

УДК 616.6-092.4:612.017.34:615.84

*В.С. Бощенко<sup>1</sup>, А.В. Гудков<sup>1</sup>, А.В. Петлин<sup>1</sup>, В.В. Недосеков<sup>1</sup>,  
А.В. Арсеньев<sup>1</sup>, В.Я. Афонин<sup>2</sup>*

## **ВЛИЯНИЕ КОНТАКТНОГО ЭЛЕКТРОНАНОИМПУЛЬСНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА СТЕНКИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ**

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

<sup>2</sup>Больница № 2 г. Томска, Россия

В 2003 г. в России был предложен новый способ электроимпульсного контактного дробления камней мочевых путей с использованием ультракоротких импульсов длительностью  $10^2 \dots 10^3$  наносекунд. Цель – определить безопасные параметры применения аппарата для электронаноимпульсного воздействия на стенки мочевых путей. Контактное электронаноимпульсное воздействие проводили с помощью литотриптера «Уролит-105М» (Lithotech Medical, Израиль; «МедЛайн», Россия). Ближайшие и отдаленные последствия непосредственного электронаноимпульсного воздействия на стенки мочевыводящих путей определяли у 23 собак и на 78 изолированных фрагментах мочевых путей человека. У собак импульсы мощностью более 0,7 Дж вызывали локальное повреждение всех слоев стенки мочевого тракта. Уменьшение мощности импульсов менее 0,7 Дж приводило к фрагментарному некрозу эпителия и развитию мелких фокусов асептического воспаления в подслизистом и мышечном слоях. После воздействия импульсами мощностью 0,1-0,5 Дж начальная репарация слизистой завершалась к 14 дню, а окончательная морфологическая реабилитация – к 6 месяцу, при мощности импульсов более 0,5 Дж эти сроки возрастали до 1 и 12 месяцев, соответственно. Случаев развития стриктур мочеточника не зафиксировано. У человека наиболее устойчивой к электронаноимпульсному воздействию была стенка лоханки почки. Даже после воздействия 10 импульсами мощностью 1,0 Дж морфологические изменения затрагивали только слизистый и подслизистый слои. Во фрагментах мочеточника аналогичные изменения выявляли после воздействия 5 импульсами, а во фрагментах мочевого пузыря – 1-3 импульсами той же мощности. Воздействие 20 импульсами мощностью 1,0 Дж приводило к повреждению всех слоев до адвентиции с их разобщением, разрывом стенок сосудов и массивными кровоизлияниями. Случаев перфорации стенки в изолированных фрагментах мочевых путей человека не зарегистрировано. Контактное электронаноимпульсное воздействие является безопасным для стенки мочевых путей при мощности 0,1-0,7 Дж у собак и до 1,0 Дж у человека.

**Ключевые слова:** контактное электронаноимпульсное воздействие, контактная литотрипсия, морфологическое исследование.

В последнее десятилетие значительное внимание в лечении мочекаменной болезни (МКБ) направлено на использование современных малоинвазивных способов, к которым относятся контактные эндоурологические методы, и в частности, ретроградная контактная литотрипсия (РКЛТ) [10-12, 15, 16, 19]. В настоящее время наибольшая эффективность при разрушении мочевых камней достигнута при использовании лазерного и электрогидравлического методов РКЛТ [6, 7], позволяющих производить фрагментацию камней на всем протяжении мочевого тракта [18, 19, 23]. Наиболее безопасным методом является пневматическая РКЛТ, обладающая, однако, ограниченными возможностями для фрагментации камней, расположенных в чашечно-лоханочной системе почки из-за невозможности применения гибких зондов [6, 12, 20].

В 2003 г. был предложен и запатентован новый способ электронаноимпульсного (ЭНИ)

контактного разрушения мочевых камней [14]. В экспериментальных исследованиях по оценке частоты успешной литотрипсии, выполненных на моделях камней разной плотности, электронаноимпульсная РКЛТ не уступала в эффективности электрогидравлической РКЛТ [1, 5, 9]. Однако в отличие от электрогидравлической РКЛТ, основанной на воздействии электрическими импульсами на жидкостную среду с образованием ударной волны, разрушающей камень, использование прямого контактного воздействия на поверхность камня импульсами наносекундной длительности при электронаноимпульсной РКЛТ позволило существенно уменьшить мощность и количество импульсов, необходимых для фрагментации конкрементов с эффективностью, подобной электрогидравлической литотрипсии [1]. Так, в эксперименте минимальная эффективная мощность при электронаноимпульсном способе литотрипсии была в 10 раз мень-

ше, чем при электрогидравлическом (0,1 Дж и 1,0 Дж, соответственно), приближаясь к мощности наиболее безопасной пневматической РКЛТ [1]. Это теоретически позволило рассчитывать на низкую частоту побочных эффектов электронаноимпульсной РКЛТ в сочетании с высокой частотой успешной фрагментации камней при клиническом применении. Однако экспериментальных исследований по оценке безопасности ЭНИ воздействия на живые ткани у животных и, тем более, у человека до настоящего времени не проводилось.

**Целью** нашего исследования явилось определение безопасных параметров мощности контактного электронаноимпульсного воздействия (КЭНИВ) на стенки мочевых путей собак и человека в проспективном однолетнем морфологическом исследовании.

#### **Принцип действия и строение электронаноимпульсного литотриптера**

КЭНИВ на слизистую мочевыводящих путей собак и человека проводили с использованием экспериментальных образцов электронаноимпульсного литотриптера «Уролит-105М», разработанного Lithotech Medical (Израиль) при участии сотрудников ТНЦ ООО «МедЛайн» (Российская Федерация) (рис. 1) [14].

Механизм дробления камней при электронаноимпульсной РКЛТ близок, но не идентичен электрогидравлическому способу РКЛТ. Так, электрогидравлический способ основан на накоплении в генераторе электрической энергии, которая при разряде формирует в жидкости переменное во времени и пространстве поле давлений. Это поле воздействует на камень, создавая в нем напряженное состоя-

ние с появлением, расширением и углублением трещин, в итоге, разрушает камень (рис. 2а.). Из-за эффекта рассеивания первичной ударной волны для успешного дробления при электрогидравлической РКЛТ требуется более высокая мощность импульсов, которая нередко оказывает повреждающее воздействие на окружающие ткани [5, 8, 9]. При электронаноимпульсном способе разрушения высоковольтный импульс напряжения длительностью  $\sim 10^2 \dots 10^3$  наносекунд подается непосредственно на камень, создавая в нем канал электрического разряда (рис. 2б.). Процесс разрушения можно классифицировать как электрический взрыв в твердом материале. Преобразование электрической энергии накопителя в механическую работу разрушения происходит непосредственно в твердом материале без промежуточных ступеней трансформации, что обеспечивает высокий коэффициент полезного действия перехода энергии накопителя в работу разрушения [9]. То есть при электронаноимпульсном разрушении энергия расходуется непосредственно на разрушение камня, а не на образование ударной волны в жидкости с последующим воздействием на камень. В результате новый способ электронаноимпульсного разрушения камней показывает высокую эффективность литотрипсии сопоставимую с электрогидравлическим способом, используя меньшую мощность и, как следствие, должен оказывать меньшее повреждающее действие на окружающие ткани.

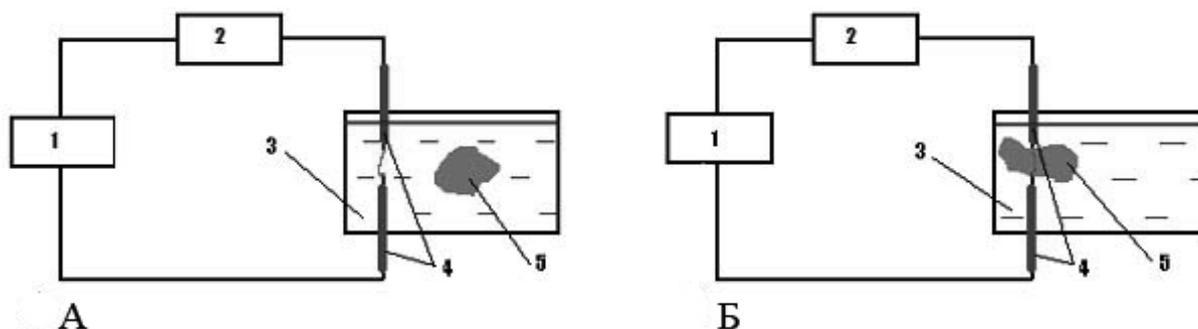
#### **Материал и методы**

Исследование было выполнено в два этапа.

На первом этапе ЭНИ воздействие было направлено на стенку мочеочника или мочевого пузыря собак с дальнейшим исследованием глубины и выраженности поражения стенки, продолжительности периода морфологической реабилитации, выраженности и распространенности остаточных явлений при проспективном наблюдении в течение 1 года и определением безопасных параметров КЭНИВ. Исследование проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными приказом Минздрава СССР № 577 от 12.08.1977 г., а также с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/



**Рис. 1.** Внешний вид прибора «Уролит-105М». 1 – корпус прибора, 2 – передающий кабель, 3 – зонд для литотрипсии, 4 – шнур электропитания, 5 – педаль.



**Рис. 2.** Схема работы литотриптеров: 1 – генератор высоковольтных импульсов, 2 – коммутатор, 3 – рабочая область, заполненная жидкостью, 4 – электродная система, 5 – объект технологии (камень).  
А – электрогидравлический литотриптер; Б – электроимпульсный литотриптер.

ЕС) [4]. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 805 от 28.04.2008 г.).

Для исследования были отобраны 23 здоровые беспородные половозрелые собаки (возраст 1-4 года, вес 16-28 кг). Состояние здоровья каждой собаки до электронаноимпульсного воздействия было оценено ветеринаром. Анестезию проводили путем внутривенного введения раствора «Zoletil-100» (производство «Virbac Sante Animale», Франция) из расчета 10 мг на 1 кг массы тела экспериментального животного в сочетании с препаратом ХулаVET (производство «Pharmamagist Ltd», Венгрия) – 1-3 мг ксилазина гидрохлорида на 1 кг массы животного внутримышечно. В мочевой пузырь или мочеточник вводили гибкий эндоскоп, через рабочий канал которого устанавливали гибкий зонд литотриптера с диаметром наконечника 3,6 Fr и длиной 1300 мм. Под визуальным контролем рабочий элемент зонда позиционировали в мочевом пузыре или мочеточнике таким образом, чтобы обеспечить его прямой контакт со слизистой оболочкой. Затем литотриптер переводили в режим генерации и после установки параметров мощности наносили одиночные импульсы непосредственно на слизистую.

Каждое животное получило по 10 одиночных импульсов возрастающей мощности (от 0,1 до 1,0 Дж). В мочеточнике первый импульс мощностью 0,1 Дж наносили на расстоянии 3 см от устья правого мочеточника, затем, постепенно продвигая зонд литотриптера в дистальном направлении к устью, через каждые 0,5 см генерировали еще 4 импульса, увели-

чивая мощность каждого следующего из них на 0,1 Дж (до 0,5 Дж). После этого подобную процедуру проводили в левом мочеточнике, увеличивая мощность импульсов с 0,6 Дж до 1,0 Дж.

В мочевом пузыре импульсы наносили вдоль воображаемой линии, расположенной параллельно и на 2 см выше линии, соединяющей устья мочеточников. Первый импульс мощностью 0,1 Дж наносили выше устья правого мочеточника. Затем, постепенно смещаясь к устью левого мочеточника, через каждые 0,5 см наносили еще 9 одиночных импульсов возрастающей мощности.

Гистологический материал был получен после выведения экспериментальных животных из исследования: непосредственно после КЭНИВ у 4 собак, в срок 1 день, 14 дней, 1, 3 и 6 месяцев после КЭНИВ – по 3 собаки, и через 1 год после КЭНИВ – у 4 собак. Для выявления тканевых изменений производили фиксацию материала в нейтральном 10% растворе формалина с последующей заливкой в парафин по стандартной методике.

На втором этапе в исследовании *in vitro* изучали морфологические изменения, возникающие после КЭНИВ в стенке интраоперационно удаленных фрагментов лоханки, мочеточника и мочевого пузыря человека. Для этого использовали неизмененный интраоперационный материал, полученный у больных после открытых операций на лоханке, мочеточнике или мочевом пузыре, сопровождающихся резекцией или удалением органа. Полученный материал мочевыводящих путей сразу после извлечения делили на фрагменты и размещали в чашках Петри, наполненных 0,9%-ным

раствором хлорида натрия, после чего нанесли одиночные электрические импульсы наносекундной длительности непосредственно на слизистую оболочку. Для КЭНИВ на слизистую мочевых путей использовали гибкий зонд, имеющий диаметр наконечника 3,6 Fg и длину 1300 мм. Мощность импульсов при воздействии на фрагменты лоханки почки и мочеточника составила 0,8 Дж (по 15 фрагментов каждого органа) или 1,0 Дж (10 фрагментов лоханки и 18 фрагментов мочеточника), при воздействии на мочевой пузырь – 1,0 Дж во всех случаях (20 фрагментов). Количество наносимых электрических импульсов варьировало в диапазоне от 1 до 20 (1-3-5-10-20) для каждой локализации (см. табл.). После окончания КЭНИВ фрагменты помещали в маркированные флаконы без указания мощности и количества импульсов, производили фиксацию в нейтральном 10% растворе формалина, с последующей заливкой в парафин по стандартной методике.

После доставки гистологического материала в патоморфологическую лабораторию, каждый тканевой блок проводили по спиртовой батарее, ориентировали на деревянной колодке его продольной (длинной) осью параллельно к грани последнего и заливали парафином по общепринятой методике. Из парафинизированного тканевого блока изготавливали срезы толщиной не более 5-8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопию проводили на микроскопе Micros MC 100 (XP) (Micros, Австрия) при увеличении 1:100, 1:250, 1:300 и 1:600. Оценивали глубину поражения стенки мочевыводя-

щих путей по слоям, выраженность морфологических изменений, а в случае с исследованием у собак – сроки восстановления каждого слоя, наличие и выраженность остаточных изменений. Патоморфологи, проводившие исследование, не имели информации о количестве и мощности импульсов, нанесенных в каждом конкретном случае.

### Результаты

#### Проспективное морфологическое исследование у собак

КЭНИВ вызывало развитие частичной либо полной деструкции пласта переходного эпителия в зоне воздействия с замещением его массами лизированных и неизмененных эритроцитов, выраженному расстройству кровообращения, проявляющегося паретическим расширением капилляров на границе собственной пластинки слизистой оболочки и подслизистой основы, отеком мышечного слоя (рис. 3.). Выраженность изменений прямо зависела от мощности импульсов. Так, воздействие импульсами с энергией 0,1-0,4 Дж на стенку мочеточника и импульсами с энергией 0,1-0,5 Дж на стенку мочевого пузыря приводило к частичному слущиванию поверхностного эпителия и появлению отдельных участков кровоизлияний (рис. 3а.). Увеличение энергии в импульсе выше указанных пределов вызывало деструкцию эпителия и массивные кровоизлияния в подслизистом и более глубоких слоях (рис. 3б., 3в.). Однако если импульсы мощностью до 0,8 Дж вызывали изменения, ограниченные мышечным слоем, то импульсы мощностью 0,8-1,0 Дж приводили к повреждению всех слоев стенки мочеточника,

Таблица.

Распределение количества исследованных фрагментов органов мочевыделительной системы в зависимости от мощности и числа нанесенных электрических импульсов

Локализация	Мощность 0,8 Дж					Мощность 1,0 Дж				
	количество импульсов					количество импульсов				
	1	3	5	10	20	1	3	5	10	20
Лоханка (n=25)	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2
Мочеточник (n=33)	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4
Мочевой пузырь (n=20)	-	-	-	-	-	4	4	4	4	4

Примечание: n – количество фрагментов

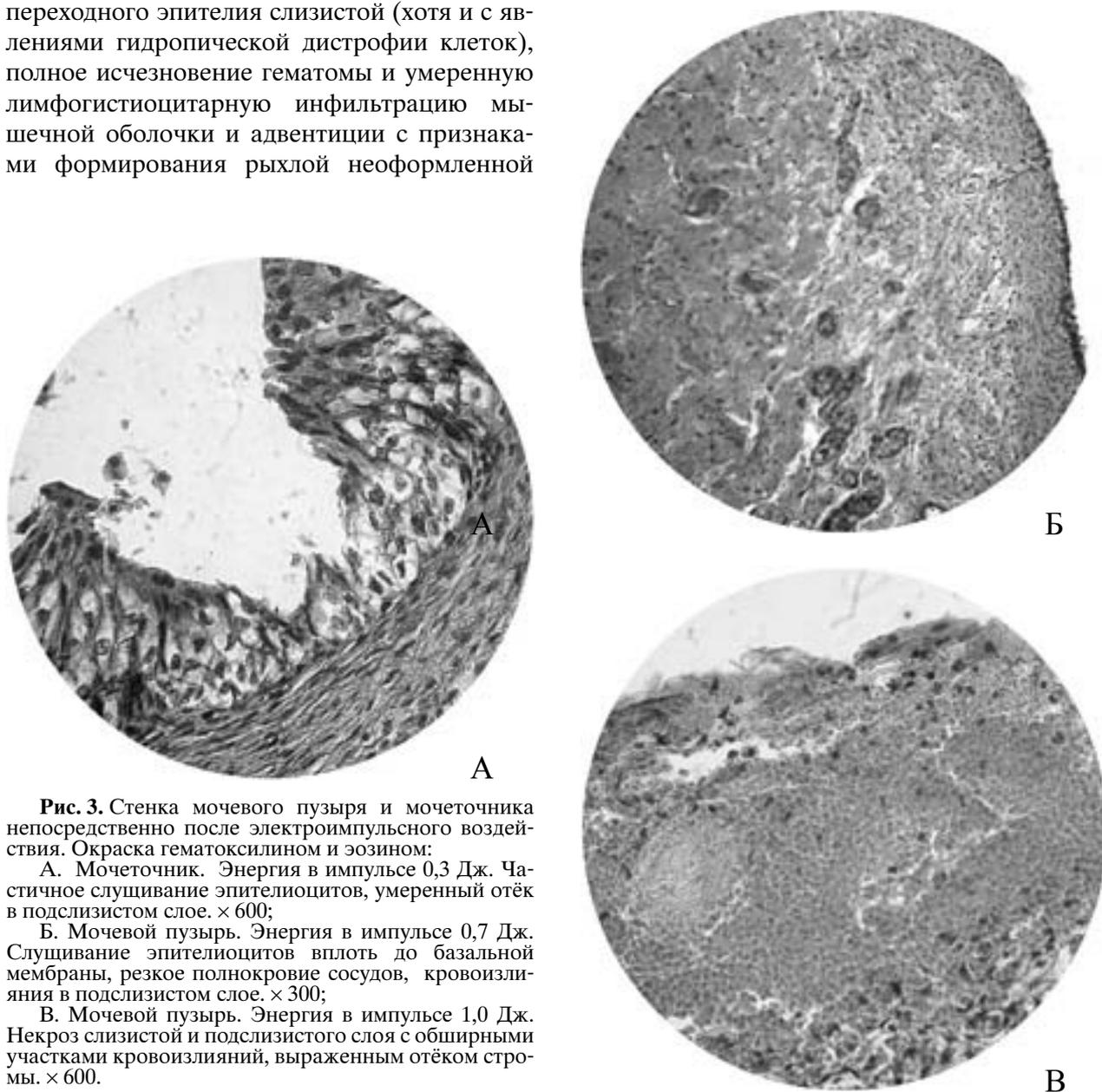
что явилось причиной перфорации мочеточника, развившейся на 1-3 сутки после процедуры у 3 собак (мощность 0,9 Дж – 1 случай, 1,0 Дж – 2 случая). Случаев перфорации стенки мочевого пузыря зафиксировано не было.

Выраженность гематомы и отека достигала максимума через сутки после КЭНИВ (рис. 4.). К 6 суткам определялись участки репарации слизистой, уменьшение отека, сохранялась воспалительная инфильтрация подслизистой (рис. 5.), а к 14 суткам – признаки начала созревания неоформленной рыхлой соединительной ткани (рис. 6.).

При гистологическом исследовании материала, взятого через 1 месяц после КЭНИВ, регистрировали восстановление целостности переходного эпителия слизистой (хотя и с явлениями гидропической дистрофии клеток), полное исчезновение гематомы и умеренную лимфогистиоцитарную инфильтрацию мышечной оболочки и адвентиции с признаками формирования рыхлой неоформленной

соединительной ткани. Оптимальные значения мощности импульса, которые через 1 месяц после КЭНИВ обеспечивали полное восстановление целостности слизистой и частичное восстановление ее структуры, составили для мочеточника 0,1-0,5 Дж, для мочевого пузыря – 0,1-0,7 Дж.

Через 3 месяца после КЭНИВ обнаружено созревание рыхлой неоформленной соединительной ткани в мышечном и адвентициальных слоях с их утолщением. Однако ни в одном случае это не приводило к стенозированию просвета мочеточников. Через 6 месяцев после КЭНИВ обнаружено полное восстанов-



**Рис. 3.** Стенка мочевого пузыря и мочеточника непосредственно после электроимпульсного воздействия. Окраска гематоксилином и эозином:

А. Мочеточник. Энергия в импульсе 0,3 Дж. Частичное слущивание эпителиоцитов, умеренный отёк в подслизистом слое.  $\times 600$ ;

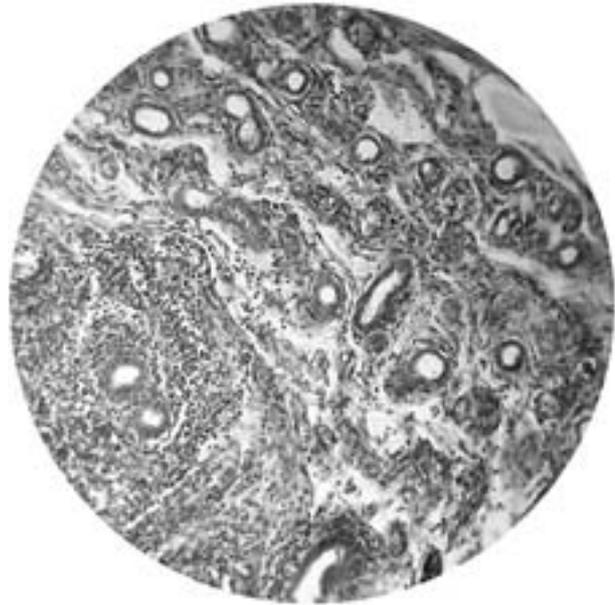
Б. Мочевой пузырь. Энергия в импульсе 0,7 Дж. Слущивание эпителиоцитов вплоть до базальной мембраны, резкое полнокровие сосудов, кровоизлияния в подслизистом слое.  $\times 300$ ;

В. Мочевой пузырь. Энергия в импульсе 1,0 Дж. Некроз слизистой и подслизистого слоя с обширными участками кровоизлияний, выраженным отёком стромы.  $\times 600$ .



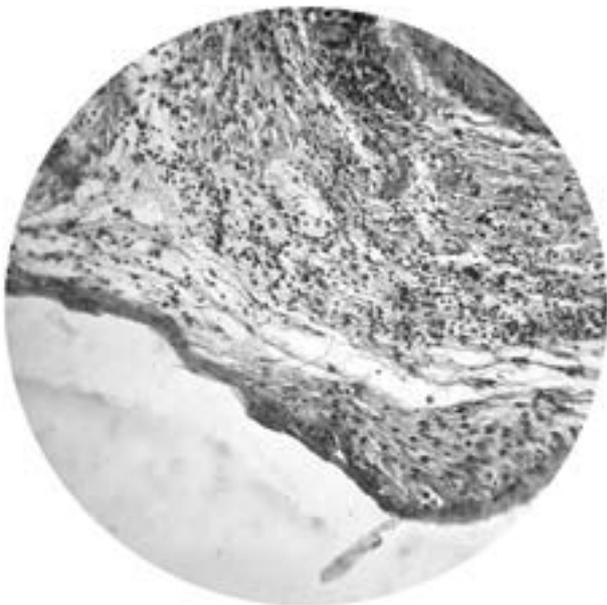
**Рис. 4.** Стенка мочевого пузыря через 1 сутки после электроимпульсного воздействия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 300$ .

Энергия в импульсе 1,0 Дж. Эпителий отсутствует. Очаги поверхностного некроза слизистой оболочки. Неравномерный отёк. Полнокровные сосуды. Крупные участки кровоизлияний.



**Рис. 6.** Стенка мочевого пузыря через 14 суток после электроимпульсного воздействия. Энергия в импульсе – 0,7 Дж. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 300$ .

Созревание грануляционной ткани в подслизистом слое, полиморфноклеточный инфильтрат, уплотнение стенок новообразованных сосудов, разрастание волокон соединительной ткани.



**Рис. 5.** Стенка мочевого пузыря через 6 суток после электроимпульсного воздействия. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 300$ .

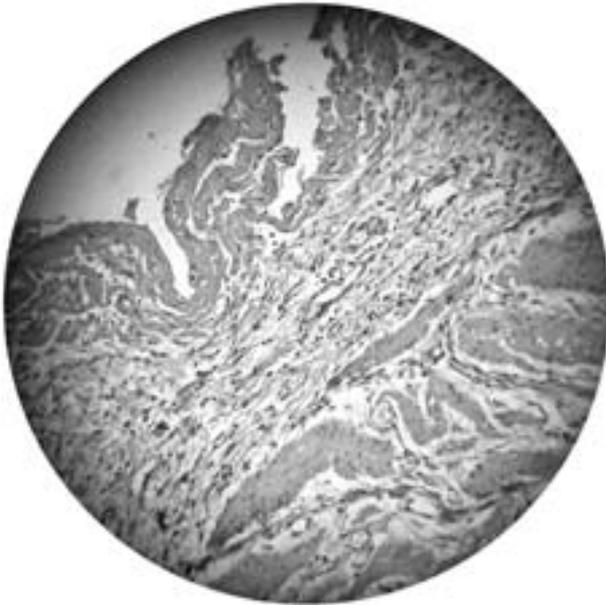
Энергия в импульсе 0,3 Дж. Слущивание эпителия. Полнокровные сосуды. Неравномерный отёк (от нерезко выраженного до умеренного). Умеренная лимфоидная инфильтрация подслизистого слоя.

ление не только целостности, но и структуры слизистой оболочки с исчезновением призна-

ков дистрофии клеток, в том числе в областях, подвергнутых воздействию импульсами максимальной мощности (1,0 Дж) (рис. 7.). Кроме этого, в зонах, где мощность КЭНИВ составляла от 0,1 до 0,6 Дж, к 6 месяцу зафиксировано восстановление исходной толщины мышечного и адвентициального слоев за счет замещения локальных участков неоформленной соединительной ткани полями оформленной соединительной ткани. В зонах, где мощность импульсов превышала 0,6 Дж (0,7-1,0 Дж), через 6 месяцев еще сохранялось утолщение адвентиции из-за более позднего созревания соединительной ткани. Через 1 год после КЭНИВ регистрировали окончание процессов регенерации: целостность и структура слизистой мочеточника и мочевого пузыря соответствовала таковым до вмешательства, в мышечных и адвентициальных слоях в зонах воздействия выявляли поля оформленной соединительной ткани. Случаев развития стеноза мочеточника зафиксировано не было.

***Морфологическое исследование интраоперационно извлеченных фрагментов мочевыводящих путей человека***

Наиболее устойчивой к КЭНИВ была стен-



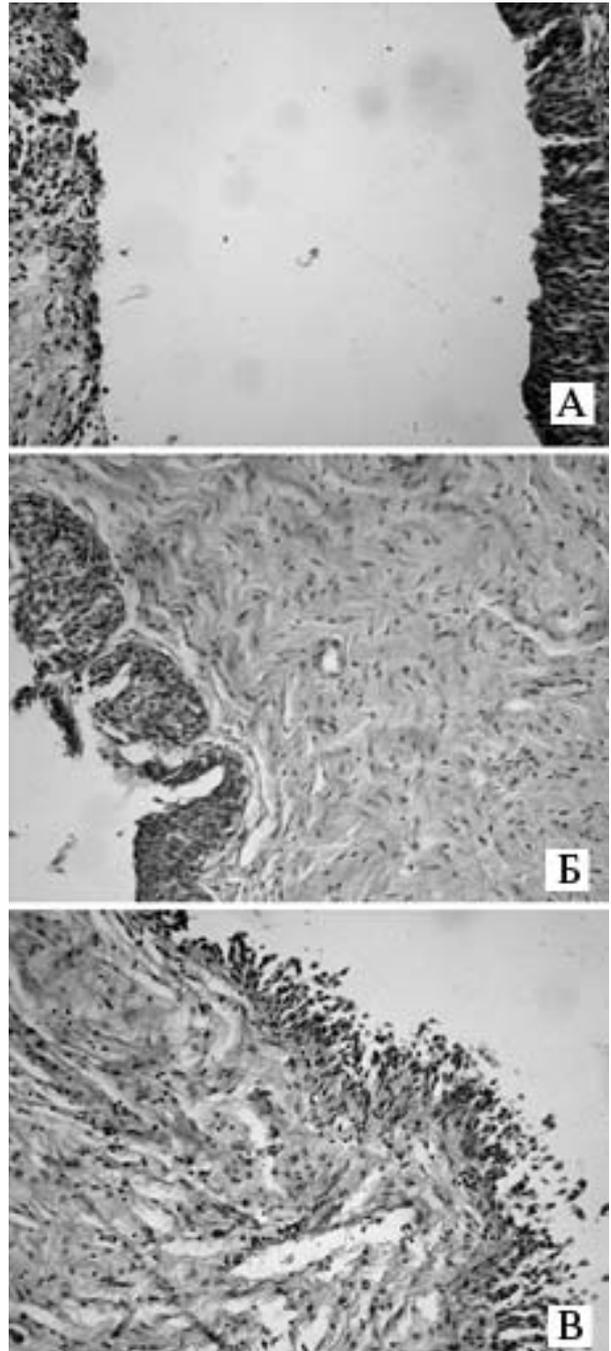
**Рис. 7.** Стенка мочевого пузыря через шесть месяцев после электроимпульсного воздействия, мощность импульса 0,3 Дж. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 150$ .

Мышечный слой не изменен. Адвентициальная оболочка нерезко утолщена за счет разрастания клеточно-волоконистой соединительной ткани.

ка лоханки почки человека. Так, после воздействия 1-10 импульсами мощностью 0,8 Дж (рис. 8а.) выявляли только слущивание эпителия. После воздействия 20 импульсами той же мощности, помимо изменений в слизистой, обнаруживали расширение капилляров в подслизистом слое (рис. 8б.). И только после нанесения 20 импульсов, имеющих максимальную мощность 1,0 Дж, регистрировали изменения за пределами подслизистого слоя в виде единичных кровоизлияний (рис. 8в.).

Стенка мочеточника была менее устойчива к КЭНИВ, чем стенка лоханки. Так, уже при мощности импульса 0,8 Дж и количестве импульсов более 5 изменения затрагивали не только слизистый, но и подслизистый слой, что нашло отражение в развитии его отека. Воздействие 20 импульсами максимальной мощности (1,0 Дж) приводило к появлению морфологических изменений в мышечном слое вплоть до его разобщения.

Самой неустойчивой к КЭНИВ оказалась стенка мочевого пузыря. Даже одиночные (1-3) импульсы мощностью 1,0 Дж приводили к развитию отека подслизистого слоя и фрагментации коллагеновых волокон (рис. 9а.). Воздействие 5 последовательными импуль-



**Рис. 8.** Стенка лоханки после электроимпульсного воздействия. Окр. гематоксилином и эозином.  $\times 250$ .

А. Мощность импульса 0,8 Дж, 5 импульсов. Дезэпителизация слизистой, слущивание покровного эпителия вплоть до базальной мембраны в зоне воздействия. На контрлатеральной стенке эпителиальный покров слизистой сохранен, стратификация слоев не нарушена.

Б. Мощность импульса 0,8 Дж, 20 импульсов. Дискомплексация клеток эпителиального пласта покровного эпителия слизистой, частичное слущивание поверхностных клеток эпителия. Разрыхление стромы подслизистой.

В. Мощность импульса 1,0 Дж, 5 импульсов. Дискомплексация, фрагментация клеток эпителиального пласта покровного эпителия слизистой, слущивание поверхностных клеток эпителия. Выраженный отек, разрыхление стромы подслизистой.

сами той же мощности вызывало повреждение не только эпителия и подслизистой основы, но и мышечного слоя (рис. 9б.), которые при увеличении количества импульсов до 20 сопровождались разрывом стенок сосудов и массивными кровоизлияниями (рис. 9в.).

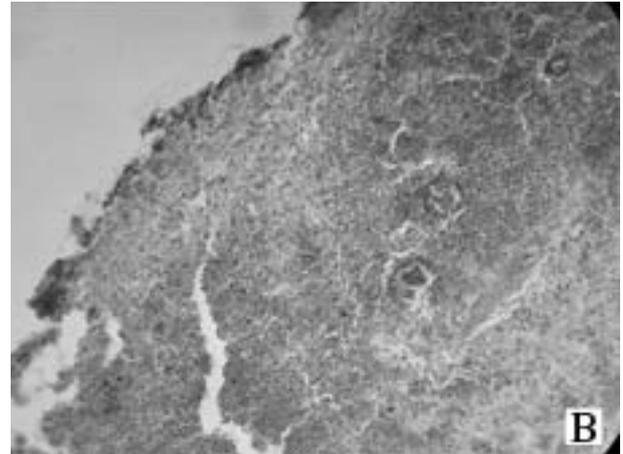
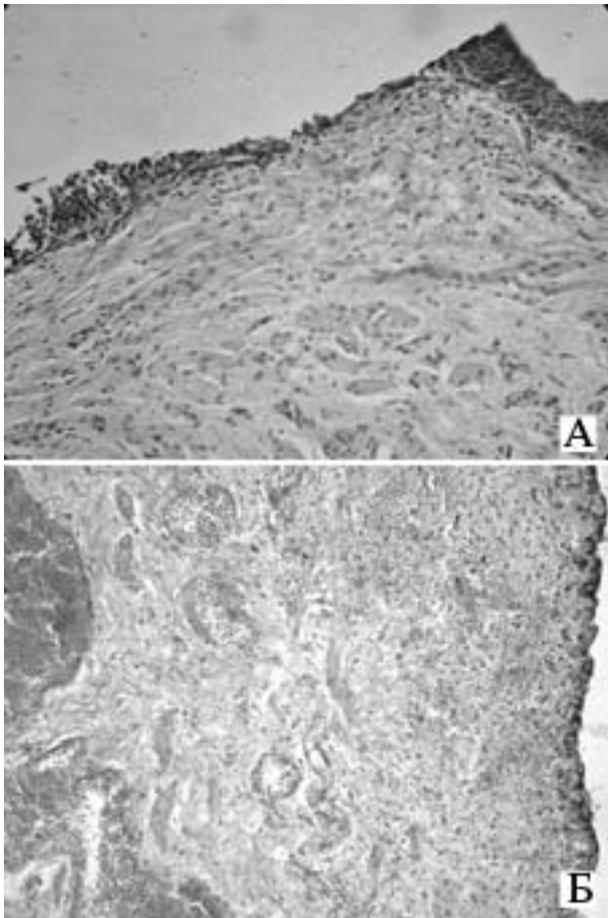
Однако, в отличие от собак, прямое КЭНИВ, наносимое на слизистую оболочку изолированных фрагментов лоханки, мочеточника и мочевого пузыря человека импульсами высокой мощности (от 0,8 до 1,0 Дж) в количестве от 1 до 20 ни в одном случае не приводило к тотальному повреждению стенки органов мочевыделительной системы и ее перфорации.

### *Обсуждение*

Любой новый метод РКЛТ должен соответствовать как минимум двум необходимым условиям: с одной стороны, обеспечивать максимально эффективное и быстрое дробление камня, а с другой – быть максимально безопасным для больного. В связи с этим, прежде чем рекомендовать метод электронано-

импульсной РКЛТ для клинического применения, было проведено данное экспериментальное морфологическое исследование, позволившее определить безопасный диапазон мощности и количества наносимых электрических импульсов длительностью  $\sim 10^2 \dots 10^3$  наносекунд. При разработке дизайна исследования мы учитывали следующие факторы:

– литотриптер для электронаноимпульсной РКЛТ имеет гибкие зонды, совместимые по диаметру с внутренним просветом современных гибких эндоскопов [14]. Соответственно, в будущем новый метод может быть использован для дробления камней в любых отделах мочевыводящих путей человека. Поэтому мы провели оценку морфологических изменений, развивающихся после КЭНИВ, в разных отде-



**Рис. 9.** Стенка мочевого пузыря после электроимпульсного воздействия. Окр. гематоксилином и эозин. Ув.  $1 \times 250$ .

**А.** Мощность импульса 1,0 Дж, 1 импульс. Дисконплексація, фрагментація, слущивання епітелія слизової впродовж до базальної мембрани в зоні впливу. Виразний набуття, розривлення стромы слизової і підслизової основи, набуття, фрагментація колагенових волокон.

**Б.** Мощность импульса 1,0 Дж, 5 импульсов. Полная деэпителизация слизистой, слущивание покровного эпителия вплоть до базальной мембраны в зоне воздействия. Выраженный отек, разрыхление стромы слизистой и подслизистой основы, набухание, фрагментация коллагеновых волокон. Острое венозное полнокровие, стаз эритроцитов в просвете сосудов, кровоизлияния в подслизистой основе.

**В.** Мощность импульса 1,0 Дж, 20 импульсов. Полная деэпителизация слизистой, слущивание покровного эпителия вплоть до базальной мембраны в зоне воздействия. Выраженный отек, разрыхление стромы слизистой и подслизистой основы, набухание, фрагментация коллагеновых волокон. Разрывы стенок сосудов, сливающиеся кровоизлияния в подслизистой основе и в толще мышечного слоя с имбибицией стенки мочевого пузыря эритроцитами, разрушением соединительно-тканых и мышечных структур стенки пузыря.

лах мочевого тракта: лоханке почки, мочеточнике и мочевом пузыре;

– ранее в экспериментальных работах, посвященных электронаноимпульсной РКЛТ, было показано, что фрагментация моделей камней из цементно-песочной смеси, включая образцы, состоящие из 100% дентинного цемента, достигается после воздействия одиночными импульсами мощностью 0,1-0,45 Дж [1, 5]. Такая мощность оказалась сопоставимой с мощностью импульсов, генерируемых наиболее безопасными способами РКЛТ, пневматической и лазерной (0,1-0,14 Дж и 0,12-0,5 Дж, соответственно) [11, 15, 16, 21, 22]. Поскольку минимальная эффективная мощность КЭНИВ составила 0,1 Дж, именно она была взята в качестве нижней границы исследуемой мощности в настоящем исследовании;

– максимальная мощность, которая потребовалась в эксперименте для фрагментации моделей камней с помощью электронаноимпульсной РКЛТ, составила 0,45 Дж, поэтому это значение было бы логично использовать в качестве верхнего предела исследуемой мощности. Однако в ряде работ по РКЛТ разными методами было установлено, что время и количество импульсов, затрачиваемых на дробление, тем меньше, чем больше мощность импульса. Наиболее опасный, но и один из наиболее эффективных методов литотрипсии – электрогидравлический, нередко вызывающий перфорацию мочеточника (до 3%), имеет мощность импульса от 1,0 до 1,85 Дж [23]. То есть мощность импульса, которая еще не была потенциально опасной для тканей при контактном воздействии, составила 1,0 Дж. Поэтому именно значение 1,0 Дж мы взяли в качестве верхней границы исследуемой мощности импульса в настоящем исследовании;

– в будущем при клиническом применении РКЛТ может возникнуть ситуация, когда рабочий элемент зонда литотриптера при дроблении будет соскальзывать с поверхности камня к слизистой, и ткани мочевых путей, помимо опосредованных эффектов (через камень), могут получить прямое контактное воздействие электрическими наноимпульсами. Поэтому настоящее исследование было проведено с условиями, значительно превышающими реальную угрозу, которую может нести электронаноимпульсная РКЛТ при дальнейшем применении, а именно: импуль-

сы наносили не на камень, а непосредственно на живую ткань, причем в случае с фрагментами мочевых путей человека в одну и ту же точку было нанесено до 20 импульсов. Предположить, что при дроблении камня у больного зонд будет регулярно соскальзывать, и соскальзывать в одну и ту же зону, практически невозможно.

Первый этап исследования представлял собой изучение морфологических изменений, происходящих под влиянием КЭНИВ в стенке мочеточника и мочевого пузыря собак. Мы установили, что глубина поражения стенки мочеточника и мочевого пузыря зависела, в первую очередь, от мощности импульса. Импульсы мощностью 0,1-0,7 Дж приводили к развитию в стенке мочеточника и мочевого пузыря мелкоочаговых, безопасных альтеративных и экссудативных изменений слизистого и мышечного слоев. Напротив, импульсы мощностью 0,8-1,0 Дж вызывали локальные, морфологические изменения всех трех слоев стенки мочевых путей, которые в ряде случаев были причиной ранних осложнений в виде перфорации мочеточника.

Мы выявили, что сроки восстановления целостности эпителия мочеточника и мочевого пузыря, выраженность и продолжительность периода асептического воспаления также зависели от мощности импульсов. В случае электронаноимпульсного воздействия мощностью меньше 0,6 Дж окончание репарации эпителия происходило к 14 дню, а исчезновение структурных изменений эпителиальных клеток в виде гидропической дистрофии – к 3 месяцу после процедуры. В случае воздействия импульсами мощностью 0,6-0,7 Дж продолжительность периодов эпителизации и дистрофических изменений слизистой увеличивалась до 1 и 6 месяцев, соответственно. Начало формирования рыхлой соединительной ткани было зафиксировано к 14 дню после КЭНИВ мощностью 0,1-0,5 Дж, и только к концу 1 месяца – в случае более высоких мощностей импульса из-за более позднего разрешения отека, а завершение процессов морфологической реабилитации происходило к 6 и 12 месяцам, соответственно.

Морфологические изменения, подобные обнаруженным нами при КЭНИВ, ранее были описаны после сеансов дистанционной литотрипсии (ДЛТ), и у части больных они приводили к формированию стриктур мочеточни-

ка через 3-12 месяцев после процедуры [3, 13, 23]. Это объясняли большой фокусной зоной литотриптеров для ДЛТ (1,2-1,8 см) и большой площадью воздействия импульса на мочеточник, захватывающей не только камень, но и все слои стенки мочеточника [3]. В отличие от ДЛТ, КЭНИВ с мощностью 0,1-1,0 Дж приводит к локальным, не выходящим за пределы адвентиции морфологическим изменениям, вследствие чего участки соединительной ткани, замещающей очаги некроза, также являются фокальными и ни в одном случае не вызывают сужения мочеточника. По нашему мнению, столь малые фокусы изменений в тканях мочевых путей после электронаноимпульсного воздействия связаны с прицельным, точечным, контактным нанесением импульсов на камень, небольшой зоной рассеивания импульсов и очень маленькой длительностью одного импульса, составляющего  $\sim 10^2 \dots 10^3$  наносекунд.

Поскольку данные, полученные у животных и человека, не всегда абсолютно конкурентны, на втором этапе исследования мы изучили влияние электронаноимпульсного воздействия на стенку мочевыводящих путей человека, при этом использовали только диапазон мощности от 0,8 до 1,0 Дж, оказавшийся условно опасным для собак. По этическим соображениям эндоскопическое КЭНИВ на слизистую у человека *in vivo* на данном этапе внедрения метода даже не рассматривалось, поэтому исследование было проведено на интактных фрагментах интраоперационно извлеченного материала лоханки, мочеточника и мочевого пузыря больных, которым были выполнены операции на мочевыводящих путях.

Установлено, что прямое электронаноимпульсное воздействие, наносимое на слизистую оболочку изолированных фрагментов лоханки, мочеточника и мочевого пузыря человека импульсами мощностью от 0,8 до 1,0 Дж в количестве от 1 до 20 ни в одном случае не привело к перфорации стенки мочевого тракта, то есть, в отличие от собак, является безопасным. При этом наиболее устойчивой к КЭНИВ оказалась стенка лоханки почки, в которой изменения в виде слущивания эпителия, дезорганизации базальной мембраны, паретического расширения капилляров и отека не выходили за пределы подслизистого слоя даже после воздействия десятью импульсами

мощностью 1,0 Дж, нанесенными в одну и ту же точку. Во фрагментах мочеточника и мочевого пузыря аналогичные изменения происходили после воздействия пятью импульсами мощностью 1,0 Дж, а после 10 импульсов мощностью 1,0 Дж возникали изменения, отграниченные мышечным слоем, но все еще не затрагивающие адвентицию. Столь разную устойчивость стенки лоханки, мочеточника и мочевого пузыря к электронаноимпульсному воздействию можно объяснить анатомическими различиями и особенностями строения их стенок.

Ограничением второй части нашего исследования, непреодолимым по этическим соображениям, явилось изучение КЭНИВ на стенку мочевыводящих путей человека не *in vivo*, а *in vitro*. Следует принять во внимание тот факт, что результат любого воздействия, в том числе и электронаноимпульсного, на живой орган, имеющий кровоснабжение и иннервацию, и на его фрагмент, хотя и только что удаленный, но уже не имеющий кровообращения, может иметь отличия. Тем не менее, полученные данные могут быть приняты за основу, поскольку мы стремились максимально сократить время между извлечением фрагментов и КЭНИВ: электронаноимпульсное воздействие проводили непосредственно в операционной, время между извлечением фрагмента и нанесением импульсов не превышало нескольких секунд.

Электронаноимпульсное воздействие на стенку мочевого тракта собак оказалось более выраженным, чем у человека. По нашему мнению, это явление объясняется несколькими факторами. Во-первых, контактное воздействие у собак проводили прижизненно, при дыхательной подвижности мочеточника, движении стенки мочевого пузыря, подведении зонда эндоскопически со своими техническими особенностями и трудностями, что затрудняло контроль степени давления рабочего элемента зонда на слизистую оболочку. А фрагменты человека были неподвижны, легко доступны и удобны для КЭНИВ. Во-вторых, при исследовании на собаках кровоизлияния и гематомы были выраженными из-за сохраненного кровообращения в момент КЭНИВ, в отличие от фрагментов мочевыводящих путей человека. И, в-третьих, анатомически у собак стенки мочеточника и мочевого пузыря

ря тоньше, чем у человека, поэтому и воздействие глубже. Безусловно, толщина стенки мочевого тракта зависит прямо пропорционально от размеров биологической особи. В связи с этим, теоретически, мы можем предполагать, что глубина повреждения стенки мочевого тракта при КЭНИВ у детей будет больше, чем у взрослого человека, что диктует использование безопасных параметров мощности импульсов (0,6-0,7 Дж).

### **З а к л ю ч е н н я**

Суммируя полученные данные, можно сказать, что прямое электронаноимпульсное воздействие на слизистую мочевых путей при мощности импульсов 0,1-0,7 Дж является морфологически безопасным, а при мощности импульсов 0,8-1,0 Дж – условно безопасным, в связи с чем метод электронаноимпульсной РКЛТ в диапазоне мощности импульсов 0,1-1,0 Дж может быть рекомендован для клинического применения. По нашему мнению, при дроблении камней у больных МКБ с помощью электронаноимпульсной РКЛТ на первом этапе целесообразно устанавливать мощность импульсов не более 0,7 Дж, как имеющую наилучшую доказательную базу по безопасности. И только после накопления достаточного клинического опыта по технике литотрипсии, манипулированию зондом литотриптера и стоп-фильтрами, помогающими фиксировать камень в процессе дробления, а также первоначальной успешной статистики по побочным эффектам, мощность воздействия допустимо увеличить до 1,0 Дж.

### **ВПЛИВ КОНТАКТНОЇ ЕЛЕКТРОНАНО-ІМПУЛЬСНОЇ ДІЇ НА СТІНКИ СЕЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ**

*В.С. Бощенко, А.В. Гудков, А.В. Петлін,  
В.В. Недосеков, А.В. Арсен'єв, В.Я. Афонін*

У 2003 р. в Росії був запропонований новий спосіб електроімпульсного контактного дроблення каменів сечових шляхів з використанням ультракоротких імпульсів тривалістю  $10^2 \dots 10^3$  наносекунди. Мета – визначити безпечні параметри застосування апарату для электронаноімпульсної дії на стінки сечових шляхів. Контактну электронаноімпульсну дію проводили за допомогою літотриптера «Уроліт-105М» (Lithotech Medical, Ізраїль; «Мед-Лайн», Росія). Найближчі і віддалені наслідки безпосередньої электронаноімпульсної дії на стінки сечовивідних шляхів визначали у 23 собак і на 78 ізольованих фрагментах сечових шляхів людини. У собак імпульси потужністю більше 0,7 Дж викликали локальне пошкодження всіх шарів стінки се-

чового тракту. Зменшення потужності імпульсів менше 0,7 Дж приводило до фрагментарного некрозу епітелію і розвитку дрібних фокусів асептичного запалення в підслизовому і м'язовому шарах. Після дії імпульсами потужністю 0,1-0,5 Дж початкова репарація слизової оболонки завершувалася до 14 доби, а остаточна морфологічна реабілітація – до 6 місяця, при потужності імпульсів більше 0,5 Дж ці терміни зростали до 1 і 12 місяців, відповідно. Випадків розвитку стриктур сечоводу не зафіксовано. У людини найбільш стійкою до електронаноімпульсної дії була стінка лоханки нирки. Навіть після дії 10 імпульсами потужністю 1,0 Дж морфологічні зміни зачіпали лише слизовий і підслизовий шари. У фрагментах сечоводу аналогічні зміни виявляли після дії 5 імпульсами, а у фрагментах сечового міхура – 1-3 імпульсами тієї ж потужності. Дія 20 імпульсами потужністю 1,0 Дж призвела до ушкодження всіх шарів до адвентиції з їх відокремленням, розривом стінок судин і масивними крововиливами. Випадків перфорації стінки в ізольованих фрагментах сечових шляхів людини не зареєстровано. Контактна электронаноімпульсна дія є безпечною для стінки сечових шляхів при потужності 0,1-0,7 Дж у собак і до 1,0 Дж у людини.

Ключові слова: контактна электронаноімпульсна дія, контактна літотрипсія, морфологічне дослідження.

### **ELECTRIC PULSE IMPACT ON URINARY TRACT WALL**

*V.S. Boshchenko, A.V. Gudkov, A.V. Petlin,  
V.V. Nedossekov, A.V. Arseniev, V.Y. Afonin*

In 2003 a new electric pulse method for contact shattering of urinary stones based on transmission of electric pulses of  $10^2 \dots 10^3$  nanoseconds directly to the stone was developed and patented. The aim of the work – to determine safe energy limits of electric pulse impact for urinary tract of dogs and human in prospective 1-year morphological study. Contact electric pulses were transmitted with the lithotripter «Urolit-105M» (Lithotech Medical, Israel; MedLine, Russia) and probe of 3.6 Fr. At first, single electric pulses were transmitted to ureter and urinary bladder wall in 23 dogs. The wall samples for morphological assessment were collected immediately after procedure, and in 1, 14 days, and 1, 3, 6 and 12 months of the follow-up period. Then, morphological changes after contact electric pulse impact with 1-20 pulses and the energy of 0.8-1.0 J were assessed in the isolated intact wall fragments of human urinary tract. In dogs pulses with the energy of  $\leq 0.7$  J caused microfocal epithelium necrosis and aseptic inflammation in submucous and muscular layers, and pulses with the energy of  $> 0.7$  J caused local damage to all layers of ureter and urinary bladder wall. At the pulse energy of 0.1-0.5 J the mucosa regeneration completed by day 14, and total morphological rehabilitation - by month 6 after procedure; at the pulse energy of  $> 0.5$  J they completed by months 1 and 12, respectively. No cases of ureter stricture were registered. Renal pelvis wall showed the highest resistance to electric pulse impact: 10 pulses with the energy of 1.0 J caused epithelium desquamation, disorganization of the basal membrane, parietal dilatation of capillaries and oedema affecting only mucous and submucous layers. The similar changes in ureter fragments were observed after 5 pulses and in urinary

bladder fragments – after 1-3 pulses with the energy of 1.0 J. 20 pulses of 1.0 J energy resulted in disintegration, rupture of vascular walls and massive haemorrhage in all layers excluding adventitia. No perforations in the isolated wall fragments of human urinary tract were observed. Conclusion: Contact electric pulse impact with the pulse energy of 0.1-0.7 in dogs and with the pulse energy of <1.0 J in human is safe for urinary tract wall.

**Key words:** contact electric pulse impact, contact lithotripsy, morphological study

## ЛИТЕРАТУРА

- Афонин В.Я. Электроимпульсное контактное дробление камней мочеоточника и мочевого пузыря. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – Саратов, 2009. – 25с.
- Результаты использования нового контактного электроимпульсного литотриптора «Уролит» при дроблении камней мочеоточника и мочевого пузыря / В.С. Бошченко, А.В. Гудков, Э.М. Тилашов, В.Я. Афонин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2007. – № 2. – С.34-35.
- Дзеранов Н.К. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук – М., 1994. – 32 с.
- Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2008. – № 1. – С. 23–40.
- Электроразрядное разрушение биологических конкрементов / В.В. Лопатин, М.И. Лернер, В.В. Буркин, В.П. Черненко // Известия вузов. Физика. – 2007. – №9. Приложение. – С. 181-184.
- Лопаткин Н.А. Перспективы современной рентгенэндоскопической хирургии / Н.А. Лопаткин, А.Г. Мартов // Медицина высоких технологий в XXI веке: тезисы докладов Международного медицинского конгресса. – Челябинск, 1999. – С. 111-130.
- Сравнительная характеристика эффективности и безопасности применения различных типов контактных литотриптеров / А.Г. Мартов, Р.М. Сафаров, Б.Л. Гушин, Ю.В. Кудрявцев // Пленум правления Российского общества урологов. – М., 1998. – С. 312-313.
- Семкин Б.В. Основы электроимпульсного разрушения материалов / Б.В. Семкин, А.Ф. Усов, В.И. Курец. – СПб.: Наука, 1995. – 276 с.
- Усов А.В. Переходные процессы в установках электроимпульсных технологий / А.В. Усов, Б.В. Семкин, Н.Т. Зиновьев. – СПб.: Наука, 2000. – 160 с.
- Emergency ureteroscopic lithotripsy in acute renal colic caused by ureteral calculi: a retrospective study / M.A. Al-Ghazo, I.F. Ghalayini, R.S. Al-Azab [et al.] // Urol. Res. – 2011. - DOI 10.1007/s00240-011-0381-y.
- Treatment of mid and lower ureteric calculi: extracorporeal shock-wave lithotripsy vs laser ureteroscopy. A comparison of costs, morbidity, and effectiveness / A.F. Bierkens, A.J. Hendriks, J.J. De La Rosette [et al.] // Br. J. Urol. – 1998. – Vol. 81. – P. 31-35.
- Evaluation of pneumatic versus holmium:YAG laser lithotripsy for impacted ureteral stones / M. Binbay, A. Tepeler, A. Singh [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2011 – DOI 10.1007/s11255-011-9951-8.
- Cass A.S. Do upper ureteral stones need to be manipulated (push back) into the kidneys before extracorporeal shock lithotripsy? / A.S. Cass // J. Urol. – 1992. – Vol. 147. – P. 349-351.
- Chernenko V., Diamant V., Lerner M. Патент US 7,087,061/ B2. Method for intracorporeal lithotripsy fragmentation and apparatus for its implementation. September 18, 2003.
- Assessment of stricture formation with the ureteral access sheath / F.C. Delvecchio, R.M. Brizuela, A.Z. Weizer [et al.] // Urology. – 2003. – Vol. 61. – P. 518-522.
- Role of lasertripsy in the management of ureteral calculi: experience with alexandrite laser system in 232 patients / P. Jung, J.M. Wolff, P. Mattelaer, G. Jakse // J. Endourol. – 1996. – Vol. 10. – P. 345-348.
- Management of ureteral calculi: a cost comparison and decision making analysis / Y. Lotan, M.T. Gettman, C.G. Roehrborn [et al.] // J. Urol. – 2002. – Vol. 167. – P. 1621-1629.
- Safety and efficacy of the Alexandrite laser for the treatment of renal and ureteral calculi / M.S. Pearle, S.M. Sech, C.G. Cobb [et al.] // Urology. – 1998. – Vol. 51. – P. 33-38.
- YAG laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in 598 patients / M. Sofer, J.D. Watterson, T.A. Wollin [et al.] // J. Urol. – 2002. – Vol. 167. – P. 31-34.
- Pneumatic lithotripsy for large ureteral stones: is it the first line treatment? / L. Tunc, B. Kupeli, C. Senocak [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2007. – № 39. – P. 759-764.
- Perforation of the upper ureter: a rare complication of extracorporeal shock wave lithotripsy / M. Turgut, C. Can, A. Yenilmez, N. Akcar // Urol. Res. – 2007. – № 35. – P. 215-218.
- Comparative analysis of upper ureteral stones (>15 mm) treated with retroperitoneoscopic ureterolithotomy and ureteroscopic pneumatic lithotripsy / Y.Y. Wang, J.Q. Hou, D.G. Wen [et al.] // Int. Urol. Nephrol. – 2010. – № 42. – P. 897-901.
- Yang, S.S. Electrohydraulic lithotripsy of upper ureteral calculi with semirigid ureteroscope / S.S. Yang, J.S. Hong // J. Endourol. – 1996. – Vol. 10. – P. 27-30.ë

Стаття надійшла 03.08.2011