

Нестандартные подходы к лечению желчнокаменной болезни



Евгений Владимирович Размахнин

Нестандартные

подходы к лечению

желчнокаменной болезни

http://www.litres.ru/pages/biblio_book/?art=42538922

SelfPub; 2023

Аннотация

Монография посвящена проблемам альтернативных подходов к лечению желчнокаменной болезни. Авторы тщательно проводят анализ современных исследований, посвященных различным методам дезагрегации конкрементов, а также представляют собственные результаты многолетних экспериментальных и клинических исследований по данной проблеме. Поиск наиболее оптимальных способов разрушения желчных камней с использованием предложенной авторами оригинальной методики позволил дать практические рекомендации для конкретных клинических ситуаций, а также наметить пути дальнейшего изучения данной проблемы. В оформлении обложки использованы авторские фотографии.

Евгений Размахнин

Нестандартные

подходы к лечению

желчнокаменной болезни

Предисловие

Желчнокаменная болезнь известна с глубокой древности. Сведения о камнях в желчном пузыре обнаруженных у умерших людей появились еще до нашей эры, о чем упоминается в работах Галена. Вместе с тем первые попытки хирургического лечения относят лишь к 1-й половине 18 века. В 1735 году Petit выполнена холецистостомия при нагноении желчного пузыря с извлечением камней. Однако только в конце 19-го века, а именно в 1882 году Langenbuch произвел первую холецистэктомию. Данная операция более чем сто лет была единственным радикальным методом лечения желчнокаменной болезни. Символично, что чуть более века потребовалось для появления новой технологии – лапароскопической холецистэктомии, которая на сегодняшний день является основным методом лечения данной патологии. Параллельно с развитием хирургических технологий предпринимались попытки консервативного лечения желчнокаменной болезни с помощью дезагрегации и растворе-

ния камней воздействием различных химических соединений. Наряду с этим появились методики разрушения конкрементов с использованием ультразвука, пневмоудара, лазера и т.д. Указанное направление особенно активно развивалось в 70-80-х годах 20-го века, однако не достигло позитивных результатов. Вместе с тем в условиях новых технологических достижений открываются возможности для нестандартного лечения желчнокаменной болезни. К настоящему времени накопилось много новых фактов о структуре конкрементов, появляются все более новые способы их разрушения, что, несомненно, представляется актуальным, особенно при осложненных формах заболевания, у пациентов пожилого и старческого возраста, при наличии тяжелой сопутствующей патологии. Представленная книга – посвящена обозначенному кругу проблем и основана на наших многолетних исследованиях в данной области.

Введение.

Заболеваемость желчнокаменной болезнью (ЖКБ) в последние десятилетия продолжает возрастать. Обращаемость по поводу этого заболевания в Российской Федерации составляет около 1 млн человек в год. При этом заболеваемость по разным данным колеблется от 5,3% до 40% и около 25% населения старше 60 лет имеет желчные камни (Винник Ю. С. с соавт., 2013; Глушков Н. И., 2010; Сарвилина И. В., 2015; Halldestam I. et al., 2009).

Одним из наиболее тяжелых проявлений желчнокамен-

ной болезни является холедохолитиаз, который встречается у 18-36% больных с калькулезным холециститом (Охотников О. И., 2011; Славин Л. Е., 2010; Шаповальянц С. Г., 2013). Частота летальных исходов при хирургическом лечении острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у больных пожилого и старческого возраста варьирует может достигать 43% (Быстров С. А., 2011; Габриэль С. А., 2012; Усович А. К. с соавт., 2008).

В лечении желчнокаменной болезни решающая роль принадлежит оперативным вмешательствам, которые проводятся с помощью традиционных доступов или с использованием эндовидеотехники. Если в случаях изолированного холецистолитиаза травматичность вмешательства значительно снижена использованием лапароскопических методик, то при наличии холедохолитиаза чаще всего требуется выполнение обширной лапаротомии с ревизией желчных путей. Существующие методики лапароскопической ревизии холедоха достаточно трудоемки, находятся в стадии разработки и усовершенствования и не всегда успешны. Так, устранение холедохолитиаза через пузырный проток удается выполнить в 61-81% случаев. Эффективность лапароскопической холедохотомии для удаления конкрементов общего желчного протокам составляет 66,7-97,5%. Частота ранних послеоперационных осложнений лапароскопического устранения холедохолитиаза составляет 1,3-17% (Майстренко Н. А., 2010; Хертек Ш. Б., 2012; Шевченко Ю. Л. с соавт., 2008).. Недо-

статком доступа является сложность лапароскопических манипуляций на общем желчном протоке, а так же высокая стоимость аппаратуры и специального инструментария (Оноприев А. В., Аксенов И. В., 2014).

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) предложенная для лечения холедохолитиаза и механической желтухи еще в 70-х годах прошлого века, в настоящее время применяется достаточно широко, особенно при терминальной локализации конкрементов. Одним из недостатков ЭПСТ является нарушение замыкательной функции сфинктера и развитие недостаточности большого дуоденального сосочка. Кроме того, ЭПСТ не гарантирует удаление крупных конкрементов. Во многих случаях, несмотря на произведенную папиллосфинктеротомию, конкременты не отходят спонтанно в двенадцатиперстную кишку, и их не всегда удается извлечь инструментами из-за несоответствия диаметра камня и образованного устья желчного протока. При этом осложнения после данной манипуляции возникают в 6,1-10,6% случаев. Помимо ранних послеоперационных осложнений ЭПСТ в дальнейшем у 50-55% пациентов развивается дуоденобилиарный рефлюкс ведущий к развитию хронического рецидивирующего холангита (Баулина Е. А. с соавт., 2014; Назаренко П. М. с соавт., 2014).

Учитывая указанные обстоятельства обсуждается вопрос о необходимости сохранения сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка, особенно у лиц молодого воз-

раста, при отсутствии признаков папиллостеноза (Thornton D. J. A. et al., 2002).

До настоящего времени обоснованной индивидуализированной тактики коррекции резидуального холедохолитиаза нет. Нередко при этом выполняют сложные повторные операции, летальность после которых превышает 12% (Ломаченко Ю. И. с соавт., 2014; Холов К. Р., 2007).

Использование методов контактного разрушения камней внутри альтернативного нехирургического лечения желчно-каменной болезни, появившихся в прошлом столетии, имеет ряд недостатков. Контактные литолитические агенты обладают достаточно выраженными побочными эффектами и действуют в основном только на холестериновые конкременты. Применение методов интракорпоральной контактной литотрипсии ограничено в связи с особенностями анатомического расположения общего желчного протока, что не позволяет произвести разрушение конкрементов в его просвете при помощи волноводов прямой конфигурации, используемых в урологии.

Несмотря на достигнутые успехи в желчной хирургии, применение традиционного хирургического и лапароскопического лечения острого калькулезного холецистита сопровождается относительно высоким процентом осложнений и летальных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем (Абрамов А.А., 2005;

Амирханов А.А., 2014; Борисов А.Е., 2003; Прудков М.И., 2005). Распространенная, в наше время, тактика предварительной декомпрессии желчного пузыря малоинвазивными способами с целью купирования острого воспалительного процесса, безусловно, оправдана. Эта операция позволяет достигнуть в короткие сроки регресса острых воспалительных явлений в желчных путях и оперировать пациентов в "холодном" периоде. Однако, даже после купирования клиники острого холецистита и относительной стабилизации функции внешнего дыхания и сердечной деятельности, риски при радикальной операции у подобных пациентов достаточно высокие (Берхане Р.М., 2006; Малков И.С., 2004; Salameh J. R., 2004). Также существенная часть больных (до 12%), при улучшении состояния, воздерживается от радикальной операции, либо операция не производится из-за наличия интеркуррентных заболеваний. Чаще всего, эти больные выписываются на амбулаторное долечивание с рекомендацией «оперативного лечения только по жизненным показаниям». В таких ситуациях пациенты обречены на рецидив деструктивного процесса в стенке пузыря, так как основной фактор его развития – конкременты, остались в его просвете. Необходимы технологии, которые позволят максимально малотравматично удалить конкременты из желчного пузыря у подобных больных.

Следовательно, очевидна необходимость и актуальность поиска решений по малотравматичному удалению камней

из общего желчного протока у лиц, имеющих высокий риск оперативного вмешательства, особенно при резидуальном холедохолитиазе, а также поиск способов адекватной санации желчного пузыря от конкрементов при остром холецистите, у больных, имеющих противопоказания к радикальной операции.

Глава I

Элементный состав желчных конкрементов

Для разработки новых методов разрушения желчных камней необходимо иметь представление об устойчивости конкрементов к воздействию химических и физических факторов. Плотность и хрупкость желчных камней определяется их составом, структурой, соотношением органического и неорганического компонентов и в большей степени от содержания макроэлементов. В связи с этим, был исследован состав желчных камней и они были классифицированы по содержанию кальция, как основного элемента, содержащегося в конкрементах.

Для исследования были отобраны 105 желчных камней, извлеченных у пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни.

Каждый конкремент оценивался макроскопически по следующим критериям (А.Е. Борисов, 2003, Н.А. Майстренко, 2000):

1. Преимущественно холестериновые камни, белого или желтоватого цвета, имеют округлую или овальную форму,

легкие (не тонут в воде), при сжигании горят ярким пламенем. На разрезе имеют лучистое строение вследствие радиального расположения кристаллов холестерина.

2. Пигментные камни состоят из билирубина и извести. Различают черные и коричневые пигментные конкременты. Черные – чисто пигментные камни составляют 20—30% от общего количества камней и чаще встречаются у пожилых больных. Их размер составляет 3—5 мм. Конкременты черного цвета, по внешнему виду напоминают угольный шлак. Коричневые конкременты достигают довольно крупных размеров, до 35 мм, имеют округлую форму, отличаются повышенной ломкостью и хрупкостью. Структура пористая, ноздреватая, поры сообщаются между собой, каркас слабый, в центре структура более рыхлая, у края уплотнена, оболочка слоистая, расположение слоев продольно-поперечное, состоит из минералов и органических веществ. На шлифе они выглядят состоящими из отдельных центров, каждый из которых, в свою очередь, состоит из тонких слоев. Между отдельными центрами имеется беловатый налет, напоминающий иней и состоящий из отдельных очень мелких песчинок.

3. Смешанные холестериново-известково-пигментные камни находят наиболее часто: они тонут в воде и плохо горят, на распиле имеют слоистый рисунок. По форме и величине смешанные камни разнообразны, но чаще они мелкие и множественные. Если камни туго набивают желчный пузырь, поверхность их приобретает фасетированный вид от

давления одного на другой (Борисов А.Е., 2003).

Взвешивание камней производилось после их высушивания при помощи лабораторных весов ВЛТЭ-1100 («Госметр», Санкт-Петербург).

Элементный состав желчных конкрементов определяли атомно-эмиссионным спектральным методом анализа (АЭСА) на спектрографе ИСП-30 и методом молекулярного спектрального анализа на спектрометре «Инфралюм ФТ-801» в диапазоне волновых чисел 4000-500см⁻¹ посредством усреднения 16-ти интерферограмм и последующем их преобразованием Фурье, с разрешением 4см⁻¹.

В основу работы спектрометра ИСП-30 положен метод атомного эмиссионного спектрального анализа, использующий зависимость интенсивности спектральных линий от содержания элемента в пробе.

Спектрометр состоит из источника возбуждения спектров ИВС-29, в состав которого входят генератор ИВС-29 и штатив ШТ-23; оптической системы, состоящей из спектрографа ИСП-30 ТУЗ-3.1258-75 и анализатора атомных спектров «МАЭС» ВМК «Оптоэлектроника» г.Новосибирск, а также автоматизированной системы управления на базе IBM-совместимого компьютера.

Проба, химический состав которой надо определить, устанавливается в специальный штатив ШТ-23, выполняющего функцию одного из электродов. Между пробой и подставным электродом при помощи источника возбуждения спек-

тров генерируется дуга постоянного тока, в котором при переходе электронов возбужденных атомов и ионов на нижние электронные уровни происходит излучение характерного спектра. Каждому элементу соответствует своя совокупность спектральных линий, интенсивность которых зависит от концентрации элементов в пробе. В качестве приемников излучения применяются 5 фотодиодных линеек, входящие в состав анализатора атомных спектров.

Управление процессом измерения и обработки выходной информации осуществляется с помощью программного комплекса «Атом» (версия 3.2) являющегося составной частью анализатора атомных спектров «МАЭС».

Для определения элементного состава с применением АЭСА проводили предварительную подготовку проб (конкрементов) к исследованиям. Для чего, конкременты помещали в фарфоровые тигли и озоляли в муфельной печи при температуре 450°C в течение 2,5ч. Зольность образцов определяли в % путем взвешивания до и после озоления.

Спектрометр «Инфрарюм ФТ-801» предназначен для спектрального анализа электромагнитного излучения в ближней и средней инфракрасной (ИК) – области, для получения спектров пропускания и поглощения твердых, жидких и газообразных веществ с их последующей идентификацией, а также для качественного и количественного анализа смесей, содержащих несколько компонентов.

Конструктивно спектрометр выполнен в виде подключае-

мого к персональному компьютеру настольного прибора, работающего под управлением программного комплекса «Заир».

Основным узлом спектрометра является интерферометр типа «двойной кошачий глаз», в котором при движении светоделителя происходит изменение разности хода между интерферирующими лучами. На выходе интерферометра регистрируется интерферограмма, которая представляет собой фурье-образ регистрируемого оптического спектра.

Интерферограмма регистрируется в виде конечного числа значений сигнала, снимаемых с фотоприемника, преобразуемых аналого-цифровым преобразователем (АЦП) в цифровой код. Аналого-цифровое преобразование осуществляется через равные интервалы оптической разности хода. Опорная шкала разности хода формируется в опорном канале, состоящем из гелий-неонового лазера, оптического тракта интерферометра, совмещенного с трактом ИК излучения, фотоприемника и формирователя импульсов, управляющих АЦП. Из АЦП цифровой код поступает в системный регистрирующий порт.

Спектр излучения в шкале волновых чисел получается после выполнения обратного преобразования Фурье, осуществляемого над оцифрованной интерферограммой в персональном компьютере.

Процессом первичного сбора измерительной информации управляет встроенный в спектрометр микроконтроллер.

Персональный компьютер, к которому подключается спектрометр, осуществляет управление режимами работы спектрометра, чтение измерительной информации из буферной памяти спектрометра, ее математическую обработку и осуществляет вывод результатов измерений (Размахнин Е.В. с соавт., 2014).

Конкременты, забранные от одного пациента, считались идентичными по составу, ввиду схожести макроскопической картины и общности патофизиологических механизмов их образования.

Состав конкрементов оценивался по макроскопическим характеристикам и с использованием атомно-эмиссионного анализа с определением количественного состава 19 основных элементов: В, Ва, Вi, Со, Сг, Ni, Р, Pb, Sr, V, Li, Al, Са, Mg, Fe, К, Na, Si, Ti.

В результате анализа получен достаточно большой разброс показателей зольности камней. При сухом озолении, зольность конкрементов ($n=105$), т.е. масса неорганического вещества составила в среднем $3,41 \pm 3,34\%$ от общей массы камня; от $0,07\%$ до $24,14\%$.

Значительный разброс показателей выявлен также при анализе количественного элементного состава желчных конкрементов.

Наиболее значимым минеральным компонентом желчных конкрементов является кальций. Известно, также, что этот элемент является основой структуры большинства желчных

камней, который «цементирует» входящие в состав камня органические соединения и тем самым является «скелетом» конкрементов, сопротивляющимся лизису (Асланов А.М. с соавт., 2014). В связи с этим, при разделении конкрементов на группы по степени их минерализации, основывались на содержание именно этого элемента. Минерализация – насыщенность чего-либо минеральными солями (Ефремова Т.Ф., 2000).

По преимущественному содержанию Ca^{2+} , отобранные конкременты были условно разделены на 3 группы: низкоминерализованные (до 20% от массы золы), среднеминерализованные (20 – 60%), и высокоминерализованные (60% и более). При этом в группе низкоминерализованных конкрементов (n=42) содержание Ca^{2+} составило 5,62 (3,71; 10,05), в группе среднеминерализованных (n=37) 31,44 (26,99; 40,30), высокоминерализованных (n=26) 88,13 (77,10; 100,09)%. Статистическая значимость различий между всеми группами $p < 0,001$.

Содержание кальция в камнях не всегда соотносилось с их макроскопическим описанием. Так, в группе низкоминерализованных камней (n=42) только 28 (66,7%) конкрементов подходили под описание холестериновых, 14 (33,3%) – смешанных. Среднеминерализованные (n=37) были представлены 12 (32,4%) – холестериновыми и 25 (67,6%) смешанными; высокоминерализованные (n=26) смешанными – 11 (42,3%), пигментными – 15 (57,7%).

При анализе зольности конкрементов в зависимости от содержания кальция различий между группами выявлено не было.

При проведении корреляционного анализа количественного элементного состава желчных конкрементов с зольностью камней взаимосвязей также выявлено не было, что говорит о разнонаправленном составе неорганического остатка камней, зависящем от множества внешних и внутренних факторов.

При анализе элементного состава желчных конкрементов в зависимости от содержания в них кальция, видно, что содержание большего количества элементов возрастает, по мере увеличения минерализации камней. Исключениями явилось содержание бора и кобальта, содержание которых уменьшается по мере возрастания количества кальция. Концентрация никеля, лития, стронция осталась без изменений. Тем не менее, основным компонентом, определяющим степень минерализации конкремента, был выбран кальций, учитывая его наибольшее абсолютное содержание, по сравнению с другими элементами, в сухом остатке конкремента.

Превалирующее процентное содержание основных элементов Ca, Si, P, Mg остается неизменным в зависимости от степени минерализации камней. Позиции менее значимых элементов смещаются незначительно в зависимости от степени минерализации камней. Процентное содержание кальция в минеральном остатке конкремента составило 75,9%,

причем в группе низкой минерализации этот показатель равен 45,2%, средней – 78,7%, высокой 82,8%.

Литературные данные по Забайкальскому региону (Асланов А.М. с соавт., 2014; Пальчик Н.А., 2005; Пнхур О.Л., 2007) свидетельствовали, что в желчных камнях обнаружено 10 элементов, доля которых варьируется от 0,0005 до 6,395%, их содержание убывает в следующем порядке: Са, Fe, Mn, Pb, Bi, Cu, Cr, Ni, V, Ti. В других регионах (Омск) указывается следующая последовательность: К, Mn, Fe, Cu, Pb, Ti, Zn, V, Ni, Bi, Cr, Hg (Голованова О.А., 2009). Различия в данных можно объяснить использованием разных методов исследования минерального состава камней.

Кроме того, авторы не указывают конкретный регион Забайкальского края, где проводилось обследование пациентов. В нашем случае подавляющее большинство больных проживали в г. Чите, где породообразующим ландшафтом является песчаник, и водные горизонты непосредственно контактируют с силикатами, что приводит к насыщению питьевой воды кремнием (Размахнин Е.В. с соавт., 2012).

Мы не обнаружили в составе камней ртути, что подтверждает данные литературы по Забайкальскому краю, хотя в других регионах (Омск, Новосибирск) она присутствует (Асланов А.М. с соавт., 2014).

Повышенное содержание микроэлементов в пигментных камнях, таких как Al, Fe, Са, Mg соотносится с данными литературы (Асланов А.М. с соавт., 2014). Считается, что появ-

ление этих микроэлементов в высоких концентрациях инициирует осаждение пигмента, образуя с ним билирубинаты (Ильинских Е.Н. с соавт., 2009).

Таким образом, атомно-эмиссионный спектральный анализ является информативным методом изучения минерального состава желчных конкрементов. В условиях применения методов разрушения камней существующие классификации ЖКБ необходимо дополнить такой диагностической характеристикой, как степень минерализации камней. По содержанию кальция, определяющего устойчивость камней к разрушению, последние можно разделить на три группы: низкоминерализованные (содержание Ca^{2+} до 20% от массы зольного остатка), средней минерализации (Ca^{2+} от 20 до 60%) и высокоминерализованные (содержание Ca^{2+} более 60%).

Глава II

Малоинвазивные подходы к лечению желчнокаменной болезни

Единственно радикальным способом лечения холецистолитиаза является холецистэктомия. В настоящее время лапароскопический вариант этой операции является рутинной процедурой во всем мире, что значительно снижает травматичность вмешательства, сокращает расходы на лечение и реабилитацию, дает хороший косметический эффект. Однако, в группе пациентов пожилого и старческого возраста с наличием декомпенсированной патологии сердечно-сосу-

дистой и дыхательной систем, при наличии острого холецистита, даже подобный малотравматичный вариант операции может оказаться фатальным (Гальперин Э.И., Ветшев П.С., 2006; Григорьева И.Н., 2001; Бородач В.А. с соавт., 2013).

Одним из основных направлений хирургии в последнее время является развитие органосохраняющих операций в сочетании со снижением их травматичности. Эволюция хирургического доступа направлена на уменьшение длины разреза: от традиционной лапаротомии к минилапаротомии, лапароскопии и стремительно развивающемуся в последнее время направлению – минимально инвазивной хирургии (Бехтева М. Е. с соавт., 2012; Добровольский С.Р. с соавт., 2006; Маев И.В., 2006).

В отличие от холецистолитиаза малоинвазивное лечение холедохолитиаза более затруднительно. Особое место в хирургии желчевыводящих путей занимает резидуальный холедохолитиаз, который является одной из главных причин повторных операций на желчных путях, а частота выявления оставленных камней составляет около 5% (Милонов О.Б., Мовчун А.А., 1990). Основным методом лечения таких больных является хирургический, риск которого довольно высок, особенно у больных пожилого и старческого возраста. Несмотря на прогрессивное развитие хирургии, при операциях, выполняемых на высоте желтухи, летальность остается высокой и в настоящее время (от 4,6 до 19,1%). При этом послеоперационная летальность у лиц пожилого и стар-

ческого возраста в 3–10 раз выше, по сравнению с таковой у больных более молодого возраста (Джаркенов Т.А. с соавт., 2004; Клименко Г.А., 2000; Лищенко А.Н., Ермаков Е.А., 2006). Кроме того, ситуация сложна и в деонтологическом плане. Обнаружение камней в общем желчном протоке при контрольной фистулографии заставляет хирурга предлагать больному вместо выписки из стационара повторную операцию. Сложность повторных оперативных вмешательств на желчных путях и довольно высокая послеоперационная летальность были тем побудительным мотивом, который заставлял клиницистов искать эффективные методы лечения резидуальных камней, которые могли бы явиться альтернативой операции.

В настоящее время в связи с развитием эндохирургической техники, достаточно часто прибегают к лапароскопическому лечению холедохолитиаза, уменьшению травматичности вмешательства (Ташкинов Н.В. с соавт., 2009). Сложность операции заключается в том, что отсутствует непосредственный мануальный контакт, что затрудняет интраоперационное обследование и удаление конкрементов. Для этого более широко используется интраоперационная холангиография (пункционная или через культю пузырного протока) и холедохоскопия (через культю пузырного протока или холедохотомическое отверстие). Существуют холедохоскопы с наружным диаметром 2,5–3,3 мм, с двумя каналами – для создания водной среды и введения манипуляционного

инструмента (корзинки Дормиа для удаления камней). Для извлечения конкрементов используются специальные приемы и инструменты: промывание струей жидкости через катетер, извлечение с помощью корзинки Дормиа или катетера Фогарти, захват и удаление с помощью ротационного граспера, «сцеживание» двумя инструментами, фрагментация конкремента ротационным граспером с последующим удалением обломков всеми вышеперечисленными способами, возможно использование мануального «сцеживания» конкремента при введении в брюшную полость так называемой «руки помощи» (Долгов О.В., 2008; Мешков С.В., 2003; Миминошвили О.И. с соавт., 2012; Котив Б.Н. с соавт., 2013). При фиксированных «вколоченных» конкрементах в ампуле большого дуоденального соска или терминальном отделе общего желчного протока от проведения лапароскопической холедохолитотомии приходится отказываться в виду технической невозможности её выполнения (Мешков С.В. с соавт., 2002).

Среди оперативных вмешательств на большом дуоденальном сосочке используются эндоскопическая и трансдуоденальная папиллосфинктеротомия, трансдуоденальная супрапапиллярная холедоходуоденостомия. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия выполняется специалистами с помощью дуоденоскопов с боковым расположением оптики. Показания к папиллосфинктеротомии принципиально отличаются от показаний к формированию билиодигестивных

анастомозов. Папиллосфинктеротомия показана при наличии ущемленного конкремента в области большого дуоденального сосочка, при наличии мелких конкрементов в общем желчном протоке, при наличии циркулярного сужения терминального отдела ductus choledochus менее 3мм, а также при наличии резидуального холедохолитиаза у больных перенесших холецистэктомию или у больных с высоким операционным риском. При склеротическом, нефункционирующем желчном пузыре эндоскопическая папиллосфинктеротомия может быть единственным видом лечения холедохолитиаза (Джумахмадов Э.Ф. с соавт., 2010; Атмурзаев М.М. с соавт., 2014; Бебуришвили А.Г. с соавт., 2012; Ходжиматов Г.М. с соавт., 2013).

При функционирующем пузыре с камнями ЭПСТ является первым этапом лечения холедохолитиаза и в дальнейшем дополняется холецистэктомией (Иоффе И.В. с соавт., 2013; Никоненко А.С. с соавт., 2013; Винник Ю.С. с соавт., 2013). В настоящее время широко используется одномоментное выполнение лапароскопической холецистэктомии с ЭПСТ и литоэкстракцией при холедохолитиазе (Лейшнер У., 2001; Прокофьева А.В. с соавт., 2013; Ратчик В.М. с соавт., 2014; Яльченко Н.А., Маловик С.С., 2011).

После адекватно выполненной папиллотомии большинство камней (по крайней мере, до 1см в диаметре) могут отходить самостоятельно в течение нескольких дней или недель. Тем не менее, в ряде случаев необходимо предпри-

нять усилия по их эндоскопическому извлечению. Это незамедлительно проясняет ситуацию и уменьшает риск вклинения конкремента и развития обтурационного холангита и панкреатита. Большинство камней удаётся извлечь с помощью баллон – катетеров или проволочных корзин типа Dormia. Конкременты диаметром менее 5мм могут быть удалены из общего желчного протока через нерассеченный фатеров сосок с помощью обычной корзинки Dormia. Для удаления камней большего диаметра (6-8мм) можно выполнить баллонную дилатацию фатерова соска. Эта процедура безопасна в отношении развития кровотечения и ретродуоденальной перфорации, однако может приводить к тяжелому панкреатиту, в особенности при неполном удалении конкрементов (Баулин А.А., Баулин Н.А., 1996). Некоторые авторы указывают на неэффективность ЭПСТ при конкрементах диаметром более 10мм (Грушка В.А. с соавт., 2011).

Однако, у 0,5 – 16% больных при ЭПСТ не удаётся добиться полного освобождения внепеченочного желчного протока от конкрементов. У 7 – 10% диагностируются осложнения, связанные с его применением, на этом фоне летальность может достигать 1,0% (Гринев С.В., 2009; Винник Ю.С. с соавт., 2012). Наиболее часто возникает острый панкреатит – 4,3-6,2%, к более редким осложнениям можно отнести: кровотечение из зоны папиллотомического разреза – 0,44-22%, ретродуоденальную перфорацию – 0,5-2,1%, гнойный холангит – 0,9-2,5% (Архипов А.А., Султанов С.А.,

2004; Гарипов Р.М., Нажипов Р.Д., 2007; Борисов А.Е. с соавт., 2004; Гусев А.В. с соавт., 2008; Брискин Б.С. с соавт., 2005; Fatima J. et. al., 2007; Takada T. et. al., 2007). Было установлено, что экстракция конкрементов и контактные методы литотрипсии при ЭПСТ были неэффективны в 10—30% случаев и это заставляло в дальнейшем отказываться от проведения ЛХЭ в пользу "открытой" холецистэктомии и холедохолитотомии. Именно осложнения ЭПСТ определяют и общую летальность после этой операции – 0,2-2,3% (Бебезов Х.С. с соавт., 2006), достигающую 1-8% при механической желтухе и 0,8-13% при панкреатитах (Малаханов С.Н., 2008; Macintosh D.G. et. al., 2004). Применение нетипичных способов папиллотомии увеличивает частоту осложнений до 30% (Kahaleh M. et. al., 2004; Katsinelos P. et. al., 2004). Частота неудач при эндоскопической механической литоэкстракции достигает 16,3%, а механической литотрипсии – 19,4% (Chang W.H. et al., 2005).

Неоперативное извлечение конкрементов из желчных путей также используется при резидуальном холедохолитиазе. Однако это является достаточно сложной процедурой и требует применения специальных, зачастую оригинальных инструментов. Частота осложнений составляет от 3,4 до 8,3%, а выполнение манипуляций по удалению камней нередко сопряжено с повышенной лучевой нагрузкой на персонал (Ковалевкий А.Д., 2014; Иваненко А.Н. с соавт., 2014; Ревякин В.И. с соавт., 2008). В таких случаях положительный резуль-

тат, может быть, достигнут путем их промывания и, таким образом, вымывания камней, а точнее проталкивания их через большой дуоденальный сосок. Очень точно смысл этой процедуры передает англоязычный термин «flushing effect», то есть эффект промывания. Необходимое для этого повышение давления вводимой жидкости достигается использованием шприца Жане, однако гиперпрессия может привести к возникновению острого холангита, панкреатита или несостоятельности холедохостомы с развитием желчного перитонита. А.И. Нечай и соавт. (1987), применив промывание желчных протоков в режиме гиперпрессии, считают, что его не следует рассматривать как «самостоятельный и окончательный метод при лечении оставленных камней, но если на холангиограммах обнаруживаются признаки небольших включений, то в ряде случаев больных несомненно, можно избавить от «замазки» и мелких камней этим простым способом» (Нечай А.И. с соавт., 1987).

При использовании экстракорпоральной литотрипсии в лечении желчнокаменной болезни частым осложнением является острый блок желчеоттока за счет вклинивания осколков конкрементов в дистальный отдел желчного протока, что требует экстренного хирургического вмешательства. Кроме того, у этой процедуры много противопоказаний (наличие водителя ритма, коагулопатии, язвенная болезнь, панкреатит) (Холов К.Р., Курбонов К.М., 2007).

При наличии деструктивного холецистита у пациентов

пожилого и старческого возраста, на первом этапе лечения целесообразно проводить малоинвазивные декомпрессионные вмешательства: чрескожная чреспеченочная микрохолецистостомия, лапароскопическая холецистостомия, микрохолецистостомия под УЗИ контролем. Это обеспечивает ликвидацию внутрипузырной гипертензии, улучшает регионарную микроциркуляцию, снижает вероятность прогрессирования деструктивного процесса в стенке желчного пузыря и позволяет достигнуть в короткие сроки регресса острых воспалительных явлений в желчных путях и оперировать пациентов в "холодном" периоде (Берхане Р.М., 2006, Сухарева Г.В., Дорофеев М.Е., 2008). Параллельно проводится лечение коморбидных заболеваний. Вторым этапом проводится радикальное оперативное пособие – холецистэктомия (Дадвини С.А. с соавт., 2000; Оноприев А.В. с соавт., 2005; Токин А.Н. с соавт., 2008; Schwartz D.A., Wiersma M.J., 2002). Однако, в ряде случаев, выполнить радикальную операцию не представляется возможным ввиду тяжести сопутствующей патологии (Амирханов А.А. с соавт., 2014). Также существенная часть больных (до 12%), при улучшении состояния, воздерживается от радикальной операции, либо операция не производится из-за наличия интеркуррентных заболеваний. Чаще всего, эти больные выписываются на амбулаторное долечивание с рекомендацией «оперативного лечения только по жизненным показаниям». При этом, находящиеся в просвете желчного пузыря конкремен-

ты, в любой момент вновь могут привести к развитию острого деструктивного процесса в стенке желчного пузыря, который протекает уже на фоне более тяжелого общего состояния пациентов (Канищев Ю.В. с соавт., 2007; Куликовский В.Ф. с соавт., 2007; Шулутко А.М., Агаджанов В.Г., 2004).

Таким образом, в настоящее время, подходы к малоинвазивному лечению желчнокаменной болезни, особенно при холедохолитиазе, весьма ограничены, ввиду недостаточной эффективности и возможности возникновения серьёзных осложнений, что требует интенсивного поиска новых, альтернативных методов санации билиарного дерева.

Глава III

Литолитическая терапия в лечении желчнокаменной болезни

3.1. История развития метода, возможности и недостатки.

Контактный химический литолиз (КХЛ) конкрементов – метод растворения камней в желчных путях и в желчном пузыре с сохранением его функции (Ильченко А.А., Орлова Ю.Н., 2003).

Впервые о попытках растворения желчных камней упоминает Андрей Везалий в своём труде «*Epistola rationem modumque propinandi radicis Chynae decocti*» (1546) в котором он предложил использовать для этой цели отвар корня хинного дерева (Vons J., Velut S., 2014). В XVII веке известный врач Michael Ettmuller (1644—1684) предложил химическое воздействие на желчные камни. На протяже-

нии истории использовалось много растворяющих веществ. Столетиями распространено питье минеральных вод. Francis Glisson (1597-1677), страдавший ЖКБ, испытывал на себе эффективность различных диет. Orgardney описал растворение желчных камней *in vitro* с помощью скипидара, но воздержался от его использования на пациентах. Миндальное масло рекомендовал F. Hoffman (1660-1742), холеинат натрия M. Schiff (1823-1896). Итальянский врач Antonio Vallisneri (1661-1730) при желчных камнях применял масло живицы, Giovanni Battista Bianchi (1681-1719) – смесь спирта и азотной кислоты. Французский ботаник и врач Jean Francois Durande (1732-1794) предложил смесь эфира и масла живицы («лекарство Durande»). В 1773 году концепция Durande впервые была представлена в Дионской медицинской академии. В 1782 году он подвел итог своим исследованиям по химическому растворению камней желчного пузыря, издав сборник лекций. В качестве растворителей применялись калий и натрий карбонат, алкоголь, азотная кислота, яичный желток, мыльная пена, ослиное молоко, нашатырный спирт, различные растительные экстракты (Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г., 2005).

Первые данные о чрескожном применении эфира для контактного растворения желчных камней появились в 1891 году. В журнале *The Lancet* британский хирург John Walker сообщил о полном растворении камней 1 драхмой (3,9г) этилглицериновой смеси, введенной непосредственно в желч-

ный пузырь. При этом пациент чувствовал жжение во время всей процедуры, усталость, что автор объяснил гипнотическим эффектом эфира. Для лечения ЖКБ в XX веке использовали хлороформ, гепарин, холат натрия, метил-трет-бутиловый эфир, октаглин, монооктаноин, этилпропионат, этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТК), диметилсульфоксид, цитрат, ионные (желчные кислоты, холат) и неионные (полисорбат-20) детергенты, ацетилцистеин и др. (Allen M.J. et al., 1985).

Первая успешная попытка растворения резидуальных камней принадлежит Pribram: ещё в 1932 г с этой целью он предложил вводить эфир через вставленный в общий желчный проток T-образный дренаж, а через 15 лет обобщил имеющийся опыт (Pribram B., 1947). Выяснилось, что камни уменьшались в размерах, но полного растворения не наступало. Положительные результаты объяснялись тем, что в результате нагнетания эфира происходило расслабление сфинктера Одди, что облегчало отхождение камней небольшого диаметра. А.А. Баулин (1996), располагает 9 успешными случаями чресдренажного растворения камней общего желчного протока эфиром и гепарином после открытой холецистэктомии с дренированием ductus choledochus (Баулин А.А., 1996). Через 1 нед на контрольных снимках камней не было выявлено, проходимость желчных путей оказалась хорошей. Было предложено использовать подобную тактику при лечении больных с острым холециститом, хо-

ледохолиитиазом, желтухой и находящихся в тяжелом состоянии, для которых лапароскопическая холецистэктомия и дренирование общего желчного протока могут быть более щадящими как первый или даже окончательный этап хирургического лечения. Однако выяснилось, что эфир, хорошо растворяющий холестериновые камни *in vitro*, достаточно токсичен для применения *in vivo* (Best R.R. et al., 1953; Thistle I.L., 1977). Другие авторы указывают на снижение токсичности при использовании раствора диэтилового эфира в стерильном оливковом масле в соотношении 1:1 (Николаев В.Н. с соавт., 2009; Хашиев Н.Л., 2000; Таранов И.И. с соавт., 2004). Описано также использование метил-трет-бутилового эфира (МТБЭ) и этил-трет-бутилового эфира (ЭТБЭ) для контактного литолиза при калькулезном холецистите, причем указывается на меньшую токсичность этил-трет-бутилового эфира (Матюхина Е.А., 2007; Рыжкова О.В. с соавт., 2006; Трифонова Э.В. с соавт., 2011; Netzer F.H. et al., 2001). В 1985 году M.J. Allen et al. сообщили о первом успешном случае прижизненного растворения камней в желчном пузыре метил-трет-бутиловым эфиром, вводя его чрескожно чреспеченочно в желчный пузырь (Allen M.J. et al., 1985). Приоритетом и наибольшим клиническим опытом (более 100 наблюдений), по-видимому, обладает клиника Мейо (Thistle J.L., 1990). Безопасность применения МТБЭ тщательно изучена *in vitro* и *in vivo* как на животных (Трифопова Э.В., Сайфутдинов Р.Г., 2011), так и на людях

(Leuschner U. et. al., 1985). Желчный пузырь человека устойчив к цитотоксическому действию МТБЭ, однако обнаружена достаточно высокая токсичность при проникновении в кровь (Сайфутдинов Р.Г., Трифонова Э.Ф., 2010). При всасывании эфира из кишечника возникает внутрисосудистый гемолиз (Saifoutdinov R., Ryzhkova O., 2005). Его фармакокинетика во многих отношениях подобна диэтиловому эфиру: огнеопасность, высокая растворимость холестерина. В отличие от диэтилового эфира, который испаряется при температуре тела человека (точка кипения 34,5°C), МТБЭ остается жидким в организме (точка кипения 53°C). МТБЭ – сильный органический растворитель. Полиэтилен и аналогичные субстанции резистентны к МТБЭ. В пробирке скорость лизиса холестериновых камней возрастает при взбалтывании. Плотность МТБЭ – 0,747, поэтому растворение улучшается при отсутствии желчи, так как эфир всплывает над желчью. Растворяющая способность МТБЭ определяется составом камней и не зависит от их диаметра. Недостаточный контакт растворителя с конкрементами ограничивает использование МТБЭ при холедохолитиазе. Поэтому он используется для лизиса камней в желчном пузыре (Allen M.J. et. al., 1985).

Возможность использования эфира в качестве растворителя ограничена тем, что он испаряется при температуре ниже температуры тела и вводимая жидкость, переходя в газообразное состояние, может занять объем в 220 раз превыша-

ющий первоначальный (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984).

Однако ни за рубежом, ни в России на МТБЭ не получено разрешение как на лекарственный препарат. В связи с этим все клиники используют метод КХЛ с разрешения Этических комитетов. Так, в США оно получено в клинике США – Мейо (Mayo Clinic), в Италии – в Этическом Комитете Госпиталей (Hospital Ethical Committee), в Германии – в Этической Комиссии Ульмского университета согласно Хельсинской Декларации (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984).

Растворяющее вещество под рентгенологическим или ультразвуковым контролем вводится непосредственно в желчный пузырь или в желчные протоки. Метод является альтернативой у пациентов с высоким операционным риском и за последние годы получает все большее распространение. В России имеются единичные сообщения об успешном растворении камней желчного пузыря с помощью этого метода. Растворению подвергаются только холестериновые камни, при этом их размер и количество не имеют принципиального значения. Чрескожную чреспеченочную пункцию желчного пузыря осуществляют в положении больного на спине под местной анестезией или легкой анальгезией. Через катетер вводят, а затем откачивают растворитель, способный быстро растворять желчные камни. Они растворяются за 4-16ч, затем катетер удаляют. Для растворения камней в желчном пузыре применяют метил-tert-бутил эфир, а в желчных протоках – пропионат эфир. Показа-

ниями для использования МТБЭ при КХЛ являлись рентген-негативные (холестериновые) желчные камни изо или гиподенситометрической плотности (менее 70ЕД по Хаунсфилду), размерами до 2см . Противопоказаниями являлись: беременность, аномалии развития желчного пузыря, избыточный вес, конкременты более 2см и плотностью более 70ЕД (Thistle J.L., 1990; Wosiewitz U. et. al., 1997).

Мультицентровое исследование, проведенное в 21 медицинском

учреждении Европы (803 пациентам), показало высокую эффективность контактного литолиза. Пункция была успешной у 761 больного (94,8%), камни растворены в 95,1% случаев. По данным разных авторов эффективность растворения холестериновых желчных камней 90-95%. Для одиночных камней время перфузии МТБЭ составило 1-12ч (в среднем 6,6ч), для множественных – 6-25ч (в среднем 12,3ч). У 43,1% пациентов после лизиса камней в пузыре оставался сладж. В течение 5 лет наблюдались в динамике 264 пациента. Рецидивы за этот срок составили 40% у больных с одиночными камнями и 70% с множественными конкрементами (Wehrmann T. et. al., 1997; Hofmann A.F. et. al., 1991; Leuschner U. et. al., 1991; Tudyka J. et. al., 1996).

Побочные эффекты проявлялись в виде боли, тошноты, рвоты при попадании в двенадцатиперстную кишку (Takacs T. et.al., 1997) и незначительного подтекания желчи, которое можно уменьшить, пломбируя пункционный канал же-

латиновой губкой. В трети случаев требуется применение антибиотиков, в редких случаях – холецистэктомия. Метод можно с успехом применять для растворения фрагментов, оставшихся после экстракорпоральной литотрипсии (Шантуров В.А., 199; Таранов И.И. с соавт., 2005; Меджидов Р.Т., 1998). В литературе отмечены следующие побочные эффекты при КХЛ с использованием МТБЭ: лейкоцитоз (8%); повышение трансаминаз крови (6%); истечение желчи после удаления катетера (4,8%); повышение температуры (3,5%); болевой синдром (3,3%); гемобилия (1,1%); повышение активности липазы крови (0,4%); абсцесс печени (0,4%); перитонит (0,2%). Летальность, связанная с данным методом, не зарегистрирована [276]. В литературе имеются сообщения об использовании МТБЭ в сочетании с озвучиванием УЗ частотой 27кГц при воздействии на конкременты смешанного и пигментного состава через холецистостому во время лечения острого деструктивного калькулезного холецистита. При этом отмечается значительное сокращение времени разрушения конкрементов (Меджидов Р.Т. с соавт., 1994).

Для растворения конкрементов использовали 30% раствор клофибрата, также сочетая его воздействие в просвете желчного пузыря с облучением УЗ частотой 26-27,5кГц в течение 4-15мин (Шарак А.В., Устинов Г.Г., 1996).

В 1953 г. R.R. Best предложил использовать для растворения конкрементов хлороформ. Оказалось, что он является достаточно хорошим растворителем желчных камней, од-

нако может вызвать ограниченные некрозы печени, острые дуоденальные язвы и кровотечения (Best R.R. et. al., 1953). В 1981 году удаляли резидуальные камни общего желчного протока, вводя через тонкий хлорвиниловый дренаж в общий желчный проток 2-3мл хлороформа и 10-15мл 1% раствора перекиси водорода. Ими получено авторское свидетельство на данный метод (Хачатрян Г.С., Петросян Г.С., 1983). Проводимые в последующем экспериментальные исследования показали, что дозированное введение хлороформа с последующей инактивацией его органическими маслами не оказывает выраженного токсического воздействия на организм (Зулкарнеев Р.А. с соавт., 1995).

В последующие годы предпринимались попытки использования спирта для растворения желчных камней, а также просто промывание общего желчного протока изотоническими солевыми растворами (Catt P.V. et. al., 1974) или раствором новокаина (Нечай А.И. с соавт., 1978). Имеющийся незначительный эффект объясняется механическим фактором, происходит вымывание конкрементов в результате нагнетания раствора в общий желчный проток. Кроме того, возможно, что увеличение подвижности камня достигается в результате растворения инкрустаций между конкрементами и слизистой оболочкой желчных путей, поскольку проведенные исследования показали, что указанные растворители не вызывают или вызывают лишь незначительное уменьшение веса камня (Holub K., 1977).

В качестве растворителя желчных камней использовали также гепарин. Однако проведенные *in vitro* опыты с гепарином дали противоречивые результаты: одни авторы (Lahana D.A. et. al., 1974) наблюдали тенденцию к фрагментации камней, другие (Тоouli J. et. al., 1975) не подтвердили этих данных. Возможно, что разница в результатах объясняется неодинаковым химическим составом желчных камней. Растворяющий эффект гепарина основан на изменении структурного каркаса желчных камней. В клинике применение гепарина оказалось эффективным в 50-70% случаев (Баулин А.А., Баулин Н.А., 1996; Нечай А.И. с соавт., 1978), что возможно связано с механическим вымыванием конкрементов в просвет двенадцатиперстной кишки.

У больных желчнокаменной болезнью отмечается снижение пула желчных кислот, то есть происходит перенасыщение желчи холестерином вследствие возрастания отношения холестерин/желчные кислоты. Этот факт послужил стимулом для изучения возможности растворения желчных камней с помощью перорального применения желчных кислот. Механизм литолитического действия заключается не в повышении содержания желчных кислот, а в снижении уровня холестерина в желчи. В 1971 г.

J.L. Tistle, а в 1972 г. R. Dancinger и A. Hoffman сообщили о применении

хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК) у 7 женщин с бессимптомным течением ЖКБ. Затем I. Makito и S.

Nakagata сообщили о применении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984).

В качестве средств, уменьшающих «литогенные» свойства желчи и растворяющих конкременты, были предложены отечественный препарат «лиобил», представляющий собой лиофилизированную бычью желчь, болгарский препарат «Розанол», а также хенодезоксихолевую кислоту и урсодезоксихолевую кислоту, являющиеся производными естественных компонентов желчи и изготавливающиеся из желчи рогатого скота (Дедерер Ю.М. с соавт., 1980). Механизм действия этих кислот различен. ХДХК замещает дефицит желчных кислот в желчи, подавляет синтез холестерина в печени и образует мицеллы с холестерином, содержащимся в камнях. УДХК уменьшает кишечную абсорбцию холестерина, умеренно подавляет биосинтез холестерина и образует жидкие кристаллы с холестерином. Кроме того, УДХК замедляет осаждение холестерина (увеличивает время нуклеации) и способствует образованию жидких кристаллов. При лечении этими препаратами секреция желчных кислот существенно не изменяется, но падение секреции холестерина приводит к десатурации желчи. Пероральную терапию желчными кислотами обычно назначают в тех случаях, когда больным противопоказана операция или они на неё не согласны, а также у детей с неосложненным течением желчнокаменной болезни (Лупаш Н.Г., 2005; Baiocchi. I., 1999; Petroni M.L. et. al., 2001). Больной должен быть готов к дли-

тельному лечению (не менее 2-х лет) и соответствовать критериям отбора: рентгеннегативные камни, диаметром менее 5мм, открытый пузырный проток. Успех лечения выше у больных при раннем выявлении ЖКБ и значительно ниже у пациентов с длительным анамнезом заболевания в связи с обызвествлением камней. При сохраненной сократительной функции желчного пузыря прогноз в отношении успеха терапии значительно лучше.

Важным условием в достижении хенотерапевтического эффекта является снижение литогенного индекса до уровня недонасыщения желчи холестерином, т.е. необходимо поддерживать индекс литогенности выше 5,0. У пациентов, страдающих ожирением, желчь содержит больше холестерина и назначение желчных кислот даже в больших дозах не изменяет состав желчи, т.е. не устраняет её литогенность. Лишь перевод таких больных на малокалорийную диету и снижение веса может привести к успешному химическому растворению желчных камней (Мансурова Ф.Х., 1980). Пероральная терапия желчными кислотами эффективна в 40% случаев, а при тщательном отборе до 60%. По данным других авторов эффективность составляет 30-80% (Бухов Р.В., 2006; Иванченкова Р.А., Шарашкина Н.В., 2004; Лазебник Л.Б. с соавт., 2002; Portinacasa P. et. al., 2009; Guarini M.P. et. al., 2013). «Плавающие» камни диаметром до 5мм растворяются быстрее (полное исчезновение в 80-90% случаев в течение 12мес), более крупные тяжелые («тонущие»)

камни требуют более длительных курсов, либо не растворяются вообще. Рецидивы развиваются у 25-50% больных, с наибольшей вероятностью в первые два года. Сообщается об уменьшении частоты рецидивов образования камней при профилактическом приеме урсодезоксихолевой кислоты в низких дозах. У больных с множественными камнями до лечения рецидивы наблюдаются чаще. Недостатком перорального лечения желчными кислотами является их назначение лишь при некальцинированных, желательно чисто холестериновых камнях. При резидуальных камнях опыт применения хенодезоксихолевой кислоты невелик, но имеющиеся данные дают основание считать, что успех лечения должен быть не меньшим, чем при камнях желчного пузыря. К. Holub (1977) полагает, что эффективность этого вида лечения при резидуальных камнях должна быть даже выше, а курсы терапии короче, поскольку хенодезоксихолевая кислота в первую очередь снижает литогенность печеночной, а не пузырной желчи (Holub К., 1977). В настоящее время выпускаются несколько препаратов, которые используют для растворения желчных камней. Это хенофальк (хенодиол, хенохол), урсофальк, урсосан, литофальк. Имеются сообщения о повышении эффективности пероральной литолитической терапии при сочетании ее с ЭПСТ (Саидмурадова А., 2004). Также препараты желчных кислот используются для растворения билиарного сладжа. Сладж, формирующийся при хронических диффузных поражениях печени с холестазом, по

составу преимущественно билирубиновый, поддается литолиту в 86.2% (Тутаева Н.С., 2006).

Критерии отбора больных основываются на данных УЗИ и

пероральной холецистографии. Одним из главных условий эффективности

литолитической терапии является определение состава желчных камней. Лучше всего растворяются камни с высоким содержанием холестерина. По данным УЗИ, это конкременты с гомогенной и низкоэхогенной структурой, мягкой акустической тенью позади (или без нее), по данным холецистографии – "плавающие" конкременты. Для уточнения состава камней целесообразна компьютерная томография (КТ). Более вероятно растворение камней с коэффициентом ослабления ниже 70-100ЕД по Хаунсфилду (Скворцова Т.Э., 2007). Обязательным условием для литолитической терапии является свободная проходимость желчных путей. Противопоказанием к литолитической терапии являются пигментные камни, холестериновые камни с высоким содержанием солей кальция, камни более 10мм в диаметре, камни, заполняющие более 1/4-1/3 объема желчного пузыря, а также сниженная сократительная функция желчного пузыря (фракция выброса <30%). Литолитическая терапия не показана больным с частыми коликами. Однако в ряде случаев на фоне терапии частота их заметно снижается или они исчезают вовсе. Выраженное ожирение является относитель-

ным противопоказанием. Для успешной

терапии таким больным необходимо увеличение суточной дозы желчных кислот. Урсотерапия не является противопоказанием при лечении ЖКБ у беременных.

Эффективность лечения контролируют с помощью УЗИ, которые необходимо проводить через 3-6 месяцев. Отсутствие положительной динамики после 6 месяцев терапии является основанием для ее отмены и решения вопроса об оперативном лечении (Скворцова Т.Э., 2007).

При лечении ХДХК примерно у 10% больных отмечаются диарея и

повышение активности аминотрансфераз, что требует отмены или снижения дозы препарата с последующим ее повышением до терапевтической. В связи с этим при назначении ХДХК необходим биохимический контроль за уровнем активности аланинаминотрансферазы (Алт) каждые 3 месяца. При урсотерапии побочные эффекты очень редки (не более 2-5%) (Скворцова Т.Э., 2007).

Имеются единичные сообщения о применении для растворения конкрементов гиполипидемических препаратов – симвастатин и ловастатин. Предположительно, сочетание урсодезоксихолевой кислоты и статинов, снижающих уровень холестерина крови и желчи, усиливает литолитическую эффективность (Аронов Д.М., 2001; Ciaula A. Di et. al., 2010; Portincasa P. et. al., 2012). Хотя это не подтверждается сле-

дующими работами (Рыжкова О.В., 2005).

Ю.М. Лопухин (1983) предложил использовать для растворения конкрементов гепатосан, ускоряющий окисление холестерина в печени. Также предлагалось использовать для растворения конкрементов фитопрепарат «Литолизин», растворение камней возможно при плотности до +180ЕД по шкале Хаунсфилда (Лопухин Ю.М. с соавт., 1983). Имеются сообщения о использовании нового гиполипидемического препарата – эзетемим для лечения желчнокаменной болезни. Показано, что применение эзетимиба (20 мг в сутки в течение одного месяца) значительно снижает концентрацию и индекс насыщения желчи холестерином. Таким образом, эзетимиб препятствует кристаллизации холестерина у пациентов с ЖКБ. В этой среде желчные камни могут распадаться на мелкие фрагменты. Предполагают, что эзетимиб может проявить себя в предотвращении формирования желчных холестериновых камней и реализации литолиза. Применение эзетимиба также способствует восстановлению сократительной функции желчного пузыря при восстановлении реологических свойств желчи (Щербинина М.Б., 2014).

Успехи общего лечения желчнокаменной болезни хенодезоксихолевой кислотой побудили многих авторов испытать местное применение желчных кислот. Холестериновые камни эффективнее всего растворяются в смеси дезоксихолата или таурохолата с лецитином (Тоouli J. et. al., 1975). Введение в Т-образный дренаж натриевой соли холевой кис-

лоты приводило к растворению камней у 60-80% больных, имевших неконтрастные (т.е. предположительно состоящие из холестерина) желчные камни (Тоouli J. et. al., 1975). Скорость растворения холестериновых камней зависела, как от концентрации желчных кислот, так и хлористого натрия (Molorhia A. et. al., 1975). В. Czygan et al. (1975) сообщают о почти полном растворении множественных конкрементов у больного, страдавшего эктазиями внутривнутрипеченочных желчных ходов (болезнь Кароли). Лечение заключалось в повторных инстилляциях растворов хенодезоксихолевой кислоты в общий желчный проток с помощью фиброгастроуденоскопа в течение нескольких месяцев. Действие растворов холатов обусловлено солюбилизацией холестерина (Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г., 2005).

Особую трудность представляет растворение кальцинированных холестериновых камней. В литературе имеются сообщения об успешном растворении кальцинированных панкреатических камней *in vitro* и *in vivo* с помощью цитрата, известного растворителя кальция. Цитрат входит в состав желчи, а прием цитрата *per os* значительно увеличивает его концентрацию в желчевыводящих путях. При использовании цитрата в комбинации с деоксихолатом растворимость кальцинированных камней значительно возрастает. Таким образом, пероральное применение цитрата в сочетании с приемом желчных кислот при кальцинированных холестериновых камнях может давать благоприятный эффект

(Милонов О.Б., 1984). Цитрат натрия и раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТК) использовались в качестве добавки к основному литолитическому препарату для повышения эффективности литолиза. Известно, что использование этих веществ позволяет повысить эффективность контактного растворения камней с примесью кальция и пигмента (Swobodnik W., 1988).

Описанные выше лизирующие агенты по своей эффективности не отвечали полностью предъявляемым требованиям. Необходимо было найти препарат, который растворяет моногидрат холестерина, являющегося основным составным элементом многих камней, и который можно безопасно применять в клинике. Выяснилось, что алкилирующие спирты со средней длиной цепи, например, октанол, являются отличными растворителями холестерина (Palmer K.R., Hoffman A.F., 1986). Наилучшим из подобных соединений явился эфир октановой кислоты – монооктаноин (glyceryl-1-monooctanoate), в котором один атом углерода в глицерине замещен октановой кислотой (Leuschner U., 1989). Один из подобных препаратов – Campul-8210 – содержит преимущественно монооктаноин и применяется как хороший растворитель холестериновых камней (Постолов П.М. с соавт., 1987; May G.R., 1988). Препарат в противоположность холатам не вызывает воспалительной реакции при введении в общий желчный проток обезьян (Thistle I.L. et. al., 1978). Он производится серийно в США. Содержит

70% глицерил-1-монооктаноата, и 30% глицерил-ди-октаноата, следы глицерил-три-октаноата и чистой октановой кислоты. Обычно препарат представляет собой твердое вещество при T до 25°C. При нагревании до 37°C он плавится. Препарат поставляется в профильтрованном и стерильном виде. Samprul-8210 апробировали в эксперименте *in vitro* и применяли в клинике в качестве растворителя холестериновых камней. При инфузии через T-образный дренаж со скоростью 3-10мл/час удавалось растворить рентгенконтрастные камни у 10 больных из 12 при размере камней от 5 до 12мм (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984). У 4 больных при такой методике удалось растворить внутripеченочные камни. Инфузию, при единичных камнях, проводили от 1 до 11 дней (в среднем 4 дня), при множественных 2-26 дней (в среднем 9 дней). K. Sharp и Th. Gadacz наблюдали несколько неудач при попытке растворения оставленных камней общего желчного протока монооктаноином. Если камни состоят из холестерина, то они могут быть полностью растворены в течение 4-7 дней путем инфузии монооктаноина через T-образный дренаж. Пигментные камни с трудом поддаются растворению. Все камни, не подвергшиеся растворению, оказались билирубинатами. Даже *in vitro* масса ни одного из таких камней не снизилась при действии монооктаноина при 37°C в течение 2 недель. Некоторые авторы отмечают нерезко выраженные побочные эффекты подобных препаратов: небольшая анорексия у части больных, тошнота, иногда рвота, чув-

ство дискомфорта в животе и нижних отделах грудной клетки или в спине. Они исчезали после снижения дозы препарата и скорости его введения. Выраженных изменений состава стула или обменных нарушений не отмечено. Наиболее существенные из побочных явлений – боли в животе и диарея (Jarrett L.N. et. al., 1981; Thistle J.L. et. al., 1980). После инфузионной терапии Campul-8210 у некоторых больных отмечалось возникновение постбульбарной язвы двенадцатиперстной кишки. В эксперименте на животных применение препарата вызывало изменение барьера проницаемости слизистой оболочки желудка (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984). Появление болей и диспептических расстройств связывают с повышением давления в желчевыводящих путях, однако эта точка зрения в ряде исследований не находит подтверждения (Thistle J.L. et. al., 1978; Mack E.A. et. al., 1981).

Имеются сообщения о повышении эффективности литолиза за счет применения комбинации монооктаноина и лимонена, являющихся синергистами, что повышает их специфическую активность (Дедерер Ю.М. с соавт., 1990).

Исследования *in vivo* (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984) показали, что Campul-8210 (монооктаноин) при растворении холестериновых камней более эффективен, чем холаты, гепарин и другие агенты, он растворяет камни в 3 раза быстрее, чем холат натрия, что подтверждается количественным анализом растворенного холестерина. Однако авторы отмечают неконтролируемость подобных исследований, потому,

как часть камней может исчезать в результате простого «вымывания». В то же время рентгенологически удалось установить уменьшение размера конкрементов у 15 больных. Преимущества монооктаноина перед другими растворителями типа холата натрия, первичных солей желчных кислот – это быстрота растворяющего эффекта. Несмотря на это преимущество, частота успешного исхода лечения при наличии камней общего желчного протока колеблется от 50 до 70%. Кроме того, Camprul-8210 имеет высокую вязкость, требует постоянного подогрева при введении, что делает технологию его употребления довольно сложной. Интересны данные сравнения монооктаноина с другими лизирующими растворами. Анализ показал полное растворение камней в монооктаноине. Эффективность растворения камней с помощью холата натрия равна 67%, гепарина – 70%. Однако отрицательной стороной обоих этих растворов является необходимость ждать растворяющего эффекта (как *in vitro*, так и *in vivo*) до 6 недель, что требует длительной госпитализации больных. В то же время, средняя продолжительность инфузии при использовании монооктаноина 5-6 дней. Маловероятно, что камни «вымываются» раствором монооктаноина, так как наибольшая скорость инфузии препарата равна 10мл/час по сравнению с 30мл/час при использовании растворов холата и гепарина. При сравнении скорости растворения камней под действием этих трех веществ *in vitro* отмечена наибольшая эффективность монооктаноина. Камни,

погруженные в монооктаноин, теряют 87% своей массы в течение 4-х дней. Наименее эффективен гепарин. Преимуществом монооктаноина является отсутствие влияния на электролитный баланс и обменные процессы. Холат натрия часто приводит к развитию диареи, что требует необходимой коррекции. При использовании холатов может возникнуть гиперхлоремический ацидоз в связи с тем, что при их введении происходит обмен анионов, в результате чего высвобождаются хлориды (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984).

В России первый отечественный литолитический препарат – октаглин, синтезированный в институте органической химии АН СССР имени Н.Д. Зелинского старшим научным сотрудником, доктором химических наук Э.И. Троянским по рекомендации профессора П.М. Постолова (Постолов П.М. с соавт., 1988). Октаглин – это монооктаноин и представляет из себя продукт этерификации глицерина октановой кислотой. Он является раствором монооктаноата глицерина в смеси ди- и триоктаноата глицерина в определенных соотношениях, что определяет его физические свойства. Выгодное отличие октаглина в этом плане от американского аналога, коммерческого препарата Campul-8210, состоит в том, что обладая низкой вязкостью, сохраняющейся при комнатной температуре и температуре тела, он может свободно вводиться в желчевыводящие пути без постоянного подогрева, что не требует особого оборудования и значительно упрощает процедуру контактного растворения с по-

мощью данного препарата. В.Ю. Новокщеновым была изучена в стендовых опытах специфическая (литолитическая) активность октаглина (Новокщенов В.Ю., 1989). Выявлено довольно выраженное литолитическое действие на холестериновые камни. Чрезвычайно важным с клинической точки зрения является факт растворения через четверо суток смешанных по химическому составу конкрементов, где примесь кальция и пигмента составили около 20%. Изучалось также действие октаглина на кальцинированные камни. Через трое суток потеря массы камней составляла 58%, однако в дальнейшем она не менялась, а оставшиеся фрагменты представляли собой коралловидные образования каменистой плотности, но довольно хрупкие, размерами от 5 до 6мм. Помимо специфической активности октаглина были изучены его острая и хроническая токсичность, тератогенность, алергизирующие свойства. Результаты этих исследований убедительно свидетельствовали о безвредности октаглина и возможности его применения в клинических условиях. Вместе с тем, при использовании октаглина для литолиза конкрементов желчевыводящих путей наблюдались боли в животе, тошнота, рвота, диарея, лихорадка (Быков А.В. с соавт., 1991).

Контактный химический литолиз применяется с 1985 года в таких странах, как Германия (Helmstadter A., 1999), Италия (Tritapere R.A., 1998), США (Kelly E.A., et. al., 2000), Швейцария (Hetzer F.H., et. al., 2001), Англия, Тайвань, Камерун (Африка) (Jarrett L.N., et. al., 1981). Растворению

подвергаются рентгеннегативные (холестериновые) желчные камни изо- или гиподенситометрической плотности (менее 10ЕД по Хаунсфилду), независимо от их количества и размеров. Эффективность КХЛ составляет 90-95%. В России, к большому сожалению, широко данный метод не используется (Тюрюмин Я.Л., 2000).

Высокая токсичность и низкая эффективность используемых для литолиза препаратов, длительность и трудоемкость лечения, высокий процент ранних рецидивов, необходимость длительного проведения противорецидивной терапии, способствовали отказу хирургов от использования этих методов лечения (Григорьева И.Н., 2001; Бородач В.А. с соавт., 2013).

Резюмируя все вышесказанное, представляется перспективным поиск новых патогенетически обоснованных методов литолиза, использование которых, позволит повысить эффективность лечения холелитиаза и сократить сроки реабилитации данных пациентов.

3.2. Оптимизация литолитической смеси для растворения желчных камней

Для выполнения поставленной задачи необходимо было найти реагент, который хорошо растворяет холестериновые и пигментные конкременты, обладает низкой токсичностью и производится фармацевтической промышленностью.

В ходе экспериментального поиска были использованы достаточно известные, ранее испытанные растворители

желчных камней: глицерин (n=149), октанол (n=35), этилпропионат (n=30), метил-трет-бутиловый эфир (n=30), хенодесоксихолевая кислота (n=10), урсодесоксихолевая кислота (n=10), цитрат натрия (n=12), трилон Б (n=15) и гепарин (n=12). Учитывая данные литературы [157], нам представлялось перспективным использование для химического литолиза конкрементов желчевыводящих путей, слабых карбоновых кислот, а именно, как наименее токсичной из них, октановой кислоты (n=297). Ниже приведены свойства указанных соединений.

Октановая кислота 99,0% («ACROS ORGANICS», Нью-Джерси, США) – n-октановая кислота, каприловая кислота, Международное название: Octanoic acid) C₇H₁₅COOH – одноосновная предельная карбоновая кислота (насыщенная жирная кислота), бесцветная маслянистая жидкость с неприятным запахом. Регистрационный номер CAS 124-07-2. SMILES – CCCCCCCC(=O)O. Образуется при сухой перегонке олеиновой кислоты и при окислении нормального октилового спирта. Молярная масса 144,21 г/моль. Кристаллизуется на холоде, тпл. 16,5 °С, ткип. 237,5 °С. Плотность 0,91г/см³, (20°/4°), n_D20 = 1,4285. Диэлектрическая проницаемость: 2.45 при 20°С. Показатель преломления: 1.4279 при 20°С. Растворяется в спирте, эфире и в горячей воде (Курц А.Л., Реутов О.А., 2010). Вязкость октановой кислоты при 20° – 5,83 сантипуаз (мПа•с) (Иванов А.В., 2002).

Глицерин 99,3% C₃H₅(ОН)₃ (Черкасский завод химре-

активов, ГОСТ 6259-75, Россия) – бесцветная, вязкая жидкость, простейший трехатомный спирт. Плотность при 20° – 1,261-1,261 г/см³. Температура плавления – 20°C, температура кипения – 290°C. Удельный вес глицерина = 1,2590 – 1,2637. Глицерин оптически недеятелен; показатель преломления для линии β водорода равен 1,478-1,4744 [119]. Вязкость глицерина при 20° – 1480 сантипуаз (мПа•с) (Тиноко И. с соавт., 2005).

Октанол 98,0% («ACROS ORGANICS», Нью-Джерси, США) – 1-Octanol C₈H₁₈O, 98%, MW (молярная масса) = 130,23 г/моль, d (плотность) = 0,824 г/см³, bp (температура кипения)=195°C.

Метил-трет-бутиловый эфир >99,0% (SUPELCO, Sigma-Aldrich Corporation, США) – трет-бутилметиловый эфир, 2-метил-2-метоксипропан (МТБЭ) – химическое вещество с химической формулой CH₃-O-C(CH₃)₃. Плотность при 20°C – 0,7405. Коэффициент преломления при 20°C – 1,3690. Удельная теплоемкость – 2,1кДж/кг•К. Теплота парообразования – 332,5кДж/кг. Растворим в этаноле, диэтиловом эфире, плохо – в воде (4,6 % при 20°C). Образует азеотропные смеси: с метанолом (МТБЭ – 85 % мас.), температура кипения – 52°C; с водой (МТБЭ – 96 % мас.), температура кипения – 52,6оС.

Этилпропионат >99,7% («Sigma-Aldrich», Германия) – этиловый эфир пропионовой кислоты – CH₃CH₂COOC₂H₅, tпл -73,9°C, tкип 99,1°C; d₄₂₅ 0,885; растворяется в воде

(2,5% при 15°C), органических растворителях; твсп 12°C, твосп 445°C. Lot&Filling code:1337320 32607212 Mr 102.14 [104-37-3], puriss. p.a.; ≥ 99,7% (GC).

Хенодезоксихолевая кислота >98,0% («Fluka Biochemika», «Sigma-Aldrich», Италия) – chenodeoxycholic acid, 3α, 7α-Dihydroxy-5β-cholanic acid, Lot&Filling code: 409001/1 42307414 Assay≥98,0% (T), C₂₄H₄₀O₄ Mr 392.58.

Урсодезоксихолевая кислота >99,0% («Fluka Biochemika», «Sigma-Aldrich», Италия) – ursodeoxycholic acid, Lot&Filling code: 1217010 107707089 C₂₄H₄₀O₄ Mr 392.58 [128-13-2]. ≥99% (T).

Цитрат натрия 95,0% («Полисинтез», Россия) – натриевая соль лимонной кислоты Na₃C₆H₅O₇.

Трилон Б («Лабораторная техника», ГОСТ 10652-73, Россия) – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (комплексон-III, трилон Б, хелатон III, ЭДТА – C₁₀H₁₄O₈N₂Na₂*2H₂O) – белый кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, хорошо растворимые в воде и щелочах, очень малорастворимые в спирте; растворимость в воде при температуре 20°C составляет 100г/л, при температуре 80°C – 230 г/л. ж; рН 1%-ного водного раствора 4,5; рН препарата с массовой долей 5% 4-5.5. Молекулярная масса: 336,21. (Курц А.Л., Реутов О.А., 2010).

Гепарин (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) – гепарин натрия, антикоагулянт прямого действия, раствор для внутривенного и подкожного введения.

В экспериментах *in vitro* по контактному растворению было использовано 297 конкрементов, извлеченных у пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни. Из них низкоминерализованных – 123, среднеминерализованных – 89, высокоминерализованных – 85.

Начиная с конкрементов низкой минерализации и предварительно взвешивая каждый камень (m_1 , мг), мы помещали их в пробирки и заливали соответствующим реактивом. При этом в течение нескольких часов поддерживалась постоянная температура, равная температуре тела человека при помощи термостата ТС-1/20 СПУ. По истечении определенного времени (t , мин) эксперимент прерывался, остатки конкремента извлекались из реактива, высушивались и повторно взвешивались (m_2 , мг). Для более удобной оценки результатов нами был введен условный коэффициент (K), отражающий время растворения конкремента в мин в пересчете на 1 мг массы камня. K высчитывался по следующей формуле $K=t/m_2-m_1$.

В опытах с использованием хенодесоксихолевой кислоты, урсодесоксихолевой кислоты, Трилона Б, цитрата натрия, гепарина эффекта достигнуто не было, масса конкрементов осталась прежней даже при достаточно длительной экспозиции конкремента в соответствующем реактиве в течение суток при температуре тела человека, независимо от степени минерализации. Наибольшая литолитическая активность обнаружена у октановой кислоты. У октанола она была на

44,1% ниже по сравнению с его кислотным аналогом.

Преимущества октановой кислоты более проявляются при растворении конкрементов высокой минерализации. Так литолитическая активность метил-трет-бутилового эфира ниже октановой кислоты на 20,0% ($p < 0,001$), этилпропионата на 5,4% ($p < 0,001$) при воздействии на камни с большим содержанием кальция. Растворяющая способность октанолола в зависимости от минерализации конкрементов ниже по сравнению с октановой кислотой на 64,1% ($p < 0,001$), 31,5% ($p < 0,001$) и 38,5% ($p < 0,001$) соответственно при литолизе камней низкой, средней и высокой минерализации.

При этом растворимость конкрементов обратно пропорциональна степени их минерализации: чем ниже содержание кальция, тем быстрее происходил лизис камня.

При использовании октановой кислоты литолитическая активность в отношении среднеминерализованных конкрементов ниже по сравнению с группой низкой минерализации на 33,4% ($p = 0,001$). В отношении высокоминерализованных на 52,3% ($p < 0,001$), в сравнении с камнями низкой минерализации и на 14,1% ($p = 0,033$) относительно группы средней минерализации. При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая зависимость между содержанием кальция в камне и временем его растворения.

Также при использовании октановой кислоты обнаружены прямые, но менее сильные корреляционные зависимости времени литолиза от содержания хрома, фосфора, вана-

дия, лития, алюминия, магния, железа, калия, натрия, кремния, титана. При лизисе конкрементов высокой минерализации при помощи октанола время литолиза выше на 28,5% ($p=0,041$) в сравнении с камнями низкой минерализации и на 20,2% ($p=0,033$) относительно камней средней минерализации. Эта зависимость подтверждается корреляционным анализом между содержанием кальция и временем литолиза.

Кроме того, при использовании октанола растворимость камней напрямую зависела от содержания хрома, фосфора, алюминия, магния, калия, натрия. Выявлена также обратная зависимость от содержания в сухом остатке камня никеля и стронция.

Активность метил-трет-бутилового эфира также снижается при воздействии на конкременты средней минерализации на 23,9% ($p=0,034$) в сравнении с группой камней низкой минерализации и на 90,5% ($p<0,001$) при воздействии на камни высокой минерализации. При этом растворимость конкрементов с высоким содержанием кальция ниже на 53,7% ($p=0,003$) по сравнению с группой конкрементов со средним содержанием кальция. При проведении корреляционного анализа также выявлена прямая сильная связь растворимости камней с концентрацией кальция ($r_s=0,82$; $p<0,05$), что говорит о большей зависимости растворимости камней от этого элемента по сравнению с октановой кислотой ($r_s=0,59$; $p<0,05$). Также прямые зависимости при использовании МТБЭ регистрируются со значениями хрома,

фосфора, ванадия, лития, алюминия, магния, железа, калия, натрия, кремния.

При использовании этилпропионата литолитическая активность снижается на 41,8% ($p < 0,001$) и на 63,6% ($p < 0,001$) при воздействии на средне и высокоминерализованные камни соответственно по сравнению с группой камней низкой минерализации. Высокоминерализованные растворяются медленнее среднеминерализованных на 15,4% ($p = 0,037$), что подтверждается сильной корреляционной зависимостью между содержанием кальция и временем лизиса (табл. 6) Прямые корреляционные взаимоотношения при использовании этилпропионата выявлены также между растворимостью камней и концентрацией хрома, фосфора, ванадия, алюминия, магния, железа, калия, натрия, кремния. Обратная слабая связь обнаружена только с содержанием бария.

Таким образом, приведенные выше результаты свидетельствуют о большей литолитической активности октановой кислоты в отношении желчных камней по сравнению с известными ранее растворителями. В основном это преимущество достигается за счет активности в отношении конкрементов с высоким содержанием кальция, тогда как метил-трет-бутиловый эфир и этилпропионат намного менее активен в отношении этих камней. Скорость литолиза напрямую зависит от состава конкрементов, что видно на примере всех использованных растворителей: чем ниже содержание кальция в камнях, тем быстрее идет процесс раство-

рения. Зависимость от содержания других минералов минимальна, о чем говорят слабые корреляционные связи между их содержанием и временем растворения.

На следующем этапе для подбора оптимального состава литолитической смеси был проведен ряд экспериментов *in vitro*.

В связи с тем, что октановая кислота имеет вязкость при 20°C – 5,83 сантипуаз (мПа•с) (Иванов А.В., 2002), при температуре тела человека, соответственно еще меньше, то при использовании *in vivo* данный растворитель будет достаточно быстро эвакуироваться из желчевыводящих путей в просвет двенадцатиперстной кишки. Данное обстоятельство снижает время контакта растворителя с конкрементом и, следовательно, его растворимость, что потребует дополнительного введения октановой кислоты и повысит общую токсичность лечения. Наряду с этим, часть эвакуированного растворителя в просвете кишечника будет адсорбироваться в общий кровоток, что также приведет к повышению токсичности. В связи с этим, необходимо в состав литолитической смеси включить реагент, обладающий достаточной вязкостью, что позволит удерживать более длительную экспозицию растворителя в просвете желчевыводящих путей. При этом реагент должен обладать малой токсичностью и вызывать минимальные побочные эффекты. В качестве подобного реагента был выбран глицерин. Вязкость глицерина при 20°C составляет 1480 сантипуаз (мПа•с) (Тиноко И. с соавт.,

2005), что в 254 раза превышает вязкость октановой кислоты.

Используя различные соотношения октановой кислоты и глицерина, конкремент заливался соответствующей смесью и в течение нескольких часов, при температуре тела человека, оценивалась эффективность используемой смеси.

На основании многочисленных экспериментов было найдено оптимальное соотношение «октановая кислота : глицерин» – 1:1, в данной пропорции скорость растворения конкрементов осталась практически прежней. При увеличении доли глицерина литолитический эффект не наступает (табл. 7). Статистически значимых отличий по литолитической активности между чистой октановой кислотой и разведении её в 1,5 и 2 раза глицерином выявлено не было.

Уменьшение токсичности октановой кислоты при смешивании её с глицерином обусловлено образованием значительного количества водородных связей, возникающих между ОН-группой кислоты и кислородом одного из гидроксильных глицерина, а также между ОН-группой глицерина и кислородом карбоксильной группы кислоты. Эти взаимодействия снижают реакционную способность октаноата и, следовательно, его токсичность (Курц А.Л., Реутов О.А., 2010). Кроме того, уменьшается количество октановой кислоты, требуемой для растворения конкремента, что также снижает общую токсичность лечения.

На следующем этапе *in vitro* были проведены эксперимен-

ты по изучению литолитической активности предлагаемой смеси в зависимости от степени минерализации конкрементов. Установлено, что время растворения конкрементов зависело от степени минерализации камней, как и при использовании октановой кислоты.

Так, при растворении конкрементов средней минерализации время воздействия возросло на 28,0% ($p < 0,001$) по сравнению с низкой минерализацией, при лизисе камней высокой минерализации на 52,9% ($p < 0,001$) и в отношении группы камней средней минерализации на 19,4% ($p = 0,037$), что подтверждается прямой зависимостью между временем растворения и содержанием кальция в камнях ($r_s = 0,65$, $p < 0,05$).

Также были зарегистрированы положительные корреляции времени растворения камня с использованием литолитической смеси и содержанием в сухом остатке конкремента свинца ($r_s = 0,21$, $p < 0,05$), ванадия ($r_s = 0,42$, $p < 0,05$), магния ($r_s = 0,44$, $p < 0,05$), и обратная зависимость слабой силы от содержания никеля ($r_s = -0,26$, $p < 0,05$).

При сравнении литолитической активности предлагаемой смеси с другими реагентами получены

Статистически значимые отличия по литолитической активности предлагаемой смеси выявлены с октанолом: последний на 39,3% ($p < 0,001$) слабее камнерастворяющей смеси «октановая кислота : глицерин».

Наряду с этим, в случае конкрементов высокой минерализации имеется тенденция к сокращению времени лито-

лиза при использовании камнерастворяющей смеси «октановая кислота : глицерин» ($6,97 \pm 2,36$, $n=17$), по сравнению с этилпропионатом ($7,06 \pm 2,13$, $n=10$) и метил-трет-бутиловым эфиром ($8,04 \pm 2,95$, $n=11$).

Таким образом, использование литолитической смеси «октановая кислота : глицерин» в соотношении 1:1 позволит увеличить вязкость раствора и соответственно время воздействия растворителя на конкремент без снижения растворяющей способности основного реагента.

3.3. Апробация литолитической смеси при экспериментальном холелитиазе

В эксперименте *in vivo* использовано 40 половозрелых кроликов – самцов, весом 2,8-3,4 кг. Под наркозом (ксилазин 0,05мл/кг внутримышечно + золетил 1,5мг/кг внутримышечно) с добавлением местной анестезии (0,25% – 40,0 новокаина) выполнялась минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря 3,0-4,0см. Вскрывался желчный пузырь, подсаживался конкремент, извлеченный из желчного пузыря пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни, после чего накладывалась холецистостома при помощи подключичного катетера. Лапаротомная рана ушивалась послойно, наглухо. Кролики разбиты на группы по характеру подсаженных конкрементов: в 9-ти случаях подсажены низкоминерализованные конкременты, в 10-ти средней минерализации и 16 кроликам высокоминерализован-

ные.

Для контроля №1 было использовано 5 кроликов с подсаживанием конкрементов в просвет желчного пузыря, без наложения холецистостомы и соответственно без введения растворителя.

Вторая группа контроля: 5 кроликов – животные с наложенной холецистостомой, без подсадки конкремента.

Во время операции всем кроликам производился забор крови из яремной вены для биохимического исследования. В крови исследовалось содержание билирубина, активность аланинаминотрансферазы (АлАт), аспартатаминотрансферазы (АсАт) и амилазы, концентрация мочевины, креатинина по стандартным общепринятым методикам (Кишкун А.А., 2007). В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0мл, профилактика инфекционных осложнений с помощью антибиотиков и введение обезболивающих препаратов. На третьи сутки после операции через холецистостому начинали вводить литолитическую смесь, состоящую из октановой кислоты с глицерином в соотношении 1:1 в объеме 0,5-0,6мл 1 раз в день, из расчета 0,2мл/кг массы животного, что примерно соответствует объему желчного пузыря кролика, после чего дренаж пережимали. Обоснование введения именно данной смеси представлено в разделе 3.2. В начале экспериментальных исследований введение продолжали до 5 дней, после чего кроликов забивали, производилось

вскрытие грудной и брюшной полостей с морфологическим исследованием органов и тканей. Эвтаназия производилась внутривенным введением токсической дозы тиопентала натрия.

В связи с тем, что на 5 сутки происходило полное растворение камней, постепенно уменьшали количество дней введения до 2. Кроликам контрольной группы №2 литолитическую смесь вводили в течение 3 – 4 дней. Кроликов выводили из эксперимента на 3-и (n=12), 5-е (n=10), 7-е (n=9), 14-е (n=9) сутки после прекращения введения литолитической смеси.

Для гистологического исследования забирали стенку желчного пузыря, тонкой кишки, ткань печени, почек, а также забирали кровь для контрольного биохимического анализа. Из фрагментов паренхиматозных органов вырезались фрагменты не менее 1,0x1,0x0,5см, из полых органов – вырезали кусочки на всю толщину стенки органа. Вырезанный материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина в течение 24-х часов, а после подвергали – парафиновой инфильтрации по общепринятой методике. Отобранные фрагменты ткани размером 1,0x1,0x0,5-1,5x1,5x0,5 см подвергались процедуре фиксации в растворе 10%-ного нейтрального формалина в течение 24-х часов, при комнатной температуре. Соотношение фиксируемого материала и фиксирующей жидкости – не менее чем 1:10 – 1:15. После фиксации материал промывал-

ся в течение 1,5 часов в проточной воде. В дальнейшем достигалось обезвоживание тканей путем проведения ее через спирты возрастающей крепости – от 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 96%, 100%. Использовались растворы этилового спирта. Экспозиция в первых 5-и растворах достигала 3-х часов, в последних 2-х растворах 96% и абсолютного спирта – по 12 часов.

Обезвоженные фрагменты ткани подвергали химическому уплотнению путем инфильтрации и заливки в парафин. Для этого была использована готовая гистологическая среда для заливки Histomix (гистомикс; Биовитрум, Россия) с точкой плавления до 54°C. Фрагменты из абсолютного спирта переносились в три смеси абсолютного спирта с хлороформом в равных соотношениях, сроком на 1 час в каждую. Затем переносились в расплавленный насыщенный раствор гистомикса в хлороформе (массовое соотношение смеси 1:1), где они находились в термостате при температуре 37°C до 1 суток. Последующая заливка проводилась в термостате при температуре 56° – 58°C в трех порциях гистологической среды, экспозицией 1, 2 и 3 часа соответственно. Окончательные гистологические блоки формировались с помощью гистологических форм и полимерных кассет-оснований.

Срезы с полученных блоков толщиной 4-5мкм изготавливались на ручном микротоме санного типа МС-2 с помощью одноразовых микротомных ножей Feather R35 (Япония), имеющих угол заточки 35°C.

Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей, пикрофуксином по Ван Гизону (для селективной окраски соединительной ткани) и альциановым синим (рН 2,5) с постановкой ШИК-реакции (для выявления кислых и нейтральных мукополисахаридов и углеводов в тканевых образцах).

Средняя масса подсаженных конкрементов составила $47,29 \pm 14,3$ мг (20 – 69 мг). В группе с подсадкой низкоминерализованных камней $36,11 \pm 15,7$ мг (20 – 60 мг), в группе с конкрементами средней минерализации $53,60 \pm 9,8$ мг (33 – 69 мг) в группе с камнями высокой минерализации $49,63 \pm 12,1$ мг (29 – 68 мг).

После начала введения литолитической смеси не отмечено каких-либо изменений в характере поведения кроликов (агрессивность, вялость и др.) и общем состоянии (внешний вид, состояние шерсти, вес, аппетит).

В результате экспериментов – в основной группе 1 летальный исход на этапе освоения методики: смерть наступила от разлитого желчного перитонита из-за несостоятельности холецистостомы на пятые сутки после операции. Кролику в данном случае был подсажен среднеминерализованный конкремент массой 54 мг. При аутопсии обнаружено подтекание желчи из желчного пузыря из точечного отверстия в месте стояния холецистостомы, в просвете пузыря обнаружены остатки конкремента массой 2 мг. Летальность в основ-

ной группе составила 2,86%.

Низкоминерализованные конкременты растворились во всех случаях введения раствора октановой кислоты в глицерине, среднеминерализованные при введении в течение 3 дней и более, высокоминерализованные на 4–сутки лечения. Эффективность контактной литолитической терапии показана в таблице 10.

Неполное растворение наблюдалось при использовании среднеминерализованных конкрементов в 2-х случаях после 2-х кратного введения препарата. Исходная масса камней при этом была достаточно высокой: 54 и 69мг, после эксперимента 2 и 3мг соответственно, то есть снижение массы происходило на 95-97% от исходной.

При использовании камней высокой минерализации неполное растворение наблюдалось дважды при трёхкратном введении литолитической смеси и дважды при двукратном введении. При этом исходная масса конкрементов при трёхкратном введении составляла 58 и 63мг до, и 8 и 4мг после эксперимента соответственно, масса камней снизилась на 86-94%. При двукратном введении 59 и 48мг при подсадке камня, 12 и 9мг по окончании эксперимента, снижение массы на 89-91%.

Таким образом, в результате эксперимента растворились 80% подсаженных конкрементов (снижение массы конкрементов происходило на 86-97% от исходной). Оставшиеся 20% подверглись неполному разрушению вследствие высо-

кого содержания кальция в структуре камней, а также недостаточной экспозиции растворителя. Для полного растворения указанных конкрементов, вероятно, необходимо более длительное введение литолитической смеси, что подтверждает полная растворимость конкрементов независимо от их состава при 4-х кратном введении литолитической смеси.

При анализе биохимических показателей на фоне введения литолитической смеси исследуемые параметры остались в пределах нормы, хотя выявлено незначительное повышение уровня билирубина на 5,7% ($p=0,011$), возрастание активности амилазы на 7,0% ($p=0,042$), скорость аспартатаминотрансферазной реакции выросла на 55,3% ($p=0,037$), аланинаминотрансферазной – на 12,1% ($p=0,035$), содержание мочевины и креатинина оставалось прежним. При этом в группе кроликов с моделированием желчнокаменной болезни без использования литолитической смеси произошли более выраженные изменения биохимических показателей на фоне наличия конкремента в желчном пузыре. Концентрация билирубина повысилась на 11,8% ($p<0,001$) на фоне роста активности амилазы на 74,1% ($p<0,001$), аспартатаминотрансферазы на 184,5% ($p<0,001$), аланинаминотрансферазы на 142,0% ($p<0,001$). Также, в отличие от основной группы, увеличились значения мочевины на 14,9% ($p<0,001$) и креатинина на 32,0% ($p<0,001$). При этом имеются отличия по показателям в конце лечения между группами по циф-

рам аминотрансфераз: при лечении литолитической смесью активность аспаратаминотрансферазы была ниже на 28,5% ($p=0,043$), чем в группе без лечения, аланинаминотрансферазы – на 17,3% ($p=0,021$). Кроме того, имелись различия по конечному уровню креатинина: в группе кроликов с введением камнерастворяющей смеси этот параметр был ниже на 14,6% ($p=0,039$).

Вышеприведенные данные свидетельствуют о минимальном влиянии предлагаемой смеси на функцию печени, почек и поджелудочной железы. Наблюдаемые сдвиги биохимических показателей обусловлены операционной травмой, что подтверждается наличием более выраженных изменений в группе кроликов без введения литолитической смеси. Данный факт, по всей вероятности, обусловлен развитием воспалительного процесса в желчном пузыре и желчевыводящих путях на фоне подсадки конкремента.

Особый интерес представляли результаты морфологического исследования различных органов после применения литолитической смеси.

Высота эпителиальных клеток варьировала в зависимости от степени дилатации органа (от уплощенных и кубических, до высоких цилиндрических). При постановке ШИК-реакции независимо от степени растяжения стенки пузыря и уплощения эпителиальной выстилки, четко определялась узкая гликопротеиновая оболочка на поверхности слизистой и секреторно активные клетки. Количество слизи про-

дуцирующих клеток, по сравнению с группой контроля №1, несколько снижено. В нескольких случаях, в отечной подслизистой зоне отмечалась неравномерная, диффузно рассеянная, скудная лимфоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация. Мышечной слой и серозная оболочка сохраняли свое обычное гистологическое строение, особенностей, по отношению к группам сравнения, не имели.

На 3-5-е сутки после выведения животного основной группы из эксперимента слизистая желчного пузыря характеризовалась уплощением рельефа, сглаженностью, но полной сохранностью на всем протяжении.

В группе контроля №1 в случае выведения животного из эксперимента на 3-и и 5-е сутки после операции характер и степень выраженности патологических изменений были схожи. При макроскопическом исследовании в подпеченочном пространстве отмечался умеренно выраженный спаечный процесс; желчный пузырь зачастую был деформирован. На 3-и сутки эксперимента в перивезикальном пространстве отмечалось наличие серозного экссудата; а в подпеченочной области отмечался отек тканей и скопление мутной желтоватой жидкости. При вскрытии пузыря, в просвете обнаруживалось до 0,3-0,5мл мутной с мелкими хлопьями желчи и ранее имплантированные конкременты. Характерной особенностью являлось адгезирование на поверхности конкрементов десквамированного эпителия и клеточного детрита, белковых фракций желчи и фибрина, что приводило к увели-

чению массы конкремента от исходной. Слизистая желчного пузыря, на значительном протяжении, со сглаженным рельефом, отечная, от желто-зеленого до багрово-черного цветов. В месте стояния конкремента, зачастую, формировался след-отпечаток.

При гистологическом исследовании стенки желчного пузыря и паренхимы печени в зоне ложа выявлялась уплощенная эпителиальная выстилка с дистрофическими и атрофическими изменениями. Собственная пластинка слизистой оболочки и подслизистая основа были диффузно инфильтрированы лимфогистиоцитарными элементами с примесью плазматических клеток. В зоне стояния конкремента слизистая оболочка на значительном протяжении отсутствовала (эпителиальные элементы обнаруживались в виде отдельных фрагментов среди масс детрита), а в мышечном слое органа отмечались зоны диссоциации мышечных и соединительнотканых элементов и диффузная лейкоцитарная инфильтрация. В микроциркуляторном русле выявлялся стаз, а в сосудах среднего калибра – тромбообразование, отмечались очаговые свежие кровоизлияния. Серозная оболочка утолщена за счет отека, воспалительной инфильтрации, наличия фибриновых наложений (явления перихолецистита). Паренхима печени характеризовалась гепатоцитами в состоянии зернистой дистрофии, обедненными гликогеном, со скудной очаговой инфильтрацией стромы в зоне триад.

При исследовании паренхимы печени выявлена часть ге-

патоцитов с признаками обеднения гликогеном, в состоянии белковой дистрофии умеренной степени тяжести. При этом ядра гепатоцитов мономорфны, внутриядерные включения единичные. Портальные тракты без особенностей, лишь в 2-х случаях выявлена мононуклеарная инфильтрация, но ограниченная пограничной пластинкой.

Исследование тощей кишки продемонстрировало, что слизистая нормальной высоты и с сохранным микрорельефом. Отклонений в гистологическом строении и морфологии отдельных клеточных элементов, по сравнению с группой контроля №2 не выявлено.

В группах контроля – слизистая кишечника – с хорошо выраженным микрорельефом и обилием секреторноактивных бокаловидных энтероцитов.

Исследования прочих органов (кишечник и почки) выявили однотипные изменения что и предыдущей группе сравнения: слизистая кишечника характеризовалась сохранным микрорельефом и удовлетворительной морфофункциональной (секреция мукозального секрета бокаловидными энтероцитами) активностью. В почках так же были зафиксированы неспецифические патологические изменения – поражения канальцевого аппарата нефрона в виде белковой дистрофии эпителия канальцев проксимальных отделов нефронов.

При исследовании паренхимы почек опытных групп, во всех случаях наблюдалась стереотипная картина изменений

– основная масса нефронов почек не подвержены каким-либо грубым морфологическим изменениям на светооптическом уровне, но отмечались явления белковой дистрофии эпителия канальцевого аппарата, умеренный отек эпителия (темные клетки, также как и светлые, приближены к кубической форме). Зачастую именно эпителиоциты проксимального отдела канальцев нефрона были со слабой зернистостью и вакуолизацией цитоплазмы, разрушением некоторых клеток. Изменения эпителиоцитов тонкой трубочки и дистальных канальцев выражены гораздо слабее – уплощены, их просвет зияет (особенно это хорошо видно в мозговом отделе почки). Микроциркуляторное русло характеризовалось полнокроем, наличием в просвете капилляров сладжес. Кардинально-положительные изменения в исследованных органах экспериментальных животных фиксировались на сроке от 7 суток и позже. Т.е. гистологическая характеристика целевых тканей кролов подвергнутых экспериментальному лечению, практически не отличалась от гистологических показателей нормы.

Так, на 7-е сутки эксперимента слизистая желчного пузыря характеризовалась частичным восстановлением микро рельефа. При постановке ШИК-реакции, отмечается восстановление количества секреторно активных слизи продуцирующих клеток до уровня группы контроля №1.

На 14-е сутки эксперимента отклонений в гистологическом строении и морфологии отдельных клеточных элемен-

тов слизистой желчного пузыря, по сравнению с группой контроля №1, не выявлено. Паренхима печени без особенностей; отмечается наличие единичных гепатоцитов в состоянии белковой дистрофии. Отмечены редкие мононуклеары в перипортальной зоне ряда протоков.

В паренхиме печени гепатоциты характеризовались восстановлением пула гликогена; сокращением числа клеток с признаками белковой дистрофии. Явления перипортальной мононуклеарной инфильтрации выявлены в единичных случаях, носят очаговый характер; воспалительный инфильтрат отграничен пограничной пластинкой.

Отклонений в гистологическом строении и морфологии отдельных клеточных элементов тощей кишки, по сравнению с группой контроля №1, не выявлено.

В паренхиме почек основная масса нефронов – без особенностей. Отмечается наличие единичных канальцев (преимущественно проксимального отдела нефрона) в состоянии белковой дистрофии.

В группах контроля, лишь при исследовании паренхимы почек были выявлены умеренно и слабо выраженные патологические изменения, в виде поражения канальцевого аппарата нефрона. Изменения носили диффузный характер, были представлены явлениями белковой дистрофии канальцевых эпителиоцитов (преимущественно проксимального отдела нефрона).

Характерной особенностью характеризующей группу кон-

троля №1, явилось, что на 7-е и 14-е сутки эксперимента, помимо описанных выше патологических изменений, степень выраженности которых неуклонно возрастала (в ряде случаев многократно), был зафиксирован случай (на 7-е сутки) формирования пролежня и развития разлитого желчного перитонита, гибели животного.

При анализе частот встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в исследуемых органах, нами констатировано, что в желчном пузыре частота встречаемости повреждения тканей прогрессивно уменьшалась с возрастанием сроков вывода животного из эксперимента, на 7-е сутки после лечения встречались единичные признаки воспаления, полностью купировавшиеся к окончанию второй недели. В печени аналогичные показатели значительно менее выражены и также полностью нивелируются к 14 суткам. В почках и тонкой кишке единичные встречающиеся показатели обусловлены операционной травмой. При анализе выраженности маркеров альтерации и воспалительных изменений в исследуемых органах выявлено, что степень выраженности изменений клеток и тканей зависит от активности воспалительного процесса как в группе контроля №1, так и в основной группе.

При этом альтерация больше выражена в группе животных без введения литолитической смеси. Представленные данные свидетельствуют об отсутствии повреждающего действия на ткани смеси «октановая кислота-глицерин».

В группе контроля №2 морфология исследованных органов (желчный пузырь, печень, тонкий отдел кишечника, почки) характеризовались однотипным гистологическим строением вне зависимости от сроков выведения из эксперимента (на 3, 5, 7 и 14-е сутки). Так желчный пузырь характеризовался однорядной выстилкой из цилиндрического эпителия, высота которого несколько варьировала в зависимости от степени дилатации органа (от степени наполненности желчью), характерной особенностью которого являлось наличие мукозальной пленки на поверхности. Паренхима печени – с типичным балочным строением и мономорфными гепатоцитами.

Резюмируя данные гистологического анализа можно констатировать следующее: во всех случаях с использованием контактного литолиза, в желчном пузыре отмечались стереотипные изменения в виде незначительного и умеренно выраженного острого экссудативного воспаления и умеренные дистрофические изменения покровного эпителия. В мышечной оболочке пузыря не отмечалось значимых изменений, лишь на серозной оболочке фиксировались изменения отражающие постоперационный спаечный процесс. Гистоархитектоника всех исследованных органов (желудка, тонкой кишки, почек) была сохранена, их ткани и клетки не имели существенных патологических изменений. Только в паренхиме печени отмечались явления обратимой белковой дистрофии части гепатоцитов.

Таким образом, вышеприведенные данные говорят об отсутствии выраженного местного и общего токсического эффектов использованной литолитической смеси, а также достаточной её эффективности при конкрементах различной минерализации в условиях живого организма.

Глава IV

Контактная ультразвуковая литотрипсия в лечении желчнокаменной болезни.

Литотрипсия – как метод лечения в хирургической практике

С целью минимизации травматичности лечения, в настоящее время, используют различные способы разрушения камней при заболеваниях сопровождающихся образованием конкрементов в организме человека.

Сейчас применяются контактные (через естественные отверстия органов человека, реже через прокол в тканях) или бесконтактные способы разрушения камней, которые получили общее название – литотрипсия. Литотрипсия имеет следующие преимущества – меньшая травматичность лечения, сокращение сроков лечения, меньший риск для пациента, более быстрое выздоровление (Казакова Л.Г., 2001).

К бесконтактным способам литотрипсии относится экстракорпоральная ударно-волновой литотрипсия (ЭУВЛ).

В начале 1950-х годов американский изобретатель Фрэнк Рейбер (Frank Rieber) придумал и изобрел первый генератор

ударных волн. Идея заключалась в создании фокусированных импульсов давления с последующей их передачей в глубины человеческого организма (Акопян Б.В., Ершов Ю.А., 2005).

Рейбер предлагал при помощи ударных волн лечить опухоли головного мозга без хирургического вмешательства, и это явилось революционной разработкой того времени. В дальнейшем, эта идея была признана ошибочной, однако генератор ударных волн и различные системы, использующие технологию ударных волн, широко применяются в различных областях медицины до сих пор. Несомненное первенство Рейбера в изобретении генератора ударных волн, а следовательно, и в изобретении самих ударных волн, подтверждается американским патентом № 2.559.227 от 3 июля 1951 года, однако, первый аппарат, который предназначался для дробления камней в почках, реализующий идеи американского изобретателя, появился лишь 30 лет спустя (Хилл К., 1989).

В начале 1980-х годов инженеры немецкой самолетостроительной фирмы Dornier, исследуя причины возникновения коррозии в сверхзвуковых самолетах, обратили внимание на то, что коррозия появлялась в тех местах, где образовывались капельки воды. Феномен объяснялся возникновением ударной волны при одновременном наличии воды, которая, как оказалось, играла роль передающей среды (Акопян Б.В., Ершов Ю.А., 2005). Это явление взяли на вооружение ученые-медики. Сначала был создан литотриптор – аппарат для

дробления камней в почках. После первого лечения человека в 1980 году, ударно-волновая литотрипсия в течение нескольких лет стала стандартом лечения почечных камней. Метод был применен с клиническим успехом. А уже в 1986 году ударно-волновая литотрипсия применялась при дроблении камней в желчном пузыре.

Принцип метода дистанционной литотрипсии заключается в образовании ударных волн специальным аппаратом (литотриптором) и фокусировке этих волн на конкременте в теле человека, в результате камень фрагментируется на мелкие осколки (размер зависит от состава камня и режима литотрипсии), которые отходят самостоятельно. При литотрипсии для образования ударных волн используют различные виды генераторов (электромагнитный, электрогидравлический, пьезоэлектрический), в целом, эффективность различных видов генераторов примерно одинакова. Электрогидравлические литотрипторы создают высоковольтный подводный электрический разряд, который фокусируется эллипсоидным рефлектором. Фокусное давление может меняться за счет изменения вольтажа искрового разряда. Пьезоэлектрические литотрипторы вызывают одновременную активацию массива пьезокерамических кристаллов, расположенных на сфероидальной чаше. Применяется высоковольтный электрический ток, который приводит к деформации кристаллов и к образованию вогнутой ударной волны. Она сходится к центру сфероидальной поверхно-

сти, на которой расположены кристаллы. В электромагнитных литотрипторах ток направляется на электромагнитную спираль, которая индуцирует противоположные магнитные поля между спиралью и прилегающей металлической мембраной. Мембрана отклоняется от спирали, что генерирует ударный импульс, который идет через воду и фокусируется двояковогнутой акустической линзой.

Наведение на конкремент (фокусировка) может осуществляться либо рентгенологически (при контрастных камнях), либо с помощью ультразвука. Процедура дистанционной литотрипсии малоболезненная, поэтому, как правило, общего обезболивания не требуется.

Эффективность литотрипсии зависит от размеров, состава и локализации камня (50-85%). Наиболее эффективно дробление камней в почке и в верхней трети мочеточника. Процедура длится около часа, после процедуры необходимо наблюдение в течение 2 часов. Процесс отхождения фрагментов конкремента может занимать до 3 месяцев.

Возможные осложнения: формирование гематомы в почке, обструкция мочеточника фрагментами («каменная дорожка»), появление кровоизлияний в месте дробления, развитие пиелонефрита (Власов В.В., Филиппович В.А., 2013; Гильмутдинов Б.Р. с соавт., 2013; Зезелева И.И., 2013; Глыбочко П.В. с соавт., 2011).

История клинического применения дробления камней желчного пузыря берет свое начало в 1986 году, когда в Гер-

мании (Мюнхен) был использован этот метод терапии. В настоящее время литотрипсия при лечении желчнокаменной болезни имеет клиническое применение только лишь в отдельных зарубежных госпиталях. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия основана на генерации ударной волны, которая формируется в результате возбуждения пьезокристаллов (Carriho-Ribeiro L et. al., 2000) и фокусируется в направлении камня. В течение 30нс в фокусе достигается давление, в 1000 раз превышающее атмосферное. Частота воздействия составляет от 1200 до 4000Гц. В связи с тем, что мягкие ткани поглощают мало энергии, основная ее часть поглощается камнем, что и приводит к его разрушению. Наведение на камень осуществляется с помощью ультразвукового сканера. При этом происходит деформация желчного камня, которая превышает его прочность и разрушает его на мелкие осколки. Мелкие фрагменты камней, размер которых не превышает диаметра пузырного протока, поступают с током желчи в общий желчный проток и далее в двенадцатиперстную кишку. Более крупные осколки, которые не могут пройти через пузырный проток, остаются в желчном пузыре. В связи с этим, для большинства больных применение литотрипсии абсолютно бессмысленно (Колпаков Н.А., 2005). Также клинический эффект от литотрипсии отсутствует и у пациентов с нарушением сократительной функции желчного пузыря. Таким образом, потенциальными кандидатами на экстракорпоральную литотрипсию могут явиться не более

10-15% пациентов с калькулезным холециститом. Осложнениями экстракорпоральной литотрипсии являются: механическая желтуха за счет блокады желчных путей осколками конкрементов и острый панкреатит. Главный недостаток литотрипсии – высокая вероятность рецидива, которая достигает 50-70%. Показания к ЭУВЛ – одиночные холестериновые камни диаметром не более 3см и множественные камни (не более 3) с диаметром 1-1,5см, функционирующий желчный пузырь, отсутствие нарушения проходимости желчных путей (Рыжкова О.В. с соавт., 2005).

Противопоказания к ЭУВЛ – наличие коагулопатии или антикоагулянтная терапия и наличие полостного образования по ходу ударной волны. Другим противопоказанием к проведению ЭУВЛ является патология желудочно-кишечного тракта в период ее обострения, так как попадание ударной волны в область воспаленной стенки кишки может привести не только к усугублению заболевания, но даже к кишечным кровотечениям и кровоизлияниям в стенку кишки. Кроме того, экстракорпоральная литотрипсия противопоказана при любых гнойных и воспалительных процессах (пневмония, простатит и т.д.) а также при нарушении сердечной деятельности (мерцательная аритмия, искусственный водитель ритма, наличие сердечно-легочной недостаточности), снижении функции почки более чем на 50%, беременности. Примерно 20% больных ЖКБ отвечают критериям, необходимым для проведения ЭУВЛ (Сайфутдинов Р.Г. с соавт., 2002).

Также используется дистанционная литотрипсия (ДЛТ) конкрементов общего желчного протока при холедохолитиазе при помощи пьезоэлектрического и электромагнитного литотриптора (Быков А.Д. с соавт., 2009). Наличие двух аппаратов дистанционной литотрипсии с различной мощностью ударной волны позволяет расширить показания для проведения ДЛТ. Первые сеансы для фрагментации плотных конкрементов проводятся на электромагнитном литотрипторе, а последующие – на пьезоэлектрическом, так как использование последнего не требует какого-либо обезболивания и легко переносится пациентами. Показания к проведению дистанционной литотрипсии при холедохолитиазе:

- 1) наличие не более трех конкрементов диаметром не более 20мм;
- 2) денситометрия конкрементов не превышает 180 единиц, что является определяющим фактором (Коновалов С.Н., 2005).

У больных с рецидивным холедохолитиазом дистанционная литотрипсия является хорошим решением проблемы, в целях избежания повторного оперативного вмешательства. ДЛТ должна применяться по строгим показаниям, а в отдаленном периоде необходим диспансерный контроль за пациентами с исследованием денситометрии протоковой желчи и проведением курсов гепатопротекторной и литолитической терапии. Основным методом лечения этой группы больных при диспансерном наблюдении должна быть кор-

рекция состава желчи. Метод в настоящее время используется как подготовительный этап для последующей пероральной литолитической терапии. В результате дробления камней увеличивается их суммарная поверхность, что резко сокращает курс литолитической терапии. Мелкие конкременты выходят самостоятельно через пузырный и общий желчный протоки (Скворцова с соавт., 2013). Используется также сочетание ЭУВЛ и эндоскопических методов лечения, когда осколки конкрементов отходят через предварительно выполненное папиллотомическое отверстие или разрушаются до более мелких фрагментов при помощи механической литотрипсии (Галлингер Ю.И., Хрусталева М.В., 2006; Филин А.В. с соавт., 1998). Применяется также сочетание ЭУВЛ и перорального применения препаратов желчных кислот (Гайдышева Е.В. с соавт., 2011; Vagaudinov K.G. et. al., 2007).

При правильном отборе больных на литотрипсию фрагментация

конкрементов достигается в 90-95% случаев, по данным других авторов от 63 до 93%. Литотрипсия считается успешной, если удается добиться разрушения конкрементов с диаметром менее 5мм. После ЭУВЛ назначают препараты желчных кислот в тех же дозах, что и при пероральной литолитической терапии (Гарилевич Б.А. с соавт., 2007).

Рецидивы камней после ЭУВЛ меньше, чем после пероральной

литолитической терапии. Это обстоятельство связано с

тем, что на ЭУВЛ отбираются пациенты преимущественно с одиночными камнями, у которых рецидивы камней реже по сравнению с пациентами, имеющими множественные конкременты (Carrilho-Ribeiro L. et. al., 2000).

Тем не менее, нередко возникают осложнения экстракорпоральной литотрипсии: возможность развития желтухи за счет блокады желчных путей осколками камня, желчная колика, возможность развития панкреатита, холецистита, гипераминотрансфераземия. Это осложнение может развиваться в течение месяца после выполнения процедуры. Основной недостаток этого метода – высокая вероятность рецидива, то есть повторного появления желчных камней. Через 5 лет частота рецидивов составляет 50% (Ветшев П.С., 2005).

Имеются исследования по влиянию ЭУВЛ на различные типы желчных конкрементов. Установлено, что наиболее полному разрушению подвергаются одиночные холестериновые камни размерами 10-20мм, имеющие «рыхлую» структуру и рассыпающиеся даже при незначительном механическом воздействии. Разрушаясь в жидкой среде, такие конкременты переходят по существу в состояние эмульсии, а размер фрагментов в сухом осадке не превышает 2мм. С другой стороны, камни пигментного состава, а также кальцинированные конкременты почти не поддаются разрушению. Происходит краевая фрагментация конкрементов, фактически без нарушения его целостности. Промежуточ-

ное положение по способности к дезинтеграции занимают холесте-риновые камни более высокой плотности, а также смешанные по составу конкремен-ты. Их разрушение происходит на более крупные фрагменты – свыше 2мм. Опти-мальные по размеру осколки (2-3мм) удается получить только при повторных сеан-сах литотрипсии. Также в литературе имеются данные о худшей разрушаемости крупных конкрементов (Adamek H.E. et. al., 1990).

Однако существует ряд моментов, которые значительно ограничивают применение этого метода при лечении желчнокаменной болезни. Серьезным ограничивающим моментом является необходимость избегать образований, экранирующих ударные волны или существенно искажающих их направление. Таким образованием являются печеночный изгиб толстой кишки и двенадцатиперстная кишка. К сожалению, они располагаются в правом подреберье, что затрудняет выбор позиции для литотрипсии. Камни чаще всего располагаются в дистальном отделе общего желчного протока и практически со всех сторон окружены легко ранимой тканью поджелудочной железы. Поэтому при проведении литотрипсии приходится прибегать к целому ряду технических ухищрений. Прежде всего, необходимо точно фокусировать ударную волну на камне. Большой дышит и в такт с дыханием камень перемещается. Синхронизация фокусировки на движущемся объекте – достаточно сложная техническая задача. Особенно, если учесть, что ударные импульсы приходится

синхронизировать и с сердечными сокращениями (Прудков М.И. с соавт., 2003).

При прохождении через ткани часть энергии ударной волны тратится на повреждение тканей. И чем больше энергии теряется – тем больше повреждение. С другой стороны, наоборот, необходимо, чтобы энергия ударной волны вся ушла на разрушение камня. Волновые излучения с разными волновыми характеристиками (частота, форма кривой изменения давления и т.п.) имеют разные характеристики прохождения в средах. Поэтому для эффективного дробления необходимо поддерживать строго определенные характеристики ударных волн. Чем больше градиент плотности камня с окружающими тканями, тем легче достигается эффективное дробление и соблюдается условие безопасности для окружающих тканей.

К сожалению, плотность желчных камней, особенно протоковых, относительно невелика и мало отличается от плотности печени, поджелудочной железы и стенок протоков. Поэтому дробление желчных камней, в отличие от камней почечных, требует более мощной ударной волны, большего числа сеансов дробления и при этом значительно менее эффективно (Прудков М.И. с соавт., 2003).

Миграция образующихся обломков через большой сосочек двенадцатиперстной кишки – тоже далеко не простой процесс. Дело в том, что свободный просвет в сосочке отсутствует. Он заполнен складками и ворсинками слизистой

оболочки. В результате, миграция множества осколков даже через неизмененный сосочек проходит в течение многих дней и даже недель или месяцев. При этом, любой мигрирующий осколок, также как и целый камень может вызвать блокаду общего желчного протока или панкреатического протока со всеми вытекающими последствиями (механическая желтуха, острый панкреатит, обтурационный холангит). Существует патогенетическое направление, согласно которому миграция желчного микролитиаза через большой сосочек двенадцатиперстной кишки является одним из главных этиологических факторов острого панкреатита (Abeysuria V. et. al., 2010; Ardengh J.C. et. al., 2010; Ashkar M., Gardner T.V., 2014). Вместе с тем, следует отметить, что такая точка зрения не является общепринятой, так как распространённость желчного микролитиаза гораздо больше, чем заболеваемость острым панкреатитом, что предполагает существование некоторых промежуточных патогенетических факторов, связывающих желчных микролитиаз с острым панкреатитом.

При наличии рубцового стеноза миграция осколков становится особенно проблематичной и рискованной. Также необходимыми условиями для использования этого метода являются наличие функционирующего желчного пузыря и проходимого пузырного протока. Общий размер конкрементов не должен превышать 30мм. В связи, с чем возможности применения данного метода крайне ограничены (Бори-

сов А.Е., 2003). В литературе описаны случаи разрушения внутренних билиарных свищей и развития желчного перитонита после применения ЭУВЛ (Брискин Б.С., 1997).

Таким образом, достоинства ЭУВЛ: незначительная травматичность самой процедуры. Недостатки, низкая эффективность дробления, осложнения спонтанной миграции осколков, высокая стоимость оборудования (сотни тысяч долларов) и лечения. Другим недостатком данного метода является необходимость в повторных сеансах литотрипсии в связи с отсутствием полной фрагментации и выведения камней (Прудков М.И., 2003).

Используются также контактные методы лечения, позволяющие сократить время операции, продолжительность послеоперационного периода и снизить периоперационный риск по сравнению с дистанционной литотрипсией и открытой литотомией. Контактное дробление камней – это разрушение камней с помощью различных инструментов и методов, при которых происходит непосредственный контакт инструмента и камня в организме пациента (Борисов А.Е., 2003). Созданные к настоящему времени типы литотрипторов для контактной литотрипсии (КЛТ), в зависимости от способа воздействия на камень подразделяют на механические, электрогидравлические, пневматические, ультразвуковые и лазерные. Наиболее эффективными методами КЛТ считают лазерный и электрогидравлический. Кроме того, электрогидравлический и лазерный литотриптеры снабжены

гибкими тонкими зондами диаметром 0,66 – 0,825мм, которые можно вводить через рабочие каналы современных гибких эндоскопов.

Наиболее распространенной в настоящее время является механическая литотрипсия (Кудреватых И.П., Щетинин В.Н., 2001; Ревякин В.И. с соавт., 2010; Алиджанов Ф.Б. с соавт., 2006). При её выполнении камень захватывается корзиной Dormia, затем по оболочке корзины до камня проводится спиральный металлический рукав. Корзина с камнем втягивается в металлический рукав, при этом происходит фрагментация камня о дистальный край металлической оболочки. По данным Ю.И. Галлингера и М.В Хрустальной (2001), эндоскопическая механическая литотрипсия показана в следующих случаях: наличие конкремента, размеры которого превышают диаметр устья общего желчного протока после ЭПСТ; холедохолитиаз при стенозе терминального отдела ductus choledohus; парапапиллярный дивертикул, ограничивающий протяженность рассечения большого сосочка двенадцатиперстной кишки; расположение камня выше рубцовой стриктуры общего желчного протока или опухолевого стеноза у пациентов, не подлежащих хирургическому лечению. Металлическая оболочка литотриптора может быть проведена через рабочий канал терапевтического дуоденоскопа. Для захвата камня корзиной литотриптора металлическая оболочка втягивается в инструментальный канал эндоскопа. После захвата камня металлическая оболоч-

ка низводится до контакта с камнем и далее выполняется литотрипсия (Борисов А.Е., 2003). При эндоскопическом лечении эффективность механической литотрипсии достигает 86% (Романов Г.А., 2000). Кроме того, механическая литотрипсия выполняется при лапароскопической холедохотомии при несоответствии размеров конкремента и холедохотомического отверстия, а также при экстракции камня через пузырный проток (Гаврилов В.В., 2000). При удалении крупных конкрементов через наружный желчный свищ, сформированный искусственно для декомпрессии желчевыводящих путей, также используется механическая литотрипсия (Ермолов А.С. с соавт., 2002; Охотников О.И. с соавт., 2008). Основными причинами неудач механического разрушения камней являются анатомические особенности, а также патологические изменения желчных путей и большого дуоденального соска, ограниченность механических литотрипторов (Дадаев Р.С. с соавт., 1997). Техническое несовершенство литотрипторов и их поломки во время эндоскопического вмешательства обуславливают до 10,8% неудач санации гепатикохоледоха (Schneider M.E. et. al., 1988).

В тоже время, очевидно, что на успех разрешения холедохолитиаза при рентгенэндоскопических вмешательствах оказывает влияние частота осложнений, сопровождающих механическую литотрипсию, которая, по данным ряда авторов, достигает 10% (Винник Ю.С. с соавт., 2012).

В электрогидравлических литотрипторах используются

высокоэнергетические разряды тока на верхушке электрода. Они образуют растущие кавитационные пузырьки, которые затем схлопываются и создают акустическое давление или ударную волну (Акопян Б.В., 2005). Высокое давление и тепло образуются на расстоянии 5мм от кончика электрода. В электродах меньшего диаметра используется низкий вольтаж, что снижает эффективность, и соответственно, лечение твердых камней может быть затруднено. Обычно скорость разрушения конкрементов находится в прямой зависимости от частоты электрогидравлических ударов. Разрушению поддаются камни различного состава и структуры, которые обуславливают характер и скорость распада. Общим является то, что при электрогидравлическом ударе на поверхности камня сначала образуется точечный дефект – первичный скол, который по мере воздействия расширяется и углубляется до образования воронки. Углубление ее приводит к расколу камня на несколько фрагментов различной величины (Bonnel D.H. et. al., 1991). Существуют модернизированные методики, направленные на фиксацию конкремента с последующей электрогидравлической литотрипсией (Юрченко В.В. с соавт., 2005). Результаты использования электрогидравлического метода сходны с таковыми при баллистическом воздействии, за исключением того, что миграция конкрементов происходит чаще. Использовать корзины и каменные ловушки в сочетании с электрогидравликой невозможно в связи с разрушающим воздействием этой энергии

на нитинол и другие металлы. До сих пор не существует единого мнения относительно эффективности и безопасности этой процедуры. В настоящее время электрогидравлическая литотрипсия при лечении холедохолитиаза наиболее часто используется через дренаж общего желчного протока под рентгенотелевизионным контролем. По данным литературы проведение электрогидравлической литотрипсии только под рентгенологическим контролем значительно снижает возможность метода и повышает вероятность осложнений (Ker G.G. et. al., 1990). С усовершенствованием эндоскопической фиброволоконной техники метод электрогидравлической литотрипсии под контролем фиброхоледохоскопа или «до-черных» эндоскопов стал внедряться в практику. Этот способ разрушения камней значительно облегчает их фрагментацию, так как электрогидравлический зонд непосредственно подводится к выбранному участку на камне, в область первичного скола. Регулируемое положение зонда с помощью фиброхоледохоскопа не только усиливает разрушающий эффект разряда, но и предотвращает смещение камня и защищает слизистую от воздействия ударных волн. Противопоказания к электрогидравлической литотрипсии: гнойный холангит, стриктуры желчевыводящих путей, когда невозможно провести электрогидравлический зонд за место сужения (Yoshimoto H. et. al., 1989).

Электрогидравлическую литотрипсию чаще выполняют аппаратами иностранного производства. Сведений о при-

менении к данному виду разрушения камней отечественных аппаратов крайне мало, к тому же недостаточно изучены изменения желчных путей при использовании электрогидравлической литотрипсии.

Известен способ электроимпульсной литотрипсии при котором воздействуют на конкременты электроимпульсным разрядом с частотой следования импульсов 1-5Гц и длительностью фронта импульса не более 100нс, что позволяет уменьшить травматичность воздействия на окружающие ткани. При воздействии электрического импульса наносекундной длительности и с определенными характеристиками, на твердое тело, погруженное в жидкость, электрический пробой развивается не по поверхности материала, а в его объеме (способ электроимпульсного разрушения материала). При этом энергия расходуется на разрушение материала, а не на образование ударной волны в жидкости. Благодаря небольшой энергии разряда (максимально 0,3Дж) и его малой длительности и выделению энергии внутри камня, эффективное разрушение происходит с минимальным риском повреждения живой ткани. Однако, на гистологическом материале, взятом в первые сутки после воздействия электрического импульса на слизистую оболочку мочеочника, наблюдается некроз слизистой, по периферии выраженный отек стромы, умеренная инфильтрация лимфоцитами, нейтрофилами и макрофагами вокруг некроза, микрососуды запустевшие. На 14 день после воздействия разряда электро-

импульсного литотриптора наблюдается гидропическая дистрофия переходного эпителия, адвентициальная оболочка резко утолщена за счет разрастания рыхлой неоформленной соединительной ткани. Восстановление слизистой происходит только через полгода после воздействия разряда (Петлин А.В. с соавт., 2005). При экспериментах на собаках электроимпульсное воздействие мощностью в импульсе 0,1-0,7Дж вызывало фрагментарный некроз эпителия и асептическое воспаление, не выходящее за пределы мышечного слоя. Повышение мощности воздействия до 0,8Дж было причиной локального повреждения всех слоев стенки, включая адвентицию и при 0,9-1Дж приводило к перфорации мочеточника (Гудков А.В. с соавт., 2012). Таким образом, электрогидравлическая литотрипсия чаще других вызывает развитие осложнений, поскольку для эффективного дробления камней требуется высокая энергия ударной волны и большое количество импульсов. В ряде случаев это заканчивается перфорацией органа.

Пневматическую литотрипсию считают «золотым стандартом» безопасности среди других методов КЛТ. Для механического разрушения камней используются или воздушные компрессоры (LithoClast) или миниатюрные устройства с электромагнитными ударноволновыми эмиттерами (EMSE) для создания движущей силы (EKL, Olimpus). Процедура дробления камней основана на научном принципе «действия и реакции» впервые выведенной физиком И. Ньюто-

ном. Принцип действия основан на получении ударной пульсации, другими словами, ударная волна передается камню, через специальный жесткий или полугибкий зонд. Рукоятка инструмента использует сжатый воздух для получения баллистической энергии. Точно управляемый заряд энергии разгоняется в пределах рукоятки при помощи контролируемых импульсов сжатого воздуха. Когда заряд попадает в зонд, зафиксированный в рукоятке, ударная волна передается камню. Различные акустические свойства металлического зонда и камня приводят к разрушению последнего. Сила разрушения пропорциональна длительности энергетического импульса и амплитуде движения (Лопаткин А.Н., 1994). Последующий эффект «отбойного молотка» может приводить к нежелательному движущему воздействию, которое может проявляться в продвижении камня вверх по мочеточнику и в почку, что делает камень не достижимым для эндоскопа, или камень может не достаточно фрагментироваться. Попытаться нейтрализовать этот эффект можно с помощью применения вместе с зондом отсасывающих устройств. Использование различных по модификации корзин в значительной степени нивелирует это осложнение и повышает эффективность КЛТ.

Преимуществами пневматических литотрипторов являются атравматичность, низкая стоимость сервисного обслуживания, невысокая себестоимость, и, в результате длительных сроков функционирования металлических зондов,

практически отсутствие необходимости в расходных материалах (Аляев Ю.Г. с соавт., 2009). Недостатки включают в себя ограничение возможности использования данного оборудования с гибкими эндоскопами, так как для проведения ригидного зонда необходим прямой рабочий канал. Вторым существенным недостатком пневматической литотрипсии является относительно высокая частота ретроградной миграции камней, которая достигает 2-17% при лечении уретеролитиаза (Aridogan I.A. et al., 2005; Leveillee R.J., Lobik L., 2003). Пневматический литотриптор Swiss Lithoclast (EMS, Швейцария) был разработан в 90-х годах. В нём в качестве источника энергии используется сжатый воздух, реактивный поток которого воздействует на металлический отбойник, находящийся в контакте с камнем. Литотриптор успешно применяется для контактного разрушения камней в почке, мочеточнике и мочевом пузыре через ригидный эндоскоп. J.D. Denstedt et al. (1992) первыми сообщили о клиническом опыте использования Swiss Lithoclast у 31 пациента с частотой фрагментации камней до 94%. Интраоперационных и отдаленных осложнений, напрямую связанных с использованием литотриптора, не наблюдалось, и авторы пришли к выводу, что устройство безопасно, эффективно, экономично и может быть использовано для литотрипсии камней мочевых путей. Однако другие авторы, проводившие оценку эффективности Swiss Lithoclast, обратили внимание на ряд отрицательных моментов, связанных с пневматической литотрип-

сией. В частности I.A. Aridogan et al., анализируя 979 пневматических уретеролитотрипсий, отметили довольно высокую частоту ретроградной миграции камня в почку – 7,2 % и связали это непосредственно с пневматическим воздействием.

Однако из-за жестких зондов большого диаметра пневматическая литотрипсия не может использоваться при дроблении конкрементов желчевыводящих путей в силу их анатомического расположения.

Самым передовым методом литотрипсии в настоящее время считается лазерная литотрипсия. Принципиальная особенность данного метода заключается в том, что им одновременно используется методика эндоскопии и современное лечение лазером (Максименков А.В. с соавт., 2007). В процессе данной процедуры проводится специальный эндоскоп по направлению непосредственно к конкременту. После этого происходит включение лазера, что особым способом не дробит камни, а расплавляет их. В настоящее время большинство специалистов в данной области отмечают то, что лазерная литотрипсия представляет собой более совершенную технологию, чем методика ударно-волнового воздействия (Захаров И.А. с соавт., 2007; Саакян О.В., 2011).

Импульсный лазер на красителе – лазеры, использующие в качестве лазерного материала органические красители, обычно в форме жидкого раствора, при этом энергия лазера с длиной волны 520нм передается через кварцевое волокно и

поглощается камнем. Это техника недостаточно эффективна по отношению к цистиновым камням (при цистинурии) и камням из моногидрата оксалата кальция, так как они плохо поглощают свет с такой длиной волны (Литвин Г.Д, Кирпичев А.Г., 1990). В месте воздействия образуются плазменные пузырьки, которые, увеличиваясь и схлопываясь, образуют волну акустического давления, ударную волну. Краситель сделан из разлагающегося материала и может нуждаться в замене каждые несколько недель. Краситель необходим для создания определенной длины волны лазерного излучения (Родионов В.В. с соавт., 1991).

Гольмиевый лазер на иттриево-алюминиевом гранате (Ho:YAG) приводит к vaporизации при прямом контакте волокна с камнем. Этот полупроводниковый лазер передает энергию длиной 2100нм через кварцевое волокно низкой плотности диаметром 200-1000мкм. В результате образуется ударная волна за счет увеличения и затухания плазменных пузырьков, так как жидкость, находящаяся в фокусе системы, испаряется во время лазерного импульса. Дальнейшая передача энергии происходит через эти полости с паром, что называется эффектом Мозеса (Левченко Н.В., 2006). Эта энергия поглощается водными компонентами камня, что приводит к температурной дезинтеграции. Очень высокая температура поверхности камня может приводить к термическим повреждениям органа. Однако это свойство можно использовать для удаления переходно-клеточных опухо-

лей или доброкачественной гиперплазии предстательной железы, что делает Ho:YAG лазер пригодным для многоцелевого использования в урологии.

Существуют также работы по преобразованию энергии лазерного импульса в механический импульс, передающийся на металлический стержень, который находясь в соприкосновении с камнем и ударяя по нему, механически его разрушает. При этом, достигается увеличение разрушающего камня давлением, развиваемого на поверхности камня стержнем-инструментом (Дьяконов Г.И. с соавт., 1995).

Сегодня обозначенное направление лечения активно изучается многими клиниками мира. Последние исследования свидетельствуют о том, что лазерная литотрипсия остается более действенной при тяжелых эпизодах почечнокаменной болезни (Максименков А.В. с соавт., 2007). В некоторых случаях для существенного облегчения самочувствия пациента бывает достаточно всего лишь одной процедуры. При этом лазерная литотрипсия остается более совершенным методом, нежели все существующие аналоги. Так, при ее проведении практически не остается небольших частичек конкрементов, что чаще всего задерживаются в органах и начинают опять расти. Еще одним значимым преимуществом, которым обладает лазерная литотрипсия является практически полное отсутствие нежелательных явлений, что присутствует при любом оперативном вмешательстве. Данный метод не вызывает наружных и подкожных кровотечений, а

также передвижений конкремента. Помимо всего перечисленного стоит также отметить, что лазерная литотрипсия может также использоваться при крайне маленьких конкрементах, на которые не удастся оказать должного воздействия посредством иных способов лечения.

Достаточно эффективно используется лазерная литотрипсия и при лечении желчнокаменной болезни (Гейниц А.В. с соавт., 2010; Миминошвили О.И. с соавт., 2014; Хрячков В.В. с соавт., 2008).

В литературе имеются данные о воздействии излучения YAG:Но лазера на стенку желчного пузыря. При воздействии использовали лазерное излучение в импульсном режиме с частотой 5Гц и 10Гц и энергией до 1Дж. При этом торец лазерного световода находился на расстоянии 1-3мм от поверхности слизистой жёлчного пузыря. После воздействия излучением гольмиевого лазера с энергией до 0,5Дж и частотой 5Гц каких-либо серьёзных повреждений в стенке жёлчного пузыря не выявлено. Слизистая оболочка сохраняет эпителиальную выстилку. При частоте 5Гц и увеличении энергии от 0,5Дж до 1,0Дж отмечается выраженный отёк стромы слизистой оболочки с участками десквамации эпителия. Небольшая часть желёз сохраняет структуру, остальные железы изменяют конфигурацию. При использовании энергии импульсов 0,5-1,0Дж и увеличении их частоты до 10Гц определяется отсутствие эпителиальной выстилки и желёз. Отмечается отёк и некробиотические изменения

собственной пластинки. Мышечный и наружные слои сохраняют свою структуру. Дальнейшее увеличение энергии и частоты импульсов приводит к некрозу мышечного и наружного слоёв, что может привести к рубцовой деформации стенки общего желчного протока. При воздействии лазерным лучом на «твёрдые» камни получены лучшие результаты при непосредственном контакте торца световода с поверхностью конкремента. В этих случаях быстро и эффективно наступала фрагментация. При этом эффективная энергия колебалась в пределах – 0,5-1,0 Дж, с частотой импульса – 5-10 Гц (Гейниц А.В. с соавт., 2010; Миминошвили О.И. с соавт., 2014).

Имеются данные о использовании YAG:Ho (Глушков Н.И. с соавт., 2010; Ермолов А.С. с соавт., 2004) и YAP: Nd (Праздников Э.Н. с соавт., 2012) лазера для проведения литотрипсии в просвете общего желчного протока при лапароскопических операциях. Дробление производят после предварительной холедохоскопии, фиксируя конкремент корзинкой и вводя световод через рабочий канал холедохоскопа (Миминошвили О.И. с соавт., 2013; Левченко Н.В., Хрячков В.В., 2008).

Оптимальные значения энергии импульса для выполнения литотрипсии конкрементов внепеченочных желчных протоков излучением с длиной волны 1320 нм находятся в пределах 0,9-1,5 Дж и 0,5-0,8 Дж – для лазерного излучения 1440 нм. Более высокие значения энергии импульса опасны для применения в связи с невозможностью четко контроли-

ровать процесс разрушения конкремента, и риском повреждения прилежащих тканей (Александров С.В., 2013). При этом имеется опасность нежелательных воздействий лазерного луча на стенку желчевыводящих путей. Альтернативной методикой является использование лазерной установки с системой автоматического распознавания камня, которая может применяться под рентгеноскопическим контролем без холангиоскопического наведения. Дистальный конец зонда оснащен сенсорами, которые воспринимают отраженный свет. Поскольку поверхности камня и слизистой имеют разную отражающую способность, работа лазера автоматически прерывается при поступлении информации о том, что зонд направлен на ткань, а не на камень. Контактная литотрипсия под действием световой энергии занимает большое количество времени и не является полностью безопасной для врача и пациента. В настоящее время внутрипротоковая лазерная литотрипсия выполняется лишь в нескольких крупных специализированных центрах, причиной чего является высокая стоимость оборудования. Вторым ограничением является необходимость участия в процедуре двух эндоскопистов, имеющих опыт работы с системой «материнского и дочернего» эндоскопов (Борисов А.Е., 2003).

Относительно распространенными являются ультразвуковые способы дробления камней мочевыделительной системы, которые широко применяются благодаря безопасности и эффективности. При этом используется такое свойство

ультразвуковых волн, как при значительной интенсивности оказывать разрушающее действие на озвучиваемые объекты и при небольших интенсивностях проникать в глубину живых тканей, не повреждая их (Болотина О.И., 2009). Согласно этому способу, ультразвуковой зонд излучает ультразвуковую энергию в виде волн высокой частоты, которые оказывают разрушающее действие при непосредственном воздействии на камень. В цельном металлическом зонде образуются продольные вибрации, за счет прохождения высокоэнергетичного тока через пьезокерамическое вещество (Добровольский А.А. с соавт., 2003). В результате этого активированные кристаллы образуют ультразвуковую волну (20-27кГц), которая воздействует на стальной зонд, образуя высокочастотные синусоидальные вибрации. За счет этих вибраций зонд воздействует на камень как «отбойный молоток», разрушая его в точке воздействия. Выделяют следующие механизмы разрушения: тыльный откол вследствие больших отрицательных напряжений на задней поверхности камня (эффект Хопкинса), появляющихся при отражении импульса, формирование разрушающих сдвиговых сил при взаимодействии импульса с границами и неоднородностями, усталостные повреждения в результате многократных процессов нагружения и разгрузки, кавитационная эрозия (Руденко О.В., 2007; Федоткин И.М., Гулый И.С., 1997). Отрицательные давления в акустическом импульсе приводят к рождению и росту газовых пузырьков из имеющихся в жид-

кости и на поверхности камня зародышей. Под действием положительного давления происходит схлопывание этих пузырьков. Коллапс одиночного пузырька вблизи твердой границы приводит к потере сферической симметрии. Образуется кумулятивная струйка, которая с высокой скоростью ударяется о поверхность, что и вызывает сильное гидрокINETическое возмущение жидкости, ее перемешивание, интенсивное излучение акустических (ударных) волн и в конечном итоге – разрушение поверхности. К такой же эрозии приводит схлопывание облака пузырьков (кавитационного кластера). Помимо этого, в процессе озвучивания в жидкостях формируются радиально пульсирующие микропузыри, наряду с чем, за счет сильного поглощения ультразвуковой энергии в прилегающей к источнику колебаний зоне образуется направленное движение жидкости, насыщенной массой пульсирующих кавитационных пузырьков. Скорость поступательного движения таких пузырьков может достигать 2м/с. Такой движущийся и одновременно пульсирующий пузырек приводит к повышению давления (до 3атм) и к формированию микропотоков на границе раздела фаз, что ускоряет процесс разрушения камня (Шиляев А.С. с соавт., 2009). Часто механизмы действуют совместно. Например, в результате отколов крупные камни сначала разбиваются на куски, последующая фрагментация которых происходит вследствие кавитационной эрозии (Бэйли М.Р. с соавт., 2003; Руденко О.В., 2007). Ультразвуковая литотрип-

сия в качестве монометода наиболее предпочтительна при камнях невысокой и средней плотности (до 1200 НУ) размером до 3см, что объясняется возможностью активной аспирации и весьма быстрого удаления всех фрагментов. Это, в свою очередь, позволяет уменьшить вероятность резидуальных камней. Так же как и методы диагностики, методы ультразвуковой терапии должны иметь высокую пространственную точность при формировании акустических полей, для поддержания высокой избирательности воздействия. Это накладывает высокие требования как на ультразвуковые датчики и зонды, так и на диагностические и терапевтические системы в целом. В качестве положительных моментов следует отметить максимальную степень фрагментации при почти полном отсутствии миграции конкрементов. Продолжительность контактной ультразвуковой литотрипсии при лечении мочекаменной болезни составляет от 15 до 55мин.

Имеются единичные экспериментальные работы по использованию УЗ для лечения холецистолитиаза. При этом облучение проводилось в среде растворителя (МТБЭ или 30% раствор клофибрат) при помощи прямого волновода аппарата УРСК-7Н (Меджидов Р.Т. с соавт., 1994; Шарак А.В., Устинов Г.Г., 1996).

Прямая жесткая конструкция волновода всех используемых в настоящее время ультразвуковых литотрипторов, делает невозможным его использование для литотрипсии желчных камней в просвете общего желчного протока, учи-

тывая его анатомическое расположение (Размахнин Е.В. с соавт., 2014). Общий желчный проток длиной 5-7см, проходит в составе печеночнодвенадцатиперстной связки от ворот печени к нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки, в сагиттальной плоскости прикрыт сверху нависающим краем правой доли печени (Сергиенко В.И., Петросян Э.А., 2013). В связи с этим ввести прямой инструмент при выполнении лапароскопической операции через супрадуоденальную холедохотомию или через пузырный проток в просвет общего желчного протока по его оси невозможно.

Таким образом, резюмируя данные литературных источников методы литотрипсии в лечении желчнокаменной болезни не получили широкого распространения, в связи с наличием специфических осложнений, дороговизны отдельных методик и анатомическими особенностями желчевыводящих путей.

Разработка ультразвукового литотриптора

Для экспериментов по контактной литотрипсии на начальном этапе использовался физиотерапевтический аппарат для ультразвуковой терапии УЗТ-1.01Ф (производства завода «ЭМА», Россия).

Озвучивание конкремента производилось в среде реагента в непрерывном режиме с частотой 0,88МГц и интенсивностью 1,0Вт/см² при помощи пьезоэлектрического излучателя ИУТ 0,88-1.03 Ф площадью 1см². Воздействие производилось при температуре равной температуре тела человека.

Всего было использовано 33 конкремента, из них 11 низкоминерализованных, 11 высоко и 11 среднеминерализованных.

При анализе полученных данных выяснилось, что при сочетании воздействия октановой кислоты и ультразвук частотой 0,88МГц и интенсивностью 1,0Вт/см² разрушение конкрементов происходит намного быстрее, чем при воздействии только октановой кислоты. Так время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1мг массы камня с использованием ультразвукового облучения составило 3,16 (2,61; 4,29) против 5,55 (4,00; 6,74) октановой кислоты ($p < 0,001$), т.е. процесс литолиза происходит быстрее почти в два раза.

Один ультразвук частотой 0,88МГц и интенсивностью 1,0 Вт/см² в среде желчи и в среде физиологического раствора не вызывал изменений массы и размеров камней даже при продолжительном времени воздействия.

При распределении конкрементов по степени их минерализации также выявлены различия по группам (табл. 11). Так, в группе с низкой минерализацией камни разрушились быстрее на 34,3% ($p < 0,001$), в группе средней – на 44,8% ($p < 0,001$) и в группе с высокой – на 35,6% ($p < 0,001$), чем при использовании только октановой кислоты.

При проведении корреляционного анализа обнаружена следующая зависимость: при возрастании содержания кальция в камне, время его разрушения также растет ($r_s = 0,69$,

$p < 0,05$). Кроме того выявлена слабая прямая корреляционная зависимость времени распада камня от содержания в нем бария ($r_s = 0,24$, $p < 0,05$), висмута ($r_s = 0,32$, $p < 0,05$), хрома ($r_s = 0,24$, $p < 0,05$), ванадия ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$), лития ($r_s = 0,28$, $p < 0,05$), алюминия ($r_s = 0,31$, $p < 0,05$), магния ($r_s = 0,48$, $p < 0,05$), калия ($r_s = 0,22$, $p < 0,05$) и обратная зависимость от содержания никеля ($r_s = -0,35$, $p < 0,05$).

Учитывая ускорение литолиза конкрементов при дополнительном воздействии ультразвуком, а также отсутствие фрагментации желчных камней при облучении ультразвуком частотой $0,88$ МГц и интенсивностью $1,0$ Вт/см² в жидкой среде, решено было создать ультразвуковой аппарат соответствующей частоты и мощности, разрушающий конкременты и имеющий волновод, способный проникнуть в просвет общего желчного протока во время выполнения лапароскопических операций, в силу его анатомического расположения.

Для выполнения следующей серии экспериментов был создан волновод оригинальной конструкции совместно с сотрудниками Забайкальского института железнодорожного транспорта и предприятия «Ультразвуковая техника-ИН-ЛАБ» г. Санкт-Петербург.

Основная проблема заключается в особенностях распространения ультразвуковых волн, что делает невозможным изготовление гибкого волновода и проблематичным создание длинного изогнутого волновода небольшого диаметра ввиду потерь мощности ультразвука на изгибах и несоответ-

ствия поперечных и продольных колебаний при создании инструментов с изогнутой осью.

Основа предлагаемого литотриптора заключается в создании специального изогнутого волновода, который во время лапароскопической операции, после выполнения холедохотомии, учитывая анатомическое расположение желчевыводящих путей, можно ввести в просвет общего желчного протока и выполнить контактную литотрипсию. Был создан волновод (рис. 1) длиной 400мм, состоящий из нерабочей проксимальной части длиной 335мм, диаметром 6мм, изогнутой плавно по окружности, промежуточной части в виде усеченного конуса и дистальной рабочей части длиной 60мм, диаметром 4мм. При этом угол между дистальным концом рабочей части и направлением оси в основании проксимальной части составил 40° . Дистальный конец волновода выполнен в виде вогнутой сферической поверхности глубиной 1мм, радиусом 2мм, что позволяет концентрировать пучок волн в продольном направлении, избегая их рассеивания и минимизировать воздействие на окружающие ткани. Конусовидное сужение в данном случае выполняет роль концентратора ультразвуковых колебаний и позволяет снизить диаметр дистальной части волновода, предназначенной для введения в просвет общего желчного протока (Одинцов М.В., 2011).

Волновод изготовлен из нержавеющей стали марки 12X18H10T, что позволяет производить его стерилизацию.

При помощи резьбового соединения волновод соединяется с ультразвуковым преобразователем на который поступает сигнал от генератора ультразвуковых колебаний.

Ультразвуковой генератор ИЛ10 – 840, производства «Ультразвуковая техника-ИНЛАБ» г. Санкт-Петербург, предназначен для преобразования тока промышленной частоты (50Гц) в ток с частотой в диапазоне $17 \div 30$ кГц и служит источником питания ультразвукового преобразователя магнитострикционного типа.

Имеет достаточно удобный интерфейс, возможность регулировки частоты и мощности, таймер, возможность записи выбранных параметров.

Включение генератора осуществляется нажатием кнопки 1 (фото 1). Выбор пунктов настройки производится вращением ручки 2 и нажатием кнопки 3 или кнопки 2, после чего вращением ручки 2 выбирают нужный параметр частоты или мощности, закрепляя его нажатием кнопки 2 или 3. Нажатием кнопки 4 можно обнулить установленные настройки. На дисплее генератора указывается мощность в ваттах на выходе генератора и процентах от максимальной (5), частота в герцах (6), имеется кнопка «пуск» (7), активируемая нажатием кнопки 2 или 3. Также имеется таймер, показывающий время воздействия в секундах (8) и возможность записи выбранных параметров (9), активируемая при нажатии на кнопку 2 или 3.

На задней стороне генератора (фото 2) имеются гнезда

для подключения сетевого кабеля (1) и кабеля ультразвукового преобразователя (2).

Ультразвуковой преобразователь (фото 3) имеет ручку (2) и гнездо (1) для подсоединения волновода.

Непосредственно на самом волноводе (фото 4) имеется нерабочая проксимальная часть – 1, рабочая дистальная часть – 2, промежуточная часть, в виде конуса – 3, резьба для соединения с ультразвуковым преобразователем – 5, торец волновода выполнен в виде вогнутой сферической поверхности – 4. Волновод в сборе с ультразвуковым преобразователем показан на фото 5.

4.3. Оптимизация условий ультразвуковой контактной литотрипсии

После взвешивания камня (m , мг), определения его структуры, степени минерализации атомно-эмиссионным методом, конкремент помещался в пробирку, заливался желчью, полученной при пункции желчного пузыря или соответствующим реактивом, и производилось озвучивание с помощью предлагаемого устройства. Расстояние от торца волновода до конкремента при этом выдерживалось до 0,5 см, что примерно соответствует фокусному расстоянию акустической линзы. Частоту и мощность озвучивания подбирали экспериментально. При этом фиксировали время фрагментации конкремента на более мелкие части. Эксперимент прерывали при разрушении камня до мелких фрагментов ($d \approx 0,5$ мм), то есть размеров, при которых частицы

могут самостоятельно выйти из просвета общего желчного протока в двенадцатиперстную кишку через фатеров сосок. Фиксировалось общее время эксперимента (t , сек).

Для более удобной оценки результатов выведен коэффициент (K) означающий время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5 \text{ мм}$) в пересчете на 1 мг массы камня. K высчитывался по следующей формуле $K = t/m$.

С целью определения наиболее оптимальных параметров ультразвука для дробления конкрементов был проведен ряд экспериментов *in vitro*. Меняя частоту ультразвука при одной и той же мощности, воздействовали на группы камней однородных по составу и массе.

При значительном отклонении от частоты $26500\text{-}26700 \text{ Гц}$ на 200 Гц и более дробления конкрементов не происходит.

С целью определения оптимальной выходной мощности генератора для выполнения литотрипсии, воздействовали на камни при фиксированной частоте $26500\text{-}26700 \text{ Гц}$, меняя выходную мощность генератора.

Экспериментально установлено, что наиболее оптимальные параметры для выполнения литотрипсии: выходная мощность генератора 35% , от 40 до 65 Вт .

При снижении мощности воздействия возрастало время трипсии камня. При повышении мощности система выходила из резонанса, происходил нагрев волновода и дробления конкремента не удавалось достигнуть. При снижении выход-

ной мощности до 30% от максимальной время дробления конкрементов возрастало на 27,1% ($p < 0,001$), при 25% на 83,7% ($p < 0,001$), при 20% на 96,1% ($p < 0,001$).

Во время выполнения литотрипсии время дробления конкрементов не менялось при расстоянии от торца волновода до камня от 0 до 0,5 см.

Время выполнения литотрипсии зависит от состава конкремента. Более минерализованные, пигментные конкременты фрагментируются быстрее, чем холестериновые, средне – и низкоминерализованные камни.

Так, время затраченное на трипсию низкоминерализованных камней оказалось больше, чем время в группе конкрементов средней минерализации на 38,8% ($p = 0,031$) и больше, чем в группе камней высокой минерализации на 158,4% ($p < 0,001$). При этом дробление камней средней минерализации происходит быстрее конкрементов высокой минерализации на 86,1% ($p < 0,001$).

При проведении экспериментов было замечено, что более крупные конкременты дробятся медленнее, но тем не менее, К в пересчете на массу камня оказывается намного ниже, чем у мелких камней. В связи с этим, камни были разделены на две группы: 1 группа – камни массой менее 300 мг (ориентировочно до 1 см в диаметре) ($n = 68$) и 2 группа – камни массой более 300 мг (более 1 см в диаметре) ($n = 39$).

Установлено, что К в группе камней массой более 300 мг ниже на 81,8% ($p < 0,001$), чем при дроблении мелких кам-

ней, хотя общее время затрачиваемое на трипсию этих конкрементов больше. По видимому, это связано с накоплением напряжения в массе камня в течение ультразвукового воздействия, что в конечном итоге ведет к снижению коэффициента. При этом, в группе крупных конкрементов, соотношение времени дробления по степени минерализации камней сохранилось прежнее: продолжительность ультразвукового воздействия обратно пропорционально зависело от степени минерализации конкремента (табл. 16).

Для изучения синергического влияния ультразвука предлагаемой частоты и литолитических препаратов был проведен ряд экспериментов по озвучиванию конкрементов в среде октановой кислоты и смеси «октановая кислота – глицерин» в соотношении 1:1.

При этом выявлено значительное сокращение времени разрушения камней при сочетании воздействия УЗ и октановой кислоты на 31,0% ($p=0,019$), при сочетании с литолитической смесью «октановая кислота-глицерин» также на 31,0% ($p=0,029$). При сравнении с группой конкрементов массой менее 300мг данные отличия еще более выражены: разрушение камней УЗ в среде октановой кислоты и смеси октановая кислота-глицерин происходит быстрее на 57,2% ($p<0,001$).

При анализе времени разрушения конкрементов ультразвуком в среде литолитических препаратов в зависимости от степени минерализации камней выяснилось, что наиболее быстро распадаются камни с содержанием Ca^{2+} от 20 до

60% от массы золы. Время их разрушения в среде октановой кислоты оказалось ниже, чем у камней низкой минерализации на 53,9% ($p < 0,001$) и ниже, чем в группе высокой минерализации на 38,2% ($p = 0,003$).

При этом разрушение камней высокой минерализации происходило быстрее, чем в группе камней низкой минерализации на 25,5% ($p = 0,002$).

С помощью корреляционного анализа выявлены многочисленные обратные связи времени разрушения камня с его составом: наиболее сильная зависимость от кальция ($r_s = -0,41$, $p < 0,05$), менее выражены зависимости от уровня хрома ($r_s = -0,24$, $p < 0,05$), фосфора ($r_s = -0,27$, $p < 0,05$), свинца ($r_s = -0,28$, $p < 0,05$), алюминия ($r_s = -0,30$, $p < 0,05$), железа ($r_s = -0,28$, $p < 0,05$), калия ($r_s = -0,28$, $p < 0,05$), натрия ($r_s = -0,35$, $p < 0,05$), титана ($r_s = -0,23$, $p < 0,05$).

В серии экспериментов с озвучиванием УЗ в среде «октановая кислота – глицерин» обнаружена та же зависимость: среднеминерализованные камни разрушаются быстрее на 49,6% ($p < 0,001$), чем низкоминерализованные и на 25,0% ($p < 0,001$), чем высокоминерализованные. Последние распадаются быстрее низкоминерализованных на 32,7% ($p = 0,002$). Картина корреляционных зависимостей коэффициента и минерального состава камня имела аналогичный характер, как при использовании только октаноата: кальций ($r_s = -0,47$, $p < 0,05$), хром ($r_s = -0,29$, $p < 0,05$), фосфор ($r_s = -0,34$, $p < 0,05$), свинца ($r_s = -0,34$, $p < 0,05$), алюминия

(rs=-0,28, p<0,05), железа (rs=-0,38, p<0,05), калия (rs=-0,38, p<0,05), натрия (rs=-0,50, p<0,05), титана (rs=-0,25, p<0,05).

Таким образом, в экспериментах *in vitro* были подобраны условия для эффективного дробления желчных конкрементов ультразвуком с выходной мощностью генератора 35% от максимальной, от 40 до 65Вт и частотой 26500-26700Гц. При этом наблюдается обратная зависимость по степени минерализации камней в отличие от литолиза: время разрушения камня обратно пропорционально степени его минерализации. При сочетании воздействия УЗ и предлагаемой литолитической смеси происходит синергический эффект, время разрушения конкремента значительно короче. Обращает на себя внимание, более быстрое разрушение в этих условиях камней средней минерализации, которые представлены в основном конкрементами смешанного строения и встречаются наиболее часто.

Экспериментальная оценка влияния ультразвука на состояние окружающих тканей при литотрипсии *in vivo*

В экспериментах *in vivo* использовано 20 половозрелых беспородных кроликов – самцов, весом 2,8 – 3,4кг. Под наркозом (золетил 1,5мг/кг внутримышечно в комбинации с 0,05мл/кг ксилазина внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25% – 40,0 новокаина выполнялась мини-лапаротомия в проекции дна желчного пузыря 3,0-4,0см. Вскрывался желчный пузырь, подсаживался конкремент, извлеченный из желчного пузыря пациентов, оперированных

по поводу желчнокаменной болезни. Средняя масса подсаженных конкрементов $42,05 \pm 11,45$ мг, от 21 до 61 мг, из них 7 -низкоминерализованных, 6 – среднеминерализованных и 7 – высокой минерализации. После чего через холецистотомическое отверстие вводился предлагаемый волновод и производилось озвучивание полости пузыря в режиме: выходная мощность 35%, от 40 до 65Вт, частота 26500-26700Гц в течение 4-5мин. На стенку желчного пузыря накладывался глухой шов. После чего для изучения патологических эффектов указанных параметров ультразвука озвучивали стенку тонкой кишки и диафрагмальную поверхность печени по 3-7мин путем непосредственного контакта торца волновода с поверхностью печени и кишки. Тощую кишку и печень озвучивали со стороны наружной оболочки, желчный пузырь – со стороны слизистой. Кроме того, для изучения опосредованного воздействия ультразвука на мягкие ткани озвучивали печень и стенку тонкой кишки в течение 4-6мин через слой жидкости 0,5см, предварительно заполняя брюшную полость физиологическим раствором. Зона озвучивания предварительно маркировалась путем прошивки тканей маркерным шовным материалом. Лапаротомная рана ушивалась. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов.

Выводили животных из эксперимента на 3, 5, 7, и 14-е

сутки после операции. Умерщвление производилось внутривенным введением токсической дозы тиопентала натрия.

Для гистологического исследования забирали ткань желчного пузыря, участки озвученной тонкой кишки, фрагменты печени из зоны озвучивания.

Из фрагментов вырезали кусочки на всю толщину стенки органа, затем материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали парафиновой инфильтрации по общепринятой методике. С полученных гистологических блоков изготавливали серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей.

Окрашивание препаратов пикрофуксином по Ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительно-тканых структур. С помощью ШИК-реакции выявляли мукополисахаридные компоненты. Количественную морфометрическую оценку геометрических размеров зоны некроза, некробиоза ткани проводили с помощью программной морфометрической линейки пакета программ «Optika Vision Pro» Version 2.7 (Optika Microscopes; Italia) и выражали в мкм.

Озвучивание просвета желчного пузыря производили в течение 4 мин. Этого времени достаточно для дробления достаточно крупного конкремента, учитывая эксперименты *in vitro*. Во всех случаях в полости желчного пузыря обнару-

жены остатки конкремента в виде мелких фрагментов размерами до 0,5мм. Интраоперационно, сразу после озвучивания макроскопически отмечалось некоторое изменение цвета тканей органов: желчный пузырь, печень, тонкая кишка (приобретали более светлые тона, появлялся серый оттенок), снижался блеск брюшины, слизистой желчного пузыря и капсулы печени. Размер измененной зоны четко соответствовал диаметру излучателя; причем степень выраженности указанных изменений отличались слабо, в зависимости от экспозиции.

При исследовании паренхимы печени озвученной через слой жидкости с расстояния 0,5см на 3-и сутки после операции гистоархитектоника органа сохранена, без значимых особенностей – основной массив гепатоцитов обычных форм и размеров, сохраняется балочное строение; капсула органа нормальной толщины, без патологических наложений (микрофото 17). При исследовании фрагментов тонкого отдела кишечника после воздействия ультразвуком на расстоянии 0,5см, на серозной оболочке наложение незначительного количества нитей фибрина и единичных сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов, т.е. отмечены явления очагового серозного перитонита (микрофото 18). В ряде случаев, аналогичные изменения были обнаружены на серозной оболочке сегментов кишечника не подвергавшихся УЗ-облучению. Субсерозное пространство, мышечные оболочки и слизистая пластинка кишки оставались интактны –

нарушения микроциркуляции и воспалительные изменения зафиксированы не были.

Степень выраженности и очаговый характер воспалительных изменений брюшины типичен для постоперационных состояний; и, в частности, объясняется 3-ми сутками от момента выполнения экспериментальной лапаротомии.

При контактном озвучивании динамика репаративных процессов по срокам показана в таблице 19. Так, на 3-5-е сутки после операции, в месте озвучивания выявлялась зона некроза в паренхиме печени по форме соответствовавшей полусфере, обращенной основанием к капсуле органа, в стенке желчного пузыря и кишки – в форме двояковыпуклой линзы, серого цвета, с достаточно четкими границами.

При микроскопическом исследовании обнаружена зона коагуляционного некроза с очень четкой границей со здоровыми тканями. Некротические массы бесструктурные, достаточно гомогенные, со слабой тропностью с гистологическим красителем. В паренхиме печени (микрофото 19) зона некроза локализовалась субкапсулярно, причем капсула над данной зоной была цела, без значимых особенностей, но с минимальными наложениями нежных нитей фибрина.

В стенке кишки «некротическая линза» локализовалась субсерозно, преимущественно в мышечной оболочке; на десерозированной адвентиции – фибриновые массы и единичные лейкоциты. В стенке желчного пузыря некротические массы обнаруживались в субслизистом пространстве; слизи-

стая над зоной воздействия с участками десквамации, с выраженными регенераторными изменениями сохранившегося эпителия. Характерной особенностью течения регенераторного процесса в исследованных тканях явилось ограниченность деструктивных изменений, с очень узкой, практически отсутствовавшей перифокальной зоной паранекроза, сокращением массива некротических масс не путем их отторжения, а путем резорбции и лизиса макрофагальными элементами и замещения на начавшую формироваться грануляционную ткань в условиях достаточно слабо выраженного воспаления.

На 7-е сутки, помимо значительно сокращения объема некротического детрита полностью исчезла зона некробиоза, в полых органах четко типировалась молодая грануляционная ткань, обнаруживался частично восстановленный эпителий слизистой желчного пузыря, очищение серозной оболочки кишечной трубки. Так же отмечалось увеличение количества фибробластов и фиброцитов. Репарационные процессы в подслизистой основе желчного пузыря и мышечно-субсерозной зоны кишечной трубки носили характер субституции – дифференцировались процессы образования соединительнотканного рубца. В паренхиме печени аналогичные процессы выявлены не были.

На 14-е сутки зона некроза не определялась в исследованных тканях. В слизистой оболочке желчного пузыря имело место полное восстановление структуры тканевых компо-

нентов; лишь в подслизистой зоне отмечалось очаговое разрастание соединительной ткани (наличие рубца), неравномерный лимфоцитарно-плазматитарный инфильтрат, а регенерировавший призматический эпителий характеризовался снижением высоты эпителиоцитов.

Таким образом, во всех случаях использования ультразвуковой контактной литотрипсии в желчном пузыре, отмечались типовые изменения в его стенке обусловленные собственно оперативным вмешательством. Контактное озвучивание тканей вело к формированию зон коагуляционного некроза размерами равными пятну контакта рабочего торца волновода, глубиной не превышающей $\frac{1}{2}$ его диаметра и очень узкой зоной паранекроза. Репаративные процессы характеризовались сокращением некротических масс, преимущественно, путем резорбции и лизиса макрофагальными элементами, т.е. без эффекта отторжения мертвых тканей, и умеренно выраженным продуктивным воспалением. Озвучивание тканей через слой жидкости не сопровождалось альтернативными изменениями.

Статистический анализ частот встречаемости и выраженности морфологических критериев повреждения тканей демонстрирует практически полное купирование воспалительных процессов к 7-м суткам эксперимента, а в более поздние сроки – восстановление структуры тканей и органов до уровня сопоставимых с показателями нормы.

Таким образом, при контактном озвучивании ультразву-

ком частотой 26500-26700Гц, выходной мощностью генератора 35% от максимальной (40-65Вт), с использованием предлагаемого волновода не происходит грубых, глубоких морфологических изменений облучаемых мягких тканей. Имеющиеся поверхностные изменения полностью нивелируются в течение 2-х недель после воздействия. При опосредованном воздействии УЗ на мягкие ткани через слой жидкости 0,5см через трое суток после операции не зафиксировано каких либо морфологических отклонений, что говорит об относительной безопасности предлагаемой методики.

Апробация контактной ультразвуковой литотрипсии при калькулезном холецистите

Заболеваемость болезнями органов пищеварения на 100 000 населения составляет в Забайкальском крае 10716,2, (впервые выявленная 1987,5). Болезни желчного пузыря и желчных путей зарегистрированы у 3107,7 пациентов на 100 000 (впервые выявленные у 322,1). За последние 5 лет в ГУЗ ККБ г. Читы выполнено 2773 холецистэктомии, холедохоли-тиаз выявлен у 281 пациента.

В 1-ом хирургическом отделении ГУЗ ГКБ№1 г. Читы за последние 5 лет (2009-2014гг.) было пролечено 2076 пациентов с желчнокаменной болезнью, что составило 18,5% от всей патологии. Среди них больные с острым холециститом – 1046 человек, из которых 582 пациента поступили позднее 24ч с момента начала заболевания. Операций за этот период по поводу желчнокаменной болезни выполнено – 1126, по

экстренным показаниям – 299. Средние сроки лечения больных с желчнокаменной болезнью – составили 12,6 к/дней. Учитывая вышеприведенные показатели, мы имеем достаточно большой поток подобных больных, практически каждый пятый пациент, находящийся на стационарном лечении – это больной с желчнокаменной болезнью и её различными осложнениями. Это диктует необходимость внедрения новых технологий в лечении данной патологии с целью сокращения средних сроков лечения и снижения экономических затрат.

Несмотря на достигнутые успехи в желчной хирургии, применение традиционного хирургического и лапароскопического лечения острого калькулезного холецистита сопровождается относительно высоким процентом осложнений и летальных исходов, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста с декомпенсированной патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Распространенная, в наше время, тактика предварительной декомпрессии желчного пузыря малоинвазивными способами с целью купирования острого воспалительного процесса, безусловно, оправдана. Эта операция позволяет достигнуть в короткие сроки регресса острых воспалительных явлений в желчных путях и оперировать пациентов в "холодном" периоде. Однако, даже после купирования клиники острого холецистита и относительной стабилизации функции внешнего дыхания и сердечной деятельности, риск радикальной операции у подобных

пациентов достаточно высокий. Также существенная часть больных (до 12%), при улучшении состояния, воздерживается от радикальной операции, либо операция не производится из-за наличия интеркуррентных заболеваний. Чаще всего, эти больные выписываются на амбулаторное долечивание с рекомендацией «оперативного лечения только по жизненным показаниям». При этом, находящиеся в просвете желчного пузыря конкременты, в любой момент вновь могут привести к развитию острого деструктивного процесса в стенке желчного пузыря, который протекает уже на фоне более тяжелого общего состояния пациентов.

В связи с этим, нами были изучены возможности выполнения контактной ультразвуковой литотрипсии с помощью предлагаемого литотриптора в просвете желчного пузыря в момент наложения холецистостомы. Контактная литотрипсия в просвете желчного пузыря выполнена 8-ми больным.

Для наложения холецистостомы отбирались пациенты с некупируемой консервативными мероприятиями клиникой острого калькулезного холецистита (отсутствие клинических и ультразвуковых признаков разрешения клинки в течение 6-12 часов после поступления) и имевшие противопоказания для выполнения радикальной холецистэктомии. Все пациенты поступили позже 24 часов от начала приступа, таким образом, от начала острого воспалительного процесса в желчном пузыре до его декомпрессии прошло более суток. Противопоказанием к данному лечению являлось наличие

гангренозных изменений стенки желчного пузыря, обнаруживаемых во время минилапаротомии, что диктовало необходимость выполнения холецистэктомии.

Двум пациенткам холецистостома накладывалась по поводу механической желтухи на фоне холедохолитиаза (уровень билирубина 150 и 368 мкмоль/л за счет прямой фракции). Обе больные имели противопоказания к выполнению радикальной операции (возраст 80 и 89 лет, хроническая сердечная недостаточность IV). У одной пациентки выполнялась папиллосфинктеротомия, конкремент в холедохе 15x10мм, извлечь не удалось, желтуха не купирована. Второй больной ЭПСТ не выполнено по техническим причинам.

Пациенты имели сопутствующую патологию в виде ишемической болезни сердца, сопровождающуюся сердечной недостаточностью, артериальную гипертензию на фоне распространенного атеросклероза. Одна пациентка с застойной пневмонией, двое с декомпенсированным сахарным диабетом.

Учитывая конструкцию предлагаемого волновода, дистальной части прямой конфигурации вполне достаточно для введения в просвет желчного пузыря и выполнения контактной литотрипсии. Так как, выполнение чрескожной чреспеченочной холецистостомии под УЗИ наведением или лапароскопическим контролем требует в последующем разбухания свищевого канала для введения волновода ригидными дилататорами до соответствующего размера, что

достаточно травматично и делает вмешательство многоэтапным и растянутым по времени (1-2 недели), решено было накладывать традиционную холецистостому из «минидоступа» в правом подреберье. Подобное вмешательство малотравматично, выполняется под местной анестезией и достаточно легко переносится больными. Удаление конкрементов после холецистотомии при помощи специальных зажимов, «щипцов», «ложек» и т.д. не всегда эффективно ввиду небольшого холецистотомического отверстия и существует вероятность того, что часть конкрементов останется в просвете пузыря. Достаточно часто в ампуле или складках пузырного протока могут скрываться маленькие (иногда и большие) камни, которые остаются незамеченными при операции (Литман И., 1982). При этом озвучивание просвета желчного пузыря УЗ предлагаемых параметров позволит после отмывания фрагментов разрушенных камней добиться лучшей санации полости пузыря.

Контактная литотрипсия в просвете желчного пузыря выполнена 8-ми больным. Шести больным холецистостома накладывалась для лечения острого холецистита, двум для купирования механической желтухи.

При остром калькулезном холецистите для лечения отбирались пациенты с некупируемой консервативными мероприятиями клиникой (отсутствие клинических и ультразвуковых признаков разрешения клиники в течение 6-12 часов после поступления) и имевшие противопоказания для вы-

полнения радикальной холецистэктомии. Все пациенты поступили позже 24 часов от начала приступа, таким образом, от начала острого воспалительного процесса в желчном пузыре до его декомпрессии прошло более суток. Противопоказанием к данному лечению являлось наличие гангренозных изменений стенки желчного пузыря, обнаруживаемых во время минилапаротомии, что диктовало необходимость выполнения холецистэктомии.

Двум пациенткам холецистостома накладывалась по поводу механической желтухи на фоне холедохолитиаза (уровень билирубина 150 и 368 мкмоль/л за счет прямой фракции). Обе больные имели противопоказания к выполнению радикальной операции (возраст 80 и 89 лет, хроническая сердечная недостаточность IV). У одной пациентки выполнялась папиллосфинктеротомия, конкремент в холедохе 15x10мм, извлечь не удалось, желтуха не купирована. Второй больной ЭПСТ не выполнено по техническим причинам.

Техника операции. Под местной инфильтрационной анестезией производилась минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря размерами 3-5см в зависимости от выраженности подкожно-жировой клетчатки. В 4-х случаях обнаруживались флегмонозные изменения стенки желчного пузыря, дважды с явлениями перивезикального инфильтрата. Желчный пузырь фиксировался за дно, накладывался серо-серозный кисетный шов, в центре которого производилась холецистотомия 0,5-1см. После отсасывания содержи-

мого пузыря (желчь, гной), при помощи окончатых щипцов удаляли конкременты, которые удавалось захватить и извлечь через холецистотомическое отверстие. Далее, примерно до средней трети желчного пузыря, вводили дистальный конец волновода, подключенного к ультразвуковому преобразователю, и наполняли полость пузыря физиологическим раствором для обеспечения проводимости ультразвуковых волн. Производилось озвучивание в режиме 26500-26700Гц, мощность 35% – 50-65 Вт в течение 3-4 мин. После чего отмывали полость пузыря физиологическим раствором, при этом всегда отходили мелкие фрагменты конкрементов вместе с гнойным отделяемым. Процедуру повторяли дважды в 5-ти случаях, в 3-х случаях оказалось достаточно однократного озвучивания, пока в отмываемых водах присутствовали осколки камней. Во всех случаях после завершения литотрипсии выполнена интраоперационная холецистоскопия при помощи фиброхоледоскопа, конкрементов в просвете пузыря не обнаружено. Отмечалась картина выраженного воспаления, проявляющегося отеком и гиперемией слизистой оболочки, очаговыми или массивными кровоизлияниями, налетом фибрина и налетом гноя в полости желчного пузыря. В полости желчного пузыря оставлялся полихлорвиниловый дренаж d – 3мм, кисетный шов затягивался, желчный пузырь фиксировался к париетальной брюшине. Послойно ушивалась минилапаротомная рана, дренаж фиксировали к коже. В послеоперационном периоде проводи-

лась антибактериальная, дезинтоксикационная терапия, коррекция нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем. По холецистостоме отделялось от 300 до 700мл желчи за сутки, с хлопьями в первые трое суток, далее количество отделяемого уменьшалось, желчь становилась более прозрачной. Острый воспалительный процесс и механическая желтуха купированы во всех случаях. На 7-9-10-е сутки после операции выполняли фистулографию, конкрементов в просвете желчного пузыря обнаружено не было. Удаление холецистостомы производили на 12-15-е сутки после операции амбулаторно. Средний послеоперационный койко-день составил $11,5 \pm 3,0$. Так как, у всех пациентов остался функционирующий желчный пузырь, при выписке рекомендовали, кроме соблюдения диеты, длительный прием урсосана 250 мг 2 раза в сутки. Через полгода осмотрены четверо пациентов, состояние удовлетворительное, жалоб не предъявляют, при УЗИ – деформация желчного пузыря, конкрементов не обнаружено.

При холецистостомии по поводу механической желтухи уровень билирубина снизился до нормальных значений у обоих пациентов. В одном случае при выполнении контрольной фистулографии на 10-е сутки после операции конкрементов в пузыре и общем желчном протоке не найдено. По-видимому, конкремент из холедоха сместился самостоятельно с током желчи в просвет кишечника через ранее выполненное папиллотомическое отверстие. Холецистостома уда-

лена на 15-е сутки после операции. В другом случае при контрольной фистулографии камней в желчном пузыре не найдено, в холедохе камень в терминальном отделе d около 1,5см, часть контраста сбрасывается в двенадцатиперстную кишку. Пациентка умерла через 2 месяца после операции в результате острого нарушения мозгового кровообращения.

Пример 1.

Больная П., 91 год, поступила с клиникой острого калькулезного холецистита. При поступлении жалобы на боли в правом подреберье, тошноту, рвоту, повышение температуры до 38,3°C. При осмотре щадит правую половину живота при дыхании, резкая болезненность и напряжение мышц в правом подреберье, нечетко пальпируется дно желчного пузыря. По УЗИ: увеличение желчного пузыря, уплотнение, утолщение и расслоение его стенки, в просвете крупный эхосигнал около 3см в диаметре. Биохимические показатели в пределах нормы, в крови лейкоцитоз до $14,0 \times 10^9/\text{л}$, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Сопутствующая патология: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ф.кл. НПА. ХСН IV. Атеросклероз аорты, мозговых сосудов. Артериальная гипертензия, риск IV. Ожирение 2ст. На фоне консервативной терапии (инфузионная, антибактериальная, спазмолитики, анальгетики) – без динамики, решено наложить разгрузочную холецистостому. Под местной анестезией мини-лапаротомия в проекции дна желчного пузыря – 4см. Пузырь напряжен, гиперемирован, с налетом фибрина. Наложена ки-

сетный шов, в центре которого выполнена холецистотомия, эвакуирована мутная, с примесью гноя желчь. Инструментально в просвете пузыря определяется конкремент диаметром около 3см. Через холецистотомическое отверстие введен волновод до упора в конкремент, озвучивание в режиме 26500-26700Гц, мощность 35% – 50-65 Вт в течение 4 мин., полость пузыря отмыта физиологическим раствором до чистых вод. При контрольной холецистоскопии остатки мелких фрагментов камней до 0,5см, гиперемия слизистой. Повторное озвучивание в течение 3-х минут, после отмывания фрагментов камней в пузыре не выявлено. Наложена холецистостома ПХВ трубкой, рана ушита. После операции по стоме около 400мл мутной желчи в сутки, количество постепенно уменьшалось до 100мл, желчь стала прозрачной. Фистулография на 9-е сутки после операции, камней в пузыре не обнаружено. Явления воспаления в желчном пузыре купированы, холецистостома удалена на 12-е сутки после операции. При контрольном УЗИ через три недели конкрементов в пузыре не выявлено.

Пример 2.

Больная И. 89 лет, поступила с жалобами на боли в правом подреберье, тошноту, многократную рвоту, желтушность кожных покровов. Заболела за сутки до поступления после погрешностей в диете. При УЗИ: желчный пузырь увеличен в размерах, стенка уплотнена, в просвете множественные конкременты крупных и средних размеров. Общий

желчный проток – 14мм. В крови повышение уровня билирубина до 150 мкмоль/л за счет прямой фракции, повышение активности аминотрансфераз: Алт – 297 ЕД/л, Аст – 425 ЕД/л. Из сопутствующей патологии имеется: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ф.кл. НПА. ХСН IV. Выполнена ЭРПХГ: холедох деформирован, 18мм в диаметре, в дистальном отделе имеется дефект наполнения 15x10мм, смещаемый. Выполнена ЭПСТ игольчатым папиллотомом, при попытке извлечения корзиной Dormia конкремент сместился в проксимальном направлении, удалить не удалось. После операции желтуха несколько уменьшилась, но через трое суток вновь выросла. Сохранялся болевой синдром в правом подреберье. С целью разгрузки желчевыводящей системы больная взята на наложение холецистостомы. Под местной анестезией выполнена минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря около 3см. Желчный пузырь гиперемирован, увеличен в размерах, напряжен. Выполнена холецистотомия в области дна около 1см. Из пузыря выделилась мутная желчь под давлением, эвакуирована. В просвете пузыря определяются множественные конкременты от 0,5 до 1,5см в диаметре, темно-коричневого цвета, частично удалены. При холецистоскопии в области шейки пузыря остатки камней идентичных размеров, удаление затруднено из-за небольших размеров минилапаротомии. В просвет пузыря введен волновод, подключенный к ультразвуковому преобразователю, озвучивание в режиме 26500-26700Гц, мощность 35% –

50-65 Вт в течение 4 мин., полость пузыря отмыта физиологическим раствором до чистых вод. При контрольной холецистоскопии остатки мелких фрагментов камней до 0,5см, повторное озвучивание в течение 2-х минут, после отмывания фрагментов камней в пузыре не выявлено. Наложена холецистостома ПХВ трубкой, рана ушита. После операции по стоме около 700мл желчи в сутки, количество постепенно уменьшалось до 300мл, желтуха купирована. Больная выписана с холецистостомой на амбулаторное долечивание. Фистулография выполнена на 10-е сутки после операции: конкрементов в пузыре и общем желчном протоке не найдено. По-видимому, конкремент из холедоха сместился самостоятельно с током желчи в просвет кишечника через папиллотомическое отверстие. Холецистостома удалена на 15-е сутки после операции. После выписки пациентка принимала урсосан по 250 мг 2 раза в сутки. Больная осмотрена через полгода, состояние удовлетворительное, желтухи нет, при УЗИ камней в желчном пузыре не найдено.

Апробация контактной ультразвуковой литотрипсии при лечении холедохолитиаза

Используя контактную ультразвуковую литотрипсию в просвете общего желчного протока с помощью предлагаемого литотриптора, ставилась цель уменьшить травматичность вмешательства и вместе с тем, избежать выполнения сфинктероразрушающих операций. В клинике, произведена апробация контактной ультразвуковой литотрипсии у 10-ти па-

циентов с холедохолитиазом.

Критерии включения в исследование: механическая желтуха на фоне вколоченного конкремента терминального отдела общего желчного протока.

Критерии исключения из исследования: 1) подозрение на стриктуру терминального отдела общего желчного протока или стеноз большого дуоденального сосочка; 2) отказ пациента от проведения интраоперационной УЗ литотрипсии.

Диагноз холедохолитиаза выставлен на основании клинических (болевой синдром, желтуха) анамнестических данных, подтвержден ультразвуковым исследованием: расширение общего желчного протока от 0,9 до 1,8 см в диаметре, расширение внутривенечных протоков, наличие камней в желчном пузыре. В трех случаях при УЗИ визуализировался конкремент в дистальном отделе общего желчного протока. При фиброгастродуоденоскопии эндоскопическая картина ущемления камня в фатеровом соске: отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке, отек и гиперемия соска, увеличение его в размерах, вздутие и напряжение дуоденальной складки. В семи случаях выполнялась эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография (ЭРПХГ), при котором обнаружены вколоченные камни в терминальном просвете общего желчного протока (ЭРПХГ чаще не удавалось выполнить из-за невозможности катетеризации фатерова соска). При лабораторном исследовании выявлялось повышение уровня билирубина от 45 до 250 мкмоль/л, в среднем

115,1±44,1мкмоль/л, за счет прямой фракции. В 9 случаях у больных имелся хронический калькулезный холецистит. Один пациент находился на лечении с резидуальным камнем общего желчного протока (лапароскопическая холецистэктомия 6 лет назад).

Все вмешательства проводились под общим обезболиванием с миорелаксацией и искусственной вентиляцией легких. Трое пациентов, на этапе становления методики, оперированы из лапаротомного доступа, через верхне-срединную лапаротомию, 7 пациентов оперированы лапароскопически на аппаратуре и инструментарием фирм «Auto Suture» (США), «Karl Storz» (Германия), «Эндомедиум» (Казань).

На начальном этапе контактная ультразвуковая литотрипсия в просвете общего желчного протока выполнена у трех пациентов с вколоченными камнями в терминальном отделе общего желчного протока через лапаротомный доступ. После выполнения верхнесрединной лапаротомии под эндотрахеальным наркозом, производилась холецистэктомия от шейки, с отдельным выделением пузырной артерии и протока. Далее у 2-х пациентов выполнена дилатация пузырного протока при помощи катетера Фогарти до 5-6мм. У 1 больного, в связи с тем, что не удалось дилатировать пузырный проток до нужных размеров выполнена супрадуоденальная холедохотомия. Производили фиброхоледохоскопию для уточнения локализации и количества конкремен-

тов. Во всех случаях выявлены фиксированные конкременты терминального отдела общего желчного протока, кроме этого в 2-х случаях присутствовали свободно находящиеся в просвете протока камни от 0,3 до 0,8см в диаметре, удалены. В 2-х случаях имелись явления холангита: густая мутная желчь с хлопьями, гиперемия слизистой общего желчного протока. В последний через дилатированный пузырный проток или через холедохотомическое отверстие заводился предлагаемый волновод подключенный к ультразвуковому преобразователю в направлении двенадцатиперстной кишки до конкремента (ощутимого препятствия). Производилось озвучивание в режиме: выходная мощность 35%, от 40 до 65Вт, частота 26500-26700Гц в течение 2-3мин, в зависимости от размеров конкремента. После чего проток отмывался физиологическим раствором от мелких фрагментов до чистых вод и производилась контрольная холедохоскопия. Дважды, учитывая неполное разрушение камня, озвучивание повторяли в течение 2-х мин. Манипуляцию считали успешной при полном разрушении вклиненного камня и свободном прохождении холедохоскопа в двенадцатиперстную кишку. Операцию заканчивали наружным дренированием общего желчного протока по Вишневному или Холстеду-Пиковскому. После операции по холедохостоме от 400 до 1000мл желчи в сутки, отделяемое постепенно уменьшалось в объеме. Через 7 суток выполняли контрольную фистулографию, конкрементов в просвете общего желчного про-

тока не обнаружено, контраст свободно поступает в просвет двенадцатиперстной кишки. После чего производилась тренировка дренажа, постепенно пережимая его на все более продолжительный срок. Дренаж удаляли на 14-15-е сутки после операции. Послеоперационный койко-день составил 14-15 суток. Через полгода удалось осмотреть двоих пациентов, чувствуют себя удовлетворительно, признаков резидуального холедохолитиаза, стеноза общего желчного протока не выявлено.

Пример 3.

Больная М., 71 год, поступила с жалобами на боли в правом подреберье, эпигастрии, тошноту, рвоту, желтушность кожных покровов. Из анамнеза: заболела 3-е суток назад после погрешностей в диете. При УЗИ: стенка желчного пузыря слоистая, уплотнена, утолщена до 5мм, в просвете замазкообразная желчь, в области шейки лоцируется конкремент диаметром 5мм. Общий желчный проток – 9мм. В биохимическом анализе крови: билирубин 100мкмоль/л за счет прямой фракции, повышение активности амилазы до 328ЕД/л, активности аминотрансфераз АСТ 215ЕД/л, АЛТ 207ЕД/л. При попытке выполнить ЭРПХГ: отек Фатерова соска, канюляцию выполнить не удалось, признаки вколоченного камня в терминальном отделе ductus choledohus. Сопутствующая патология: Гипертоническая болезнь II ст., 2 ст., риск 2. Болезнь Рейно. Консервативная терапия без эффекта: сохраняется желтуха, болевой синдром. Выполнена верхнесредин-

ная лапаротомия. Желчный пузырь увеличен, гиперемирован, в просвете определяются конкременты, общий желчный проток диаметром около 1,5см, в терминальном отделе пальпируется камень диаметром около 1см. Выполнена холецистэктомия с отдельной перевязкой ductus et arteria cysticus. Пузырный проток дилатирован с помощью катетера Фогарти до 0,6см в диаметре, через него в ductus choledochus заведен волновод в дистальном направлении до ощутимого препятствия. Озвучивание в режиме: выходная мощность 35%, от 40 до 65Вт, частота 26500-26700Гц в течение 3мин, общий желчный проток промыт через пузырный проток до чистых вод при помощи уретрального катетера. При этом отходили фрагменты камня диаметром около 0,5мм. Выполнена фиброхоледохоскопия, общий желчный проток проходим, гиперемия слизистой оболочки, холедохоскоп заведен через фатеров сосок в двенадцатиперстную кишку. Выполнено дренирование ductus choledochus через культю пузырного протока по Холстеду-Пиковскому, дренирование брюшной полости к ложу желчного пузыря. Послойно швы на рану. После операции по холедохостоме около 600мл желчи за первые сутки, отделяемое постепенно уменьшилось до 100мл, желтуха купирована. С 7-х суток начата тренировка дренажа: пережимали холедохостому на все более продолжительное время с 1 часа до суток. Через 7 суток после операции фистулография: общий желчный проток проходим, контраст свободно поступает в двенадцатиперстную кишку, дефектов на-

полнения не выявлено. Холедохостома удалена на 14-е сутки, послеоперационный койко-день 15 суток.

При лапароскопических операциях контактная ультразвуковая литотрипсия в просвете общего желчного протока выполнена у 7-ми пациентов. После идентификации общего желчного протока, при сохраненном желчном пузыре, производилось надсечение пузырного протока, используя желчный пузырь как держалку. Далее выполняли баллонную дилатацию пузырного протока катетером Фогарти до 5-6мм в диаметре.

При отсутствии желчного пузыря (холецистэктомия в анамнезе) – 1 пациент, или при анатомических аномалиях пузырного протока (длинный пузырный проток, впадающий в ductus choledohus ретродуоденально) – 1 пациентка, а также при невозможности выполнить достаточную дилатацию (1 больная) выполняли супрадуоденальную холедохотомию. Проводилась фиброхоледохоскопия через пузырный проток или через холедохотомическое отверстие для подтверждения наличия камней в протоке и уточнения их количества и локализации. Через прокол в передней брюшной стенке, учитывая наиболее оптимальный угол введения волновода в проток и локализацию конкрементов, чаще в правом подреберье между передней подмышечной и среднеключичной линиями по краю реберной дуги вводили волновод, подключенный к ультразвуковому преобразователю.

Далее через дилатированный пузырный проток или че-

рез холедохотомическое отверстие рабочую часть волновода вводили в просвет общего желчного протока дистально, учитывая локализацию конкрементов, выявленных при холедохоскопии. Производили озвучивание просвета ductus choledohus в режиме 26500-26700Гц, мощность 35% – 40-65Вт в течение 2-3мин в зависимости от размеров выявленных конкрементов. После чего рабочую часть волновода извлекали из просвета протока, отмывали последний от фрагментов камней физиологическим раствором через ПХВ трубку до чистых вод и проводили контрольную холедохоскопию.

При положительном результате – отсутствие видимых препятствий и осколков конкрементов в дистальном и проксимальном направлениях, прохождении холедохоскопа в двенадцатиперстную кишку, производили дренирование общего желчного протока или через культю пузырного протока по Холстеду-Пиковскому – в 4 случаях, или через холедохотомическое отверстие по Вишневному – в 3-х случаях. При отрицательном результате – наличие препятствия или крупных осколков в просвете протока процедуру повторяли, что потребовалось у 4-х пациентов. Продолжительность операций при лапароскопическом доступе составила $75,1 \pm 13,1$ мин.

У одного пациента, не включенного в общее число успешных литотрипсий, при попытке дробления через культю пузырного протока, флотирующий камень небольшого диамет-

ра ($\approx 0,6$ см) при заведении литотриптора дислоцировался между стержнем рабочей части волновода и стенкой протока. После двух безуспешных попыток решено было выполнить интраоперационно ЭПСТ с литоэкстракцией корзиной Дормиа.

В послеоперационном периоде по холедохостоме отделялась желчь в объеме от 400 до 600мл, постепенно отделяемое уменьшалось. Через семь суток начинали тренировку дренажа, пережимая его на все более продолжительное время. Пациентов выписывали под наблюдение с холедохостомой на 5-7-е сутки после операции. На 7-10-е сутки выполняли фистулографию в амбулаторных условиях: во всех случаях общий желчный проток проходим, умеренно расширен, дефектов наполнения в нем не определялось. Холедохостому удаляли на 14-15-е сутки после операции. Через шесть месяцев удалось осмотреть четверых больных, жалоб не предъявляли, биохимические показатели в пределах нормы, по УЗИ умеренное расширение общего желчного протока до 0,7-0,9см в диаметре.

Пример 4.

Больная З., 61 год поступила в экстренном порядке с клиникой печеночной колики, явлениями механической желтухи. Страдает желчнокаменной болезнью в течение 4-х лет, дважды были приступы печеночных колик, купировались консервативно, от оперативного лечения отказывалась. При поступлении состояние средней степени тяжести, кож-

ные покровы и видимые слизистые иктеричные, артериальное давление 140/80мм.рт.ст., пульс удовлетворительных качеств 78 в мин. При пальпации определяется болезненность в правом подреберье, желчный пузырь не пальпируется, симптомов раздражения брюшины нет. Печеночная колика купирована консервативно. При обследовании выявлено повышение уровня билирубина крови до 98мкмоль/л, за счет прямой фракции 54мкмоль/л. При УЗИ: конкременты в просвете желчного пузыря, стенка пузыря 4мм, общий желчный проток 1,0см, конкрементов в нем визуализировать не удалось. С целью сохранения сфинктерного аппарата фатерова соска больная взята на лапароскопическую операцию: желчный пузырь 8,0x5,0см, стенка утолщена, гиперемирована, умеренно выраженный спаечный перипроцесс, спайки разделены. Общий желчный проток 1,8см в диаметре, произведено надсечение пузырного протока и дилатация его катетером Фогарти до 5мм в диаметре. При помощи холедохоскопа осмотрен общий желчный проток, в ретродуоденальном отделе обнаружен конкремент обтурирующий просвет протока и 2 конкремента флотирующих, темно-коричневого цвета, удалены корзинкой Dormia. Через прокол в брюшной стенке по краю реберной дуги, по среднеключичной линии справа заведен предлагаемый волновод, введен через пузырный проток торцом к двенадцатиперстной кишке до осязаемого препятствия, озвучивание в режиме 26500-26700Гц, мощность 35% – 40-65Вт в течение 3мин, при контрольной

холедохоскопии в просвете мелкие фрагменты камня (около 0,5-1мм) отмыты физиологическим раствором, холедохоскоп свободно прошел в двенадцатиперстную кишку. В просвет общего желчного протока установлен дренаж по Холстеду-Пиковскому, выполнена холецистэктомия, дренирование подпеченочного протстранства. В послеоперационном периоде отделяемое по холедохостоме около 500мл желчи в сутки, постепенно уменьшилось до 100мл. Уровень билирубина нормализовался на 7-е сутки после операции, начата тренировка дренажа, больная выписана на амбулаторное долечивание в удовлетворительном состоянии. При контрольной фистулографии через 8 суток после операции контраст свободно поступает в двенадцатиперстную кишку, образований в просвете общего желчного протока не обнаружено. Дренаж удален на 14-е сутки после операции, осмотрена через 6 месяцев, чувствует себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет.

Пример 5.

Больной Я., 85 лет, поступил в экстренном порядке с клиникой механической желтухи, которой предшествовал болевой синдром в правом подреберье, купировался введением спазмолитиков. В анамнезе 6 лет назад лапароскопическая холецистэктомия по поводу калькулезного холецистита. Билирубин при поступлении 114мкмоль/л, за счет прямой фракции 64мкмоль/л. При УЗИ выявлено умеренное увеличение печени до 158мм, расширение общего желчного про-

тока до 0,8см и расширенные внутривенные протоки. С целью сохранения сфинктерного аппарата фатерова соска больной взят на лапароскопическую операцию: в области ложа желчного пузыря фиксирован сальник, общий желчный проток около 2 см в диаметре, наложены держалки, выполнена супрадуоденальная холедохотомия, при холедохоскопии идентифицирован конкремент в терминальном отделе общего желчного протока, обтурирующий его просвет. Через прокол в правом подреберье заведен предлагаемый волновод, введен в просвет ductus choledohus на 3см, озвучивание в режиме 26500-26700Гц, мощность 35% – 40-65Вт в течение 2мин, при промывании протока отмылись фрагменты камня размером около 1мм. Контрольная холедохоскопия препятствий в протоке не выявила, умеренный отек в дистальной части общего желчного протока, холедохоскоп свободно прошел в двенадцатиперстную кишку. Дренажное желчевыводящих путей по Вишневскому, дренажное подпеченочного пространства. После операции отделяемое по холедохостоме около 500-600мл желчи, постепенно уменьшилось до 200мл. Больной выписан под амбулаторное наблюдение, при нормализации уровня билирубина, с дренажем через 5 суток после вмешательства. Контрольная фистулография на 8-е сутки: контраст свободно поступает в кишечник, дефектов наполнения в протоке не выявлено. После тренировки холедохостома удалена на 14-е сутки после операции, выздоровление. Больной осмотрен через 6 месяцев: чувству-

ет себя удовлетворительно, жалоб не предъявляет.

Таким образом, выполнение контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока при лапароскопических операциях намного упрощает санацию внепеченочных желчных путей, особенно при вколоченных камнях в терминальном отделе протока. Предлагаемая конструкция волновода позволяет заводить его под определенным углом в общий желчный проток через дилатированную культю пузырного протока или холедохотомическое отверстие. Описываемая операция дает возможность избежать сфинктероразрушающих вмешательств, а в отдельных случаях и выполнения лапаротомии, что безусловно, сказывается на послеоперационном течении и исходе заболевания.

Заключение

Заболеваемость желчнокаменной болезнью продолжает неуклонно возрастать. По данным VI всемирного конгресса гастроэнтерологов холецистолитиаз по распространенности уступает лишь атеросклерозу и служит поводом для ежегодного проведения до 2,5 миллионов плановых и экстренных операций на желчевыводящих путях в мире (Захарченко О.Б., 2006). Несомненно, в настоящее время, преобладают вмешательства с использованием малоинвазивных технологий. Методом выбора в лечении изолированного холецистолитиаза является лапароскопическая холецистэктомия. Однако, трудности в лечении возникают при наличии декомпенсированной патологии сердечно-сосудистой и дыхатель-

ной систем у пожилых пациентов, что делает невозможным выполнение радикальной операции у подобных больных. При этом деструктивные формы холецистита у лиц старше 60 лет встречаются в два раза чаще, чем у больных молодого возраста. В общей популяции больных старшей возрастной группы их количество достигает 80-91,3%. Этот вопрос приобретает особое значение, если учесть, что на их долю приходится до 64,4% всех острых холециститов. И именно на группу с высокой степенью операционно-анестезиологического риска приходятся основные показатели летальности и осложнений как после плановых (0,3-3,4%), так и после экстренных операций (20% и более) (Берхане Р.М., 2006; Лодыгин А.В., 2006). Естественно стремление хирургов при этом еще более уменьшить травматичность вмешательства: появились различные щадящие методики при остром холецистите: пункции и дренирования пузыря под ультразвукографическим контролем, различные варианты холецистостомий с последующим литолизом, литотрипсией и т.д. (Захарченко О.Б. с соавт., 2006).

Отдельной строкой в патологии желчевыводящих путей стоит холедохолитиаз, который встречается в структуре желчнокаменной болезни в 8,1-27,1%. Частота развития желтухи на почве закупорки желчных протоков камнями составляет 30-85% (Амосов А.Б. с соавт., 2003; Ермолов А.С. с соавт., 2004).

Существующие традиционные тактические направления

в этой области были и остаются: холедохолитотомия при открытых операциях и эндоскопические транспапиллярные вмешательства. Открытые хирургические вмешательства несут за собой высокую травматичность, имеют большой процент послеоперационных осложнений и длительный период реабилитации (Коновалов С.Н., 2005). Осложнения возникают в 3 – 37% случаев, а летальные исходы от 12 до 21% случаев. Эндоскопические папиллосфинктеротомии с тракцией конкрементов чреваты неудачами в 14-26% случаев, а частота осложнений по некоторым литературным данным составляет от 0,4 до 15% (Султанов С.А., Архипов А.А., 2004; Macadam R.C., Goodall R.J., 2004), по другим данным – от 6 до 23% (Столин А.В., 2004; Costamagna G. et. al., 2002). Эти же авторы к негативным сторонам ЭПСТ относят, прежде всего, разрушение сфинктерного аппарата большого дуоденального соска с последующим развитием тяжелых рефлюкс-холангитов и онкологических заболеваний желчных протоков. Особая проблема при этом возникает при лечении резидуального холедохолитиаса. По литературным данным, ежегодно после операций, предпринимаемых по поводу желчнокаменной болезни, в желчных протоках остаются незамеченными камни не менее чем у 3-14% больных (Ishchenko A.A., Bystrovskaja E.V., 2003).

Таким образом, поиск новых малоинвазивных способов лечения холелитиаса, особенно у пациентов старческого и пожилого возраста, является актуальной задачей.

Для изучения возможности разрушения желчных конкрементов химическими или физическими воздействиями необходимо знать состав камней, так как от этого напрямую зависит их устойчивость к внешним воздействиям (Майстренко Н.А., Стукалов В.В., 2000). Основную роль при этом играет характер и доля неорганической фракции конкрементов, поскольку именно она обеспечивает определенную прочность желчных камней. В связи с этим, на первом этапе наших исследований ставилась задача изучить качественный и количественный состав неорганической доли конкрементов. В настоящее время имеется достаточное большое количество классификаций желчных камней. В основе их деления лежат морфологические особенности, разнообразие строения и химического состава. В различных классификациях выделяют от 2 до 14 видов камней. Однако для практических целей клиницисты обычно делят конкременты на три группы: холестериновые, пигментные и смешанные. Здесь же иногда выделяют кальциевые, известковые камни, встречающиеся редко (Майстренко Н.А., Стукалов В.В., 2000). Однако, подобное деление, основанное на субъективной макроскопической оценке конкрементов достаточно условное, и не может в полной мере отразить прочность камней и устойчивость их к воздействию химических и физических факторов. В связи с этим, нами был использован атомно-эмиссионный анализ, основанный на качественном и количественном определении атомного состава вещества

путём получения и изучения спектров эмиссии атомов, входящих в состав этого вещества.

Принцип действия метода основан на том, что атомы каждого химического элемента имеют строго определённые резонансные частоты, в результате чего именно на этих частотах они излучают или поглощают свет. Это приводит к тому, что в спектрографе на спектрах видны линии (тёмные или светлые) в определённых местах, характерных для каждого вещества. Интенсивность линий зависит от количества вещества и его состояния. В количественном спектральном анализе определяют содержание исследуемого вещества по относительной или абсолютной интенсивностям линий или полос в спектрах.

Атомные спектры (поглощения или испускания) получают переводением вещества в парообразное состояние путём нагревания пробы до 1000—10000°С. В качестве источников возбуждения атомов при эмиссионном анализе токопроводящих материалов применяют искру, дугу переменного тока; при этом пробу помещают в кратер одного из угольных электродов. Для анализа растворов широко используют пламя или плазму различных газов. Для получения спектров испускания элементов, содержащихся в образце, анализируемый раствор вводят в пламя. Излучение пламени поступает в монохроматор, где оно разлагается на отдельные спектральные линии (Воропай Е.С. с соавт., 2009).

При упрощенном применении метода светофильтром вы-

деляется определенная линия. Интенсивность выбранных линий, которые являются характеристическими для определяемого элемента, регистрируется с помощью фотоэлемента или фотоумножителя, соединенного с измерительным прибором. Качественный анализ проводится по положению линий в спектре, а интенсивность спектральной линии характеризует количество вещества.

Достоинства метода:

относительная простота выполнения,

отсутствие сложной подготовки проб к анализу,

незначительное количество вещества, необходимого для анализа на большое число элементов (10-30мг),

быстрота проведения анализа,

высокая чувствительность,

универсальность – возможность одновременного определения около 70 элементов Периодической таблицы (Пупышев А.А., Данилова Д.А., 2002).

Благодаря этому методу в конкрементах был определен количественный состав 19 основных элементов: В, Ва, Вi, Со, Сг, Ni, Р, Рb, Sr, V, Li, Al, Са, Mg, Fe, К, Na, Si, Ti.

Из анализа количественного состава следует, что основным минеральным компонентом желчных конкрементов является кальций. Учитывая данные многочисленных исследований, указывающих на рефрактерность камней к растворению при увеличении доли кальция в них (Лазебник Л.Б. с соавт., 2002; Рыжкова О.В., Сайфутдинов Р.Г., 2005; Netzer

F.H. et. al., 2001; Guarino M.P. et.al., 2013) содержание этого элемента в камнях нами было выбрано для определения условной минерализации желчных конкрементов. По преимущественному содержанию Ca^{2+} , отобранные конкременты были условно разделены на 3 группы: низкоминерализованные (до 20% от массы зола), среднеминерализованные (20 – 60%), и высокоминерализованные (60% и более). При анализе минерального состава камней при разбивке их на группы по степени их минерализации выявлено, что содержание большего количества минералов возрастает, по мере увеличения минерализации камней. Исключениями явилось содержание бора и кобальта, содержание которых падает. Концентрация никеля, лития, стронция осталась без изменений. Тем не менее, основным компонентом, определяющим степень минерализации конкремента, был выбран кальций, учитывая его наибольшее абсолютное содержание, по сравнению с другими элементами, в сухом остатке конкремента. Увеличение содержание ионов кальция в патогенной желчи способствует образованию холиолитов, содержащих карбонаты кальция и билирубинат кальция, который является основной фазой пигментных камней (Голованова О.А., 2009).

При этом, содержание кальция в камнях не всегда соотносилось с их макроскопическим описанием. Так, в группе низкоминерализованных камней (n=42) только 28 (66,7%) конкрементов подходили под описание холестериновых, 14

(33,3%) – смешанных. Среднеминерализованные (n=37) были представлены 12 (32,4%) – холестериновыми и 25 (67,6%) смешанными; высокоминерализованные (n=26) смешанными – 11 (42,3%), пигментными – 15 (57,7%).

Вышеприведённые данные опять же говорят о субъективности способа визуальной макроскопической оценки конкрементов. Использование атомно-эмиссионного анализа позволило нам более объективно оценить минеральный состав камней и прогнозировать их устойчивость к растворению и дроблению. Данный метод можно использовать, например, для прогнозирования растворения конкрементов желчевыводящих путей при резидуальном холедохолитиазе, путем исследования состава камней, извлеченных у этого же больного из желчного пузыря во время выполнения холецистэктомии, при их макроскопической идентичности и составе.

Практически все элементы обнаруженные в желчных камнях, являются биогенными (Шелекетина И.И., 1996). В человеческом организме усваиваются и накапливаются те элементы, которые согласно теории биогенной миграции атомов Вернадского В.И., 1928 г., находятся в окружающей среде в подвижных по трофическим цепям и легко усваиваемых соединениях, например, Si, Al, Fe, Ca, Zn, Mn (Скальный А.В. с соавт., 2011). Именно поэтому концентрация и содержание элементов в органах и тканях связаны не только с местом проживания, но и с пищевым рационом и дру-

гими условиями. По мнению Скального А.В., Дубовой Р.М., Лакарова Е.В. (2009), все элементы находятся в крови в различных концентрациях, и в процессе обмена веществ их различное количество оказывается в желчи и, соответственно, в желчных камнях. Ранее было доказано, что микроэлементный состав холиолитов зависит от окружающей среды (Голованова О.А., 2009).

На следующем этапе экспериментов, нами был проведен поиск безопасного литолитически активного реагента. Необходимо было найти реагент который хорошо растворяет холестериновые и пигментные конкременты, и в то же время обладает низкой токсичностью, желателно уже применяемый в фармацевтической промышленности в других целях.

В ходе экспериментального поиска были использованы уже известные, ранее применяемые растворители желчных камней: гепарин, трилон Б, цитрат натрия, хенодезоксихолевая кислота, урсодезоксихолевая кислота, метил-трет-бутиловый эфир, этилпропионат, октанол. Обобщая, предшествующий опыт, следует отметить невысокую эффективность использовавшихся растворителей, в основном действующих на холестериновые желчные конкременты и достаточно выраженные побочные эффекты, которые проявлялись в виде ulcerогенного, гепатотоксического, нефротоксического эффектов, что не давало возможности широко использовать данный метод в клинике (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984; Николаев В.Н. с соавт., 2009). Также, учи-

тывая литературные данные (Милонов О.Б., Гуреева Х.В., 1984), экспериментально была использована октановая кислота. Кроме того, было выяснено, что октановая кислота уже применяется в медицине: комплекс с каприловой кислотой используется для нормализации микробиоценоза кишечника, подавления роста дрожжей в желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, нормализации работы пищеварительной системы в целом, укрепления иммунной системы, и профилактики развития воспалительных заболеваний. Октановая кислота входит в состав плазмозамещающего препарата «человеческий альбумин» в качестве вспомогательного вещества (Иванов А.А. с соавт., 2004; Лицарева Е. с соавт., 2014; Тхай С.В. с соавт., 2012) и добавляется в смеси для внутривенного питания «Фрезубин». Также используется для изготовления противовоспалительных кремов и мазей. Октановая кислота также найдена во многих продуктах питания, что говорит о её безопасности: содержится в виде глицерида в коровьем масле, в молоке (0,53-1,04%), в кокосовом жире (8%), найдена в лимбургском сыре, в сивушном масле (в виде изоамилового эфира) и свекловичной патоке. Придает специфический перечный вкус и запах сыру «Рокфорти». Встречается в эфирном масле хмеля, мускатного ореха, камфорного дерева, сладкого апельсина, американского пенниройяля (*Hedeoma pulegioides*), лайма, цветков табака. В пищевой промышленности октановая кислота применяется в качестве сырья для получения этилкаприлата – синтети-

ческого ароматического вещества, используемого для создания пищевых эссенций для ароматизации кондитерских изделий. Каприловая кислота также применяется для лечения некоторых бактериальных инфекций. Она представляет собой короткую цепочку, поэтому очень легко проникает через липидную оболочку, которая есть у определенных бактерий, таких как *Staphylococcus aureus* и разные виды *Streptococcus*. В организме каприловая кислота быстро распадается под действием кофермента А в печени до CO_2 и воды (Wada H. et. al., 1997). Также установлено, что она усиливает абсорбцию Кальция и Магния и снижает уровень холестерина крови. Кроме того, октановая кислота является продуктом для синтеза α -липоевой кислоты в митохондриях (Марчик Е.И., Самарцев В.Н., 2010; Мохова Е.Н., Хайлова Л.С., 2005).

Проведенные ранее исследования выявили, что только в достаточно больших дозах октановая кислота оказывает токсическое воздействие на организм (7-25г/кг) (Лазарев Н.В., Левина Э.Н., 1976).

В ходе экспериментальных исследований было выяснено, что октановая кислота обладает наибольшей литолитической активностью в сравнении с ранее известными растворителями. Наиболее ярко это выражается в отношении высокоминерализованных конкрементов, то есть пигментных по составу, растворить которые другими реактивами практически не удастся. При этом время растворения низко и среднеминерализованных камней (холестериновых и смешанных)

намного меньше, чем при действии ранее используемых растворителей.

Анализ литературных данных, говорящих о относительно низкой токсичности октановой кислоты и полученные результаты экспериментальных исследований позволили нам в качестве основы предлагаемой литолитической смеси использовать именно октановую кислоту.

Так как, октановая кислота имеет вязкость при 20°C – 5,83 сантипуаз (мПа•с) (Иванов [87], при температуре тела человека, соответственно еще меньше, А.В., 2002) при использовании в клинике данный растворитель будет достаточно быстро эвакуироваться из желчевыводящих путей в просвет двенадцатиперстной кишки. Это, во первых, уменьшит время контакта растворителя с конкрементом и следовательно его растворимость, что потребует дополнительного введения октановой кислоты и повысит общую токсичность лечения. Во вторых, часть эвакуированного растворителя в просвете кишечника будет адсорбироваться в общий кровоток, что также приведет к повышению токсичности. В связи с этим, необходимо было в состав литолитической смеси включить реагент, обладающий достаточной вязкостью, что позволит удерживать более длительную экспозицию растворителя в просвете желчевыводящих путей. При этом реагент должен быть доступным, не обладать токсичностью и побочными эффектами. В качестве подобного реагента был выбран глицерин. Вязкость глицерина при 20°C составляет

1480 сантипуаз (мПа•с) (Тиноко И. с соавт., 2005), что в 254 раза превышает вязкость октановой кислоты.

В медицине и в производстве фармацевтических препаратов глицерин используют для растворения лекарств, повышения вязкости жидких препаратов, предохранения от изменений при ферментации жидкостей, от высыхания мазей, паст и кремов. Используя глицерин вместо воды, можно приготовить высококонцентрированные медицинские растворы. Глицерин также обладает антисептическими свойствами (Рабинович В.А., 1977). Глицерин имеет очень низкую токсичность (оральная смертельная доза () для мышей составляет 31,5 г/кг или 0,075 (0,057-0,099) моль/кг) и считается безопасным при обычном применении (Бидный С.Ю. с соавт., 1994).

Экспериментально было выведено оптимальное соотношение октановая кислота – глицерин 1:1, при этом снижения литолитической активности по сравнению с чистой октановой кислотой статистически значимо не происходит. Таким образом, при растворении желчных камней достаточно будет использовать в 2 раза меньшее количество кислоты. Кроме того, учитывая возросшую вязкость литолитической смеси, увеличится время экспозиции растворителя в желчевыводящих путях и соответственно его контакт с конкрементом, что также позволит снизить количество вводимой смеси и общую токсичность лечения. При этом уменьшение токсичности октановой кислоты при смешивании её с глицерином

обусловлено еще и химическими взаимодействиями: образуются водородные связи между ОН-группой кислоты и кислородом одного из гидроксильных глициринов, а также между ОН-группой глицирина и кислородом карбоксильной группы кислоты. Эти взаимодействия снижают реакционную способность октаноата и, следовательно, его токсичность (Курц А.Л., Реутов О.А., 2010; Размахнин Е.В. с соавт., 2014). В результате воздействия предлагаемой литолитической смеси на конкременты образуются мицеллы за счет наличия гидрофильной группы (-COOH) и гидрофобной части (алкильной цепи). Смесь действует, в первую очередь, на кристаллы холестерина (переводя его в состав мицелл) и тем способствует нарушению структуры камня, за счет чего из состава конкремента выходят пигменты и соли кальция.

Для подтверждения этих данных была проведена следующая серия экспериментов *in vivo* (n=40). В результате эксперимента растворились 80% подсаженных конкрементов. Оставшиеся 20% подверглись неполному растворению (снижение массы конкрементов происходило на 86-97% от исходной) в результате высокого содержания кальция и недостаточной экспозиции растворителя, и могли быть растворены при продолжении введения литолитической смеси, что подтверждает полную растворимость конкрементов независимо от их состава при 4-х кратном введении литолитической смеси. При этом значимых сдвигов биохимических показателей кроликов не обнаружено, что говорит

об отсутствии гепато, нефро, панкреатотоксического эффектов предлагаемой смеси. Имеющиеся небольшие изменения биохимических показателей обусловлены операционной травмой, что подтверждает наличие более выраженных изменений в группе кроликов без введения камнерастворяющей смеси.

При гистологических исследованиях, производимых по завершению эксперимента во всех случаях с использованием контактного литолиза, при морфологическом исследовании желчного пузыря отмечались стереотипные изменения в виде незначительного и умеренно выраженного острого экссудативного воспаления и умеренные дистрофические изменения покровного эпителия. В мышечной оболочке не отмечалось значимых особенностей. Лишь на серозной оболочке фиксировались изменения, отражающие постоперационный спаечный процесс. Гистоархитектоника всех исследованных органов (тонкая кишка, почки) была сохранена, их ткани и клетки не имели патологических изменений. Только в паренхиме печени отмечались явления обратимой белковой дистрофии части гепатоцитов. Представленная гистологическая картина также говорит об отсутствии местного и общего токсического воздействия предлагаемой камнерастворяющей смеси. При этом, растворения конкрементов удалось достигнуть при введении дозы октановой кислоты 0,1г/кг веса животного в сутки, в то время, как токсическая доза кислоты составляет по данным литературы (7-25г/кг) (Лазарев

Н.В., Левина Э.Н., 1976).

При использовании в клинике, в пересчете на средний вес пациента 70кг, безопасно можно вводить не менее 14мл камнерастворяющей смеси в сутки. Учитывая высокую вязкость, смесь достаточно длительное время экспонируется в месте введения (желчный пузырь, желчевыводящие пути) и непосредственно контактирует с конкрементом. Исходя из этого, указанного объема вполне достаточно для выполнения адекватного литолиза желчных конкрементов. При этом токсическая доза предлагаемой смеси в пересчете на средний вес пациента (70кг) будет составлять 980-3500мл, что делает передозировку практически невозможной.

В клинике, контактный литолиз можно использовать при высоком риске оперативного лечения острого калькулезного холецистита, у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем, без деструктивных изменений стенки желчного пузыря. Возможно наложение микрохолецистостомы под ультразвуковым наведением, либо под лапароскопическим контролем, промывание просвета желчного пузыря, купирование острого воспалительного процесса, с последующим введением растворителя и контролем за растворимостью камней при помощи УЗ исследования, либо используя фистулохолангиографию. Учитывая то, что лечение желчно-каменной болезни в этом случае не радикальное, требуется в последующем длительный прием препаратов желчных кис-

лот для профилактики рецидивов.

При холедохолитиазе, особенно при резидуальных камнях общего желчного протока при стремлении к сохранению сфинктерного аппарата фатерова сосочка, возможно введение литолитической смеси через гепатикохоледохостому, установленную чрескожно, чреспеченочно под УЗ наведением, либо через назобилиарный дренаж установленный эндоскопически через фатеров сосок. Ситуация упрощается, если резидуальный камень обнаружен в раннем послеоперационном периоде, когда сохранена наружная холедохостома. В таком случае введение литолитической смеси возможно через имеющийся дренаж ductus choledohus. Контроль над растворением конкрементов также можно осуществлять при помощи фистулохолангиографии, либо ЭРПХГ.

Преимущества этого метода по сравнению с аналогами заключается в меньшей токсичности растворителя, быстроте лизирующего эффекта, эффективности способа при конкрементах различного состава (холестериновых и пигментных).

Если в случаях изолированного холецистолитиаза травматичность вмешательства значительно снижена использованием лапароскопических методик, то при наличии холедохолитиаза чаще всего требуется выполнение обширной лапаротомии с ревизией желчных путей. Имеющиеся методики лапароскопической ревизии общего желчного протока достаточно трудоемки и не всегда успешны. Применение литоэкстракции при помощи корзинки Дормиа требует визу-

ального контроля и затруднительно при наличии фиксированных конкрементов в терминальном отделе общего желчного протока (корзинка складывается между стенкой желчного протока и конкрементом и не захватывает его) (Борисов А.Е., 2003). Использование эндоскопической папиллосфинктеротомии ведет в последующем к нарушению замыкательной функции сфинктера и развитию недостаточности большого дуоденального сосочка, к тому же не гарантирует удаление крупных конкрементов.

Во время выполнения лапароскопической операции выполнение холедохолитотомии технически сложно. Решением проблемы при этом будет использование контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете ductus choledochus. Контактные ультразвуковые литотрипторы используются при дроблении камней мочеполовой системы и имеют жесткие прямые волноводы при помощи которых невозможно проникнуть в просвет общего желчного протока в силу его анатомического расположения. При этом ультразвук является наиболее безопасным в отношении воздействия на окружающие ткани, обладая к тому же рядом терапевтических эффектов при дозированном воздействии (улучшение микроциркуляции, повышение фагоцитарной активности лейкоцитов, стимулирует внутриклеточный биосинтез и регенераторные процессы) (Gossot D., 1999).

Следующей серией экспериментов было доказано, что сочетание воздействия октановой кислоты и ультразвука ча-

стотой 0,88МГц и интенсивностью 1,0Вт/см² приводит к более быстрому разрушению конкремента, почти в два раза. Достигается это за счет диффузии растворителя в камень посредством ультразвука. При воздействии одним ультразвуком частотой 0,88МГц и интенсивностью 1,0Вт/см² в среде желчи и в среде физиологического раствора структурных изменений в составе камней не было выявлено в течение достаточно продолжительного времени.

В связи с этим, была поставлена задача, создать ультразвуковой аппарат соответствующей частоты и мощности, разрушающий конкременты и имеющий волновод, способный проникнуть в просвет общего желчного протока во время выполнения лапароскопических операций, в силу его анатомического расположения.

Основная проблема заключается в особенностях распространения ультразвуковых волн, что делает невозможным изготовление гибкого волновода и проблематичным создание длинного изогнутого волновода небольшого диаметра ввиду потерь мощности ультразвука на изгибах и несоответствия поперечных и продольных колебаний при создании инструментов с изогнутой осью.

Основа предлагаемого литотриптора заключается в создании специального изогнутого волновода, который во время лапароскопической операции, после выполнения холедохотомии, учитывая анатомическое расположение желчевыводящих путей, можно ввести в просвет общего желчного про-

тока и выполнить контактную литотрипсию.

Техническими особенностями волновода явилось конусо-видное сужение при переходе с нерабочей части волновода $d=6\text{мм}$, в рабочую $d=4\text{мм}$, которое выполняет роль концентратора ультразвуковых колебаний и позволяет снизить диаметр дистальной части волновода, предназначенной для введения в просвет общего желчного протока (Одинцов М.В., 2011). А также, вогнутой сферической поверхности на торце рабочей части волновода, которая концентрирует поток волн в продольном направлении, избегая их рассеивания, что позволит уменьшить воздействие на ультразвук на окружающие ткани.

С использованием созданного литотриптора проведен ряд экспериментов *in vitro*. Подобрана оптимальная частота (26500-26700Гц) и выходная мощность генератора (35%, 40-65Вт) при которой происходит наиболее быстрая фрагментация желчных конкрементов, без перегрева волновода и выхода системы из резонанса. Подбранная нами частота не противоречит данным литературы, указывающим на частоту урологических контактных ультразвуковых литотрипторов на уровне 20-27кГц (Knoch H.G., 1990).

Во всех экспериментальных исследованиях по контактной литотрипсии фрагментация камней считалась достигнутой при диаметре осколков не более 0,5мм, то есть такого размера фрагментов, которые могут беспрепятственно эвакуироваться из общего желчного протока в просвет двенадцати-

перстной кишки через фатеров сосок.

При дальнейших экспериментах обнаружена обратная зависимость времени фрагментации конкрементов от степени их минерализации. Более минерализованные, пигментные конкременты фрагментируются быстрее, чем холестериновые, средне и низкоминерализованные камни. При этом было выяснено, что время трипсии в секундах в пересчете на 1 мг массы камня, при дроблении крупных конкрементов (более 300 мг) на 80% ниже, чем при дроблении мелких камней. По видимому, это связано с накоплением напряжения в массе камня в течение ультразвукового воздействия, что в конечном итоге ведет к снижению времени дробления. В качестве примера: конкремент d-1,2 см, массой около 500 мг, смешанного состава (средней минерализации) разрушается до мелких фрагментов ($\approx 0,5$ мм) в течение 3,5 мин.

Разрушение конкрементов при этом происходит в результате появления отрицательных напряжений на задней поверхности камня, появляющихся при отражении импульса, так называемого эффекта Хопкинса. А также в результате формирования разрушающих сдвиговых сил при взаимодействии импульса с границами и неоднородностями, возникновения усталостных повреждений в результате многократных процессов нагружения и разгрузки (Руденко О.В., 2007). Еще одним из основных механизмов разрушения камня при воздействии ультразвука является кавитационная эрозия: отрицательные давления в акустическом импульсе приводят

к рождению и росту газовых пузырьков из имеющихся в жидкости и на поверхности камня зародышей. Под действием положительного давления происходит схлопывание этих пузырьков. Коллапс одиночного пузырька вблизи твердой границы приводит к потере сферической симметрии. Образуется кумулятивная струйка, которая с высокой скоростью ударяется о поверхность, вызывая локальное повреждение. К такой же эрозии приводит схлопывание облака пузырьков (кавитационного кластера). Помимо этого, в процессе озвучивания в жидкостях формируются радиально пульсирующие микропузыри, наряду с чем, за счет сильного поглощения ультразвуковой энергии в прилегающей к источнику колебаний зоне образуется направленное движение жидкости, насыщенной массой пульсирующих кавитационных пузырьков со скоростью до 2 м/с . Такой движущийся и одновременно пульсирующий пузырек приводит к повышению давления (до 3 атм) и к формированию микропотоков на границе раздела фаз, что ускоряет процесс разрушения камня (Шиляев А.С. с соавт., 2009). Учитывая особенность распространения ультразвуковых волн, непосредственного контакта торца волновода с конкрементом в жидкой среде при литотрипсии не требуется. Фрагментация камня происходит на расстоянии до $0,5\text{ см}$.

При соотношении времени, потраченного на дробление камней с их минерализацией нами получена совершенно противоположная зависимость времени разрушения камней

от количества, содержащего в них кальция, в отличие от контактного литолиза. Это обстоятельство позволяет предположить возможный синергический эффект от одновременного химического и физического воздействия на конкремент, что было подтверждено следующей серией экспериментов. При воздействии ультразвуком предлагаемой частоты и мощности в среде камнерастворяющей смеси (октановая кислота-глицерин) разрушение конкрементов происходит на 30-50% быстрее, чем при изолированном воздействии ультразвука. Обращает на себя внимание, более быстрое разрушение в этих условиях камней средней минерализации, которые представлены в основном конкрементами смешанного строения и встречаются наиболее часто. Синергический эффект при этом обусловлен феноменом ультразвукового капиллярного эффекта при котором происходит активное внедрение жидкой среды под воздействием ультразвука в капилляры, имеющиеся в твердом теле, находящемся в этой среде. Процесс растворения конкрементов при облучении УЗ в среде растворителя сопровождается феноменом хемосорбции и хемокатализа. В случае, если проводящей средой служит вещество, химически активное по отношению к твердому телу, в нем находящемуся, то химические процессы, происходящие между ними, в значительной степени активизируются. Хемосорбция имеет место не только на внешней поверхности камня, но и по всей поверхности его многочисленных капилляров. Ультразвуковой ветер

и ультразвуковая кавитация приводят к активному перемешиванию раствора, лучшему проникновению растворителя в капилляры желчных камней и активному разрушению их поверхностного слоя. Кроме того физические факторы ультразвука способствуют активному фрагментированию камней, имеющих в центре пустоты, происходит превращение продуктов деградации в суспензию (Меджидов Р.Т. с соавт., 1994).

Для изучения безопасности применения ультразвуковой литотрипсии в отношении окружающих мягких тканей был проведен ряд экспериментов *in vivo*. Во время исследований добивались дробления конкрементов подсаженных в желчный пузырь кролика до мелких фрагментов $d \approx 0,5 \text{ мм}$, облучая просвет пузыря в течение 4 мин. Кроме того, исследовались изменения печени и тонкого кишечника, возникающие в ответ на воздействие ультразвука. При этом диафрагмальную поверхность печени и тонкую кишку со стороны серозной оболочки озвучивали в рамках установленных параметров в течение 3-7 мин при плотном непосредственном контакте торца волновода с тканью. Также, учитывая особенности распространения УЗ волн в жидкой среде, озвучивали диафрагмальную поверхность печени и стенку тонкой кишки через слой жидкости 0,5 см, предварительно наполняя брюшную полость физиологическим раствором.

Гистологически, на 3-5-е сутки после контактного озвучивания выявлялась очень четкая ограниченная зона коагу-

ляционного некроза, с очень узкой, практически отсутствовавшей перифокальной зоной паранекроза. В дальнейшем отмечалась резорбция некротических масс и замещение их молодой грануляционной тканью, восстановление эпителия и к 14-м суткам происходило полное восстановление тканевых компонентов. Таким образом, при озвучивании мягких тканей ультразвуком частотой 26500-26700Гц, выходной мощностью генератора 35% от максимальной (40-65Вт), с использованием предлагаемого волновода не происходит грубых, глубоких морфологических изменений озвучиваемых мягких тканей. Имеющиеся поверхностные патоморфологические изменения полностью нивелируются в течение 2-х недель после воздействия, что говорит о безопасности предлагаемой методики.

Следует учесть, что указанные изменения в тканях возникли при непосредственном, плотном контакте торца волновода со слизистой желчного пузыря, серозной оболочкой печени и диафрагмальной поверхностью печени. При использовании литотриптора в клинических условиях торец волновода будет ориентирован непосредственно на конкременты и воздействие на окружающие мягкие ткани минимизируется, что подтверждается при изучении морфологии мягких тканей облученных через слой жидкости 0,5см. При этом значимых патологических изменений на третьи сутки после облучения выявлено не было.

При наличии холедохолитиаза развивается хроническое

воспаление стенки общего желчного протока, которое характеризуется пролиферацией соединительной ткани, склерозом и гипертрофией подслизистого слоя (Бородач А.В. с соавт., 2008), таким образом, делая её более устойчивой к внешним воздействиям.

Кроме того, учитывая данные литературы, ультразвук при дозированном воздействии благоприятно влияют на регенеративные процессы, вызывает выраженный бактерицидный эффект, улучшает крово- и лимфообращение, микроциркуляцию, стимулирует процессы репарации тканей, а также обладает также гемостатическим и анальгезирующим действиями (Гостищев В.К. с соавт., 1987; Кузин М.И. с соавт., 1990). Описано, также, бактериостатическое действие ультразвука: большинство микробов гибнет под воздействием ультразвуковой кавитации, остальные же неспособны к размножению (Руденко О.В., Сапожников О.А., 1991). Ряд исследователей, используя низкочастотный ультразвук при лечении перитонитов не выявили грубых морфологических изменений в брюшине (Струков А.И. с соавт., 1987). При этом отмечено, что после ультразвуковой обработки происходит освобождение микрососудов от стазов, тромбов и миграция лейкоцитов в ткани (Зайнутдинов А.М., 2009).

Используя ультразвуковой литотриптор в клинике, нам удалось произвести успешную санацию желчного пузыря от конкрементов при наложении холецистостомы по поводу острого калькулезного холецистита у пациентов, имевших

противопоказания к выполнению радикальной операции, ввиду наличия тяжелой сопутствующей патологии. Проведенные контрольные ультразвуковые исследования и фистулографии подтвердили отсутствие камней в желчном пузыре после контактной литотрипсии. Применение подобной методики, позволяет уменьшить процент вновь возникающих деструктивных процессов в желчном пузыре на фоне наличия конкрементов. При этом, учитывая нерадикальное лечение желчнокаменной болезни, сохраненный функционирующий желчный пузырь подобным пациентам показано длительное применение препаратов желчных кислот для профилактики повторного образования конкрементов.

С целью апробации возможностей УЗ литотриптора при холедохолитиазе, на этапе освоения методики, нами была выполнена внутривнутрипротоковая литотрипсия при вколоченных конкрементах терминального отдела общего желчного протока во время открытых операций. Как известно, удаление вколоченных камней большого дуоденального соска, достаточно трудная задача, и иногда приходится даже прибегать к выполнению трансдуоденальной папиллосфинктеротомии, а при выполнении лапароскопической ревизии общего желчного протока отказываться от устранения холедохолитиаза лапароскопическим доступом в пользу более травматичных вмешательств (Мешков С.В. с соавт., 2002). Используя внутривнутрипротоковую литотрипсию через дилатированный пузырный проток или через супрадуоденальную хо-

ледохотомию, с помощью предлагаемого литотриптора, удастся разрушить вколоченный камень и удалить его фрагменты. Преимуществом при дроблении, в сравнении со свободно плавающими в общем желчном протоке конкрементами, является то, что камень при этом фиксирован и при введении волновода в проток достаточно почувствовать упор торца инструмента в конкремент, после чего включать аппарат. Наблюдение пациентов в отдаленном периоде не выявило развития стриктур терминального отдела общего желчного протока (Размахнин Е.В. с соавт., 2014).

При лапароскопическом лечении холедохолитиаза внутрипротоковая литотрипсия была проведена у 7-ми пациентов. Изгиб нерабочей части литотриптора позволяет во время лапароскопической операции завести волновод через отдельный прокол передней брюшной стенки в общий желчный проток через дилатированную культю пузырного протока или через супрадуоденальную холедохотомию, как в дистальном, так и в проксимальном направлениях. Некоторые трудности возникают при заведении волновода в проксимальном направлении через культю пузырного протока. При остром угле соединения пузырного протока с общим печеночным, при нахождении конкрементов выше этого соединения необходимо выполнять холедохотомию.

Фрагментировать конкременты в общем желчном протоке при лапароскопических операциях удалось в 7-ми случаях. У одного пациента, не включенного в общее число

успешных литотрипсий, при попытке дробления через культу пузырярного протока, флотирующий камень небольшого диаметра ($\approx 0,6$ см) при заведении литотриптора дислоцировался между стержнем рабочей части волновода и стенкой протока, литотрипсию в связи с этим выполнить не удалось. Операцию заканчивали наружным дренированием общего желчного протока по Вишневскому в 3-х случаях, по Холстеду-Пиковскому в 4-х случаях.

Продолжительность операций при лапароскопическом доступе составила $75,1 \pm 13,1$ мин.

Таким образом, использование волновода предлагаемой конфигурации, позволяет ликвидировать холедохолитиаз во время лапароскопического вмешательства, тем самым, избежать выполнения сфинктероразрушающих вмешательств, а в отдельных случаях и лапаротомии.

При наличии внутривнутрипеченочного холелитиаза, который встречается примерно в 5% среди всех случаев желчнокаменной болезни и достаточно трудоемок для лечения, возможно выполнение чрескожного чреспеченочного доступа к конкременту с последующим разбуживанием свищевого канала до 4 мм и подведением волновода к камню под рентгенологическим наведением.

Так как, основным методом лечения внутривнутрипеченочного холелитиаза в настоящее время является выполнение ЭПСТ (Ветшев П.С. с соавт., 2000), в надежде на то, что конкременты самостоятельно мигрируют в нижележащие желчные

пути или низведение камня при помощи литэкстракторов, что технически сложно, использование контактной ультразвуковой литотрипсии может упростить решение этой задачи.

Учитывая выявленный синергизм при одновременном воздействии на камень литолитической смеси (октановая кислота-глицерин) и ультразвукового озвучивания (26500-26700Гц, мощность 35% – 40-65 Вт), возможно сочетать эти методики в клинике.

При холедохолитиазе, после верификации локализации и размеров конкрементов, заполнение просвета общего желчного протока литолитической смесью через культю пузырного протока или через холедохотомическое отверстие по специальному катетеру, а затем уже озвучивание ультразвуком в среде растворителя. При этом, разрушение конкрементов, учитывая экспериментальные данные, будет происходить почти в два раза быстрее, что во первых, сократит время операции, во вторых минимизирует отрицательное воздействие ультразвука на окружающие мягкие ткани. Количество используемого растворителя при этом настолько мало, что учитывая литературные данные (Лазарев Н.В., Левина Э.Н., 1976) и проведенные экспериментальные исследования, не вызовет каких либо отрицательных последствий в организме пациента.

Учитывая невысокую стоимость генератора ультразвуковых колебаний и непосредственно самого волновода, оче-

виден экономический эффект от использования контактной литотрипсии за счет сокращения доли лапаротомных операций при санации общего желчного протока, соответственно уменьшение количества койко-дней со снижением расходов на содержание пациента в стационаре, уменьшение частоты и тяжести осложнений, а также снижения затрат на лечение осложнений сфинктероразрушающих операций.

Обобщая материалы монографии, можно констатировать, что использование предлагаемых малотравматичных способов устранения конкрементов в желчевыводящих путях должно быть использовано в клинике. Кроме того, принимая во внимание низкую инвазивность данного метода, существует реальная возможность снижения количества лапаротомных и сфинктероразрушающих операций, а также необоснованного расширения объема вмешательства при высоком операционном риске.