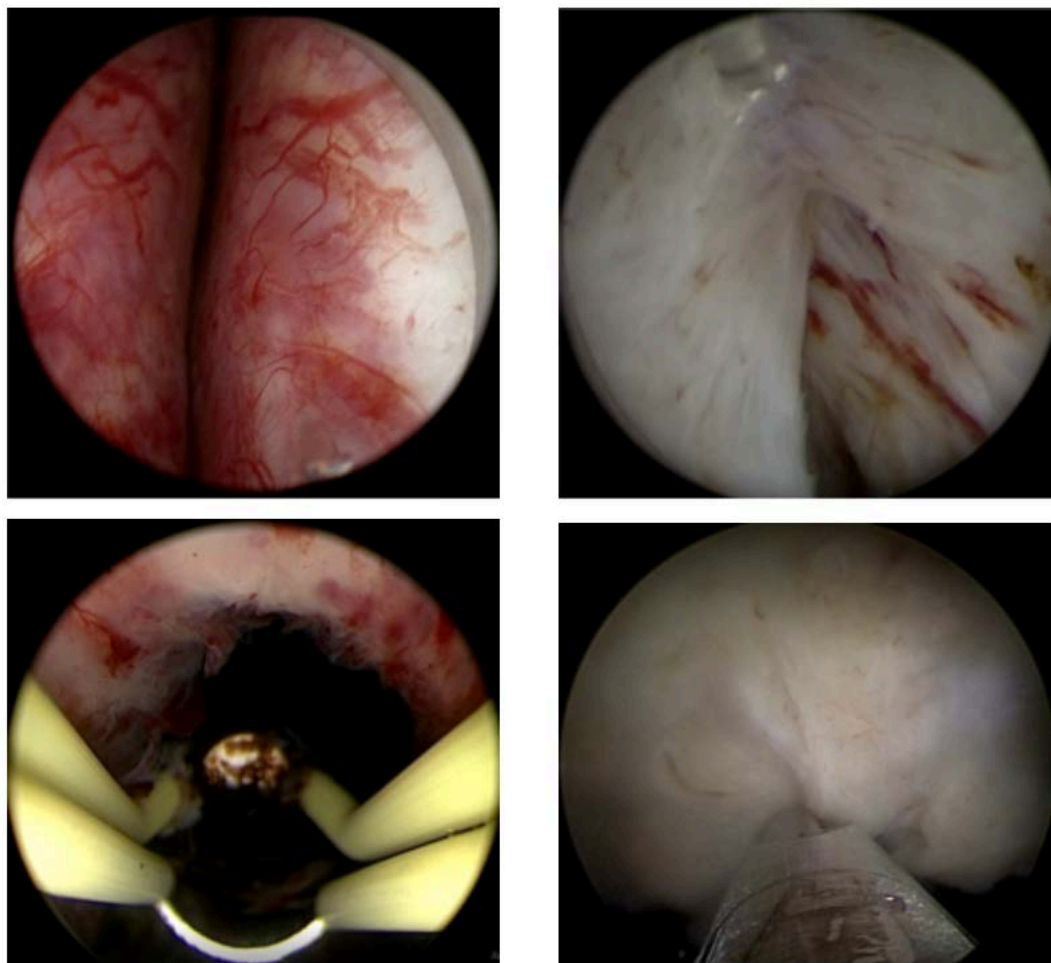


Рисунок 34 - Фрагменты различных этапов лазерной энуклеации, эндоскопическая картина

Длительность операции составила 120 минут. Вес удаленной ткани (сухого остатка) составил 176 граммов. Послеоперационный период – без осложнений. Проводилась антибактериальная, противовоспалительная терапия. В анализе крови после операции уровень гемоглобина составил 127 г/л, гематокрит – 32,8 %, натрия – 137,6 ммоль/л. Уретральный катетер удален на вторые сутки после операции. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось в полном объеме. При контрольном ультразвуковом исследовании визуализируется ложе удаленной гиперплазии простаты (Рисунок 35).

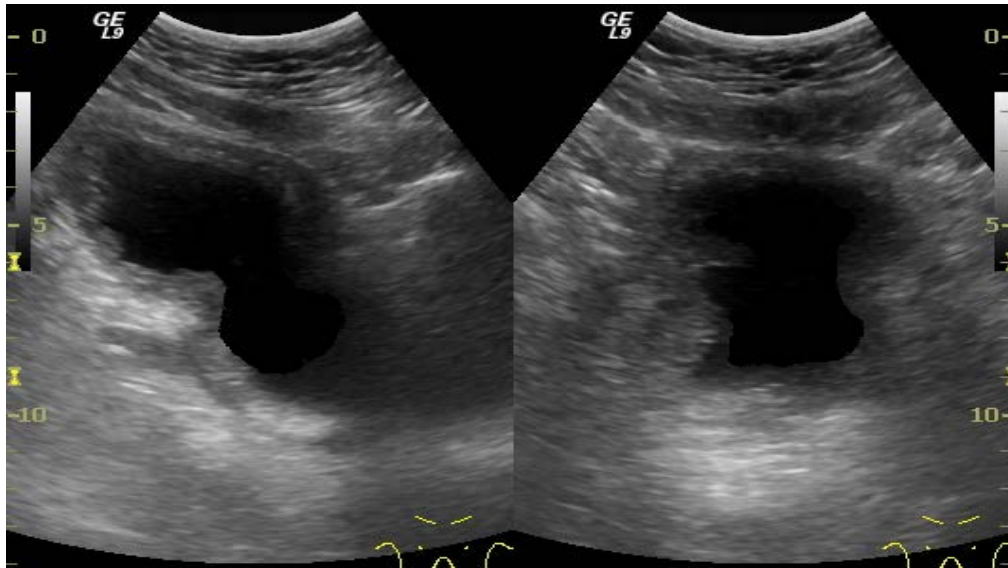


Рисунок 35 - Послеоперационное УЗИ пациента К., ложе удаленной гиперплазии простаты

Гистологическое заключение: дисгормональная узловатая гиперплазия предстательной железы, аденоматозная форма. В удовлетворительном состоянии пациент выписан из стационара под наблюдение урологом по месту жительства.

Через 3 месяца после операции максимальная скорость мочеиспускания 24.1 мл/с. Объем остаточной мочи – 7 мл. Индекс IPSS – 6, индекс QoL – 1.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность тулиевои энуклеации гиперплазии простаты в ликвидации инфравезикальной обструкции, обусловленной гиперплазией простаты. Обращает на себя внимание отсутствие признаков значимой кровопотери и/или послеоперационной геморрагии несмотря на большой объем гиперплазии простаты и сопутствующую кардиальную патологию, требующую антиагрегантной терапии. Наряду с этим важно отметить, что техника раннего освобождения сфинктера позволила добиться полного удержания мочи в первый день после удаления катетера у «возрастного» пациента с большим объемом простаты.

### 3.4. Высокэнергетическая энуклеация аденомы предстательной железы

Одним из базовых режимов работы ТВЛ для лазерной энуклеации аденомы предстательной железы является 1,5 Дж\*40 Гц 60 Вт. Выбор данного режима был обусловлен поиском оптимального соотношения эффективности и безопасности коагуляции и диссекции тканей. Однако, выраженность механической диссекции при этом режиме работы оставалась несопоставимой с выраженностью механической диссекции гольмиевого лазера. Параллельно с непрекращающимся совершенствованием линейки ТВЛ мы решили оценить возможности разных режимов лазерного излучения в контексте механической диссекции тканей. В рамках данного исследования были проведены эксперименты *ex vivo* на свежей свиной почке.

#### Материалы и методы

В рамках данного исследования были проведены эксперименты *ex vivo* на свежей свиной почке. Воздействие на биоткань осуществлялось суперимпульсным тулиевым волоконным лазером (FiberLase U3, ИРЭ-Полюс, Фрязино, Россия). Для доставки лазерного излучения к образцу использовалось кварцевое волокно с диаметром сердцевины 550 мкм и числовой апертурой 0,22 (ИРЭ-Полюс, Фрязино, Россия).

Расстояние между поверхностью образца и торцом волокна составляло 0.5 мм. Воздействие осуществлялось в одну точку пачками импульсов, состоящими из 1, 3, 5, 7, 10 и 15 импульсов, со следующими параметрами: 1.5Дж\*40 Гц (длинный импульс), 1.5Дж\*40 Гц (короткий импульс), 3 Дж\*20Гц (короткий импульс), 6.0Дж\*10 Гц (короткий импульс).

Ткань свиной почки с помощью слайсера была разрезана на фрагменты, толщиной 8 мм, которые затем прижимались тонкой пластиной с прорезью с целью выравнивания поверхности образца (Рисунок 36).

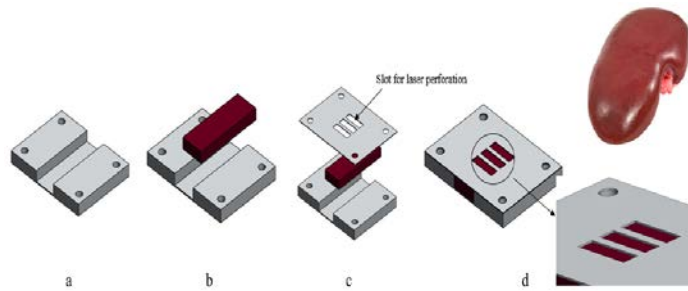


Рисунок 36 - Подготовка образца биоткани. А – металлическая платформа для фиксации образца, В - металлическая платформа с образцом, С - металлическая платформа с образцом и прижимной пластиной, D - держатель образца в сборе

Образец закреплялся на дне прозрачного контейнера с водой как показано на рисунке 37.

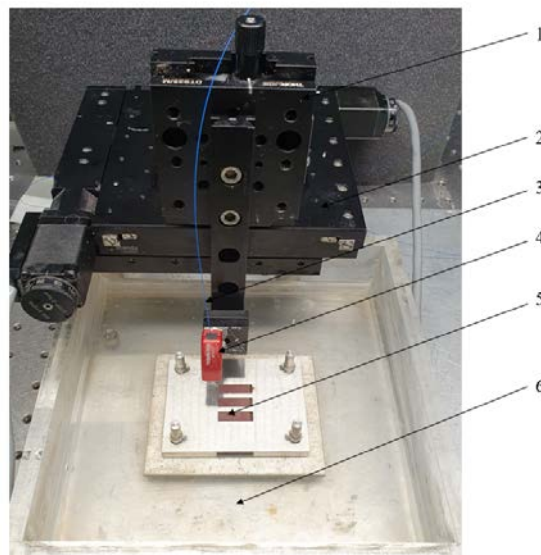


Рисунок 37 - Экспериментальная установка для перфорации мягких тканей  
1 - линейный транслятор с микрометрическим винтом, 2 - моторизированный линейный транслятор XY, 3 - волокно с диаметром сердцевины, 4 - держатель волокна, 5 - свиная почка, 6 - контейнер с водой

Температура воды составляла  $\approx 24$  °С. Для того, чтобы исключить влияние «вибраций» волокна во время лазерного воздействия, оно было закреплено в держателе с внутренним диаметром 610 мкм. Держатель волокна с микрометрическим винтом был зафиксирован на моторизированном линейном

трансляторе ХУ. В результате проведенного эксперимента оценивались следующие параметры: максимальная глубина абляции, мм; ширина коагуляционной зоны, мм.

После лазерного воздействия ткань сразу замораживалась и производились криосрезы толщиной 200 мкм с помощью криотома (3550 TECHNICAL, Genelabotech, Китай). Затем данные срезы окрашивались с использованием NBTC красителей [250].

## Результаты

В данной работе было выполнено сравнение основных характеристик лазерного кратера при одинаковых режимах работы тулиевого волоконного лазера. Фотографии гистологических срезов образца ткани после NBTC окрашивания показаны на рисунке 38.

На фотографиях лазерный кратер имеет зону 1 – зону vaporизации (абляции), которая характеризуется полным удалением ткани. Эта зона окружена коагуляционной зоной, в которой происходит денатурация структурных белков. Также в пределах коагуляционной зоны может определяться некротическая зона, также в пределах коагуляционной зоны может определяться зона карбонизации, также в пределах коагуляционной зоны может определяться зона термомеханического разрушения.

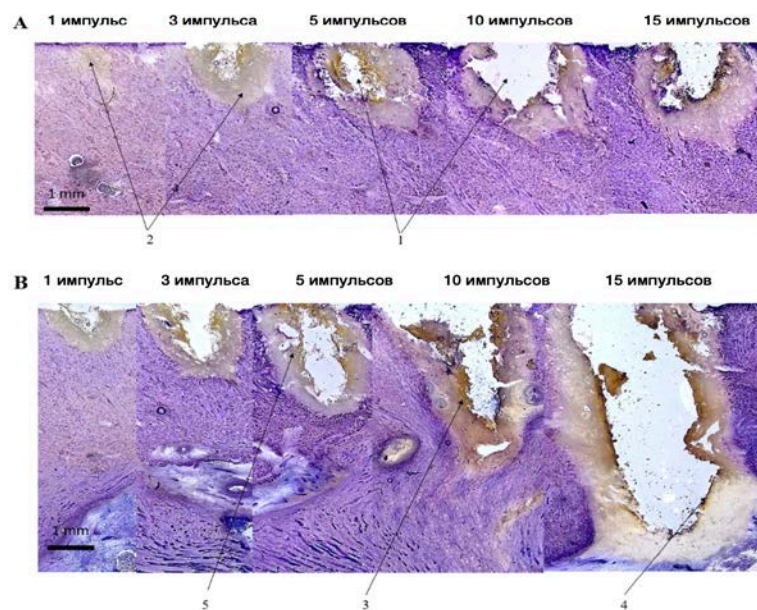


Рисунок 38 - Фотографии гистологических срезов образцов ткани, окрашенных NBTC. 1 – зона vaporизации (абляции), 2 – коагуляционная зона, 3 – некротическая зона, 4 – зона карбонизации, 5 – зона термомеханического разрушения

характеризующаяся желтоватым цветом, который является результатом начала пиролиза и отложения углерода. Зона коагуляции может быть ограничена зоной карбонизации с полным пиролизом белков. Такая структура раны типична для непрерывного и импульсного режимов работы ТВЛ. Для суперимпульсного режима ТВЛ более типичной является рана без зоны некроза и слоя карбонизации, но с очень неоднородной зоной коагуляции, что является результатом термомеханического воздействия. Большая выраженность термомеханического эффекта и уменьшенная карбонизация при увеличении силы импульса и сохранении средней мощности 60 Вт хорошо заметна на кадрах высокоскоростной съемки, проведенной при воздействии лазерного излучения ТВЛ. В ходе эксперимента было обнаружено, что высокие энергии импульсов могут помочь добиться желаемого термомеханического эффекта при лазерной энуклеации аденомы предстательной железы.

**Исследование оптимальных режимов работы лазерного хирургического аппарата при лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы: пилотное исследование**

На основании полученных результатов экспериментальных исследований высокоэнергетических режимов лазерного излучения *ex vivo* на ткани свежей свиной почки было принято решение о проведении клинического исследования по оценке лазерной энуклеации с использованием новых высокоэнергетических режимов излучения. Исследование было одобрено Локальным Этическим Комитетом Сеченовского Университета, протокол № URO-LEP3-1940, решение от 05.06.2022 г.

В рамках первого этапа было выполнено 8 энуклеаций аденомы простаты при использовании следующих режимов работы: 3 Дж 20 Гц, 4 Дж 15 Гц, 5 Дж 12 Гц, 6 Дж 10 Гц. Далее для режима 4 Дж 15 Гц, который показался оптимальным по выраженности и одновременно контролируемости механической диссекции, была проведена серия сравнительных экспериментальных исследований *ex vivo* на



свежей свиной почке. Дизайн эксперимента был аналогичен ранее описанному, но в этот раз волокно было не статично закреплено, а приводилось в движение со скоростью 2 мм/с и 5 мм/с. Исследовались следующие режимы – 1,5Дж\*40Гц (длинный импульс), 1,5Дж\*40Гц (короткий импульс), 4Дж\*15Гц (короткий импульс). В эксперименте оценивались следующие параметры: максимальная глубина абляции, мм; ширина коагуляционной зоны, мм; выраженность карбонизации.

После лазерного воздействия ткань сразу замораживалась и производились криосрезы толщиной 200 мкм с помощью криотома (3550 TECHNICAL, Genelabotech, Китай). Затем данные срезы окрашивались с использованием NBTC красителей. Максимальная глубина абляции и ширина зоны коагуляции каждого образца определялась с помощью программного пакета ImageJ (НИН, Bethesda, MD). Каждый набор характеристик оценивался и усреднялся по 3 гистологическим образцам.

## Результаты

Высокоэнергетический режим 4 Дж\*15Гц показал наибольшую глубину абляции при скорости движения волокна 5 мм/с: 2,56 мм (Рисунок 39).

Выраженность карбонизации оказалась сопоставимой при коротких импульсах 1,5Дж\*40Гц и 4,0Дж\*15Гц. Наибольшая карбонизация и ширина коагуляционной зоны были отмечены при длинноимпульсном режиме 1,5Дж\*40Гц. (Таблица 42)

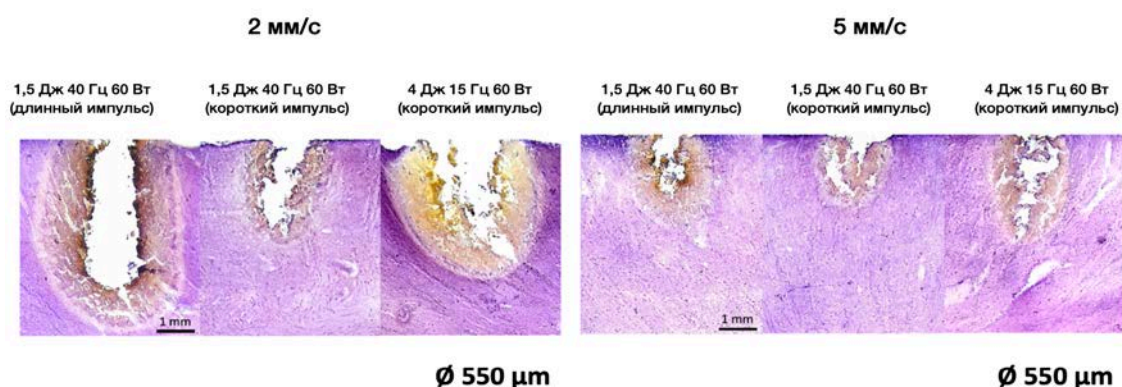


Рисунок 39 – Микропрепараты, полученные после воздействия лазерного излучения при разных режимах работы

Таблица 42 – Показатели глубины абляции, ширины коагуляции и выраженности карбонизации при разных режимах излучения

РЕЖИМ	Глубина абляции, мм		Ширина коагуляции, мм		Выраженность карбонизации	
	2 мм/с	5 мм/с	2 мм/с	5 мм/с	2 мм/с	5 мм/с
1,5Дж*40 Гц Длинный импульс	4,25 +/- 0,13	1,76 +/- 0,04	0,96 +/- 0,12	0,59 +/- 0,04	2	1
1,5Дж*40 Гц Короткий импульс	2,66 +/- 0,07	1,49 +/- 0,21	0,50 +/- 0,04	0,29 +/- 0,04	1	0
4,0Дж*15 Гц Короткий импульс	3,25 +/- 0,13	2,56 +/- 0,11	0,90 +/- 0,07	0,41 +/- 0,05	1	0

### **Клиническое исследование эффективности и безопасности высокоэнергетической энуклеации аденомы предстательной железы**

В стенах Клиники Урологии им. Р.М. Фронштейна с июня 2022 года по ноябрь 2022 года были выполнены 20 лазерных энуклеаций аденомы предстательной железы с использованием высокоэнергетического режима ТВЛ (FiberLase U3, ИРЭ-Полус, Фрязино, Россия): 4 Дж, 15 Гц, 60 Вт. Доставка излучения осуществлялась при помощи кварцевого волокна диаметром 550 мкм. Для всех пациентов предоперационно определялись уровень ПСА, объём ПЖ, ООМ по данным УЗИ, Qmax по данным урофлоуметрии. Также производилась оценка выраженности клинической симптоматики при помощи опросников IPSS и QoL.

Энуклеация аденомы выполнялась по ранее описанной технике раннего освобождения сфинктера. Были зафиксированы продолжительность хирургического вмешательства, в послеоперационном периоде — длительности катетеризации и госпитализации. Для оценки безопасности методики оценивались

такие интра- и ранние послеоперационные осложнения, как перфорация хирургической капсулы аденомы ПЖ, необходимость в гемотрансфузии, тампонада МП, повреждение стенки МП, повреждение устьев мочеточников.

## Результаты

В исследование были включены 20 пациентов. Средний возраст пациентов составил 61 год (СО=6,7 лет). Предоперационные характеристики группы отражены в таблице 43.

Таблица 43 – Эффективность высокоэнергетической энуклеации аденомы предстательной железы

Параметр		До энуклеации	После энуклеации	p-value
Уровень ПСА	Среднее значение	3,8	0,7	<0,001
Объём простаты по данным УЗИ, мл	Среднее значение	85,2	20,1	<0,001
Объём остаточной мочи, мл	Среднее значение	61,2	9,3	<0,001
Qmax	Среднее значение	9,8	30,1	<0,001
IPSS	Среднее значение	20,2	5,2	<0,001
QoL	Среднее значение	4,6	1,2	<0,001

Эффективность высокоэнергетической энуклеации оценивались при помощи Т-критерия Уилкоксона для зависимых выборок. Уровень ПСА, объём предстательной железы по данным ТРУЗИ, объём остаточной мочи статистически значимо снизились после оперативного вмешательства ( $p < 0,001$ ). Было отмечено статистически значимое увеличение максимальной скорости потока по данным

урофлоуметрии (9,8 vs 30,1, мл/с) и уменьшение баллов IPSS (20,2 vs 5,2) и QoL (4,6 vs 1,2). Среднее время операции составило 61,7 +/- 22,1 минуты. Медиана продолжительности катетеризации составила 48 часов, ИИ — 48–48 часов. Медиана длительности госпитализации составила 72 часа с ИИ равным 72–72 ч.

Таблица 44 – Частота развития осложнений в группах раннего и позднего освобождения сфинктера

Переливание крови	0 (0%)
Тампонада мочевого пузыря	0 (0%)
Повреждение устьев	0 (0%)
Повреждение стенки мочевого пузыря	0 (0%)
Перфорация капсулы аденомы	2 (10%)

Такие случаи осложнений, как переливание крови, тампонада МП, повреждение устьев, повреждение стенки МП, зарегистрированы не были. Среди 20 операций были 2 случая перфорации хирургической капсулы, которые не потребовали смены тактики хирургического вмешательства.

### Заключение

Высокоэнергетическая энуклеация аденомы предстательной железы является эффективным и безопасным методом лечения. Более выраженная механическая диссекция ткани, по нашему мнению, снижает продолжительность операции, а отсутствие выраженной карбонизации упрощает поиск правильного хирургического слоя.

### 3.5. Оценка выраженности механической диссекции тканей при помощи тулиевого волоконного лазера

Одной из важных характеристик лазерного излучения в хирургии мягких тканей является механическая диссекция ткани (отделение аденоматозной ткани

от хирургической капсулы) или механический эффект, который впервые был отмечен при работе с гольмиевым лазером. Поэтому при появлении ТВЛ в урологической практике наиболее часто акцентируемыми параметрами стали прецизионность реза, надежность гемостаза, степень карбонизации тканей и механический эффект. В то время как по первым трём параметрам ТВЛ не уступает или превосходит гольмиевый лазер, то в контексте механической диссекции тканей, по мнению большинства хирургов, значительно проигрывает.

Под понятием механический эффект зачастую подразумевают способность лазерного импульса «раздвигать» ткани вокруг испаряемой области, что не совсем корректно с физической точки зрения. Механическим воздействием любого излучения, обычно, считают непосредственное давление излучения на цель. Поэтому мы считаем правильным далее называть интересующий нас эффект вторичным механическим воздействием лазера, так как речь идет о давлении испаряющихся жидкостей и тканей на окружающие структуры.

С целью улучшения вторичного механического воздействия ТВЛ продолжается разработка новых моделей: FiberLase U3 в сравнении с более ранней моделью U1 получил более высокую пиковую мощность, что должно было улучшить это воздействие. Однако, оценка выраженности механического эффекта на данный момент остается субъективной: его выраженность определяется хирургом по эндоскопическому изображению, у эффекта отсутствует размерность и единая шкала оценки.

Для инструментального детектирования и измерения эффекта вторичного механического воздействия лазера нами предложена конструкция на основе тензометрического весового модуля, построенного на классической схеме полного моста из четырех чувствительных тензорезисторов, аналого-цифрового преобразователя НХ711 и микроконтроллера Arduino 2560. Система предварительно калибруется при помощи стандартных разновесов и далее собирается согласно схеме (Рисунок 40).

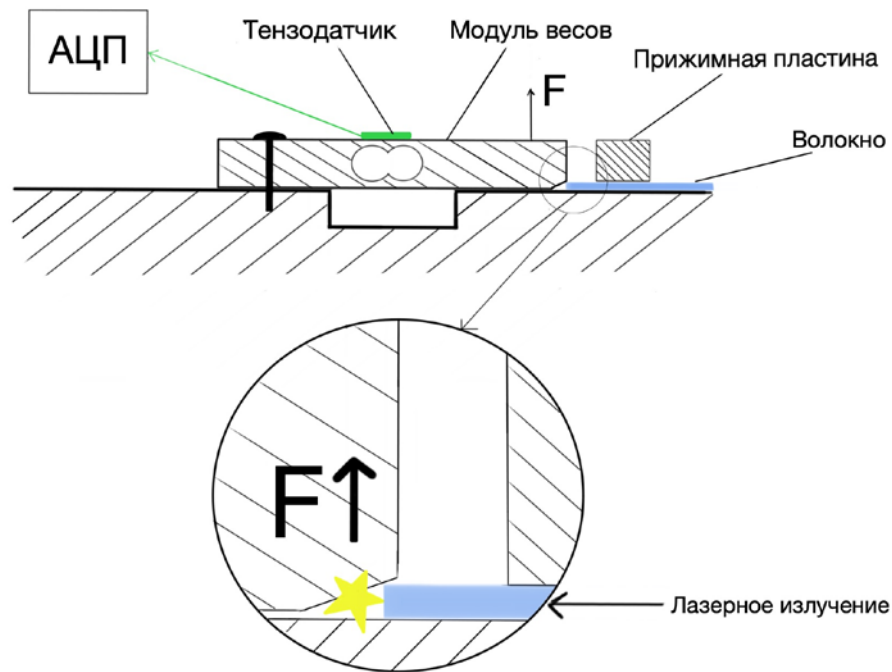


Рисунок 40 - Принципиальная схема работы датчика

### Материалы и методы

Для сравнения вторичного механического воздействия лазерного излучения, генерируемого двумя поколениями лазеров: FiberLase U1 и U3, мы провели серию экспериментов при помощи разработанного датчика. Были выбраны следующие режимы работы:

- 1,0 Дж, 10 Гц;
- 1,0 Дж, 20 Гц;
- 1,0 Дж, 50 Гц;
- 1,5 Дж, 40 Гц.

Мы помещали рабочее волокно толщиной 450 мкм в просвет с треугольной плоскостью сечения между корпусом датчика и кронштейном. Волокно фиксировалось прижимной пластиной, и собранная конструкция погружалась в контейнер с 0,9% раствором NaCl. Мы выбирали интересующий нас режим

работы лазерной установки и после включения датчика и его автоматической калибровки подавали лазерное излучение при помощи педали. Регистрация данных происходила в течение 20 с. Данные записывались по 3 раза для каждого режима работы лазера. Перед каждой записью кончик волокна обновлялся и заново фиксировался.

### Принцип работы датчика

Лазерный импульс испаряет воду в тонком просвете между корпусом тензодатчика и кронштейном, на котором датчик закреплен. Между тензодатчиком и кронштейном создается давление, «стремящееся» отогнуть тензодатчик. Данное давление фиксируется, оцифровывается платой НХ711 и пересылается на плату Arduino 2060, программа которой дополнительно фильтрует данные с учетом проведенных калибровок и формирует график измеренного давления от времени (Рисунок 41).

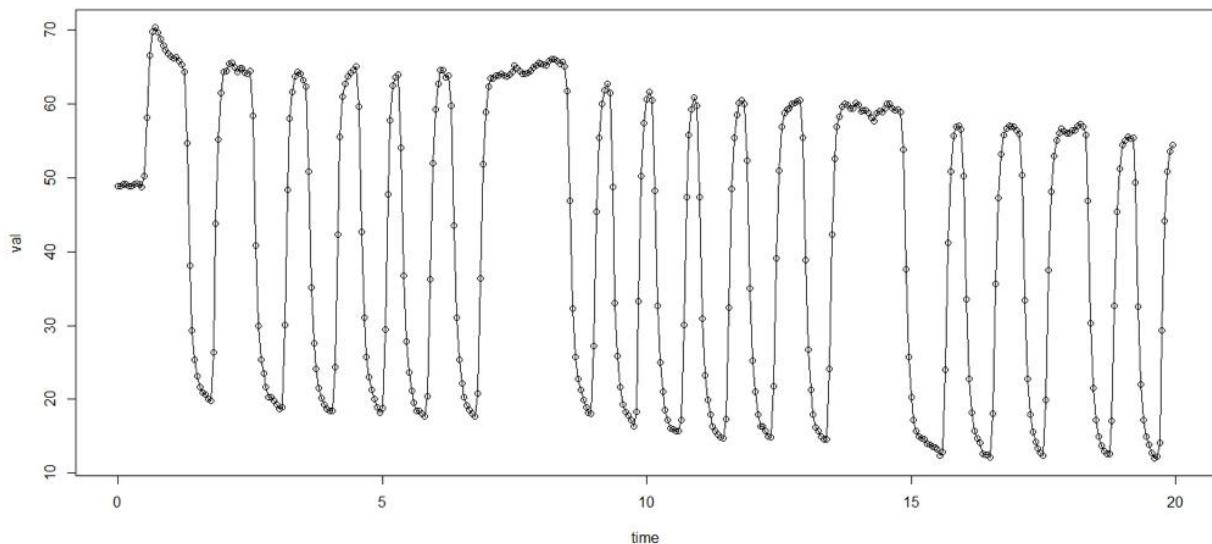


Рисунок 41 - График изменения давления от времени

Записанные данные далее обрабатываются при помощи статистического пакета R 3.1.0. Сырые данные фильтруются полосным фильтром Баттерворта с полосой пропускания 0.1–20.0 Гц, и затем путем автоматизированного измерения высот

пиков, соответствующих импульсам лазера, формируются таблицы измерений силового воздействия лазера для каждого из исследуемых режимов работы. Именно это силовое воздействие мы интерпретируем как вторичный механический эффект лазерного излучения.

## Результаты

Результаты измерений представлены в виде сравнительной диаграммы величин силового воздействия лазера во всех исследованных режимах с расчетом математического ожидания и среднеквадратических отклонений (Рисунок 42).

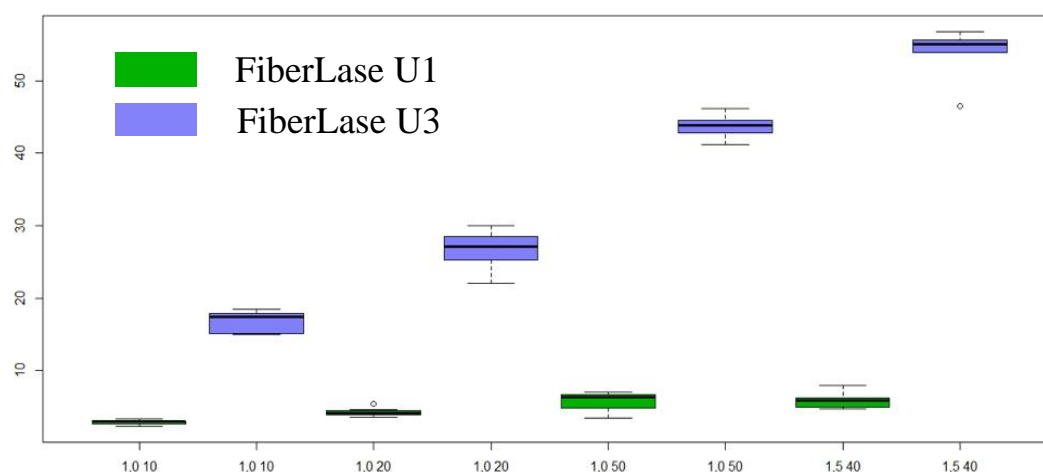


Рисунок 42 - Величина силового воздействия лазерного излучения в зависимости от типа лазерной установки и их режимов работы с расчетом математического ожидания

Величина силового воздействия измерена в граммах.

FiberLase U3 показал более выраженный вторичный механический эффект для всех выбранных режимов, чем FiberLase U1. Отмечается, что при работе с силой импульса 1 Дж с увеличением частоты и, следовательно, мощности выраженность эффекта прямо пропорционально растет для обеих систем. При этом разница между U1 и U3 несмотря на усиление эффекта в обоих случаях также увеличивается (Таблица 45).



Таблица 45 – Средняя величина силового воздействия FiberLase U1 и U3

Режимы	FiberLase U1, г	FiberLase U3, г
1,0 Дж 10 Гц 10 Вт	2,851	16,785
1,0 Дж 20 Гц 20 Вт	4,277	26,529
1,0 Дж 50 Гц 50 Вт	5,743	43,635
1,5 Дж 40 Гц 60 Вт	5,915	53,540

### Обсуждение

Целью данной экспериментальной работы были объективизации механического эффекта лазерного излучения и его фактическое измерение в метрической системе, а также проверка наличия соответствия между субъективным визуальным изображением и реальным механическим эффектом. В результате работы был разработан тензометрический датчик, благодаря которому нам удалось вывести меру механического эффекта, выраженную в граммах, провести сравнительную оценку этого эффекта для двух лазерных систем и различных режимов: FiberLase U1 и U3.

Предыдущие экспериментальные работы пытались предсказать выраженность механического эффекта посредством оценки диаметра парового пузыря, образуемого одиночными импульсами. Однако, точные механизмы и их вклад в появление этого эффекта «раздвигания тканей» при энуклеации аденомы на данный момент не определены: неизвестно, вносит ли наибольший вклад диаметр одиночного пузыря или важно количество пузырей, а может играет более важную роль скорость образования и схлопывания пузырей, обусловленная силой импульса, формой, частотой, продолжительностью. Идеей нашей работы стало приведение всех возможных физических параметров лазерного излучения под один знаменатель – давление лазерного излучения на пластины,

репрезентирующие в данной экспериментальной установке линию реза/энуклеации.

В ходе измерений была установлена прямо пропорциональная зависимость между мощностью излучения и величиной механического эффекта. Чем больше мощность, тем более выраженное давление лазерное излучение оказывает на датчик.

Впоследствии, для большего приближения экспериментальной установки к клинической практике нами планируется помещение тканей аденомы простаты в просвет между корпусом датчика и кронштейна.

## ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе различных техник (трехдолевая, двухдолевая, единым блоком) лазерной энуклеации при помощи ТВЛ продемонстрировано достоверное различие в длительности энуклеации – 42,16; 38,67 и 36,11 мин соответственно ( $p = 0,015$ ). Статистически достоверной разницы в функциональных результатах (Qmax, IPSS, QoL) не выявлено.
2. Частота развития стрессового недержания мочи при использовании техники раннего освобождения сфинктера в ходе энуклеации гиперплазии простаты с помощью ТВЛ составила 3%. При анализе потенциальных предикторов развития СНМ статистически доказана значимость только техники операции ( $p=0,01$ ; ОШ=0,114).
3. На основании экспериментального исследования доказано превосходство излучения с пиковой мощностью 500 Вт (FiberLase U3) над излучением с пиковой мощностью 120 Вт (FiberLase U1) в отношении возможности механической диссекции тканей.
4. На основании результатов экспериментальных исследований предложен новый режим для выполнения лазерной энуклеации гиперплазии простаты – 4Дж и 15 Гц, который позволяет снизить степень карбонизации тканей в ходе энуклеации и увеличить степень механической диссекции тканей.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью сокращения длительности энуклеации с помощью ТВЛ целесообразно использование техники энуклеации гиперплазии простаты единым блоком.
2. Рекомендовано использование техники раннего освобождения сфинктера мочеиспускательного канала для минимизации риска развития стрессового недержания мочи после лазерной энуклеации с помощью ТВЛ.
3. Использование излучения ТВЛ с более высокой пиковой мощностью (FiberLase U3) позволяет увеличить эффект механической диссекции тканей.
4. Для снижения уровня карбонизации тканей и увеличения механической диссекции тканей в ходе лазерной энуклеации с помощью ТВЛ можно использовать высокоэнергетические режимы – 4Дж и 15Гц.

## ГЛАВА 4. ТУЛИЕВЫЙ ВОЛОКОННЫЙ ЛАЗЕР В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

### 4.1. Мочекаменная болезнь (литературный обзор)

#### Эпидемиология

Мочекаменная болезнь — это заболевание, проявляющееся образованием конкрементов в органах мочевыделительной системы. В структуре урологической патологии МКБ занимает 3-е место среди заболеваний мочевыводящего тракта и уступает только инфекциям МВП и заболеваниям предстательной железы. В 2005 году в Российской Федерации зарегистрировано 656 911 случаев МКБ, в 2019 году было выявлено 889 891 случай, а в 2020 году было диагностировано 790 330 случаев МКБ. Прирост заболеваемости уролитиаза с 2005 по 2019 гг. составил 35,45% [1].

Распространенность мочекаменной болезни составляет от 1 до 15% в зависимости от возраста, пола, географического расположения. В Северной Америке этот показатель варьирует от 7% до 13%, в Европе — от 5% до 9%, в Азии — от 1% до 5% [251]. Во всем мире наблюдается тенденция к росту заболеваемости: рассчитанный годовой прирост составляет около 0,5-1% [252]. К эндемичным районам относят страны Северной и Южной Америки, Африки и Европы, а также Австралию. На нашем континенте МКБ чаще всего наблюдается среди населения Казахстана, Средней Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Урала и Крайнего Севера. Необходимо отметить, что глобальный феномен увеличения распространенности МКБ во многом связан с улучшением методов визуализации и возрастанием количества диагностируемых асимптоматических камней [253]. Так исследование почти 6000 пациентов с МКБ, проведенное в Исландии, показало, что статистически значимый вклад в прирост заболеваемости вносит исключительно группа пациентов с асимптоматической МКБ [254].

Как считалось ранее, МКБ страдают примерно в 2-3 раза чаще мужчины, чем женщины [255]. Однако, более поздние крупные эпидемиологические исследования говорят о сокращении этого различия в распространенности симптоматической МКБ [134,256,257]. Если говорить о возрастной структуре заболеваемости, то необходимо отметить, что встречаемость заболевания среди детей возросла с 5% до 10% в последние двадцать лет [258]. Среди взрослого населения пики заболеваемости приходятся на 4-ое – 6-ое десятилетия жизни.

На данный момент можно выделить 7 основных теорий камнеобразования: кристаллоидная, дефицита ингибиторов кристаллизации, теория индукторов кристаллизации, теория Рэндалла, теория Карра, теория белковой матрицы и протеолизно-ионная теория. Некоторые авторы выделяют 5 основных патогенетических механизмов: суперсатурация мочи и кристаллизация солей, образование оксалата кальция на бляшках Рэндалла, вклад половых гормонов, структура микробиома, включая уреазо-положительные бактерии, нанобактерии и кишечную микробиоту, иммунные механизмы, а именно макрофагальные реакции [259].

Несмотря на многофакторность и полиэтиологичность МКБ важной для клиники является классификация по минералогическому составу камней, на основе которого выстраиваются дальнейшая тактика лечения заболевания и принципы метафилактики. Наиболее часто встречаются конкременты 5-ти минералогических типов: оксалат кальция (65,9%), карбапатит (15,6%), урат (12,4%), струвит (2,7%) и брусит (1,7%) [260].

### **Диагностика**

Сегодня наиболее быстрым и доступным методом диагностики является УЗ-исследование. Будучи недорогим и безопасным методом, УЗИ позволяет выявить камни в чашках, лоханке, лоханочно-мочеточниковом и пузырно-мочеточниковом сегментах при наполненном МП, а также диагностировать расширение верхних мочевыводящих путей (ВМП). Чувствительность УЗИ при

камнях мочеточника составляет 45%, специфичность – 94%, а при камнях почки – 45 и 88%, соответственно [261,262].

Обзорная рентгенография является одним из наиболее старых методов диагностики МКБ с чувствительностью в 57% и специфичностью в 76%. Низкая чувствительность метода связана с наличием рентген-негативных камней, например, из мочевой кислоты. Экскреторная урография улучшает визуализацию за счет лучшего контурирования ЧЛС, однако чувствительность метода остается все еще невысокой – 70%, а применение контрастных веществ ассоциировано с большим риском осложнений [263].

Согласно клиническим рекомендациям ЕАУ и РОУ основным этапом диагностики является бесконтрастное КТ исследование, которое позволяет определить размер камня, его относительную плотность, а также оценить взаиморасположение камня и окружающих структур. КТ исследование можно назвать золотым стандартом в диагностике МКБ: чувствительность метода достигает 98%, а специфичность 97% [263]. Благодаря возможности оценки относительной плотности камня по шкале Хаунсфилда можно сделать предположение о составе конкремента. Классическим примером являются мочекислые камни, рентген-негативные при обзорной рентгенографии, но хорошо визуализируемые при КТ. Кроме этого, конкременты из мочевой кислоты характеризуются более низкой относительной плотностью, которая коррелирует с эффективностью ударно-волновой литотрипсии [264].

## Лечение

Выбор тактики лечения зависит от размеров, локализации, рентгенологических характеристик, риска рецидива камнеобразования, а также этиологии заболевания и химической природы камней. Принципиально лечение МКБ делится на консервативное и оперативное. К консервативному лечению относят литокинетическую и литолитическую терапии, которые заключаются в изгнании или растворении конкрементов, соответственно. Литолитическая терапия, или

хемолиз, сегодня применяется только перорально и только для камней из мочевой кислоты. Механизм действия перорального хемолиза заключается в повышении рН мочи до 7.0–7.2 за счет приема цитратных смесей или двууглекислого натрия, так как одним из условий образования мочекислых камней является низкий рН мочи [265,266]. При наличии признаков обструкции ЧЛС литолитическая терапия должна сочетаться с дренированием мочевых путей [267].

На сегодняшний день только альфа-адреноблокаторы показали свою эффективность в лечении пациентов с камнями более 5 мм в нижней трети мочеточника [268–270]. Консервативная терапия МКБ требует от пациентов высокой приверженности к лечению и способности объективно оценивать своё состояние: необходимы регулярный контроль рН мочи для подбора дозировки литолитических препаратов, функционального состояния почек, повторные УЗ исследования. Подъём температуры тела, появление болей, отсутствие положительной динамики в отношении размеров конкремента по данным инструментальных исследований, ухудшение функции почек требуют немедленной смены тактики лечения. Кроме этого, выбор тактики лечения часто строится на оценке плотности камня, измеренной по шкале Хаунсфилда в ходе КТ исследования, которая далеко не всегда репрезентативна.

Лидирующие позиции среди оперативных методов лечения сегодня занимают малоинвазивные вмешательства: чрескожная нефролитотрипсия, контактная уретеролитотрипсия и гибкая ретроградная интратенальная хирургия [271]. В настоящее время доступны 5 видов литотриптеров: механические, электрогидравлические, пневматические, ультразвуковые и лазерные.

### **Лазерная литотрипсия**

Лазерная литотрипсия — это способ разрушения камня под воздействием лазерного излучения. Существует несколько техник литотрипсии, классифицируемых по размеру образующихся фрагментов камня. Камень может быть фрагментирован на частицы размером от 1 до 3–4 мм, которые впоследствии



можно удалить через тубус инструмента с помощью различных эндоскопических инструментов или за счет тока ирригационной жидкости по закону Бернулли при ЧНЛТ. Такой способ разрушения конкремента будет называться фрагментацией. Альтернативно, камень может быть расщеплен на более мелкие частицы (размером  $<1$  мм), что часто называют «дастингом» (от англ. «dusting»), или распыление. Кроме этого, существует подкласс «дастинга», известный как мелкое распыление («fine dusting»), при котором камень разрушается на частицы менее 0,5 мм. В отличие от фрагментации при любом типе дастинга возможно свободное удаление фрагментов потоком мочи или потоком ирригационной жидкости без использования дополнительных инструментов.

Способы литотрипсии также можно разделять по хирургической тактике: по расположению и движению рабочего инструмента и лазерного волокна. Традиционно выделяют контактную фрагментацию, или «chipping», квазиконтактное сканирование, или «painting technique», «dancing technique», и бесконтактный метод «popcorning». При использовании контактной фрагментации волокно находится в непосредственном контакте с поверхностью конкремента. В режиме фрагментации площадь приложения энергии лазерного излучения крайне мала, что приводит к образованию глубоких отверстий и повышению температуры камня. В режиме сканирования волокно находится в на расстоянии 0 - 1 мм от поверхности конкремента и непрерывно движется по ней. При этом происходит абляция тонкого слоя камня и, как следствие, образование мелких частиц или пыли. Бесконтактный режим используется для обработки небольших фрагментов камня (обычно размером менее 3 мм), если ретропульсия не позволяет работать в контактном или квазиконтактном режимах. В бесконтактном режиме волокно располагается в фиксированной точке, как правило на расстоянии  $\sim 3$  мм от фрагментов. Испарение воды и образование пузырьков приводят к образованию потоков воды, которые приводят в движение фрагменты камня. Когда такие фрагменты попадают в зону воздействия лазерного излучения, происходит дальнейшая фрагментация / распыление.

## Физические основы лазерной литотрипсии

Вода – основной компонент биологических систем присутствует и в мочевых камнях, а именно в порах, или промежутках между кристаллами [272]. Длина волны волоконного тулиевого лазера совпадает с пиком поглощения излучения водой, что обеспечивает её быстрый нагрев и испарение [273]. Именно на этом основан термомеханический механизм разрушения камня при помощи лазерного излучения. Вода, содержащаяся в порах камня, средний размер которых составляет 1–3 мкм [274], при воздействии лазерного излучения испаряется. Находясь в замкнутом пространстве, ее быстрое испарение и, как следствие, расширение приводят к росту механического напряжения окружающих структур и их разрушению.

Впервые об использовании импульсного лазера для фрагментации камней написали в 1987 г. [275,276]. Лазерная установка, где в качестве активной среды был использован краситель кумарин, создавала короткие пульсации частотой 5–10 Гц. Образование пузырей и их схлопывание приводили к генерации ударных волн, расходящихся от кончика волокна к поверхности камня. Работа короткими импульсами обеспечивала минимальное нагревание, снижая риск термического повреждения слизистой мочеточника [277]. Однако, использование такого лазера было ограничено высокой стоимостью, а главное – неэффективностью литотрипсии при цистиновых и кальций оксалатных камнях [278].

Следующей лазерной установкой, созданной для литотрипсии, стал Nd:YAG, состоящий из кристалла калий титанил фосфата и генерирующий два типа импульса: инфракрасный с длиной волны 1064 нм и зеленый свет с длиной волны 532 нм. Механизм разрушения камней также был основан на коллабироваии пузырьков плазмы и формированием ударных волн, а потому эффективность Nd:YAG оказалась невысокой. Кроме этого, в сравнении с гольмиевым лазером Nd:YAG характеризовался значительно большей ретропульсией [279].

Гольмиевый лазер, будучи одним из наиболее популярных лазеров в урологии, продемонстрировал свою эффективность и в дроблении конкрементов. В отличие

от первых лазерных систем, которые применялись для интракорпоральной литотрипсии, в данном случае разрушение камня происходит не только по ударно-волновому механизму, но и благодаря фототермическому эффекту [280]. За счет чего фрагментации подвергаются все конкременты независимо от их минералогического состава [281]. Однако, одним из недостатков гольмиевого лазерного излучения является выраженная ретропульсия — фактор, значительно снижающий эффективность литотрипсии и увеличивающий риск осложнений. Для решения этой проблемы была разработана и внедрена «Moses» технология, основанная на одноименном эффекте, впервые описанном в 1980-х годах [282]. Технология Moses заключается в том, что короткий низкоэнергетический импульс создает паровой пузырь, который «разделяет воду», позволяя последующему более длинному высокоэнергетическому импульсу более эффективно доставлять абляционную энергию на поверхность камня.

В 2016 году появились первые результаты экспериментального исследования литотрипсии с использованием ТВЛ [283]. В эксперименте для оценки ретропульсии и скорости фрагментации были использованы реальные мочевые камни, удаленные у пациентов хирургическим путем. Установлено, что скорость абляции в режиме фрагментации составляет 1,1; 1,4 и 1,9 мг/с при выполнении литотрипсии в режиме фрагментации при применении следующих параметров излучения 0,6 Дж/3,6 Вт; 0,8 Дж/6,4 Вт и 1 Дж/10 Вт соответственно. При выполнении литотрипсии в режиме «распыления» скорость абляции составила 0,3; 0,6 и 1,1 мг/с при применении следующих параметров излучения 0,2 Дж/4 Вт; 0,2 Дж/8 Вт и 0,6 Дж/30 Вт соответственно. Также установлено, что эффект ретропульсии от одиночного импульса тулиевого лазера составил 0,5; 1,0; 2,0 и 3 мм., при энергии лазерного излучения 0,5; 1,0; 2,0 и 3 Дж, соответственно [283].

Полученные результаты позволили предположить, что тулиевый волоконный лазер с длиной волны излучения 1,94 мкм и пиковой мощностью 500 Вт позволит эффективно разрушать мочевые камни как в режиме «фрагментации», так и «распыления».

Существует два режима работы ТВЛ – это непрерывный и импульсный, при которых происходит либо постоянная подача излучения, либо короткими порциями, импульсами. Супер-импульсным ТВЛ называют лазер, у которого пиковая мощность импульса превышает среднюю мощность установки. То есть при одной и той же энергии достигается большая мощность на единицу времени, чем при непрерывной работе. Такая импульсная работа обеспечивается накоплением электрической энергии, что позволяет кратковременно выдавать высокие значения силы тока накачки диода, который и определяет пиковую мощность всей лазерной системы. Механизм литотрипсии супер импульсного ТВЛ основан на синергии взрывного вскипания воды в порах конкремента и его прямой термодеструкции камня за счет нагревания до нескольких сотен градусов [284].

В сравнении с гольмиевым лазером ТВЛ характеризуется меньшей пиковой мощностью (500 Вт против 10кВт) [285]. За счет более низкого пика мощности ТВЛ создает меньший пузырь пара и доставляет больше энергии к самому камню [25,285]. То есть несмотря на более низкое энергопотребление скорость абляции, достигаемая при использовании ТВЛ, эквивалентна, а иногда и значительно выше скорости абляции гольмиевого лазера, что было продемонстрировано для большинства распространенных составов камней, включая моногидрат оксалата кальция. Меньший диаметр парового пузыря также приводит к уменьшению ретропульсии и уменьшению риска повреждения окружающих тканей и эндоскопических инструментов.

В 2016 году была выполнена экспериментальная работа под руководством П.В. Глыбочко, которая показала, что даже при непосредственном контакте с тканью ТВЛ оказывает минимальное повреждающее действие за счет малой глубины проникновения излучения [286].

Экспериментальное исследование Л.М. Рапопорта и соавт, выполненное в 2018 году, установило, что скорость дробления камней как мочевого пузыря, так и почек излучением ТВЛ выше, чем излучением гольмиевого лазера для всех

исследованных режимов. При этом с увеличением средней мощности излучения скорость дробления камней увеличивается [283].

Скорость абляции в режиме пыления для кальций-оксалатных камней оказалась в 3 раза выше у ТВЛ в сравнении с гольмиевым лазером, в 2,5 раза выше — для камней из мочевой кислоты) [287]. Серия доклинических исследований показала, что ТВЛ также ассоциирован со значительно меньшей ретропульсией в сравнении с гольмиевым лазером и с более высоким порогом её возникновения [288]. Первое клиническое исследование в России о результатах применения ТВЛ для литотрипсии были описаны Мартовым А.Г. в 2018 году [289].

В диссертационной работе Климова Р.Е. были подобраны оптимальные режимы работы ТВЛ для различных способов литотрипсии. Такие настройки, как 0,1-0,2 Дж\*15-30 Вт; 0,2–0,5 Дж\*10–15 Вт и 2–5 Дж\*30–50 Вт были определены как оптимальные для камней почек (пыление), мочеточника (пыление и фрагментация) и мочевого пузыря (фрагментация), соответственно. Предложенные режимы работы были представлены на конгрессе ЕАУ в 2019 году [290].

В рамках данной работы нами были поставлены следующие задачи:

2. Оценить эффективность и безопасность лазерной уретеролитотрипсии с помощью тулиевого волоконного лазера.
3. Оценить эффективность и безопасность миниперкутанной нефролитотрипсии с помощью тулиевого волоконного лазера.
4. Оценить эффективность и безопасность ретроградной гибкой нефролитотрипсии с помощью тулиевого волоконного лазера.
5. Провести экспериментальную оценку и клиническую валидацию нового режима излучения для снижения ретропульсии в ходе лазерной литотрипсии.

## 4.2. Клиническое исследование эффективности и безопасности контактной уретеролитотрипсии при помощи ТВЛ

### Материалы и методы

В исследование были включены 63 пациента с конкрементами в мочеточниках, которым была проведена контактная уретеролитотрипсия с применением ТВЛ (FiberLase U2, ИРЭ-Полус, Фрязино, Россия) в период с сентября 2020 по ноябрь 2021 гг. в стенах Клиники Урологии им Р.М.Фронштейна.

Всем пациентам предоперационно было выполнено КТ-исследование с или без контрастирования для определения объёма и индекса относительной плотности по шкале Хаунсфилда конкрементов. Все операции выполнялись под спинальной анестезией. Все процедуры были выполнены с использованием ригидного уретероскопа Karl Storz 7 Ch. В качестве ирригационного раствора использовался 0,9% раствор NaCl. Доставка лазерного излучения осуществлялась кварцевым волокном толщиной 200 и 400 мкм. Для фрагментации конкрементов использовались следующие режимы: 1 Дж, 10 Гц в качестве стартового режима, при неудовлетворенности качеством литотрипсии сила импульса увеличивалась до 2 Дж при сохранении частоты в 10 Гц. Для разрушения конкремента в пыль использовался режим 0,5 Дж, 30 Гц.

Интраоперационно были зафиксированы время работы лазера, режимы работы, затраченная энергия, а также оценены хирургом качество видимости и величин ретропульсии по трёхбалльной шкале, где 3 балла соответствуют отличной видимости и отсутствию ретропульсии, 2 балла – удовлетворительной видимости и умеренной ретропульсии, 1 балл – неудовлетворительной видимости и выраженной ретропульсии. Далее на основании полученных данных были рассчитаны скорость абляции, определенная как частное от объема камня и времени работы лазера, и величина затраченной энергии на 1 мм<sup>3</sup> – частное от затраченной энергии и объема конкремента. Время работы лазером фиксировалось самим лазерным аппаратом.

В послеоперационном периоде были оценены осложнения согласно классификации Clavien-Dindo.

## Результаты

Предоперационные характеристики группы представлены в таблице 46.

Таблица 46 – Характеристика группы

Параметр		Вся когорта
Количество пациентов		63
Пол	Мужчины	41
	Женщины	22
Объем камня, мм <sup>3</sup>	Медиана	371
	ИИ	287 – 746
Плотность по шкале Хаунсфилда	Медиана	1027 HU
	ИИ	720–1195
Мочеточник	Нижняя треть	32 (50,79%)
	Средняя треть	20 (31,75%)
	Верхняя треть	11 (17,46%)

63 пациента были включены в исследование. Медиана объема конкрементов оказалась равна 371 мм<sup>3</sup> с интерквартильным интервалом от 287 до 746 мм<sup>3</sup>. Медиана относительной плотности по шкале Хаунсфилда составила 1027, интерквартильный интервал — 720–1195. Более половины конкрементов (50,79%) были локализованы в нижней трети мочеточника, треть конкрементов – в средней трети (31,75%), 17,46% были локализованы в верхней трети мочеточника.

Медиана затраченной энергии составила 1,3 кДж, интерквартильный интервал — от 0,7 до 2,5 кДж. Медиана времени работы лазера оказалась равна 2,1 минутам с ИИ равны 1–3,7 минут. Медиана скорости абляции, определяемой как измеренный предоперационным КТ-исследованием объём камня, разделённый на время работы лазера, составила 2,9 мм<sup>3</sup>/с (ИИ = 1,6–4,2). Медиана показателя затраченной энергии на 1 мм<sup>3</sup> конкремента – 3,1 Дж/мм<sup>3</sup>, интерквартильный интервал — 1,7–5,4 Дж/мм<sup>3</sup> (Таблица 47).

Таблица 47 – Интраоперационные показатели

Параметр		Вся когорта
Затраченная энергия	Медиана	1,3 кДж
	ИИ	0,7–2,5 кДж
Время работы лазера	Медиана	2,1 мин
	ИИ	1 мин – 3,7 мин
Скорость абляции, мм <sup>3</sup> /с	Медиана	2,9
	ИИ	1,6 – 4,2
Затраченная энергия на 1 мм <sup>3</sup> камня, Дж/мм <sup>3</sup>	Медиана	3,1
	ИИ	1,7 – 5,4
Толщина волокна, мкн		200/400
Ретропульсия	нет	56 (88,89%)
	умеренная	7 (11,11%)
	выраженная	0
Видимость	отличная	50 (79,37%)
	удовлетворительная	11 (17,46%)
	неудовлетворительная	2 (3,17%)

В подавляющей части наблюдений были отмечены отличная видимость и отсутствие ретропульсии (79,37% и 88,89%, соответственно). Умеренная



ретропульсия, не помешавшая успешно завершить оперативное вмешательство, наблюдалась в 11,11% случаев. В 2 наблюдениях (3,17%) была зарегистрирована неудовлетворительная видимость, в 11 наблюдениях (17,46%) – удовлетворительная видимость.

Таблица 48 – Частота осложнений и эффективность КУЛТ

Параметр		
Осложнения Clavien-Dindo	1	1 (1,6%)
	2	2 (3,2%)
	3	0
	4	0
	5	0
Отсутствие признаков конкремента при контрольном КТ исследовании		60 (95,2) %

В результате 63 оперативных вмешательств были зарегистрированы 1 осложнение (1,6%) 1-го класса согласно классификации Clavien-Dindo и 2 осложнения (3,2%) 2-го класса (Таблица 48). Среди осложнений были отмечены эпизод гематурии, не потребовавший медикаментозного или хирургического вмешательства, инфекционно-воспалительные осложнения, а именно повышение температуры тела выше 37С.

#### **4.3. Клиническое исследование эффективности и безопасности гибкой ретроградной интратрениальной хирургии при помощи ТВЛ**

##### **Материалы и методы**

В группу РИРХ вошли 74 пациента, оперированные в период с февраля 2020 по апрель 2022 гг. в стенах Клиники Урологии им Р.М. Фронштейна с использованием ТВЛ (FiberLase U2, ИРЭ-Полус, Фрязино, Россия). Всем

пациентам предоперационно было выполнено КТ-исследование с контрастированием для определения объёма, индекса относительной плотности по шкале Хаунсфилда конкрементов и информации о строении чашечно-лоханочной системы. Все операции выполнялись под общей анестезией с использованием 4-ых гибких уретероскопов: Lithoview Boston scientific, Innovex, Pusen, Olympus URF – P6, для ирригации использовался 0,9% физиологический раствор, расположенный на высоте 60 см от уровня операционного стола, увеличение давления ирригационной жидкости осуществлялось за счет специальной ручной помпы. Доставка лазерного излучения осуществлялась кварцевым волокном толщиной 200 мкн. За 5-7 календарных дней до оперативного вмешательства всем пациентам был установлен мочеточниковый катетер-стент.

Интраоперационно фиксировались данные о видимости и наличии/отсутствии ретропульсии, которые оценивались хирургом по 3-х балльной шкале, где 3 балла соответствуют отличной видимости и отсутствию ретропульсии, 2 балла – удовлетворительной видимости и умеренной ретропульсии, 1 балл – неудовлетворительной видимости и выраженной ретропульсии. После каждого оперативного вмешательства собирались данные о затраченной энергии (кДж) и времени работы лазера (мин). Дополнительно были рассчитаны эффективность и скорость абляции. Эффективность абляции определялась как частное от затраченной энергии (Дж), деленное на объём конкремента ( $\text{мм}^3$ ). Аналогично рассчитывалась скорость абляции, где делимым становился объём конкремента, а делителем – время работы лазера (с). Литотрипсия производилась преимущественно в режиме распыления со следующими настройками ТВЛ 0,5 Дж 30 Гц. Данный режим был определен как оптимальный при выполнении ретроградной интратрениальной хирургии в клиническом исследовании Климова и соавт [291].

В послеоперационном периоде производилась оценка осложнений согласно классификации Clavien-Dindo. Всем пациентам были установлены мочевой катетер Фолея на 1 сутки и мочеточниковый катетер-стент на 7–10 дней.

## Результаты

В исследование были включены 38 мужчин и 36 женщин, медиана возраста составила 56 лет с интерквартильным интервалом 45–63 года.

Таблица 49 – Предоперационные характеристики группы

Параметр		Вся когорта
Количество пациентов		74
Пол	Мужчины	38
	Женщины	36
Возраст, лет	Медиана	56
	ИИ	45 – 63
Объём камня, мм <sup>3</sup>	Медиана	1760
	ИИ	624–2208
Количество камней	1	31
	>1	43
Плотность по шкале Хаунсфилда, HU	Медиана	1290
	ИИ	740–1421
Локализация	Нижняя группа	34 (45,95%)
	Средняя группа	12 (16,22%)
	Верхняя группа	7 (9,46%)
	Лоханка	21 (28,38%)
Предстентирование		100 %

У 43-х пациентов были множественные конкременты, у 31-го – единичные. Большинство конкрементов локализовались в нижней группе чашечек (45,95 %), примерно треть конкрементов находились в лоханке (28,38%), в 12 наблюдениях – в средней группе чашечек (16,22%), наименьшее число было отмечено в верхней группе (9,46%). Медиана объёма конкрементов была равна 1760 мм<sup>3</sup> (ИИ – 624–2208 мм<sup>3</sup>). Медиана относительной плотности по шкале Хаунсфилда составила 1290 HU, Q1 – 740 HU, Q3 – 1421 HU.

Медиана времени работы лазера оказалась равна 8,5 мин (ИИ — 5,3–15,7 мин), затраченной энергии — 7,8 кДж (ИИ — 4,5–13,4 кДж). Медиана рассчитанной скорости абляции составила 13,1 мм<sup>3</sup>/с (ИИ — 1,8–4,8 мм<sup>3</sup>/с), показатель затраченной энергии на единицу объёма камня — 4,7 Дж/мм<sup>3</sup> (ИИ — 2,8 – 9,3 Дж/мм<sup>3</sup>) (Таблица 50).

Таблица 50 - Интраоперационные показатели группы

Параметр		Вся когорта
Затраченная энергия, кДж	Медиана	7,8
	ИИ	4,5- 13,4
Время работы лазера, мин	Медиана	8,5
	ИИ	5,3 – 15,7
Скорость абляции, мм <sup>3</sup> /с	Медиана	3,1
	ИИ	1,8 – 4,8
Затраченная энергия на 1 мм <sup>3</sup> камня, Дж/мм <sup>3</sup>	Медиана	4,7
	ИИ	2,8 – 9,3
Толщина волокна, мкн		200
Ретропульсия	0	68 (91,89%)
	1	6 (8,11%)
	2	0
Видимость	0	67 (90,54%)
	1	7 (9,46%)
	2	0

Умеренная ретропульсия наблюдалась в 6-ти наблюдениях (8,11%). В 100% случаев хирург был удовлетворен видимостью: в 67 случаях (90,54%) была отмечена отличная видимость, в 7 случаях (9,46%) – удовлетворительная.

Частота осложнений в послеоперационном периоде оказалась достаточно низкой: 6,76%. К осложнению I класса был отнесен болевой синдром, ко II классу — инфекционно-воспалительные осложнения, а именно повышение температуры тела выше 37С. К III классу был отнесен случай обструкции мочеточникового стента, потребовавшей его замены. (Таблица 51)

Таблица 51 – Частота осложнений и эффективность РИРХ

Параметр		
Осложнения Clavien-Dindo	1	1 (1,35%)
	2	3 (4,05%)
	3	1 (1,35%)
	4	0
	5	0
Отсутствие признаков конкремента при контрольном КТ исследовании		89,19 %

### Клинический пример

Пациент П., 51 год, страдает мочекаменной болезнью с 1996 года, когда впервые возник приступ почечной колики слева, вызванный камнем мочеточника, который в дальнейшем отошел самостоятельно. Около трех месяцев в связи с болью в левой поясничной области обратился в поликлинику по месту жительства, где при обследовании был выявлен камень левой почки. Проведено 2 сеанса ДЛТ, однако отхождения фрагментов конкремента пациент не отмечал. Обратился в клинику урологии Сеченовского Университета, где при МСКТ органов брюшной полости

и забрюшинного пространства с в/в контрастированием: в верхней группе чашечек левой почки выявлены конкременты размерами 10x8 мм и 7x5 мм, плотностью до +1400 HU (Рисунок 43).

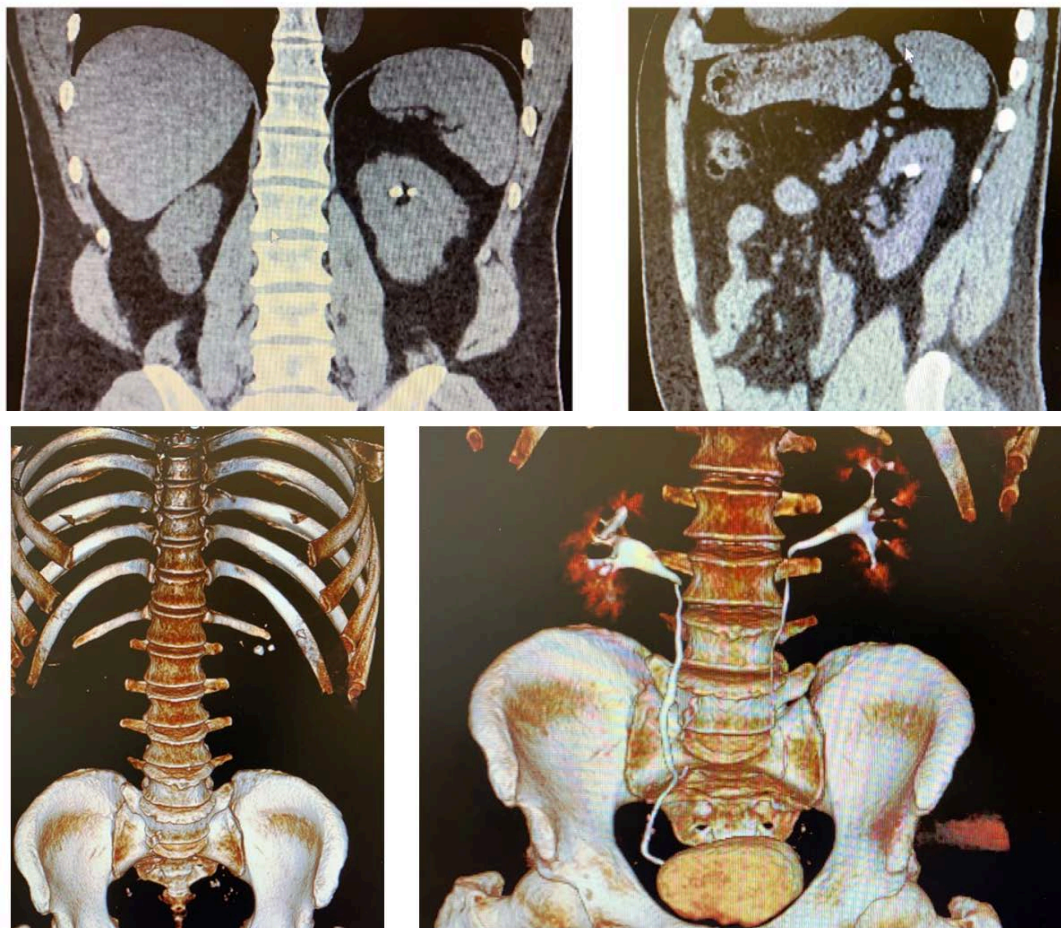


Рисунок 43 - МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. Конкременты верхней чашечки левой почки

Принимая во внимание расположение, размеры, высокую плотность конкрементов, а также строение чашечно-лоханочной системы (узкие и длинные шейки верхних чашечек) принято решение о выполнении пациенту с целью избавления от конкрементов левой почки ретроградной гибкой нефролитотрипсии слева. Проведена гибкая нефролитотрипсия в режиме распыления с использованием тулиевого волоконного лазера (Рисунок 44).

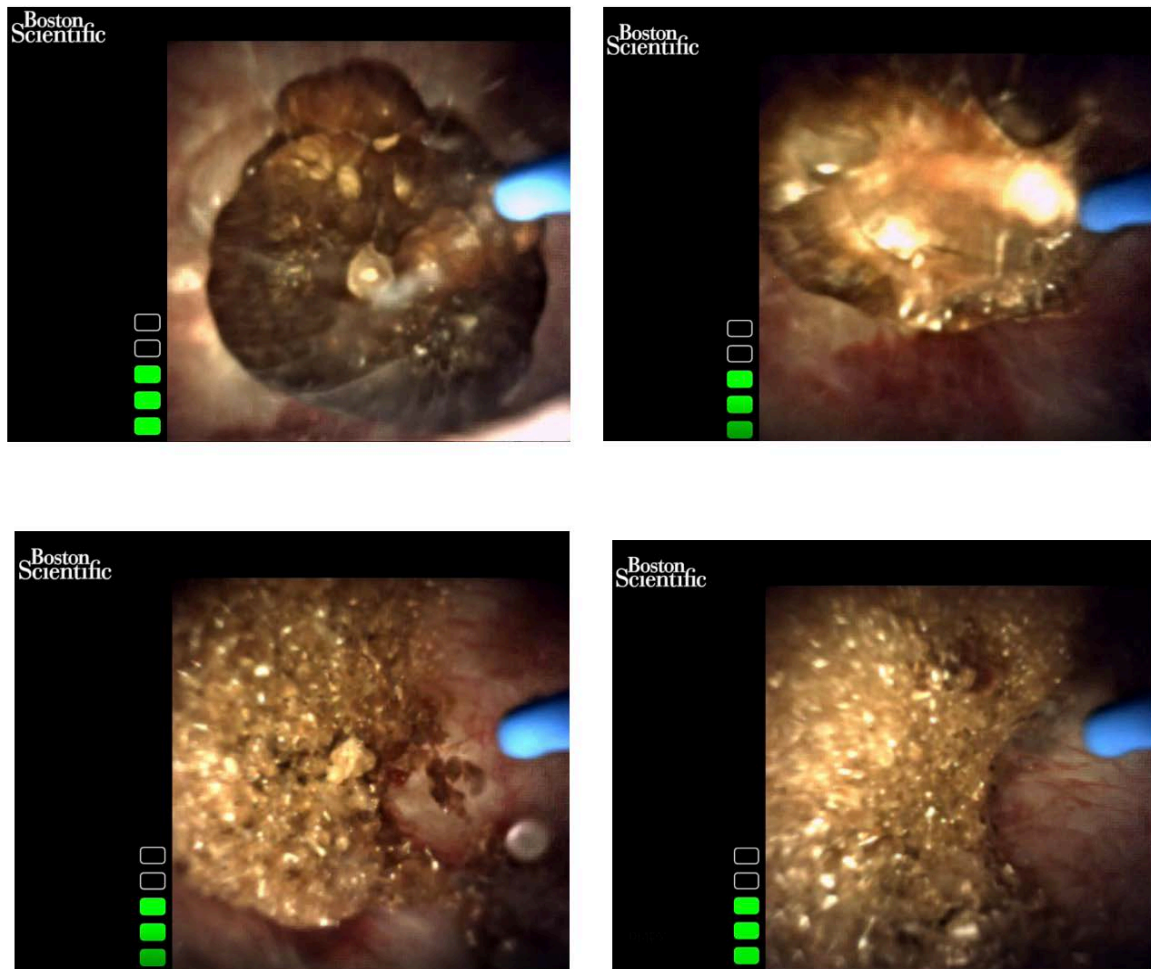


Рисунок 44 - Интраоперационная картина камня почки и различных этапов его разрушения. На последнем снимке продемонстрирована «каменная пыль». Размер частиц меньше размеров волокна диаметром 200 мкм

Использовался гибкий уретерореноскоп фирмы Boston Scientific Lithovue, лазерное волокно (ИРЭ Полус) 200 мкм, параметры излучения ТВЛ 0,5 Дж и 30 Гц. Достигнута полная фрагментация конкрементов до мельчайших фрагментов (песка).

Длительность операции составила 60 минут. Послеоперационный период – без осложнений. Проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика, противовоспалительная терапия. Уретральный катетер удален на первые сутки после операции. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось в полном объеме.

При контрольной нативной МСКТ через месяц после операции резидуальных фрагментов камня нет.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует высокую эффективность и безопасность применения тулиевого волоконного лазера для литотрипсии. Использование режима распыления позволяет добиться формирования мелкодисперсной «пыли», которая в последующем беспрепятственно отходит самостоятельно, что позволяет сократить расходы на оперативное пособие и не использовать корзинчатые экстракторы. Высокая скорость литотрипсии позволяет выполнять литотрипсию доадекватно крупных камней почек в пределах безопасного временного коридора для гибкой нефролитотрипсии без повышения рисков развития инфекционно-воспалительных осложнений. Такой подход также позволяет отказаться от выполнения чрескожной операции и исключить риски осложнений, связанные с пункцией верхней чашечки, а также геморрагических осложнений у пациентов с отягощенным соматическим статусом и принимающих антиагрегантную и антикоагулянтную терапию.

#### **4.4. Клиническое исследование эффективности и безопасности чрескожной нефролитотрипсии при помощи ТВЛ**

##### **Материалы и методы**

В исследование были включены 67 пациентов, которым была выполнена мини-перкутанная нефролитотрипсия с применением ТВЛ (FiberLase U2 ИРЭ-Полус, Фрязино, Россия) в стенах Клиники Урологии им Р.М. Фронштейна в период с июля 2020 по сентябрь 2022 гг. Всем пациентам в предоперационном периоде было выполнено КТ-исследование с контрастированием с получением данных о размерах конкремента, его объёме, относительной плотности по шкале Хаунсфилда и строении чашечно-лоханочной системы.

Все операции выполнялись под общей анестезией. Интраоперационно фиксировались режимы работы ТВЛ, оценивались видимость и выраженность ретропульсии хирургом по 3-балльной шкале. Лазерное излучение доставлялось при помощи кварцевого волокна толщиной 600 мкм. По завершении оперативного



вмешательства регистрировались данные о затраченной энергии, времени работы лазера, по которым, впоследствии, определялись скорость и эффективность абляции.

В послеоперационном периоде производилась оценка осложнений согласно классификации Clavien-Dindo. Всем пациентам были установлены мочевого катетер Фолея на 1 сутки, а также нефростомический дренаж на 7–10 дней.

В исследование были включены 32 мужчин и 35 женщин, медиана возраста которых составила 55 лет (ИИ — 51–65 лет). Медиана объема конкрементов была 2315 мм<sup>3</sup> с интерквартильным интервалом, равным 1428–3270 мм<sup>3</sup>. Медиана относительной плотности составила 1240 НУ (ИИ = 860-1610) (Таблица 52).

Таблица 52 – Предоперационные характеристики группы

Параметр		Вся когорта
Количество пациентов		67
Пол	Мужчины	32
	Женщины	35
Размер камня (максимальный)	Медиана	13
	ИИ	11–19
Объем камня, мм <sup>3</sup>	Медиана	2315
	ИИ	1428 – 3270
Плотность по шкале Хаунсфилда, НУ	Медиана	1240
	ИИ	860–1610

Медиана затраченной энергии составила 3,6 кДж (ИИ — 2,4 – 7,7), времени работы лазера — 4,8 минуты с интерквартильным интервалом, равным 2,1 – 6,3 мин. Интерквартильный интервал рассчитанной скорости абляции оказался 5,2 –

9,9 мм<sup>3</sup>/с с медианой, равной 8,1 мм<sup>3</sup>/с. Медиана величины затраченной энергии на 1 мм<sup>3</sup> конкремента составила 1,7 Дж/мм<sup>3</sup> (ИИ – 0,9 – 3,4 Дж/мм<sup>3</sup>)

Отсутствие ретропульсии и отличная видимость были отмечены в 94,03% и 92,54%, соответственно. Значительная ретропульсия и неудовлетворительная видимость, требующие временной остановки операции, были зафиксированы в 1-ом наблюдении (1,49%). Удовлетворительная видимость и умеренная ретропульсия были в 5,97% и 2,99%, соответственно (Таблица 53).

Таблица 53 – Интраоперационные показатели группы

Параметр		Вся когорта
Затраченная энергия, кДж	Медиана	3,6
	ИИ	2,4 – 7,7
Время работы лазера, мин	Медиана	4,8
	ИИ	2,1 – 6,3
Скорость абляции, мм <sup>3</sup> /с	Медиана	8,1
	ИИ	5,2 – 9,9
Затраченная энергия на 1 мм <sup>3</sup> камня, Дж/мм <sup>3</sup>	Медиана	1,7
	ИИ	0,9 – 3,4
Толщина волокна, мкн		600/400
Ретропульсия	0	63 (94,03%)
	1	4 (5,97%)
	2	0
Видимость	0	64 (95,52%)
	1	3 (4,48%)
	2	0

Были зарегистрированы 3 случая осложнений I класса, а именно болевой синдром в области оперативного вмешательства и эпизоды гематурии, не потребовавшие гемотрансфузии. К двум осложнениям II класса были отнесены инфекционно-воспалительные осложнения, в связи с которыми проводилась

антибиотикотерапия в послеоперационном периоде. Осложнение III класса относилось к необходимости замены мочеточникового стента в связи с его обструкцией (Таблица 54).

Таблица 54 – Частота осложнений и эффективность ЧНЛТ

Параметр		
Осложнения Clavien-Dindo	1	3 (4,48%)
	2	2 (2,99%)
	3	1 (1,49)
	4	0
	5	0
Отсутствие признаков конкремента при повторном КТ исследовании		60 (89,55%)

### Обсуждение

Тулиевый волоконный лазер — это инновационная технология, недавно появившаяся в урологической практике. Основными преимуществами ТВЛ являются высокая поглощаемость в воде и улучшенная динамика образования паровых пузырьков. Исследования ТВЛ *in vitro* показали лучшую скорость абляции камней по сравнению с гольмиевым лазером: скорость дастинга оказалась в четыре раза выше, а скорость фрагментации — в 1,5–2 раза [292,293]. Для камней из мочевой кислоты и моногидрата оксалата кальция скорость абляции ТВЛ оказалась в 2–4 раза выше при менее выраженной ретропульсии [294].

Сегодня ТВЛ постепенно занимает все более важное место в линейке литотриптеров, опубликовано достаточное количество экспериментальных исследований, свидетельствующих о его эффективности и безопасности *in vitro*. Однако, результаты клинических исследований ТВЛ литотрипсии в ходе ЧНЛТ, КУЛТ и РИРХ остаются единичными. Целью нашего исследования стала оценка клинической эффективности и безопасности использования ТВЛ в лечении МКБ.

В рамках нашей работы были выполнены 3 типа хирургических вмешательств по поводу МКБ: чрескожная нефролитотрипсия (ЧНЛТ), контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) и гибкая ретроградная интратренальная хирургия (РИРХ). Всего в исследование вошли 204 пациента – 67 пациентов в группе ЧНЛТ, 74 — в группе РИРХ и 63 пациента в группе КУЛТ (Таблица 55).

Таблица 55 – Сводная таблица показателей 3 групп

Параметр		ЧНЛТ (n=64)	РИРХ (n=74)	КУЛТ (n=63)
Затраченная энергия, кДж	Медиана	3,6	7,8	1,3 кДж
	ИИ	2,4 – 7,7	4,5- 13,4	0,7–2,5 кДж
Время работы лазера, мин	Медиана	4,8	8,5	2,1 мин
	ИИ	2,1 – 6,3	5,3 – 15,7	1 мин – 3,7 мин
Скорость абляции, мм <sup>3</sup> /с	Медиана	8,1	3,1	2,9
	ИИ	5,2 – 9,9	1,8 – 4,8	1,6 – 4,2
Затраченная энергия на 1 мм <sup>3</sup> камня, Дж/мм <sup>3</sup>	Медиана	1,7	4,7	3,1
	ИИ	0,9 – 3,4	2,8 – 9,3	1,7 – 5,4
Толщина волокна, мкн		600/400	200	200/400
Ретропульсия	0	63 (94,03%)	68 (91,89%)	56 (88,89%)
	1	4 (5,97%)	6 (8,11%)	7 (11,11%)
	2	0	0	0
Видимость	0	64 (95,52%)	67 (90,54%)	50 (79,37%)
	1	3 (4,48%)	7 (9,46%)	11 (17,46%)
	2	0	0	2 (3,17%)

Медианы затраченной энергии в трёх группах были различными (3,6 кДж, 7,8 кДж, 1,3 кДж, соответственно), что непосредственно связано с различными показаниями для этих вмешательств, а также требуемым размером частиц для их эвакуации.

Эффективность лечения для всех групп оказалась достаточно высокой – признаки резидуальных конкрементов при КТ-исследовании были обнаружены в 4,76% случаев в группе КУЛТ, в 10,81% - РИРХ и в 10,45% - ЧНЛТ. Более ранние результаты клинической эффективности и безопасности были опубликованы в 2020 году: отсутствие резидуальных камней после гибкой ретроградной уретероскопии было отмечено в 88,4% случаев [295], а после РИРХ - 86.6% [296].

Важным аспектом лазерной литотрипсии является ретропульсия, так как именно этот эффект приводит к миграции конкрементов и их фрагментов, что значительно снижает эффективность процедуры. Стандартные гольмиевые лазеры связаны с выраженной ретропульсией за счет высоких пиковых мощностей. Данная проблема была решена путем внедрения технологии Moses, где короткий низкоэнергетический импульс создает пузырь пара, позволяя последующему более длинному и высокоэнергетическому импульсу эффективно доставлять энергию к поверхности камня. Экспериментально Blackmon et al. показали, что выраженность ретропульсии прямо пропорциональна энергии импульса, что говорит о том, что в отличие от гольмиевого лазера, ТВЛ теоретически должен уменьшать ретропульсию за счет меньшего диаметра лазерного волокна и низких энергий импульсов при высокой частоте и продолжительности импульсов. В нашем исследовании в большинстве случаев ретропульсия не наблюдалась (88,89% - КУЛТ, 94,03% - ЧНЛТ, 86,49% - РИРХ).

Следующим важным аспектом литотрипсии является видимость, в отсутствие которой требуется остановка литотрипсии. Неудовлетворительная видимость была отмечена в 2-ух наблюдениях (3,17%) в группе КУЛТ. При выполнении РИРХ и ЧНЛТ приостановка оперативного вмешательства по причине плохой видимости зарегистрирована не была. Наибольший процент наблюдений с отличной видимостью при выполнении ТВЛ литотрипсии наблюдался в группе

ЧНЛТ – 95,52%, чуть меньший в группе РИРХ – 95,24%, и наименьший процент оказался в группе КУЛТ – 79,37%, что, вероятно, связано с различными возможностями ирригации в просвете мочеточника и чашечно-лоханочной системы почки.

Наименьший диаметр волокна, 200 мкм, использовался в группе РИРХ и КУЛТ, при выполнении ЧНЛТ были использованы волокна диаметром 400 и 600 мкм. При выполнении всех оперативных вмешательств использовались нижеописанные режимы литотрипсии. Для РИРХ литотрипсия производилась только посредством распыления при режиме 0,5 Дж 30 Гц, при появлении выраженной ретропульсии сила импульса снижалась до 0,1 Дж, а частота повышалась до 100 Гц. Для КУЛТ литотрипсия производилась как посредством распыления, так и фрагментации: для фрагментации конкрементов использовался в качестве стартового режим 1 Дж 10 Гц, а при неудовлетворенности скоростью литотрипсии сила импульса увеличивалась до 3 Дж при сохранении частоты в 10 Гц, для распыления использовался режим 0,5 Дж 30 Гц, сменяющийся режимом 0,1 Дж 100 Гц при появлении ретропульсии. При выполнении ЧНЛТ для конкрементов менее 1 см использовался следующий режим распыления — 0,5 Дж 30 Гц, а для конкрементов любых размеров — 0,8 Дж, 37,5 Гц. Для фрагментации конкрементов использовались режимы — 1,5 Дж, 20 Гц и 2 Дж 20 Гц. Данные режимы были определены в ходе ранее проведенных экспериментальных и клинических исследований [283,288,291].

ТВЛ показал высокую скорость абляции 8,1 мм/с в группе ЧНЛТ, 3,1 мм/с в группе РИРХ и 2,9 мм/с в группе КУЛТ. Несмотря на преимущества технологии Moses, пиковая мощность (до 10 кВт), генерируемая гольмиевым лазером, намного выше, чем мощность, генерируемая ТВЛ (500 Вт). Меньшая пиковая мощность ТВЛ создает меньший пузырь пара и передает больше энергии самому камню [294,297].

Таким образом, при более низком потреблении энергии ТВЛ обеспечивает скорость абляции, эквивалентную или превышающую скорость абляции гольмиевого лазера, что было продемонстрировано для наиболее

распространенных составов камней, включая моногидрат оксалата кальция и мочевую кислоту [294].

Меньший диаметр паровых пузырьков, генерируемых ТВЛ, по сравнению с гольмиевым лазером (1 мм против 5 мм, соответственно) также приводит к уменьшению выраженности ретропульсии камня [285].

Высокая эффективность абляции при меньшей пиковой мощности во многом обусловлена однородностью и компактностью пространственного профиля лазерного пучка ТВЛ [25]. Такой профиль луча является результатом использования в качестве энергии накачки диодного лазера, а не лампы-вспышки.

Касательно профиля безопасности ТВЛ нами были оценены послеоперационные осложнения в соответствии с классификацией Clavien-Dindo. Осложнения класса 4 и 5 не были зарегистрированы ни в одном случае. В группе КУЛТ были отмечены 2 осложнения 2-го класса и 1 осложнение 1-го класса, в группе РИРХ — 1 осложнение 1-го класса, 3 — 2-го класса и 1 — 3-го класса, в группе ЧНЛТ — 1 осложнение 3-го класса, 2 — 2-го класса и 3 — 1-го класса.

Таблица 56 – Сводная таблицы частоты осложнений и эффективности в трёх группах

Параметр		ЧНЛТ	РИРХ	КУЛТ
Осложнения Clavien-Dindo	1	3 (4,48%)	1 (1,35%)	1 (1,6%)
	2	2 (2,99%)	3 (4,05%)	2 (3,2%)
	3	1 (1,49)	1 (1,35%)	0
	4	0	0	0
	5	0	0	0
Отсутствие признаков конкремента при контрольном КТ исследовании		89,55%	89,19 %	95,24 %

В 2019 году было проведено сравнительное исследование эффективности режимов распыления ТВЛ и гольмиевого лазера. При эквивалентных настройках

энергии импульса и частоты импульсов ТВЛ превзошел гольмиевый лазер в контексте генерации частиц камня  $<500$  мкм [298]. В 2020 году было предложено ограничить размер частиц до  $\leq 250$  мкм для соответствия определению каменной пыли на основе нескольких анализов *in vitro* [299]. И немного позднее той же группой исследователей была доказана способность ТВЛ производить каменную пыль со средней максимальной шириной частиц  $\leq 254$  мкм, самопроизвольно удаляющихся с током ирригационной жидкости [300].

Одной из основных проблем при лазерной литотрипсии является возможное повышение температуры ирригационной жидкости и окружающих тканей. ТВЛ, как и гольмиевый лазер, неоднократно признавался термодинамически безопасным при условии, что на протяжении всей литотрипсии сохраняется минимальный ирригационный поток (10–15 мл/мин) и относительно низкая средняя мощность излучения ( $\leq 25$  Вт) [301,302].

В экспериментальном исследовании при непрерывной работе лазерного излучения мощностью 8 Вт (0,2 Дж x 40 Гц) в течение 60 с общая температура ирригационной жидкости не повышалась более чем на 5,7 °С и 2,4 °С при скорости ирригации 10 мл/мин и 35 мл/мин, соответственно [301].

По результатам нашего исследования ТВЛ для литотрипсии в условиях ЧНЛТ, КУЛТ и РИРХ по результатам данного исследования показал высокую эффективность и безопасность.

#### **4.5. Исследование нового импульса минимальной ретропульсии (ИМР)**

Явление ретропульсии заключается в ретроградной миграции конкремента при воздействии на него той или иной энергии для литотрипсии. Ретропульсия заставляет уролога перемещать оптическое волокно и уретероскоп вслед за новым положением конкремента, что увеличивает время операции и снижает её эффективность. В лазерах с короткой длительностью импульса менее 1 мкс ретропульсия возникает в основном из-за сильных волн давления или индуцированных лазером ударных волн, вызванных симметричным



схлопыванием сферического кавитационного пузыря. Во время уретероскопической литотрипсии возможность миграции камня вверх значительно снижает вероятность успеха операции. Существует широкий диапазон скорости ретропульсии в зависимости от кинетической энергии литотриптера и уровня нахождения камня мочеточника: камни, расположенные проксимально, имеют более высокую скорость миграции относительно дистально расположенных [303].

Помимо увеличения времени хирургического вмешательства и ассоциированных с этим риском осложнений мигрирующие камни или их фрагменты могут стать причиной повторных вмешательств, а также могут служить очагами литогенеза [304,305].

При использовании лазерной энергии для литотрипсии ретропульсия вызывается тремя механизмами (Рисунок 45):

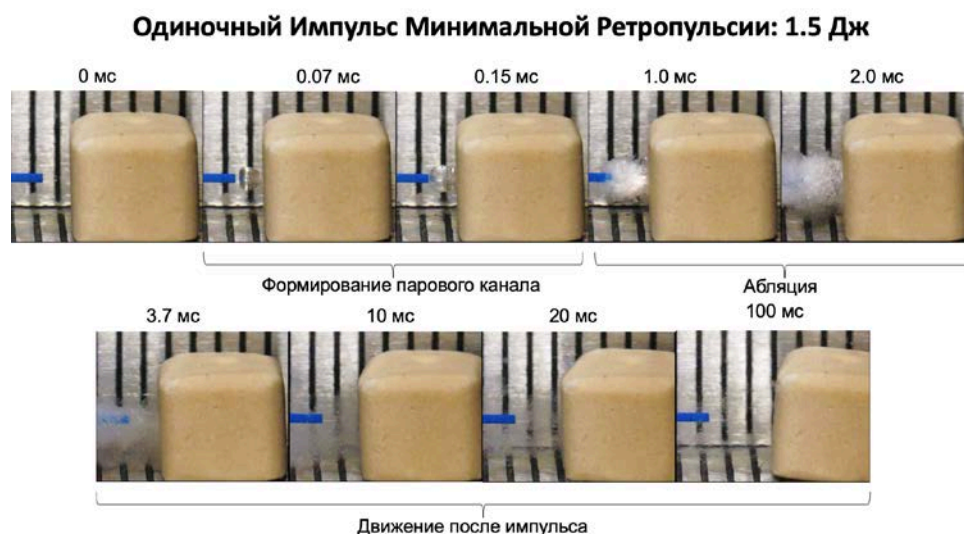


Рисунок 45 - Выраженность ретропульсии при ИМР, обусловленной тремя механизмами: воздействие парового канала, давление отдачи при абляции и движением потока жидкости между импульсами

1. Давление на камень, создаваемое паровым пузырем между кончиком волокна и камнем, как во время формирования парового канала (эффект Moses);
2. Давление отдачи при абляции: струйный эффект абляционных частиц;

3. Движение потока жидкости, образующееся между импульсами лазерного излучения.

В целях снижения выраженности ретропульсии для ТВЛ был разработан Импульс Минимальной Ретропульсии (ИМР), реализованный в FiberLase U3 (ИРЭ-Полус, Фрязино, Россия), который должен свести к минимуму механическое воздействие на камень от парового пузыря между кончиком волокна и камнем во время формирования парового канала, а также давление отдачи продуктов абляции.

ИМР состоит из:

- Пилотного длинного импульса с минимальной мощностью и энергией для создания парового канала и начальной абляции с незначительным механическим воздействием на камень;
- Основного импульса с оптимальной пиковой мощностью и энергией для максимальной эффективности абляции (Рисунок 46, 47):

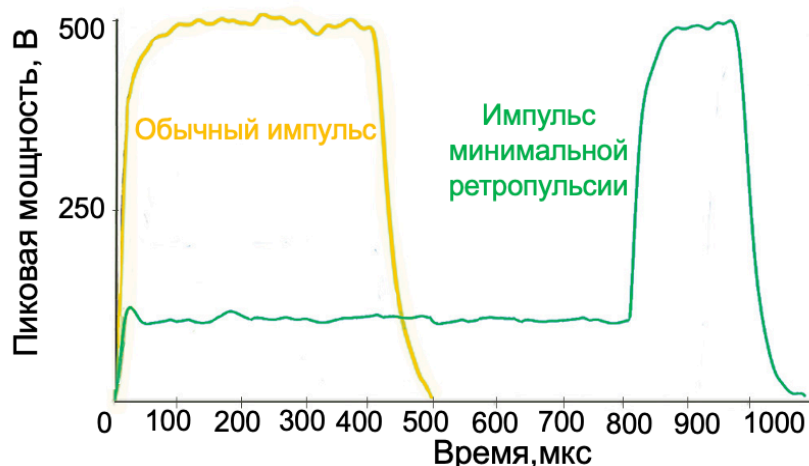


Рисунок 46 - Профили обычного импульса и ИМР

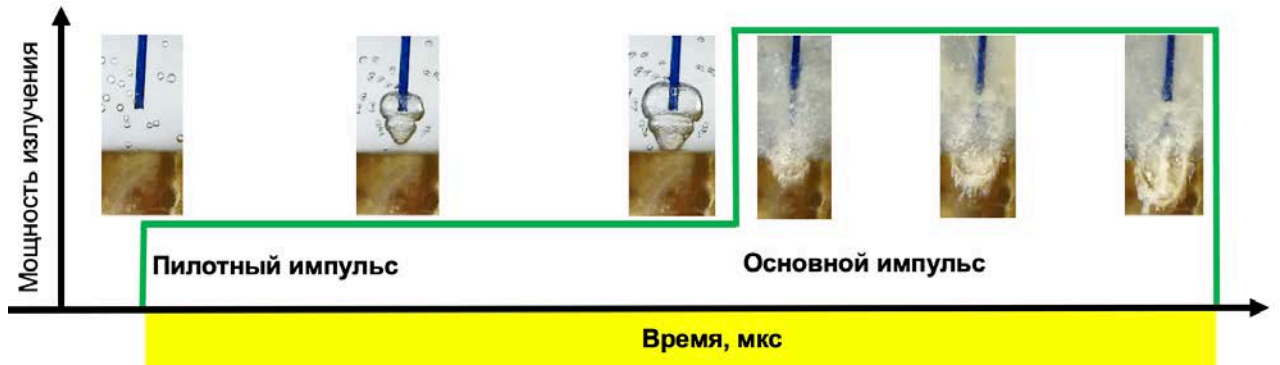


Рисунок 47 - Воздействие ИМР на конкремент

Для оценки эффективности ИМР были проведены сравнительные исследования в отношении выраженности ретропульсии для трех лазерных установок — гольмиевый лазер с длинным импульсом, ТВЛ со стандартным импульсом, ТВЛ с ИМР (Рисунок 48).

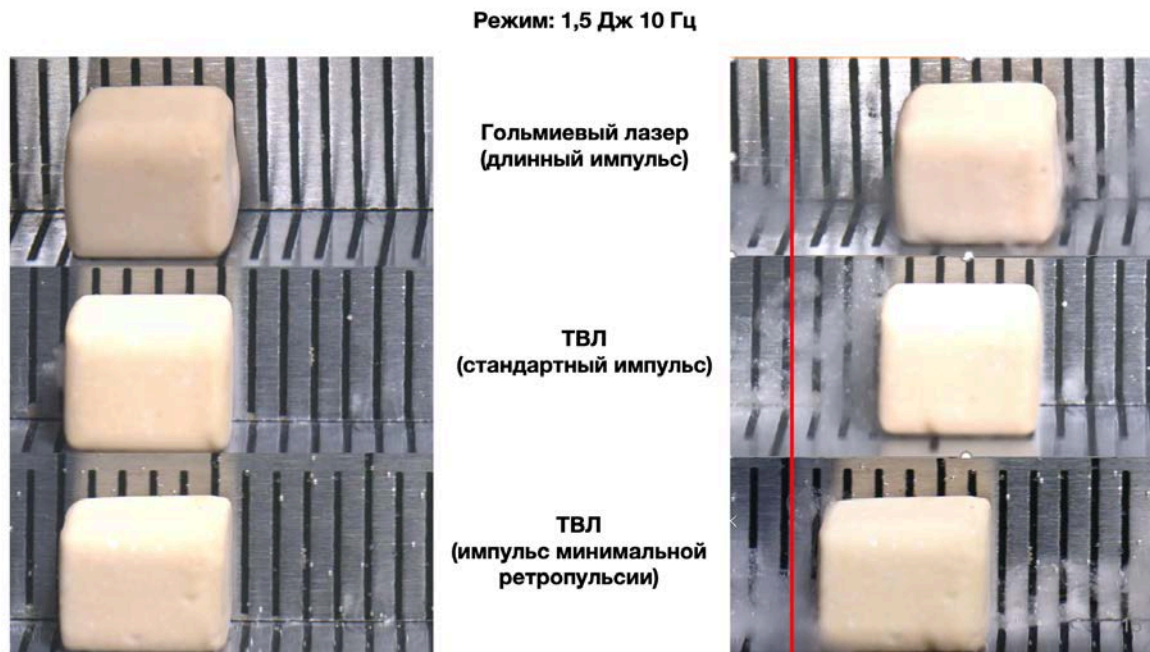


Рисунок 48 - Измерение показателей ретропульсии при воздействии тремя различными типами импульсов. Красной линией обозначены начальные положения конкрементов

На всех установках были выставлены следующие режимы — 0,2Дж 70Гц, 0,5Дж 30 Гц, 1Дж 15 Гц, 1,5Дж 10 Гц, излучение подавалось в течение 0,5с.

В результате серии экспериментов были получены следующие значения смещения камня, скорости ретропульсии и эффективности абляции.

В ходе исследования ИМР *in vitro* удалось показать, что оптимизация пиковой мощности и формы импульса позволяет уменьшить ретропульсию и повысить эффективность абляции. ТВЛ с ИМР показал наименьшие показатели выраженности и скорости ретропульсии при наивысшей эффективности абляции. ИМР ТВЛ уменьшает ретроградное смещение камня 5x5x5 мм после 0,5 сек воздействия лазером мощностью 15 Вт и энергией 0,2-1,5 Дж: в 1,5 раза по сравнению со стандартным импульсом ТВЛ и в 2,3 раза по сравнению с длинным импульсом гольмиевого лазера (Рисунок 49,50).

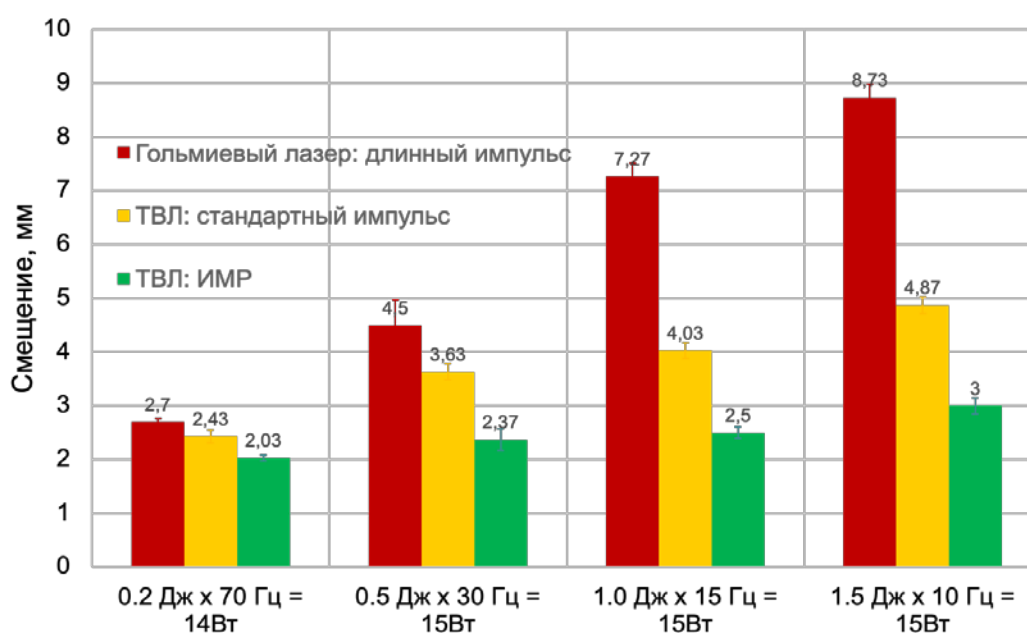


Рисунок 49 - Показатели ретроградного смещения камня

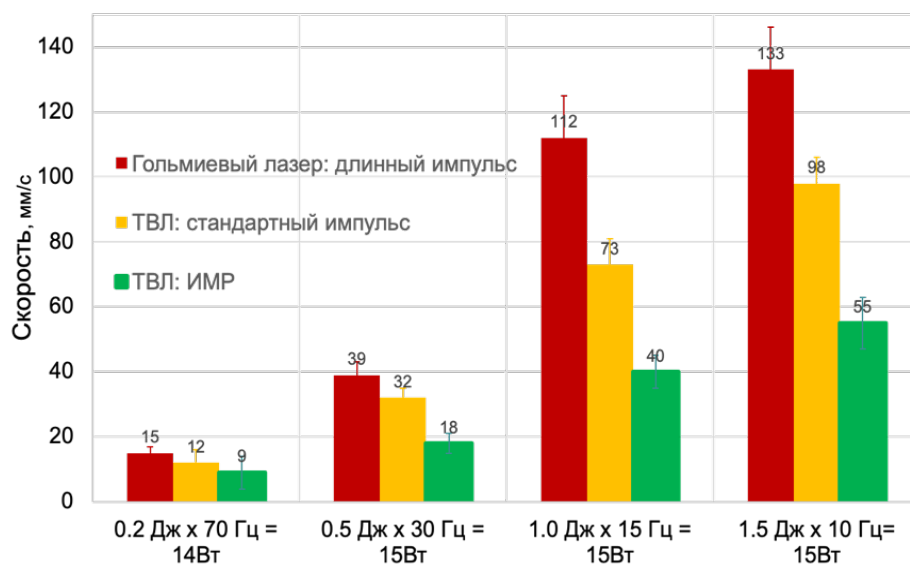


Рисунок 50 - Показатели скорости ретропульсии

Эффективность абляции ИМП ТВЛ для камня размерами  $5 \times 5 \times 5$  мм<sup>3</sup> после лазерного воздействия мощностью 15 Вт и энергией 0,2-1,5 Дж оказалась сопоставимой со стандартным импульсом ТВЛ и в 2,2 раза выше длинного импульса гольмиевого лазера (Рисунок 51).

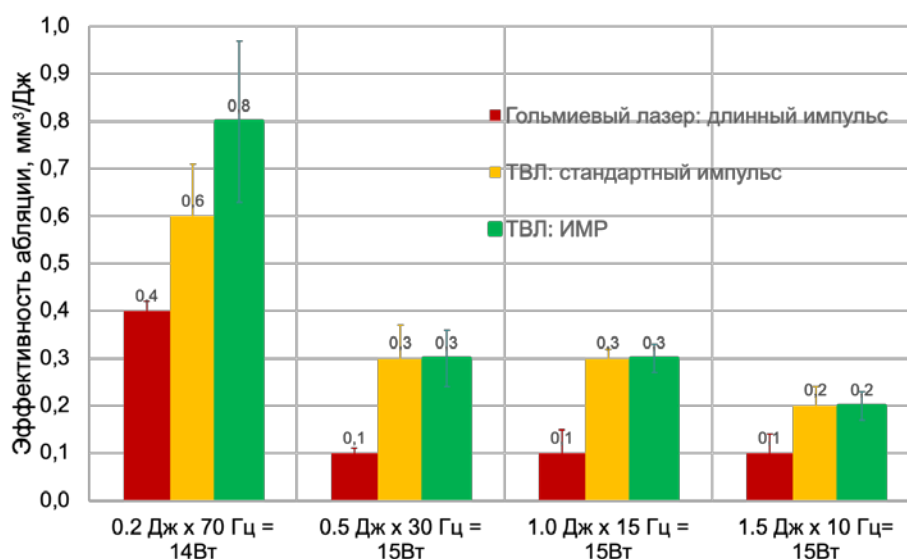


Рисунок 51 - Показатели эффективности абляции

Таким образом, высокоэнергетические ИМП можно использовать для эффективной абляции без увеличения выраженности ретропульсии.

### Клинический пример

Пациент Р., 40 лет, страдает МКБ с 2020 года, когда впервые возник приступ почечной колики слева. Проводилась спазмоанальгетическая терапия с положительным эффектом. Пациент отметил самостоятельное отхождение конкремента серо-желтого цвета размерами до 6 мм. Химический состав камня: 55% - оксалат, 45% фосфат. В декабре 2021 года у пациента возник приступ почечной колики справа. Проводилась спазмоанальгетическая терапия с кратковременным положительным эффектом. При обследовании (УЗИ, МСКТ ОБП) определяются дилатация ЧЛС справа (лоханка до 14 мм), конкремент в верхней трети правого мочеточника размерами 8x5x9 мм, 0,36см<sup>3</sup>, плотностью



Рисунок 52 - МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием. Конкремент верхней трети правого мочеточника

до + 950 HU (Рисунок 52).

Соматический фон отягощен – гипертоническая болезнь II с., 3 ст. повышения АД, риск ССО 3.

С целью восстановления адекватного оттока мочи из правой почки, профилактики повторных эпизодов почечной колики, предотвращения развития острого обструктивного пиелонефрита пациенту выполнена контактная уретеролитотрипсия справа с использованием тулиевого волоконного лазера, дренирование верхних мочевых путей справа катетером-

стентом. Литотрипсия выполнена с использованием режима минимальной ретропульсии при параметрах излучения 0,8 Дж и 12 Гц, а также лазерного волокна диаметром 200 мкм (Рисунок 53).

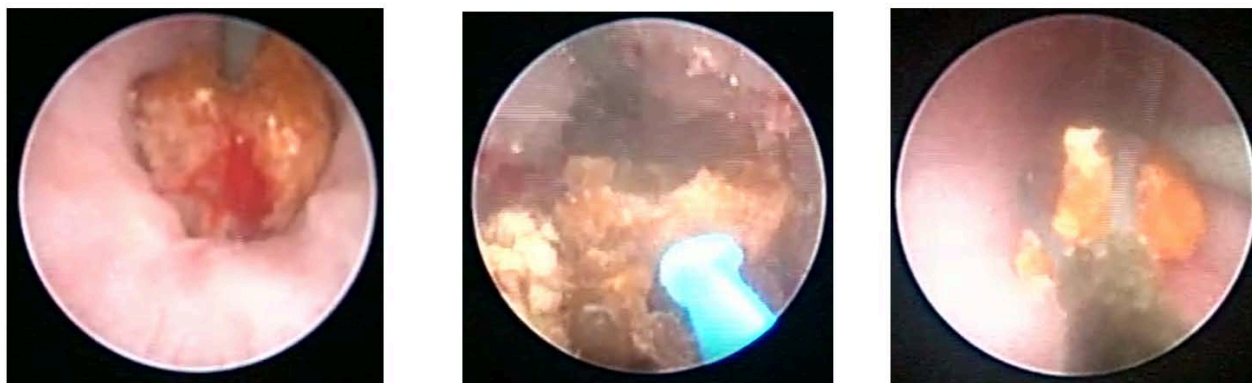


Рисунок 53 – Интраоперационное изображение

Достигнута фрагментация камня, фрагменты удалены при помощи корзинчатого экстрактора.

Длительность операции составила 18 минут. Послеоперационный период – без осложнений. Проводилась периоперационная антибиотикопрофилактика, противовоспалительная терапия. Уретральный катетер удален на первые сутки после операции. Самостоятельное мочеиспускание восстановилось в полном объеме. Катетер-стент удален на седьмые сутки после операции, отток мочи из почки при УЗИ не нарушен.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует как высокую эффективность ТВЛ в разрушении камней, так и возможности нового импульса с минимальной ретропульсией, использование которого позволило избежать проксимальной миграции камня при очень высоких рисках последней, что, в свою очередь, дало возможность завершить оперативное пособие без применения дорогостоящего оборудования для гибкой нефролитотрипсии.

## ВЫВОДЫ

1. При выполнении лазерной уретеролитотрипсии с помощью ТВЛ медиана скорости абляции составила  $2,9 \text{ мм}^3/\text{с}$ , медиана времени работы лазера составила 2,1 мин, частота отсутствия резидуальных конкрементов – 95%. Частота развития осложнений – 4,8% (Clavien-Dindo 1-2).
2. При выполнении миниперкутанной нефролитотрипсии с помощью ТВЛ медиана скорости абляции составила  $8,1 \text{ мм}^3/\text{с}$ , медиана времени работы лазера составила 4,8 мин, частота отсутствия резидуальных конкрементов – 89,6%. Частота развития осложнений – 8,96% (Clavien-Dindo 1-3).
3. При выполнении ретроградной гибкой нефролитотрипсии с помощью ТВЛ медиана скорости абляции составила  $3,1 \text{ мм}^3/\text{с}$ , медиана времени работы лазера составила 8,5 мин, частота отсутствия резидуальных конкрементов – 89,2%. Частота развития осложнений – 6,75% (Clavien-Dindo 1-3).
4. Новый импульс минимальной ретропульсии ТВЛ уменьшает ретроградное смещение камня  $5 \times 5 \times 5 \text{ мм}$  после 0,5 сек воздействия лазером мощностью 15 Вт и энергией 0,2-1,5 Дж: в 1,5 раза по сравнению со стандартным импульсом ТВЛ и в 2,3 раза по сравнению с длинным импульсом гольмиевого лазера.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении литотрипсии с помощью ТВЛ в режиме «распыление» наиболее оптимальным являются режимы с энергией в импульсе 0,3–0,5 Дж и частотой 30-50 Гц.
2. При выполнении литотрипсии с помощью ТВЛ в режиме «фрагментация» наиболее оптимальным является режимы с энергией в импульсе 0,8–2 Дж и частотой 10-20 Гц.
3. При недостаточной эффективности литотрипсии целесообразно увеличение энергии в импульсе (Дж), а при недостаточной скорости абляции – частоты (Гц).
4. При работе в мочеточнике не рекомендуется использовать излучение мощностью более 20 Вт и частотой более 30 Гц.
5. При повышенном риске миграции конкремента в ходе лазерной литотрипсии с помощью ТВЛ рекомендовано использовать специальный импульс минимальной ретропульсии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе впервые проведен комплексный анализ возможностей применения новой линейки современных отечественных тулиевых волоконных лазеров в лечении пациентов с опухолью мочевого пузыря, гиперплазией предстательной железы и мочекаменной болезнью.

Нами дана оценка безопасности и эффективности методики удаления стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с помощью современного отечественного тулиевого волоконного лазера FiberLase и проведен сравнительный анализ с трансуретральной электрорезекцией.

В результате выявлено превосходство использования техники удаления опухоли единым блоком с основанием с использованием лазерного излучения. Так, при использовании данного подхода частота выявления детрузора в макропрепарате, что является одним из основных критериев качества операции, составила 92,4%, в то время как после стандартной трансуретральной электрорезекции - 50,7%, ( $p < 0,001$ ). Общая частота рецидивов в течение первого года статистически достоверно была выше после стандартной ТУР и составила 34,8%, тогда как после удаления опухоли при помощи ТВЛ – 14,4% ( $p = 0,001$ ). Среди осложнений статистически достоверная разница отмечена в частоте развития стимуляции запирающего нерва и случайных перфораций - 26,1% и 15,9% соответственно в группе стандартной ТУР и 0 после применения ТВЛ ( $p < 0,001$ ). Данный факт обусловил в том числе более высокую клиническую эффективность данного подхода ввиду возможности проведения немедленной инстилляции химиопрепарата в мочевой пузырь после оперативного лечения. Для удаления больших опухолей (более 3см) с помощью ТВЛ были предложены модифицированные техники: «вершки-корешки» или «морцелляция», что позволяет использовать данный подход даже при больших образованиях мочевого пузыря без с сохранением качественного материала для его правильного морфологического исследования и, соответственно, стадирования онкологического процесса.

Наряду с этим, в данной работе в серии клинических наблюдений впервые была продемонстрирована безопасность и эффективность удаления опухоли из полости дивертикула мочевого пузыря, а также техническая выполнимость безопасного и радикального удаления лейомиом мочевого пузыря при помощи тулиевого волоконного лазера.

В лечении пациентов с гиперплазией предстательной железы проведен анализ различных методик выполнения лазерной энуклеации, а также предложены новые оперативные техники и режимы используемого излучения ТВЛ. При сравнительном анализе различных техник (трехдолевая, двухдолевая, единым блоком) лазерной энуклеации при помощи ТВЛ продемонстрировано достоверное различие в длительности энуклеации – 42,16; 38,67 и 36,11 мин соответственно ( $p = 0,015$ ). Статистически достоверной разницы в функциональных результатах ( $Q_{max}$ , IPSS, QoL) не выявлено. Частота развития стрессового недержания мочи при использовании техники раннего освобождения сфинктера в ходе энуклеации гиперплазии простаты с помощью ТВЛ составила 3%. При анализе потенциальных предикторов развития СНМ статистически доказано значение только техники операции ( $p=0,01$ ; ОШ=0,114). На основании экспериментального исследования было доказано превосходство излучения с пиковой мощностью 500 Вт (FiberLase U3) над излучением с пиковой мощностью 120 Вт (FiberLase U1) в отношении возможности механической диссекции тканей. На основании результатов экспериментальных исследований предложен новый режим для выполнения лазерной энуклеации гиперплазии простаты – 4Дж и 15 Гц, который позволяет снизить степень карбонизации тканей в ходе энуклеации и увеличить степень механической диссекции тканей. Безопасность и эффективность данного режима также была нами продемонстрирована в первом клиническом исследовании.

В работе проведен детальный анализ эффективности и безопасности применения ТВЛ для разрушения мочевого камня в ходе различных оперативных вмешательств: контактной уретеролитотрипсии, миниперкутанной

нефролитотрипсии и ретроградной интратенальной литотрипсии. При выполнении лазерной уретеролитотрипсии с помощью ТВЛ медиана скорости абляции составила 2,9 мм<sup>3</sup>/с, медиана времени работы лазера составила 2,1 мин, частота отсутствия резидуальных конкрементов – 92%. Частота развития осложнений – 4,8% (Clavien-Dindo 1-2). При выполнении миниперкутанной нефролитотрипсии с помощью ТВЛ медиана скорости абляции составила 8,1 мм<sup>3</sup>/с, медиана времени работы лазера составила 4,8 мин, частота отсутствия резидуальных конкрементов – 89,6%. Частота развития осложнений – 8,96% (Clavien-Dindo 1-3). При выполнении ретроградной гибкой нефролитотрипсии с помощью ТВЛ медиана скорости абляции составила 3,1 мм<sup>3</sup>/с, медиана времени работы лазера составила 8,5 мин, частота отсутствия резидуальных конкрементов – 89,2%. Частота развития осложнений – 6,75% (Clavien-Dindo 1-3). Также нами проведена оценка совершенно нового специального импульса минимальной ретропульсии, предназначенного для минимизации смещения камня в ходе хирургического вмешательства и увеличения тем самым эффективности дробления. Было показано, что новый импульс минимальной ретропульсии ТВЛ уменьшает ретроградное смещение камня 5x5x5 мм после 0,5 сек воздействия лазером мощностью 15 Вт и энергией 0,2-1,5 Дж в 1,5 раза по сравнению со стандартным импульсом ТВЛ и в 2,3 раза по сравнению с длинным импульсом гольмиевого лазера. По результатам проведенного исследования мы пришли к выводу, что при выполнении литотрипсии с помощью ТВЛ в режиме «распыление» наиболее оптимальным являются режимы с энергией в импульсе 0,3-0,5 Дж и частотой 30-50 Гц, а в режиме «фрагментация» - с энергией в импульсе 0,8 - 2 Дж и частотой 10-20 Гц. При недостаточной эффективности литотрипсии целесообразно увеличение энергии в импульсе (Дж), а при недостаточной скорости абляции – частоты (Гц). Важным является то, что при работе в мочеточнике не рекомендуется использовать излучение мощностью более 20 Вт и частотой более 30 Гц.

Основываясь на результатах работы можно говорить о высокой эффективности и безопасности использования линейки новых отечественных

тулиевых волоконных лазеров в лечении пациентов с опухолью мочевого пузыря, гиперплазией предстательной железы и мочекаменной болезнью. Данные лазеры на сегодняшний день не уступают зарубежным аналогам, а по ряду характеристик и возможностей превосходят их по праву могут считаться практически необходимым инструментом в современной эндоскопической урологии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- Вт – Ватт (мощность лазерного излучения)
- Гц – Герц (частота повторений импульса лазерного излучения)
- ГПЖ – гиперплазия предстательной железы
- ТВЛ – тулиевый волоконный лазер
- Дж – Джоуль (энергия импульса лазерного излучения)
- ДЛТ – дистанционная литотрипсия
- ИМТ - индекс массы тела
- КУЛТ – контактная уретеролитотрипсия
- МВП – мочевыводящие пути
- ЛМС – лоханочно – мочеточниковый сегмент
- МКБ - мочекаменная болезнь
- ММ – миллиметр
- РМП – рак мочевого пузыря
- ЧНЛТ - чрескожная нефролитотрипсия
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- КПД – коэффициент полезного действия
- НМИРМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря
- ПСА – простат-специфический антиген
- РИРХ – ретроградная интраренальная хирургия
- ТУР – трансуретральная резекция
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ЧЛС – чашечно – лоханочная система
- Шкала NU – Шкала Хаунсфилда
- Ch - Шкала Шарьера
- Cis – carcinoma in situ
- Nd:YAG – неодимовый лазер

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. / А.Д. Каприн, О.И. Аполихин, А.В. Сивков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. - 2022. Т. 15, - № 2. - С. 10–17.
2. Трифонова, Н. Ю. Медико-организационные подходы оказания медицинской помощи пациентам с урологической патологией / Трифонова, Н. Ю., Королёв С. В. // Социальные аспекты здоровья населения. - 2013. -Т. 32. - №4 4. – С. 6–6.
3. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. // Eur J Cancer. - 2013. - Vol. 497 - № 6. - P. 1374–1403.
4. А.Д. Каприн. Злокачественные новообразования в России в 2020 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва : М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – 252 с. - ISBN 978-5-85502-280-3.
5. Bladder cancer GLOBOCAN, 2020. World Health Organisation : база данных. Данные в формате PDF. URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/30-Bladder-fact-sheet.pdf> (дата обращения 12.09.2022). Режим доступа: для зарегистрир. пользователей.
6. А.Д. Каприн. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. – Москва : М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2022. – 239 с. - ISBN 978-5-85502-275-9.
7. Прохоров А. М. Молекулярный генератор и усилитель / Прохоров А. М., Басов Н. Г. // Успехи физических наук. - 1985. - Т. 57. - № 3. - С. 485–501.
8. Басов Н. Г. Полупроводниковые лазеры / Басов Н. Г., Елисеев П. Г., Попов Ю. М. // Успехи физических наук. - 1986. - Т. 148. - № 1. – С. 1067-1079.
9. Кастлер А. Оптические методы изучения низкочастотных резонансов / Кастлер А. // Успехи физических наук. - 1967. - Т. 93. - № 1. – С. 5-18.

10. Irradiation of Prostatic Carcinoma by Neodymium-YAG-Laser / R Bowering, A. Hofstetter, E. Keiditsch, F. Frank // SPIE. - 1980. - Vol. 211. - P. 16–20.
11. Camey M. Preliminary study of the action of the Yag laser on canine prostatic adenoma and experimental urethral stenosis / Camey M., le Duc A. // European Urology - 1980. - Vol. 6& - № 3. - P. 175–179.
12. Бурко В.Д. Лазерное выпаривание в лечении доброкачественной гиперплазии простаты / Бурко В.Д., Строчкий А.В. // Материалы 9 Всероссийского съезда урологов. - 1997. - № 10.
13. Мазо Е.Б. Гольмиевый лазер в лечении урологических заболеваний. / Мазо Е.Б., Чепуров А.К., Коздоба Л.С. - Тверь: Триада, 2003. – 48 с.
14. Мартов А.Г. Малоинвазивные эндоскопические методы лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы : монография / Мартов А.Г., Камалов А.А.; под ред. Лопаткин Н.А. – Москва. - 1999. - С. 210–210.
15. Jeff Hecht. Laser: Light of a Million Uses / Jeff Hecht, Dick Teresi. - Dover Publications, 1998. – 272 p. – ISBN 978-0486401935.
16. Joan Lisa Bromberg. The Laser in America, 1950–1970. / Joan Lisa Bromberg. - MIT Press, 1991. – 326 p. – ISBN 978-0262519809.
17. Bhatta К.М. Lasers in urology / Bhatta К.М. // Lasers Surg Med. - 1995. Vol. 16. - № 4. - P. 312–330.
18. Knappe V. Principles of lasers and biophotonic effects / Knappe V., Frank F., Rohde E. // Photomed Laser Surg. - 2004. - Vol. 22. - № 5. - P. 411–417.
19. Лазерное гидродинамическое рассеечение биоткани в оперативной урологии / Винаров А.З., Дымов А.М., Сорокин Н.И., Минаев В.П., Лекарев В.Ю. // Андрология и генитальная хирургия. - 2018. - Vol. 19. - № 2. - P. 21–30.
20. Jackson S.D. Diode-pumped fiber lasers: a new clinical tool? / Jackson S.D., Lauto A. // Lasers Surg Med. - 2002. - Vol. 30. - № 3. - P. 184–190.
21. Schomacker K.T. Co:MgF2 laser ablation of tissue: effect of wavelength on ablation threshold and thermal damage / Schomacker K.T. // Lasers Surg Med. - 1991. - Vol. 11. - № 2. - P. 141–151.



22. Impact of the Curve Diameter and Laser Settings on Laser Fiber Fracture / Haddad M, Emiliani E, Rouchausse Y, Coste F, Doizi S, Berthe L, Buttice S, Somani B, Traxer O. // *Journal of Endourology*. - 2017. - Vol. 31. - № 9. - P. 918–921.
23. Blackmon R.L. Thulium fiber laser ablation of kidney stones using a 50- $\mu$ m-core silica optical fiber / Blackmon R.L. // *SPIE-Intl Soc Optical Eng.* - 2015. - Vol. 54. - № 1. - P. 011004.
24. Review of laser fibers: a practical guide for urologists / Nazif OA, Teichman JM, Glickman RD, Welch AJ. // *Journal of Endourology*. - 2004. - Vol. 18. - № 9. - P. 818–829.
25. Traxer O. Thulium fiber laser: the new player for kidney stone treatment? A comparison with Holmium:YAG laser / Traxer O., Keller E.X. // *World Journal of Urology*. -2020. - Vol. 38. - № 8. - P. 1883–1894.
26. Malek R.S. Greenlight photoselective 120-watt 532-nm lithium triborate laser vaporization prostatectomy in living canines / Malek R.S. // *Journal of Endourology*. - 2009. - Vol. 23. - № 5. - P. 837–845.
27. Transurethral vaporesction of prostate: diode laser or thulium laser? / Tan X, Zhang X, Li D, Chen X, Dai Y, Gu J, Chen M, Hu S, Bai Y, Ning Y. // *Lasers Med Sci*. - 2018. - Vol. 33. - № 4. - P. 891–897.
28. Tissue effects of a newly developed diode pumped pulsed Thulium:YAG laser compared to continuous wave Thulium:YAG and pulsed Holmium:YAG laser / Huusmann S, Lafos M, Meyenburg I, Muschter R, Teichmann HO, Herrmann T. // *World Journal of Urology*. - 2021. - Vol. 39. - № 9. - P. 3503–3508.
29. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer / Burger M, Catto JW, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, Kassouf W, Kiemeny LA, La Vecchia C, Shariat S, Lotan Y. // *European Urology* - 2013. - Vol. 63. - № 2. - P. 234–241.
30. Stern M.C. Polymorphisms in DNA repair genes, smoking, and bladder cancer risk: findings from the international consortium of bladder cancer / Stern M.C. // *Cancer Research*- 2009. - Vol. 69. - № 17. - P. 6857–6864.

31. Hang B. Formation and Repair of Tobacco Carcinogen-Derived Bulky DNA / Journal of Nucleic Acids. – 2010. – Vol. 2010.- P. 29.
32. Comparison of Bladder Carcinogens in the Urine of E-cigarette Users Versus Non E-cigarette Using Controls / Fuller TW, Acharya AP, Meyyappan T, Yu M, Bhaskar G, Little SR, Tarin TV. // Sci Rep. - 2018. - Vol. 8. - № 1.
33. Moyer V.A. Screening for bladder cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / Moyer V.A. // Ann Intern Med. - 2011. - Vol. 155. - № 4. - P. 246–251.
34. Total Fluid and Water Consumption and the Joint Effect of Exposure to Disinfection By-Products on Risk of Bladder Cancer / Michaud, D. S., Kogevinas, M., Cantor, K. P., Villanueva, C. M., Garcia-Closas, M., Rothman, N., Malats, N., Real, F. X., Serra, C., Garcia-Closas, R., Tardon, A., Carrato, A., Dosemeci, M. // Environ Health Perspect. - 2007. - Vol. 115. - № 11. - P. 1569.
35. Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) / Ros, M.M., Bas Bueno-de-Mesquita H.B., Büchner F.L. [et al.] // Int J Cancer. - 2011. - Vol. 128. -№ 11. - P. 2695–2708.
36. Fernández M.I. Long-term impact of arsenic in drinking water on bladder cancer health care and mortality rates 20 years after end of exposure / Fernández M.I. // Journal of Urology. - 2012. - Vol. 187. - № 3. - P. 856–861.
37. Flavonoids and bladder cancer risk / Rossi M, Strikoudi P, Spei ME, Parpinel M, Serraino D, Montella M, Libra M, La Vecchia C, Rosato V. // Cancer Causes Control. - 2019. - Vol. 30. - № 5.
38. Buckland G. Adherence to the Mediterranean diet and risk of bladder cancer in the EPIC cohort study // Int J Cancer. - 2014. - Vol. 134. - № 10. - P. 2504–2511.
39. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis / Vieira AR, Vingeliene S, Chan DS, Aune D, Abar L, Navarro Rosenblatt D, Greenwood DC, Norat T. // Cancer Med. - 2015. - Vol. 4. - № 1. - P. 136–146.
40. Female gender and carcinoma in situ in the prostatic urethra are prognostic factors for recurrence, progression, and disease-specific mortality in T1G3 bladder cancer patients treated with bacillus Calmette-Guérin / Palou J, Sylvester RJ, Faba OR, Parada

- R, Peña JA, Algaba F, Villavicencio H. // *European Urology* - 2012. - Vol. 62. - № 1. - P. 118–125.
41. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population-based cohort study / Tuccori M, Fillion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. // *BMJ*. - 2016. - Vol. 352. P. 1541 – 1541.
42. Glutathione S-transferases in kidney and urinary bladder tumors / Simic, T., Savic-Radojevic, A., Pljesa-Ercegovac, M., Matic, M. // *Nature Reviews Urology*. – 2009. - Vol. 6. - № 5. - P. 281–289.
43. Effects of N-acetyl transferase 1 and 2 polymorphisms on bladder cancer risk in Caucasians / Gu, J., Liang, D., Wang, Y., Lu, C., Wu, X. // *Mutat Res.* -2005. - Vol. 581. - № 1–2. - P. 97–104.
44. Comprehensive analyses of DNA repair pathways, smoking and bladder cancer risk in Los Angeles and Shanghai / Corral, R., Lewinger, J. P., Van Den Berg, D. [et al.] // *Int J Cancer*. - 2014. - Vol. 135. - № 2. - P. 335–347.
45. Modifiable risk factors for the prevention of bladder cancer: a systematic review of meta-analyses / Al-Zalabani, A. H., Stewart, K. F., Wesselius, A., Schols, A. M., Zeegers, M. P. // *Eur J Epidemiol.* - 2016. - Vol. 31. - № 9. - P. 811–851.
46. A new and highly prognostic system to discern T1 bladder cancer substage / van Rhijn, B. W., van der Kwast, T. H., Alkhateeb, S. S., Fleshner, N. E., van Leenders, G. J., Bostrom, P. J. // *European Urology* - 2012. - Vol. 61. - № 2. - P. 378–384.
47. The Genitourinary Pathology Society Update on Classification of Variant Histologies, T1 Substaging, Molecular Taxonomy, and Immunotherapy and PD-L1 Testing Implications of Urothelial Cancers / Compérat, E., Amin, M. B., Epstein, J. I., Hansel, D. E., Paner, G., Al-Ahmadie, H., True, L., Baydar, D., Bivalacqua, T., Brimo, F., Cheng, L., Cheville, J., Dalbagni, G., Falzarano, S., Gordetsky, J., Guo, C. // *Adv Anat Pathol.* - 2021. - Vol. 28. - № 4. - P. 196–208.
48. Andersson K.E. Lamina propria: The functional center of the bladder? / Andersson K.E., McCloskey K.D. // *Neurourol Urodyn.* - 2014. - Vol. 33. - № 1. - P. 9–16.

49. High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder / Sylvester, R. J., van der Meijden, A., Witjes, J. A., Jakse, G., Nonomura, N., Cheng, C. // *Urology*. - 2005. - Vol. 66. - № 6. - P. 90–107.
50. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old / Compérat, E., Larré, S., Roupret, M. [et al.] // *Virchows Arch*. - 2015. - Vol. 466. - № 5. - P. 589–594.
51. Lopez-Beltran A. Non-invasive urothelial neoplasms: According to the most recent WHO classification / Lopez-Beltran A., Montironi R. // *European Urology* - 2004. - Vol. 46. - № 2. - P. 170–176.
52. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours / Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., Reuter, V. E. // *European Urology* - 2016. - Vol. 70. - № 1. - P. 106–119.
53. Kaufman D.S. Bladder cancer / Kaufman D.S., Shipley W.U., Feldman A.S. // *Lancet*. - 2009. - Vol. 374. - № 9685. - P. 239–249.
54. A prospective analysis of 1930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice / Khadra, M. H., Pickard, R. S., Charlton, M., Powell, P. H., Neal, D. E. // *Journal of Urology*. - 2001. - Vol. 163. - № 2. - P. 524–527.
55. Alishahi S. Haematuria investigation based on a standard protocol: emphasis on the diagnosis of urological malignancy / Alishahi S, Byrne D, Goodman C M. // *J R Coll Surg Edinb*. - 2002. - Vol. 47. - № 1. - P. 422–427.
56. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic / Edwards, T. J., Dickinson, A. J., Natale, S., Gosling, J., McGrath, J. S. // *BJU International*- 2006. - Vol. 97. - № 2. - P. 301–305.
57. Microscopic haematuria at time of diagnosis is associated with lower disease stage in patients with newly diagnosed bladder cancer / Ramirez, D., Gupta, A., Canter, D. [et al.] // *BJU International*- 2016. - Vol. 117. - № 5. - P. 783–786.
58. Photodynamic diagnosis of non-muscle-invasive bladder cancer with hexaminolevulinate cystoscopy: a meta-analysis of detection and recurrence based on

- raw data / Burger, M., Grossman, H. B., Droller, M. [et al.] // *European Urology* - 2013. - Vol. 64. - № 5. - P. 846–854.
59. The Impact of Blue Light Cystoscopy with Hexaminolevulinate (HAL) on Progression of Bladder Cancer - A New Analysis / Kamat, A. M., Cookson, M., Witjes, J. A., Stenzl, A., Grossman, H. B. // *Bladder Cancer*. - 2016. - Vol. 2. - № 2. - P. 273–278.
60. Prospective randomized trial of hexylaminolevulinate photodynamic-assisted transurethral resection of bladder tumour (TURBT) plus single-shot intravesical mitomycin C vs conventional white-light TURBT plus mitomycin C in newly presenting non-muscle-invasive bladder cancer / O'Brien, T., Ray, E., Chatterton, K., Khan, M. S., Chandra, A., Thomas, K. // *BJU International*- 2013. - Vol. 112. - № 8. - P. 1096–1104.
61. Herr H.W. Narrow-band imaging evaluation of bladder tumors / Herr H.W. // *Curr Urol Rep*. - 2014. - Vol. 15. - № 4.
62. Emiliani E. Evaluation of the Spies modalities image quality. // *Int Braz Journal of Urology*. - 2017. - Vol. 43. - № 3. - P. 476–480.
63. Compérat E. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). // EAU: офиц. сайт. – URL: <https://uroweb.org/guidelines/non-muscle-invasive-bladder-cancer>
64. Jurewicz M. Approaching the optimal transurethral resection of a bladder tumor / Jurewicz M., Soloway M.S. // *Turk Journal of Urology*. - 2014. - Vol. 40. - № 2. - P. 73.
65. Clark P.E. NCCN Guidelines® Insights Bladder Cancer, Version 2.2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines / Clark P.E. // *J Natl Compr Canc Netw*. - 2016. - Vol. 14. - № 10. - P. 1213.
66. Richards K.A. The importance of transurethral resection of bladder tumor in the management of non-muscle invasive bladder cancer: a systematic review of novel technologies / Richards K.A., Smith N.D., Steinberg G.D. // *Journal of Urology*. - 2014. - Vol. 191. - № 6. - P. 1655–1664.
67. Аляев, Ю.Г. Урология : Российские клинические рекомендации / Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. — Москва : ГЭОТАР- Медиа, 2016. — 496 с. - ISBN 978-5-9704-3649-3

68. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial / Teoh, J. Y., Chan, E. S., Yip, S. Y. [et al.] // *Ann Surg Oncol.* - 2017. - Vol. 24. - № 5. - P. 1428–1434.
69. Bolat D. Comparing the short - term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors in patients with coronary artery disease: A prospective, randomized, controlled study / Bolat D. // *International Braz Journal of Urology.* - 2018. - Vol. 44. - № 4. - P. 717–725.
70. Comparison of perioperative outcomes including severe bladder injury between monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors: a population based comparison / Sugihara, T., Yasunaga, H., Horiguchi, H., Matsui, H., Nishimatsu, H., Nakagawa, T., Fushimi, K., Kattan, M. W., & Homma, Y. // *Journal of Urology.* - 2014. - Vol. 192. - № 5. - P. 1355–1359.
71. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review / Cumberbatch, M. G. K., Foerster, B., Catto, J. W. F., Kamat, A. M., Kassouf, W., Jubber, I., Shariat, S. F., Sylvester, R. J., Gontero, P. // *European Urology* - 2018. - Vol. 73. - № 6. - P. 925–933.
72. Mariappan P. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience / Mariappan P., Zachou A., Grigor K.M. // *European Urology* - 2010. - Vol. 57. - № 5. - P. 843–849.
73. The impact of re-transurethral resection on clinical outcomes in a large multicentre cohort of patients with T1 high-grade/Grade 3 bladder cancer treated with bacille Calmette-Guérin / Gontero, P., Sylvester, R., Pisano, F. [et al.] // *BJU International*- 2016. - Vol. 118. - № 1. - P. 44–52.
74. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis / Naselli, A., Hurle, R., Paparella, S., Buffi, N. M., Lughezzani, G., Lista, G., Casale, P., Saita, A., Lazzeri, M., Guazzoni, G. // *European Urology Focus.* - 2018. - Vol. 4. - № 4. - P. 558–567.

75. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer / Hashine, K., Ide, T., Nakashima, T., Hosokawa, T., Ninomiya, I., Teramoto, N. // *Urology Annals*. - 2016. - Vol. 8. - № 1. - P. 10–15.
76. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial / Eroglu, A., Ekin, R. G., Koc, G., Divrik, R. T. // *Int J Clin Oncol*. - 2020. - Vol. 25. - № 4. - P. 698–704.
77. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use / Gordon, P. C., Thomas, F., Noon, A. P., Rosario, D. J., Catto, J. W. F. // *European Urology Focus*. - 2019. - Vol. 5. - № 4. - P. 650–657.
78. Evidence for oligoclonality and tumor spread by intraluminal seeding in multifocal urothelial carcinomas of the upper and lower urinary tract / Hafner, C., Knuechel, R., Zanardo, L., Dietmaier, W., Blaszyk, H., Cheville, J., Hofstaedter, F., Hartmann, A. // *Oncogene*. - 2001. - Vol. 20. - № 35. - P. 4910–4915.
79. Determining the origin of synchronous multifocal bladder cancer by exome sequencing / Acar, Ö., Özkurt, E., Demir, G., Saraç, H., Alkan, C., Esen, T., Somel, M., Lack, N. A. // *BMC Cancer*. - 2015. - Vol. 15. - № 1. - P. 1–7.
80. Clonal Origin of Bladder Cancer / Sidransky, D., Frost, P., Von Eschenbach, A., Oyasu, R., Preisinger, A. C., & Vogelstein, B. // *New England Journal of Medicine*. - 1992. - Vol. 326. - № 11. - P. 737–740.
81. Cytogenetic analysis of multifocal bladder cancer supports a monoclonal origin and intraepithelial spread of tumor cells / Simon, R., Eltze, E., Schäfer, K. L., Bürger, H., Semjonow, A., Hertle, L., Dockhorn-Dworniczak, B., Terpe, H. J., Böcker, W. // *Cancer Research*. - 2001. - Vol. 61. - № 1. - P. 355–362.
82. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? / Sylvester, R.

- J., Oosterlinck, W., Holmang, S. [et al.] // *European Urology*. - 2016. - Vol. 69. - № 2. - P. 231–244.
83. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature / Mahran, A., Bukavina, L., Mishra, K., Buzzy, C., Fish, M. L., Bobrow, A., Ponsky, L. // *Canadian Journal of Urology*. - 2018. - Vol. 6. - № 25. - P. 9579–9584.
84. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors / Zhou, Z., Zhao, S., Lu, Y. // *World Journal of Urology*. - 2019. - Vol. 37. - № 6. - P. 1075–1084.
85. How Cancer Cells Invade Bladder Epithelium and Form Tumors: The Mouse Bladder Tumor Model as a Model of Tumor Recurrence in Patients / Erman, A., Kamenshek, U., Dragin Jerman, U., Pavlin, M., Čemažar, M., Veranič, P., Romih, R. // *Int J Mol Sci*. - 2021. - Vol. 22. - № 12.
86. A Contemporary Update on Pathology Standards for Bladder Cancer: Transurethral Resection and Radical Cystectomy Specimens / Hansel, D. E., Amin, M. B., Comperat, E. // *European Urology* - 2013. - Vol. 63. - № 2. - P. 321–332.
87. Safety and efficacy of transurethral laser therapy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Bai, Y., Liu, L., Yuan, H., Li, J., Tang, Y., Pu, C., Han, P. // *World J Surg Oncol*. - 2014. - Vol. 12. - № 1.
88. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor / Kramer, M. W., Rassweiler, J. J., Klein, J. [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2015. - Vol. 33. - № 12. - P. 1937–1943.
89. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: A meta-analysis / Wu, Y. P., Lin, T. T., Chen, S. H. [et al.] // *Medicine*. - 2016. - Vol. 95. - № 45.



90. Transurethral en bloc resection with bipolar button electrode for non-muscle invasive bladder cancer / Zhang, J., Wang, L., Mao, S. [et al.] // *Int Urol Nephrol.* -2018. - Vol. 50. - № 4. - P. 619–623.
91. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Single-center Study / Hurle, R., Lazzeri, M., Colombo, P. [et al.] // *Urology.* - 2016. - Vol. 90. - P. 126–130.
92. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis / Zhang, D., Yao, L., Yu, S. [et al.] // *World J Surg Oncol.* - 2020. - Vol. 18. - № 1.
93. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model / Pode D., Alon, Y., Horowitz, A. T. [et al.] // *Journal of Urology.* - 1986. - Vol. 136. - № 2. - P. 482–486.
94. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo / Bohle A., Jurczok, A., Ardelt, P [et al.] // *Journal of Urology.* - 2002. - Vol. 1. - № 167. - P. 357–363.
95. Soloway M.S. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization / Soloway M.S., Masters S. // *Cancer.* - 1980. - Vol. 46. - № 5. - P. 1158–1163.
96. Is en-bloc transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder carcinoma better than conventional technique in terms of recurrence and progression? A prospective study / Sureka, S. K., Agarwal, V., Agnihotri, S. [et al.] // *Indian Journal of Urology.* - 2014. - Vol. 30. - № 2. - P. 144.
97. Staehler G. Destruction of bladder neoplasms by means of transurethral neodym-YAG-laser coagulation / Staehler G., Schmiedt E., Hofstetter A. // *Helv Chir Acta.* - 1978. - Vol. 45. - № 3. - P. 307–311.
98. Kramer M.W. Current evidence for transurethral laser therapy of non-muscle invasive bladder cancer // *World Journal of Urology.* - 2011. - Vol. 29. - № 4. - P. 433–442.

99. Adjuvant Laser Treatment of Bladder Cancer: 8 Years' Experience with the Nd-YAG Laser 1064 nm / Beer, M., Jocham, D., Beer, A., Staehler, G. // *Br Journal of Urology*. - 1989. - Vol. 63. - № 5. - P. 476–478.
100. Gross A.J. History of lasers / Gross A.J., Herrmann T.R.W. // *World Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 25. - № 3. - P. 217–220.
101. Fraundorfer M. Bladder tumour resection with the holmium laser / Fraundorfer M., Cresswell M. // *Techniques in urology*. - 1997. – Vol. 2. - №3. - P. 10–12.
102. Das A. Holmium laser resection of bladder tumors (HoLRBT). / Das A., Gilling P., Fraundorfer M. // *Tech Urol*. - 1998. - Vol. 4. - № 1. - P. 12–14.
103. Saito S. Transurethral en bloc resection of bladder tumors / Saito S. // *Journal of Urology*. - 2001. - Vol. 166. - № 6. - P. 2148–2150.
104. Syed H.A. Holmium:YAG laser treatment of recurrent superficial bladder carcinoma: initial clinical experience // *Journal of Endourology*. - 2001. - Vol. 15. - № 6. - P. 625–627.
105. Holmium YAG laser treatment of superficial bladder carcinoma. / Hossain, M. Z., Khan, S. A., Salam, M. A., Hossain, S., Islam, R. // *Mymensingh Med J*. - 2005. - Vol. 14. - № 1. - P. 13–15.
106. Zhu Y. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: single-center experience / Zhu Y. // *Urology*. - 2008. - Vol. 72. - № 3. - P. 608–612.
107. Thulium laser resection via a flexible cystoscope for recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: initial clinical experience / Gao, X., Ren, S., Xu, C., Sun, Y. // *BJU International*- 2008. - Vol. 102. - № 9. - P. 1115–1118.
108. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience / Wolters, M., Kramer, M. W., Becker, J. U. [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2011. - Vol. 29. - № 4. - P. 429–432.
109. Thulium:ytrium-aluminum-garnet laser for en bloc resection of bladder cancer: clinical and histopathologic advantages / Muto, G., Collura, D., Giacobbe, A., D'Urso, L., Muto, G. L., Demarchi, A., Coverlizza, S., Castelli, E. // *Urology*. - 2014. - Vol. 83. - № 4. - P. 851–855.

110. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial / Chen, X., Liao, J., Chen, L. [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2015. - Vol. 33. - № 7. - P. 989–995.
111. Novel green-light KTP laser en bloc enucleation for nonmuscle-invasive bladder cancer: technique and initial clinical experience / He, D., Fan, J., Wu, K. [et al.] // *Journal of Endourology*. - 2014. - Vol. 28. - № 8. - P. 975–979.
112. D'Souza N. Holmium laser transurethral resection of bladder tumor: Our experience / D'Souza N., Verma A. // *Urology Annals*. - 2016. - Vol. 8. - № 4. - P. 439–443.
113. Green-light laser en bloc resection for primary non-muscle-invasive bladder tumor versus transurethral electroresection: A prospective, nonrandomized two-center trial with 36-month follow-up / Chen, J., Zhao, Y., Wang, S. [et al.] // *Lasers Surg Med*. - 2016. - Vol. 48. - № 9. - P. 859–865.
114. Holmium Laser En-bloc Resection Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors for Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial / Hashem, A., Mosbah, A., El-Tabey, N.A. [et al.] // *European UrologyFocus*. - 2021. - Vol. 7. - № 5. - P. 1035–1043.
115. Holmium LASER in Comparison with Transurethral Resection of the Bladder Tumor for Non-muscle Invasive Bladder Cancer: Randomized Clinical Trial with 18-month Follow-up / Razzaghi, M. R., Mazloomfard, M. M., Yavar, M. [et al.] // *Urol J*. - 2021. - Vol. 18. - № 4. - P. 460–465.
116. The effect of holmium laser resection versus standard transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis / Li, C., Gao, L., Zhang, J. [et al.] // *Lasers Med Sci*. - 2020. - Vol. 35. - № 5. - P. 1025–1034.
117. Hu Jia. En bloc transurethral resection with hybrid knife for treatment primary non-muscle-invasive bladder cancer: a single-center, controlled trial based on pathological staging / Hu Jia // *Journal of Urology*. - 2018. - Vol. 199. - № 4.
118. Bipolar en bloc tumor resection versus standard monopolar TURBT - which is the best way to go in non-invasive bladder cancer? / Bălan, G. X., Geavlete, P. A.,

Georgescu, D. A. [et al.] // Rom J Morphol Embryol. - 2018. - Vol. 59. - № 3. - P. 773–780.

119. The safety and efficacy of front-firing green-light laser endoscopic en bloc photoselective vapo-enucleation of non-muscle-invasive bladder cancer / Cheng, B., Qiu, X., Li, H. [et al.] // Ther Clin Risk Manag. - 2017. - Vol. 13. - P. 983–988.

120. Transurethral endoscopic submucosal en bloc dissection for nonmuscle invasive bladder cancer: A comparison study of HybridKnife-assisted versus conventional dissection technique / Cheng, Y. Y., Sun, Y., Li, J. [et al.] // J Cancer Res Ther. - 2018. - Vol. 14. - № 7. - P. 1606–1612.

121. Safety, feasibility, and quality of holmium laser en bloc resection of nonmuscle invasive bladder tumors - A single-center experience / Maheshwari, P. N., Arora, A. M., Sane, M. S. [et al.] // Indian Journal of Urology. - 2020. - Vol. 36. - № 2. - P. 106–111.

122. Cautery artifact understages urothelial cancer at initial transurethral resection of large bladder tumours / Truong, M., Liang, L., Kukreja, J. [et al.] // Can Urol Assoc J. - 2017. - Vol. 11. - № 5. - P. E203–E206.

123. Use of Bipolar Energy for Transurethral Resection of Bladder Tumors: Pathologic Considerations / Wang, D. S., Bird, V. G., Leonard, V. Y. [et al.] // Mary Ann Liebert. - 2004. - Vol. 18. - № 6. - P. 578–582.

124. A pilot study to assess the safety and usefulness of combined transurethral endoscopic mucosal resection and en-bloc resection for non-muscle invasive bladder cancer / Hayashida, Y., Miyata, Y., Matsuo, T. [et al.] // BMC Urol. - 2019. - Vol. 19. - № 1. - P.1–8.

125. Technical aspects of transurethral thulium laser en bloc resection of bladder cancer. / Rapoport L., Vinarov A., Sorokin N., Dymov A., Sukhanov R., Kislyakov D. // Journal of Urology. - 2018. - Vol. 199. - № 4S. - P. e573.

126. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. / Sylvester, R. J., Rodríguez, O., Hernández, V. [et al.] // European Urology - 2021. - Vol. 79. - № 4. - P. 480–488.

127. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клинико-морфологические параллели / Л.О. Севергина, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.Г. Цариченко, Д.В. Еникеев, Д.А. Кисляков, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин, Д.О. Королев. // Онкоурология. -2018. - Vol. 14. - № 3. - P. 78–84.
128. Safety and short-term oncological outcomes of thulium fiber laser en-bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective non-randomized phase II trial / D. Enikeev, M. Taratkin, E. Laukhtina [et al.] // Journal of Urology. - 2020. - Vol. 12.
129. Thulium fiber laser en bloc resection of bladder cancer. / A. Dymov, L. Rapoport, A. Vinarov [et al.] // Journal of Urology. - 2018. - Vol. 199. - № 4S. - P. e1117–e1118.
130. Garat J.M. Primary congenital bladder diverticula in children / Garat J.M. // Urology. - 2007. - Vol. 70. - № 5. - P. 984–988.
131. Abou Zahr R. Congenital Bladder Diverticulum in Adults: A Case Report and Review of the Literature / Abou Zahr R. // Case Rep Urol. - 2018. - Vol. 2018. - P. 1–3.
132. Psutka S.P. Bladder diverticula in children / Psutka S.P., Cendron M. // J Pediatr Urol. - 2013. - Vol. 9. - № 2. - P. 129–138.
133. Gerridzen R.G. Ten-year review of vesical diverticula / Gerridzen R.G., Futter N.G. // Urology. - 1982. - Vol. 20. - № 1. - P. 33–35.
134. Walker V. Demography and biochemistry of 2800 patients from a renal stones clinic / Walker V., Stansbridge E.M., Griffin D.G. // Ann Clin Biochem. - 2013. - Vol. 50. - №2. - P. 127–139.
135. Micic S. Incidence of neoplasm in vesical diverticula / Micic S., Ilic V. // Journal of Urology. - 1983. - Vol. 129. - № 4. - P. 734–735.
136. Transurethral treatment of bladder diverticula. Alternative to open diverticulectomy / Clayman, R. V., Shahin, S., Reddy, P., Fraley, E. E. // Urology. - 1984. - Vol. 23. - № 6. - P. 573–577.
137. Management of Intradiverticular Bladder Tumours: A Systematic Review / Poletajew, S., Krajewski, W., Adamowicz, J. [et al.] // Urology International- 2020. - Vol. 104. - № 1–2. - P. 42–47.

138. Limited smoothelin expression within the muscularis mucosae: validation in bladder diverticula / Hansel, D. E., Paner, G. P., Nese, N., Amin, M. B. // *Hum Pathol.* - 2011. - Vol. 42. - № 11. - P. 1770–1776.
139. Clinicopathologic characterization of intradiverticular carcinoma of urinary bladder - a study of 22 cases from a single cancer center / Zhong H, George S, Kauffman E. [et al.] // *Diagn Pathol. BioMed Central.* - 2014. - Vol. 9. - P. 222.
140. Idrees M.T. The spectrum of histopathologic findings in vesical diverticulum: implications for pathogenesis and staging / Idrees M.T. // *Hum Pathol.* - 2013. - Vol. 44. - № 7. - P. 1223–1232.
141. Histopathologic features and clinical outcomes in 71 cases of bladder diverticula / Tamas, E. F., Stephenson, A. J., Campbell, S. [et al.] // *Arch Pathol Lab Med.* - 2009. - Vol. 133. - № 5. - P. 791–796.
142. Baniel J. Primary transitional cell carcinoma in vesical diverticula / Baniel J., Vishna T. // *Urology.* - 1997. - Vol. 50. - № 5. - P. 697–699.
143. Bourgi A. Diverticulectomy in the Management of Intradiverticular Bladder Tumors: A Twelve-Year Experience at a Single Institution / Bourgi A., Ayoub E., Merhej S. // *Adv Urol.* - 2016. - Vol. 2.
144. Carcinoma arising in urinary bladder diverticula: imaging findings in six patients / Dondalski, M., White, E. M., Ghahremani, G. G., Patel, S. K. // *AJR Am J Roentgenol.* - 1993. - Vol. 161. - № 4. - P. 817–820.
145. Vesical diverticula: etiology, diagnosis, tumorigenesis, and treatment. Analysis of 74 cases / Melekos M.D., Asbach H.W., Barbalias G.A. // *Urology.* - 1987. - Vol. 30. - № 5. - P. 453–457.
146. Intradiverticular bladder cancer: CT imaging features and their association with clinical outcomes / Di Paolo, P. L., Vargas, H. A., Karlo, C. A. [et al.] // *Clin Imaging.* - 2015. - Vol. 39. - № 1. - P. 94–98.
147. Intradiverticular bladder tumours: review of the Cancer Committee of the French Association of Urology / Neuzillet, Y., Comperat, E., Rouprêt, M. [et al.] // *Prog Urol.* - 2012. - Vol. 22. - № 9. - P. 495–502.

148. Goel R. Bladder leiomyoma / Goel R., Thupili C.R. // *Journal of Urology*. - 2013. - Vol. 189. - № 4. - P. 1536–1537.
149. He L. Rare symptomatic bladder leiomyoma: case report and literature review / He L. // *J Int Med Res*. - 2018. - Vol. 46. - № 4. - P. 1678.
150. Thulium fiber laser for bladder leiomyoma treatment / A. Dymov, E. Shpot, A. Proskura [et al.] // *European Urology* - 2022. - Vol. 81. - P. S1766.
151. Thulium fiber laser for bladder leiomyoma treatment / A. Dymov, E. Shpot, A. Proskura [et al.] // *Journal of Urology*. - 2022. - Vol. 207. - № Supplement 5.
152. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society / Abrams, P., Cardozo, L., Fall, M. [et al.] // *Neurourol Urodyn*. -2002. - Vol. 21. - № 2. - P. 167–178.
153. Société Internationale d’Urologie (SIU): Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS): An International Consultation on Male LUTS / Chapple C., Abrams P. // *European Urology* - 2013. – Vol. 54. – P.563
154. Bosch J.L. Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study / Bosch J.L., Bohnen A.M., Groeneveld F.P. [et al.] // *European Urology* - 2004. - Vol. 46. - № 6. - P. 753–759.
155. European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines / European Confederation of Laboratory Medicine // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. – 2000. - Supplement 231. – P. 1–86.
156. Stravodimos K.G. TRUS versus transabdominal ultrasound as a predictor of enucleated adenoma weight in patients with BPH: a tool for standard preoperative work-up? / Stravodimos K.G. // *Int Urol Nephrol*. - 2009. - Vol. 41. - № 4. - P. 767–771.
157. Глыбочко П.В. Возможности ультразвуковой диагностики стриктур мочеиспускательного канала / Глыбочко П.В. // *Медицинский алфавит*. - 2012. - Vol. 4. - № 21. - P. 55–57.

158. Bohnen A.M. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study / Bohnen A.M., Groeneveld F.P., Bosch J.L.H.R. // *European Urology* - 2007. - Vol. 51. - № 6. - P. 1645–1653.
159. Roehrborn C.G. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia / Roehrborn C.G. // *Urology*. - 1999. - Vol. 53. - № 3. - P. 581–589.
160. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group / Roehrborn, C. G., Boyle, P., Bergner, D. [et al.] // *Urology*. - 1999. - Vol. 54. - № 4. - P. 662–669.
161. PSA predicts development of incident lower urinary tract symptoms: results from the REDUCE study / Patel, D. N., Feng, T., Simon, R. M. [et al.] // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* - 2018. - Vol. 21. - № 2. - P. 238–244.
162. Treatment for benign prostatic hyperplasia among community dwelling men: the olmsted county study of urinary symptoms and health status / Jacobsen, S. J., Jacobson, D. J., Girman, C.J. [et al.]// *Journal of Urology*. - 1999. - Vol. 162. - № 4. - P. 1301–1306.
163. Sullivan M.P. Detrusor contractility and compliance characteristics in adult male patients with obstructive and nonobstructive voiding dysfunction / Sullivan M.P., Yalla S.V. // *Journal of Urology*. - 1996. - Vol. 155. - № 6. - P. 1995–2000.
164. Roehrborn C.G. Alfuzosin 10 mg once daily prevents overall clinical progression of benign prostatic hyperplasia but not acute urinary retention: results of a 2-year placebo-controlled study / Roehrborn C.G. // *BJU International*- 2006. - Vol. 97. - № 4. - P. 734–741.
165. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia / McConnell, J. D., Roehrborn, C. G., Bautista, O. M. [et al.]// *N Engl J Med*. - 2003. - Vol. 349. - № 25. - P. 2387–2398.
166. Emberton M. Definition of at-risk patients: dynamic variables / Emberton M. // *BJU International*- 2006. - Vol. 97. - Suppl 2. - P. 12–15.



167. Post-void residual urine volume is not a good predictor of the need for invasive therapy among patients with benign prostatic hyperplasia / Mochtar, C. A., Kiemeney, L. A., van Riemsdijk, M. M. [et al.] // *Journal of Urology*. - 2006. - Vol. 175. - № 1. - P. 213–216.
168. Kranse R. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements / Kranse R., van Mastrigt R. // *Urology* - 2003. - Vol. 61. - № 5. - P. 930–934.
169. The ICS-'BPH' Study: uroflowmetry, lower urinary tract symptoms and bladder outlet obstruction / Reynard, J. M., Yang, Q., Donovan, J. L. [et al.] // *Br Journal of Urology*. - 1998. - Vol. 82. - № 5. - P. 619–623.
170. Idzenga T. Accuracy of maximum flow rate for diagnosing bladder outlet obstruction can be estimated from the ICS nomogram / Idzenga T., Pel J.J.M., van Mastrigt R. // *Neurourol Urodyn*. - 2008. - Vol. 27. - № 1. - P. 97–98.
171. Siroky M.B. The flow rate nomogram: I. Development / Siroky M.B., Olsson C.A., Krane R.J. // *Journal of Urology*. - 1979. - Vol. 122. - № 5. - P. 665–668.
172. Siroky M.B. The flow rate nomogram: II. Clinical correlation / Siroky M.B., Olsson C.A., Krane R.J. // *Journal of Urology*. - 1980. - Vol. 123. - № 2. - P. 208–210.
173. Reich O. Techniques and long-term results of surgical procedures for BPH / Reich O., Gratzke C., Stief C.G. // *European Urology* - 2006. - Vol. 49. - № 6. - P. 970–978.
174. Taylor B.L. Electrosurgical transurethral resection of the prostate and transurethral incision of the prostate (monopolar techniques) / Taylor B.L., Jaffe W.I. // *Canadian Journal of Urology*. - 2015. - Suppl 1. - P. 24-9.
175. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention / Rassweiler, J., Teber, D., Kuntz, R., Hofmann, R. // *European Urology* - 2006. - Vol. 50. - № 5. - P. 969–980.
176. Mamoulakis, C. Bipolar transurethral resection of the prostate: the “golden standard” reclaims its leading position / Mamoulakis, C., Trompetter, M., de la Rosette, J. // *Curr Opin Urol*. - 2009. - Vol. 19. - № 1. - P. 8–9.
177. Irrigation fluid absorption during transurethral bipolar and laser prostate surgery: a systematic review / Ortner, G., Nagele, U., Herrmann, T. R. W., Tokas, T. // *World Journal of Urology*. - 2022. - Vol. 40. - № 3. - P. 697–708.

178. Systematic review and meta-analysis on bipolar versus monopolar transurethral resection of bladder tumors / Krajewski, W., Nowak, Ł., Moschini, M. [et al.] // *Translational Andrology Urology*. - 2021. - Vol. 10. - № 1. - P. 37.
179. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic obstruction / Alexander, C. E., Scullion, M. M., Omar, M. I. [et al.] // *Cochrane Database Systematic Reviews*. - 2019. - Vol. 12. - № 12.
180. Lerner L.B. Laser prostate enucleation techniques / Lerner L.B., Rajender A. // *Canadian Journal of Urology*. - 2015. - №1. – P.53-9.
181. Hiraoka Y. Transurethral enucleation of benign prostatic hyperplasia / Hiraoka, Y., Akimoto, M. // *Nihon Ika Daigaku Zasshi*. - 1986. - Vol. 53. - № 2. - P. 212–215.
182. Pansadoro V. Monopolar Transurethral Enucleation of Prostatic Adenoma: Preliminary Report // *Urology*. - 2017. - Vol. 102. - P. 252–257.
183. Monopolar Transurethral Enucleo-Resection of the Prostate Versus Holmium Laser Enucleation of the Prostate: A Canadian Novel Experience / Ajib, K., Zgheib, J., Salibi, N. [et al.] // *Mary Ann Liebert*. - 2018. - Vol. 32. -№ 6. - P. 509–515.
184. Bipolar Plasma Enucleation of the Prostate: 5 Years Outcomes / Giulianelli, R., Gentile, B. C., Mirabile, G. [et al.] // *Mary Ann Liebert*. - 2019. - Vol. 33. - № 5. - P. 396–399.
185. Bipolar Plasmakinetic Enucleoresection of the Prostate: Our Experience with 245 Patients for 3 Years of Follow-Up / Abou-Taleb, A., El-Shaer, W., Kandeel, W. [et al.] // *Journal of Endourology*. - 2017. - Vol. 31. - № 3. - P. 300–306.
186. Four-Year Outcome of a Prospective Randomised Trial Comparing Bipolar Plasmakinetic and Monopolar Transurethral Resection of the Prostate / Autorino, R., Damiano, R., Di Lorenzo, G. [et al.] // *European Urology* - 2009. - Vol. 55. - № 4. - P. 922–931.
187. Transurethral Enucleation With Bipolar Energy (TUEB):AINU Technique and Short-term Outcomes / Chiruvella, M., Enganti, B., Bendigeri, M. T. [et al.] // *Urology*. - 2018. - Vol. 122. - P. 147–151.

188. Bipolar transurethral enucleation and resection of the prostate: Whether it is ready to supersede TURP? / Xu, P., Xu, A., Chen, B. [et al.] // *Asian Journal of Urology*. - 2018. - Vol. 5. - № 1. - P. 48.
189. Эндоскопическая энуклеация предстательной железы – новый стандарт хирургического лечения гиперплазии предстательной железы / Д. В. Еникеев, П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт, М. Э. Еникеев, Л. Г. Спивак, Д. Г. Цариченко, Н. И. Сорокин, Р. Б. Суханов, А. М. Дымов, О. Х. Хамраев, М. Я. Гаас, М. С. Тараткин. // *Андрология и генитальная хирургия*. - 2017. - Vol. 18. - № 3. - P. 83–88.
190. Ф.А. Севрюков. Современные методы эндоскопической энуклеации доброкачественной гиперплазии простаты и перспективы их модификации / Ф.А. Севрюков. // *Хирургическая практика*. - 2021. - Vol. 0. - № 1. - P. 20–29.
191. Laser ablation of the prostate in patients with benign prostatic hypertrophy / Costello, A. J., Bowsher, W. G., Bolton, D. M. [et al.] // *Br Journal of Urology*. - 1992. - Vol. 69. - № 6. - P. 603–608.
192. Hofstetter A.G. *Lasers in Urological Surgery*. / Hofstetter A.G.; - 1st ed. Springer, 1997. – 168 pages; ISBN 978-3642958373.
193. Muschter R. Hi-tech of the prostate: interstitial laser coagulation of benign prostatic hypertrophy / Muschter R. // *SPIE*. - 1992. - Vol. 1643. - P. 25–34.
194. Williams J.C. Interstitial laser coagulation of the prostate: introduction of a volume-based treatment formula with 12-month follow-up / Williams J.C. // *World Journal of Urology*. - 1998. - Vol. 16. - № 6. - P. 392–395.
195. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial / Horasanli, K., Silay, M. S., Altay, B. [et al.] // *Urology*. - 2008. - Vol. 71. - № 2. - P. 247–251.
196. Kuntzman R.S. High-power potassium titanyl phosphate laser vaporization prostatectomy / Kuntzman R.S., Malek R.S., Barrett D.M. // *Mayo Clin Proc*. - 1998. - Vol. 73. - № 8. - P. 798–801.

197. Kollmorgen T.A. Laser prostatectomy: two and a half years' experience with aggressive multifocal therapy / Kollmorgen T.A., Malek R.S., Barrett D.M. // *Urology*. - 1996. - Vol. 48. - № 2. - P. 217–222.
198. Осмоловский Б.Е. Трансуретральная фотоселективная лазерная вапоризация в лечении аденомы предстательной железы : специальность 14.00.40 “Урология” / Осмоловский Борис Евгеньевич ; Московский Областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского. – Москва, 2008. – 217 с.
199. Diana M. Minimally invasive treatment of BPH with interstitial diode laser coagulation / Diana M., Schettini M., Gallucci M. // *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*. - 1999. - Vol. 71. - № 1.
200. Greenberger M. The university of tennessee experience with the indigo 830e laser device for the minimally invasive treatment of benign prostatic hyperplasia: Interim analysis / Greenberger M., Steiner M.S. // *World Journal of Urology*. - 1998. - Vol. 16. - № 6. - P. 386–391.
201. Gilling P.J. Holmium laser resection of the prostate: preliminary results of a new method for the treatment of benign prostatic hyperplasia / Gilling P.J. // *Urology*. - 1996. - Vol. 47. - № 1. - P. 48–51.
202. The use of the holmium laser in the treatment of benign prostatic hyperplasia / Gilling, P. J., Cass, C. B., Cresswell, M. D. [et al.] // *Journal of Endourology*. - 1996. - Vol. 10. - № 5. - P. 459–461.
203. Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) combined with transurethral tissue morcellation: an update on the early clinical experience / Gilling, P. J., Kennett, K., Das, A. K., Thompson, D., Fraundorfer, M. R. // *Journal of Endourology*. - 1998. - Vol. 12. - № 5. - P. 457–459.
204. Способы удаления аденоматозной ткани из мочевого пузыря / Данилов С.П., Безруков Е.А., Суханов Р.Б., Давыдов Д.С., Сорокин Н.И., Дымов А.М., Еникеев Д.В. // *Вопросы урологии и андрологии*. - 2017. - Vol. 5. - № 4. - P. 53–57.
205. Comparison of Outcome and Quality of Life Between Thulium Laser (Vela™ XL) Enucleation of Prostate and Bipolar Transurethral Enucleation of the Prostate (B-

- TUEP) / Chen, Y. T., Hou, C. P., Juang, H. H. [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* - 2022. - Vol. 18. - P. 145–154.
206. Novel thulium fiber laser for endoscopic enucleation of the prostate: A prospective comparison with conventional transurethral resection of the prostate / Enikeev, D., Netsch, C., Rapoport, L. [et al.] // *Int Journal of Urology.* - 2019. - Vol. 26. - № 12. - P. 1138–1143.
207. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams) / Tan, A. H., Gilling, P. J., Kennett, K. M. [et al.] // *Journal of Urology.* - 2003. - Vol. 170. - № 4. - Pt 1. - P. 1270–1274.
208. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: results at 7 years / Gilling, P. J., Wilson, L. C., King, C. J. [et al.] // *BJU International*- 2012. - Vol. 109. - № 3. - P. 408–411.
209. Meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic enlargement / Ahyai, S. A., Gilling, P., Kaplan, S. A. [et al.] // *European Urology* - 2010. - Vol. 58. - № 3. - P. 384–397.
210. Age-stratified outcomes of holmium laser enucleation of the prostate / Mmeje, C. O., Nunez-Nateras, R., Warner, J. N., Humphreys, M. R. // *BJU International*- 2013. - Vol. 112. - № 7.
211. Uchida T. Factors influencing morbidity in patients undergoing transurethral resection of the prostate / Uchida T. // *Urology.* - 1999. - Vol. 53. - № 1. - P. 98–104.
212. A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update / Cornu, J. N., Ahyai, S., Bachmann, A. [et al.] // *European Urology.* - 2015. - Vol. 67. - № 6. - P. 1066–1096.

213. Humphreys M.R. Holmium laser enucleation of the prostate--outcomes independent of prostate size? / Humphreys M.R. // *Journal of Urology*. - 2008. - Vol. 180. - № 6. - P. 2431–2435.
214. Krambeck A.E. Holmium laser enucleation of the prostate for prostates larger than 175 grams / Krambeck A.E., Handa S.E., Lingeman J.E. // *Journal of Endourology*. - 2010. - Vol. 24. - № 3. - P. 433–437.
215. Kuntz R.M. Does perioperative outcome of transurethral holmium laser enucleation of the prostate depend on prostate size? / Kuntz R.M., Lehrich K., Ahyai S. // *Journal of Endourology*. - 2004. - Vol. 18. - № 2. - P. 183–188.
216. Shah H.N. Influence of prostate size on the outcome of holmium laser enucleation of the prostate / Shah H.N. // *BJU International*. - 2008. - Vol. 101. - № 12. - P. 1536–1541.
217. Гольмиевая лазерная энуклеация гиперплазии предстательной железы: технические аспекты / П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапопорт, М. Э. Еникеев, Д. В. Еникеев, Н. И. Сорокин, Р. Б. Суханов, А. М. Дымов, О. Х. Хамраев, Д. С. Давыдов, М. С. Тараткин. // *Андрология и генитальная хирургия*. - 2016. - Vol. 16. - № 4. - P. 62–66.
218. Осложнения гольмиевой лазерной энуклеации гиперплазии предстательной железы / Д.С. Давыдов, Д.Г. Цариченко, Е.А. Безруков, Р.Б. Суханов, А.З. Винаров, Н.И. Сорокин, Д.В. Еникеев, А.М. Дымов, С.П. Данилов. // *Урология*. - 2018. - № 1. - С. 42–47.
219. Гольмиевая лазерная энуклеация (HoLEP) при гиперплазии простаты маленьких, больших и гигантских размеров. Практические рекомендации. Опыт более 450 операций / Д.В. Еникеев, П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, М.Э. Еникеев, Д.Г. Цариченко, Н.И. Сорокин, Р.Б. Суханов, А.М. Дымов, О.Х. Хамраев, Д.С. Давыдов, М.С. Тараткин, Р.Р. Симбердеев. // *Урология*. - 2016. - № 4.
220. Management of Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: AUA guideline part II-Surgical Evaluation and Treatment / Lerner, L. B.,

McVary, K. T., Barry, M. J. [et al.] // *Journal of Urology*. - 2021. - Vol. 206. - № 4. - P. 818–826.

221. Comparison of Holmium Laser Enucleation and Plasmakinetic Resection of Prostate: A Randomized Trial with 72-Month Follow-Up / Gu, M., Chen, Y. B., Liu, C. [et al.] // *Journal of Endourology*. - 2018. - Vol. 32. - № 2.

222. Ahyai S.A. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: 3-year follow-up results of a randomized clinical trial / Ahyai S.A., Lehrich K., Kuntz R.M. // *European Urology*. - 2007. - Vol. 52. - № 5. - P. 1456–1464.

223. Лазерная энуклеация гиперплазии простаты (HOLEP и THULEP): сравнительный анализ эффективности при лечении рецидивов гиперплазии простаты / Д.В. Еникеев, П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, Н.И. Сорокин, М.Э. Еникеев, А.М. Дымов, Р.Б. Суханов, О.Х. Хамраев, М.С. Тараткин, А.В. Дымова, Ж.Ш. Иноятов. // *Урология*. - 2017. - № 4. - P. 50–54.

224. Patient-reported sexual outcomes after holmium laser enucleation of the prostate: a 3-year follow-up study / Klett, D. E., Tyson, M. D., 2nd, Mmeje, C. O. // *Urology*. - 2014. - Vol. 84. - № 2. - P. 421–426.

225. Becker B. A Feasibility Study Utilizing the Thulium and Holmium Laser in Patients for the Treatment of Recurrent Benign Prostatic Hyperplasia after Previous Prostatic Surgery / Becker B. // *Urology International*. - 2018. - Vol. 101. - № 2. - P. 212–218.

226. 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 / Becker, B., Herrmann, T. R. W., Gross, A. J., Netsch, C. // *World Journal of Urology*. - 2018. - Vol. 36. - № 10. - P. 1663–1671.

227. Thulium laser enucleation of the prostate (ThuLEP): transurethral anatomical prostatectomy with laser support. Introduction of a novel technique for the treatment of benign prostatic obstruction / Herrmann, T. R., Bach, T., Imkamp, F. [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2010. - Vol. 28. - № 1. - P. 45–51.

228. Thulium vapoenucleation of the prostate (ThuVEP) for prostates larger than 85 ml: long-term durability of the procedure. / Becker, B., Orywal, A. K., Gross, A. J., Netsch, C. // *Lasers Medical Science*. - 2019. - Vol. 34. - № 8. - P. 1637–1643.
229. Iacono F. Efficacy and safety profile of a novel technique, ThuLEP (Thulium laser enucleation of the prostate) for the treatment of benign prostate hypertrophy. Our experience on 148 patients / Iacono F. // *BMC Surgery*. - 2012. - Vol. 12. - № Suppl 1. - P. S21.
230. Ketan P.V. Thulium laser enucleation of the prostate is a safe and a highly effective modality for the treatment of benign prostatic hyperplasia - Our experience of 236 patients / Ketan P.V., Prashant H.S. // *Urology Annals*. -2016. - Vol. 8. - № 1. - P. 76–80.
231. Thulium Laser Enucleation of the Prostate (ThuLEP) as a Technique for Treatment of BPH: Evaluation of a Six-Year Experience at a Single Institution / Vazirian-Zadeh, M., Anderson, J., Gill, R. [et al.] // *Journal of Endoluminal Endourology*. - 2018. - Vol. 1. - № 2. - P. e10–e14.
232. Novel Thulium Fiber Laser for Enucleation of Prostate: A Retrospective Comparison with Open Simple Prostatectomy / Enikeev, D., Okhunov, Z., Rapoport, L. [et al.] // *Journal of Endourology*. - 2019. - Vol. 33. - № 1. - P. 16–21.
233. Современные лазерные технологии в хирургическом лечении гиперплазии простаты / Д.В. Еникеев, П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров, М.Э. Еникеев, Н.И. Сорокин, Л.Г. Спивак, Р.Б. Суханов, А.М. Дымов, О.Х. Хамраев, М.С. Тараткин, Д.С. Давыдов, В.А. Винниченко. // *Урология*. - 2017. - Vol. 1.
234. Herrmann T.R.W. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): Evolution and variations of the technique. The inventors' perspective / Herrmann T.R.W., Wolters M. // *Andrologia*. - 2020. - Vol. 52. - № 8.
235. State of the Art of Thulium Laser Enucleation and Vapoenucleation of the Prostate: A Systematic Review / Castellani, D., Pirola, G. M., Pacchetti, A. [et al.] // *Urology*. - 2020. - Vol. 136. - P. 19–34.



236. A novel one lobe technique of thulium laser enucleation of the prostate: ‘All-in-one’ technique / Kim, Y. J., Lee, Y. H., Kwon, J. B. [et al.] // Korean Journal of Urology. - 2015. - Vol. 56. - № 11. - P. 769–774.
237. Scoffone C.M. The en-bloc no-touch holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) technique / Scoffone C.M., Cracco C.M. // World Journal of Urology. - 2016. - Vol. 34. - № 8. - P. 1175–1181.
238. En Bloc Thulium Laser Enucleation of the Prostate: Surgical Technique and Advantages Compared With the Classical Technique / Saredi, G., Pacchetti, A., Pirola, G. M. [et al.] // Urology. - 2017. - Vol. 108. - P. 207–211.
239. Dellabella M. Anatomical Control of Adenoma Technique: An Accurate Surgical Approach to Thulium Laser Enucleation of the Prostate / Dellabella M., Castellani D. // Urology. - 2018. - Vol. 113. - P. 252.
240. Comparison Between Two Different En Bloc Thulium Laser Enucleation of the Prostate: Does Technique Influence Complications and Outcomes? / Castellani, D., Saredi, G., Pirola, G. M. [et al.] // Urology. - 2018. - Vol. 119. - P. 121–126.
241. “En Bloc” HoLEP with early apical release in men with benign prostatic hyperplasia / Saitta, G., Becerra, J. E. A., Del Álamo, J. F. [et al.] // World Journal of Urology. - 2019. - Vol. 37. - № 11. - P. 2451–2458.
242. Comparison of 3 Different Enucleation Techniques of Holmium Laser Enucleation of Prostate (HoLEP) / Tokatli, Z., Esen, B., Yaman, Ö., Saglam, R. // Urology Journal. - 2020. - Vol. 17. - № 4. - P. 408–412.
243. Rücker F. A call for HoLEP: en-bloc vs. two-lobe vs. three-lobe / Rücker F // World Journal of Urology. – 2021. - Vol. 39. - № 7. - P. 2337–2345.
244. En bloc and two-lobe techniques for laser endoscopic enucleation of the prostate: retrospective comparative analysis of peri- and postoperative outcomes / Enikeev, D., Taratkin, M., Laukhtina, E. [et al.] // International Urology Nephrology. - 2019. - Vol. 51. - № 11. - P. 1969–1974.
245. Buckley B.S. Prevalence of urinary incontinence in men, women, and children--current evidence: findings of the Fourth International Consultation on Incontinence / Buckley B.S., Lapitan M.C.M. // Urology. - 2010. - Vol. 76. - № 2. - P. 265–270.

246. Seki N. Holmium laser enucleation for prostatic adenoma: analysis of learning curve over the course of 70 consecutive cases / Seki N. // *Journal of Urology*. - 2003. - Vol. 170. - № 5. - P. 1847–1850.
247. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia / Montorsi, F., Naspro, R., Salonia, A. [et al.] // *Journal of Urology*, 2004. Vol. 172, № 5 Pt 1. P. 1926–1929.
248. Anteroposterior dissection HoLEP: a modification to prevent transient stress urinary incontinence / Endo, F., Shiga, Y., Minagawa, S. [et al.] // *Urology*. - 2010. - Vol. 76. - № 6. - P. 1451–1455.
249. A critical analysis of the current knowledge of surgical anatomy related to optimization of cancer control and preservation of continence and erection in candidates for radical prostatectomy / Walz, J., Burnett, A. L., Costello, A. J. [et al.] // *European Urology*. - 2010. - Vol. 57. - № 2. - P. 179–192.
250. Sherwood M.E. Improved staining method for determining the extent of thermal damage to cells / Sherwood M.E., Flotte T.J. // *Lasers in Surgery and Medicine*.. - 2007. - Vol. 39. - № 2. - P. 128–131.
251. Epidemiology of stone disease across the world / Sorokin, I., Mamoulakis, C., Miyazawa, K. [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2017. - Vol. 35. - № 9. - P. 1301–1320.
252. Sakhaee K. Clinical review. Kidney stones 2012: pathogenesis, diagnosis, and management / Sakhaee K., Maalouf N.M., Sinnott B. // *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. - 2012. - Vol. 97. - № 6. - P. 1847–1860.
253. Edvardsson V.O. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease / Edvardsson V.O. // *Kidney International*. - 2013. - Vol. 83. - № 1. - P. 146–152.
254. Prevalence of urolithiasis in asymptomatic adults: objective determination using low dose noncontrast computerized tomography / Boyce, C. J., Pickhardt, P. J., Lawrence, E. M. [et al.] // *Journal of Urology*. - 2010. - Vol. 183. - № 3. - P. 1017–1021.

255. Pearle M.S. Urologic diseases in America project: urolithiasis / Pearle M.S., Calhoun E.A., Curhan G.C. // *Journal of Urology*. - 2005. - Vol. 173. - № 3. - P. 848–857.
256. Scales C.D. Changing gender prevalence of stone disease / Scales C.D. // *Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 177. - № 3. - P. 979–982.
257. Urolithiasis in a rural Wisconsin population from 1992 to 2008: narrowing of the male-to-female ratio / Penniston, K. L., McLaren, I. D., Greenlee, R. T., Nakada, S. Y. // *Journal of Urology*. - 2011. - Vol. 185. - № 5. - P. 1731–1736.
258. Annual incidence of nephrolithiasis among children and adults in South Carolina from 1997 to 2012 / Tasian G.E., Ross M.E., Song L. [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. - 2016. - Vol. 11. - № 3. - P. 488–496.
259. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation / Wang, Z., Zhang, Y., Zhang, J. [et al.] // *International journal of molecular medicine*. - 2021. - Vol. 48. - № 2.
260. Parmar M.S. Kidney stones / Parmar M.S. // *BMJ*. - 2004. - Vol. 328. - № 7453. - P. 1420–1424.
261. Wimpissinger F. The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi / Wimpissinger F. // *Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 178. - № 4. - Pt 1. - P. 1341–1344.
262. Ray A.A. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi / Ray A.A. // *Urology*. - 2010. - Vol. 76. - № 2. - P. 295–300.
263. Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment / Fulgham, P. F., Assimos, D. G., Pearle, M. S., Preminger, G. M. // *Journal of Urology*. - 2013. - Vol. 189. - № 4. - P. 1203–1213.
264. Pareek G. Hounsfield units on computerized tomography predict stone-free rates after extracorporeal shock wave lithotripsy / Pareek G., Armenakas N.A., Fracchia J.A. // *Journal of Urology*. - 2003. - Vol. 169. - № 5. - P. 1679–1681.
265. Rodman J.S. Dissolution of uric acid calculi / Rodman J.S., Williams J.J., Peterson C.M. // *Journal of Urology*. - 1984. - Vol. 131. - № 6. - P. 1039–1044.

266. Elsayy A.A. Can We Predict the Outcome of Oral Dissolution Therapy for Radiolucent Renal Calculi? A Prospective Study / Elsayy A.A. // *Journal of Urology*. - 2019. - Vol. 201. - № 2. - P. 350–356.
267. Role of combined use of potassium citrate and tamsulosin in the management of uric acid distal ureteral calculi / El-Gamal, O., El-Bendary, M., Ragab, M., Rasheed, M. // *Urological Research*. - 2012. - Vol. 40. - № 3. - P. 219–224.
268. Medical expulsive therapy in adults with ureteric colic: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial / Pickard, R., Starr, K., MacLennan, G. [et al.] // *Lancet*. - 2015. - Vol. 386. - № 9991. - P. 341–349.
269. Distal Ureteric Stones and Tamsulosin: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Multicenter Trial / Furyk, J. S., Chu, K., Banks, C. [et al.] // *Annals of emergency medicine*. - 2016. - Vol. 67. - № 1. - P. 86-95.
270. Silodosin to facilitate passage of ureteral stones: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial / Sur, R. L., Shore, N., L'Esperance, J. [et al.] // *European Urology*. - 2015. - Vol. 67. - № 5. - P. 959–964.
271. Trends of “urolithiasis: interventions, simulation, and laser technology” over the last 16 years (2000-2015) as published in the literature (PubMed): a systematic review from European section of Uro-technology (ESUT) / Pietropaolo, A., Proietti, S., Geraghty, R. [et al.] // *World Journal of Urology*. - 2017. - Vol. 35. - № 11. - P. 1651–1658.
272. Wieliczka D.M. Wedge shaped cell for highly absorbent liquids: infrared optical constants of water / Wieliczka D.M., Weng S., Querry M.R. // *Applies Optics*. - 1989. - Vol. 28. - № 9. - P. 1714.
273. Roggan A. Action Mechanisms of Laser Radiation in Biological Tissues / Roggan A. // *Applied Laser Medicine*. - 2003. - P. 73–127.
274. Hardy L.A. Scanning electron microscopy of real and artificial kidney stones before and after Thulium fiber laser ablation in air and water / Hardy L.A., Irby P.B., Fried N.M. // *SPIE*. - 2018. - Vol. 10. - P. 680.

275. Pulsed dye laser fragmentation of ureteral calculi: initial clinical experience / S P Dretler, G Watson, J A Parrish, S Murray // *Journal of Urology*. - 1987. - Vol. 137. - № 3. - P. 386–389.
276. The pulsed dye laser for fragmenting urinary calculi / S P Dretler, G Watson, J A Parrish, S Murray // *Journal of Urology*. - 1987. - Vol. 138. - № 1. - P. 195–198.
277. Chan K.F. A perspective on laser lithotripsy: the fragmentation processes / Chan K.F. // *Journal of Endourology*. - 2001. - Vol. 15. - № 3. - P. 257–273.
278. Pierre S. Holmium laser for stone management / Pierre S., Preminger G.M. // *World Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 25. - № 3. - P. 235–239.
279. Marks A.J. Lasers in clinical urology: state of the art and new horizons / Marks A.J., Teichman J.M.H. // *World Journal of Urology*. - 2007. - Vol. 25. - № 3. - P. 227–233.
280. Holmium: yttrium-aluminum-garnet laser for endoscopic lithotripsy / Matsuoka, K., Iida, S., Nakanami, M. [et al.] // *Urology*. - 1995. - Vol. 45. - № 6. - P. 947–952.
281. Preliminary experience with holmium: YAG laser lithotripsy / Denstedt, J. D., Razvi, H. A., Sales, J. L., Eberwein, P. M. // *Journal of Endourology*. - 1995. - Vol. 9. - № 3. - P. 255–258.
282. Isner J.M. Laser therapy in the treatment of cardiovascular disease / Isner J.M., Lucas A.R., Fields C.D. // *British Journal of Hospital Medicine*. - 1988. - Vol. 40. - № 3. - P. 172–178.
283. Экспериментальное обоснование тулиево́й литотрипсии / Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.В. Еникеев, Д.Г. Цариченко, В.Ю. Лекарев, Р.Е. Климов, В.А. Андреева, А.А. Коваленко. // *Урология*. - 2018. - № 5. - С. 74–80.
284. Mechanism of Lithotripsy by Superpulse Thulium Fiber Laser and Its Clinical Efficiency / Lekarev V., Dymov A., Vinarov A., Sorokin N., Minaev V., Minaev N., Tsygina S., Yusupov V. // *Applied Sciences*. – 2020. - Vol. 10. - Page 7480.
285. Analysis of thulium fiber laser induced bubble dynamics for ablation of kidney stones / Hardy, L. A., Kennedy, J. D., Wilson, C. R. [et al.] // *Journal of Biophotonics*. - 2017. - Vol. 10. - № 10. - P. 1240–1249.

286. Тулиевая (Tm) лазерная литотрипсия. Экспериментальное исследование / Глыбочко П.В., Альтшулер Г.Б., Винаров А.З., Минаев В.П., Замятина В.А., Дымов А.М., Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Коваленко А.А., Лекарев В.Ю. // Сборник тезисов V Российского Конгресса по Эндоурологии и Новым Технологиям. - 2016.
287. Preclinical comparison of superpulse thulium fiber laser and a holmium:YAG laser for lithotripsy / V. Andreeva, A. Vinarov, I. Yaroslavsky, A. Kovalenko, A. Vybornov, L. Rapoport, D. Enikeev, N. Sorokin, A. Dymov, D. Tsarichenko, P. Glybochko, N. Fried, O. Traxer, G. Altshuler, V. Gapontsev. // World Journal of Urology. - 2020. - Vol. 38. - № 2. - P. 497–503.
288. Оптимизация параметров суперимпульсного тулиевого волоконного лазера с длиной волны излучения 1,94 мкм при миниперкутанной литотрипсии / Климов Р.Е., Лекарев В.Ю., Цариченко Д.Г., Дымов А.М., Акопян Г.Н., Чиненов Д.В., Королев Д.О., Али С.Х., Герасимов А.Н., Рапопорт Л.М., Еникеев Д.В // Вопросы урологии и андрологии. - 2020. - Т. 8. - № 1. - С. 45–51.
289. Первоначальный опыт клинического применения тулиевой контактной литотрипсии в трансуретральном лечении мочекаменной болезни / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, М.А. Гусейнов [и др.] // Урология. - 2018. - Т. 1. - С. 112–120.
290. Prospective clinical study on superpulse thulium fiber laser: Initial analysis of optimal laser settings / A. Dymov, L. Rapoport, D. Enikeev [et al.] // European Urology Supplements. - 2019. - Vol. 18. - № 1. - P. e500.
291. Ретроградная интратенальная хирургия с использованием суперимпульсного тулиевого волоконного лазера с волной длиной 1,94 мкм / Р.Е. Климов, В.Ю. Лекарев, Д.Г. Цариченко, А.М. Дымов, Г.Н. Акопян, Д.В. Чиненов, Д.О. Королев, С.Х. Али, А.Н. Герасимов, Л.М. Рапопорт, П.В. Глыбочко. // Урология. - 2021. Т. 1. - С. 28–32.
292. Thulium lithotripsy: from experiment to clinical practice / A. Dymov, P. Glybochko, Y. Alyaev [et al.] // Journal of Urology. - 2017. - Vol. 197. - № 4. - P. 1285–1285.

293. Comparative in vitro study of Ho: Yag and Tm fiber laser lithotripters in dusting mode of operation / I. Yaroslavsky, P. Glybochko, G. Altshuler [et al.] // Journal of urology. - 2017. - Vol. 197. - № 4. - P. 815–815.
294. Fried N.M. Recent advances in infrared laser lithotripsy / Fried N.M. // Biomed Opt Express. - 2018. - Vol. 9. - № 9. - P. 4552.
295. Flexible ureteroscopy for kidney stones with novel superpulse thulium (tm) fiber laser – safety and efficacy clinical study / D. Korolev, R. Klimov, A. Dymov, [et al.] // Journal of Urology. - 2020. - Vol. 203. - № 4.
296. Flexible ureteroscopy for lower pole renal stones: novel superpulse thulium (tm) fiber laser lithotripsy. First clinical results / D. Korolev, R. Klimov, A. Dymov, [et al.] // Journal of Urology. - 2020. - Vol. 203. - № 4.
297. Gross A. Wavelength and pulse shape effects on stone fragmentation of laser lithotripters / Gross A. // Journal of Urology. - 2018. - Vol. 199. - № 4S.
298. Hardy L.A. High power holmium:YAG versus thulium fiber laser treatment of kidney stones in dusting mode: ablation rate and fragment size studies / Hardy L.A., Vinnichenko V., Fried N.M // Lasers in Surgery and Medicine.. - 2019. - Vol. 51. - № 6. - P. 522–530.
299. What is the exact definition of stone dust? An in vitro evaluation / Keller, E. X., De Coninck, V., Doizi, S. [et al.] // World Journal of Urology. - 2021. - Vol. 39. - № 1. - P. 187–194.
300. Thulium fiber laser: ready to dust all urinary stone composition types? // Keller, E. X., De Coninck, V., Doizi, S. [et al.] // World Journal of Urology. - 2021. - Vol. 39. - № 6.
301. Temperature changes during laser lithotripsy with Ho:YAG laser and novel Tm-fiber laser: a comparative in-vitro study / Taratkin, M., Laukhtina, E., Singla, N. [et al.] // World Journal of Urology. - 2020. - Vol. 38. - № 12. - P. 3261–3266.
302. Safety of a Novel Thulium Fiber Laser for Lithotripsy: An In Vitro Study on the Thermal Effect and Its Impact Factor / Peng, Y., Liu, M., Ming, S. [et al.] // Journal of Endourology. - 2020. - Vol. 34. - № 1. - P. 88–92.

303. Jensen E.D. Effect of pulse duration on bubble formation and laser-induced pressure waves during holmium laser ablation / Jensen E.D. // *Lasers in Surgery and Medicine*. - 1996. - Vol. 18. - № 3. - P. 278–293.
304. Pneumatic lithotripsy for large ureteral stones: is it the first line treatment? / Tunc, L., Kupeli, B., Senocak, C. [et al.] // *International Urology and Nephrology*. - 2007. - Vol. 39. - № 3. - P. 759–764.
305. Stone retropulsion during holmium:YAG lithotripsy / Lee, H., Ryan, R. T., Teichman, J. M. [et al.] // *Journal of Urology*. - 2003. - Vol. 169. - № 3. - P. 881–885.
306. Gilling P. Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP) / Gilling P. // *BJU International*. - 2008. - Vol. 101. - № 1. - P. 131–142.
307. Herrmann T.R.W. Transurethral anatomical enucleation of the prostate with Tm:YAG support (ThuLEP): Evolution and variations of the technique. The inventors' perspective / Herrmann T.R.W., Wolters M. // *Andrologia*. - 2020. - Vol. 52. - № 8. - P. e13587.