

## АННОТАЦИЯ

диссертационной работы Мэми Дархана Ерланұлы на тему «**Малоинвазивные эндоскопические методы лечения пациентов с мочекаменной болезнью**», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D110100 - «Медицина»

**Актуальность темы исследования:** Мочекаменная болезнь (МКБ) среди урологических заболеваний, является одной из самых распространенных, поражающая лиц мужского и женского пола в любом возрасте, чаще всего страдают люди трудоспособного возраста. В связи с этим актуальным остается как изучение различных способов профилактики и метафилактики, так и совершенствование и разработка новых методов оперативного лечения. Руководства и клинические рекомендации Европейской Ассоциации урологов по лечению уrolитиаза пересматриваются ежегодно, однако в течении последнего десятилетия перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) и экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ЭУВЛ) являются наиболее рекомендуемыми методами малоинвазивной хирургии конкрементов почек. ЭУВЛ является «золотым» стандартом лечения конкрементов менее 2 см и по данным некоторых авторов, процент эффективности ее достигает 90%. Эффективность ЭУВЛ зависит от множества факторов: локализации конкремента, размера, плотности. Этот метод мало применим при размерах конкремента более 2 см.

ПНЛТ обладает наиболее высокой эффективностью при лечении конкрементов более 2 см, в том числе и коралловидных. По данным Singla M. с соавт. (2008г), эффективность ПНЛТ при коралловидных конкрементах составляет от 74 до 83%. Preminger G. (2005г) и Michel M. (2007г.) указывают эффективность этого метода лечения от 78–95%. Однако достоверно доказано, что проведение ПНЛТ сопровождается высоким риском развития таких осложнений, как кровотечение, уrosepsis.

С усовершенствованием эндоурологического оборудования, внедрением гибких уретероскопов и лазерных литотриптеров, в 2005 году стал активно внедряться, как альтернативный метод - ретроградная пиелолитотрипсия (РПТ). На сегодняшний день, в литературе встречаются исследования по изучению эффективности РПТ, в том числе и в сравнительном аспекте с другими малоинвазивными методами лечения МКБ.

Результаты использования РПТ зарубежными исследователями пока противоречивы. Так Perlmutter с соавт. при изучении эффективности РПТ конкрементов почки размером до 2 см разной локализации указывает на 100% эффективность метода при конкрементах верхних групп чашечек, 95,8% эффективность при локализации конкрементов в средних группах чашечек и 90,9% эффективность при конкрементах нижних чашечек почек.

Traxer O. с соавт. в исследовании эффективности РПТ взяли 445 пациентов. Средняя продолжительность операции составила 82,5 минут (28-215 мин). Средний размер конкремента 25 мм. Общая частота осложнений составила 10,1%. Основные осложнения наблюдались у 21 (5,3%) пациентов и незначительные осложнения развились у 19 (4,8%) пациентов. Анализ показал,

что метод РПТ имеет 95,7% очищения почки от конкрементов, размером до 2-3 см и 84,6% в тех случаях, когда конкремент > 3см ( $p = 0,01$ ), с незначительным количеством осложнений 14,3% и 15,4%, соответственно, и основная частота осложнений 0% и 11,5%, соответственно.

Таким образом, не смотря на внедрение новых и постоянное совершенствование существующих эндоскопических методов и методик лечения, данная проблема остается актуальной, особенно в разделе очередности их использования и комбинации различных методов.

**Цель исследования.** Обосновать метод комбинированного эндоскопического лечения у пациентов с нефро - и уретеролитиазом в зависимости от размера, локализации и плотности конкремента при мочекаменной болезни.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить эффективность эндоскопических методов лечения нефролитиаза и уретеролитиаза. Ретроградная пиелолитотрипсия (РПТ), перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) и комбинированный метод лечения в зависимости от размера, локализации и плотности конкремента при мочекаменной болезни.

2. Изучить эффективность ретроградной пиелолитотрипсии в лечении коралловидных, крупных и множественных конкрементах.

3. Определить оптимальный эндоскопический метод лечения нефролитиаза в зависимости от размера, локализации и плотности конкремента при мочекаменной болезни.

**Методология и методы исследования.** Методология исследования включала оценку эффективности малоинвазивных эндоскопических методов лечения мочекаменной болезни. Для решения определенных задач в диссертационном исследовании, в работе используются принципы доказательной медицины, таких как отбор пациентов и статистическая обработка результатов исследования, а также клинические, лабораторные и инструментальные методы исследований.

**Объекты и методы исследования:** Пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, находившиеся на лечении в отделении мочекаменной болезни и эндоурологии АО «Научного центра урологии имени Академика Б.У.Джарубсынова» в период с декабря 2017 по декабрь 2018 г. В исследование были включены 144 пациента (из них 81 – женщина и 63 - мужчины) с мочекаменной болезнью, в том числе с осложненными формами – двухсторонний нефролитиаз, коралловидных, крупных и множественных конкрементов почек и мочеточника.

У 58 пациентов отмечена левосторонняя локализация конкрементов, что составило 40,28%. Правосторонняя локализация конкрементов выявлена у 63 пациентов, что составило 43,75%. Двусторонний процесс отмечен у 23 пациентов, что составило 15,97%.

В зависимости от вида выполненного оперативного вмешательства пациенты были разделены на группы:

1 группа – пациенты, которым выполнена ретроградная пиелолитотрипсия (74);

2 группа – пациенты, которым выполнена перкутанная нефролитотрипсия (52);

3 группа – пациенты, которым проведен комбинированный метод лечения (18).

Данная группа включала две подгруппы, в зависимости от этапности проведенного лечения.

А) пациенты, которым одномоментно проведен комбинированный метод (10).

Б) пациенты, которым комбинированный метод выполнен в 2 этапа (первый этап - перкутанная нефростомия или установка стент-катетера (8).

При включении пациентов в настоящее исследование учитывали абсолютные и относительные показания и противопоказания к оперативному лечению уролитиаза с применением эндоскопических методов. Соответственно этим показаниям и противопоказаниям были разработаны критерии включения и исключения пациентов в исследование. А также проведение метафилактики распределена на период ранней послеоперационной метафилактики и период динамической метафилактики МКБ.

#### **Критерии включения:**

- пациенты с нефро-уретеролитиазом, которым показано проведение оперативного лечения с применением эндоскопических технологий (ретроградная пиелолитотрипсия и перкутанная нефролитотрипсия) в плановом порядке;
- информированное добровольное согласие пациентов на проведение обследования и лечения в соответствии с Хельсинской декларацией.

#### **Критерии для исключения:**

- возраст до 18 лет;
- хронические болезни почек (ХБП) 4 -5 стадии;
- острая почечная недостаточность (ОПН);
- печеночная недостаточность;
- сахарный диабет, в стадии декомпенсации;
- хроническая легочно-сердечная недостаточность;
- злокачественная (некупируемая) артериальная гипертензия;
- острые воспалительные заболевания почек и мочевых путей;
- онкологическая патология любой локализации в активной стадии;
- заболевания, связанные с нарушением свертываемости крови.

#### **Задачи ранней послеоперационной метафилактики:**

1. борьба с воспалительными изменениями в почке, окружающих тканях и мочевых путях;

2. стимуляция отхождения дезинтегрированных фрагментов конкремента.

Первый этап представляется нам длительностью до 3 месяцев происходит формирование склеротических изменений в почке и окружающей клетчатке, обусловленных, как самим оперативным пособием, так и его осложнениями. Именно в этот период при наличии изменений со стороны паранефральной клетчатки, в лоханочно-мочеточниковом сегменте, выявлении дискинезии мочевых путей, возможно путем проведения консервативных лечебных мероприятий избежать формирования необратимых, обусловленных органическими причинами, нарушений уродинамики, способствующих

прогрессированию хронического пиелонефрита и рецидивированию камнеобразования.

Второй этап наблюдения (динамической метафилактики) должен продолжаться на протяжении всей жизни пациента

#### **Эндоскопические методы лечения:**

##### **Перкутанная нефролитотрипсия**

Перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) – малоинвазивный метод лечения МКБ при одиночных, множественных, крупных и коралловидных конкрементах. ПНЛТ состоит из 2-х этапов: создание антеградного пункционного доступа к почке и удаление конкремента через этот нефростомический ход. Удаление конкрементов проводится под рентген и эндоскопическим контролем. Операция заканчивается дренированием почки нефростомической трубкой (нефростома №18-20).

##### **Ретроградная пиелолитотрипсия**

Ретроградная пиелолитотрипсия (РПТ) основана на разрушении конкрементов мочевых путей при прямом визуальном контакте зонда литотриптера и конкремента, при этом доступ к конкременту осуществляется ретроградно, через естественные мочевые пути, без нарушения целостности кожных покровов. Полостная система дренируется установкой стент-катетера (6/26). Мочевой пузырь дренируется уретральным катетером, который удаляется через 1-2 дня после операции.

##### **Комбинированный метод лечения**

Комбинированный метод (РПТ+ПНЛТ) - высокоэффективный метод лечения, позволяющий в рамках одной анестезии, за одно оперативное вмешательство избавить пациента от конкрементов указанных локализаций. Неоспоримым преимуществом данного метода является сокращения сроков госпитализации и скорая социальная реабилитация пациента, а также доступ к любой локализации конкремента. При полной эвакуации конкрементов из полостной системы нефростома не устанавливается, антеградно устанавливается стент-катетер для дренирования полостной системы почки.

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

1. Результаты применения ретроградной пиелолитотрипсии, перкутанной нефролитотрипсии и комбинированного эндоскопического метода, при лечении нефроуретеролитиаза позволяет свидетельствовать об эффективности использования малоинвазивных оперативных вмешательств у пациентов с мочекаменной болезнью.

2. Результаты оценки эффективности применения малоинвазивных оперативных вмешательств позволяют утверждать о значительном улучшении качества жизни пациентов, сокращение осложнений, продолжительности оперативного вмешательства и сроков госпитализации.

3. Одномоментное использование различных доступов к почке при комбинированном эндоскопическом методе, в рамках одной анестезии, за одно оперативное вмешательство избавляет пациента от конкрементов почки и в/3 мочеточника. Неоспоримым преимуществом данного метода является сокращения сроков госпитализации и скорая социальная реабилитация пациента.

4. Результаты оценки качества проведения метафилактики мочекаменной болезни.

### **Статистическая обработка**

Статистический анализ проводился с использованием SAS University Edition, версия 3.8 (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США). Категориальные переменные выражались как частота и процент. Мы использовали тест хи-квадрат и точный тест Фишера для оценки различий и ассоциаций между переменными. Непрерывные переменные были выражены как среднее значение и стандартное отклонение (СО) и были проанализированы с использованием одностороннего дисперсионного анализа. Тест Краскела-Уоллиса использовался для сравнения ненормально распределенных непрерывных переменных и представленных в виде медианы (межквартильный размах). Мы использовали логистическую регрессию для оценки грубого и скорректированного отношения шансов. (OR) и 95% доверительные интервалы (CI) для ассоциаций между потенциальными факторами риска и частота отсутствия конкрементов, интра - и послеоперационные осложнения. Альфа-уровень был установлен на 0,05, считая его статистически значимым.

### **Результаты исследований**

**Результаты лечения ретроградной пиелолитотрипсии.** При определении показаний к РПТ из 74 пациентов конкременты до 1,5 см. встречались у 37 пациентов (50%), от 1,6 – 2 см конкременты были в 23 случаях (31%) и до 3 см у 14 пациентов (19%). Пациенты со структурной плотностью конкрементов от 801-1,900 НУ подвергались РПТ с хорошим эффектом, время операции составило в среднем  $55,94 \pm 26,50$  мин. РПТ в 62 случаях (83,78%) оказалась успешной, а в 12 случаях (16,22%) неэффективной, так как не удалось полностью фрагментировать конкремент. После выполнения РПТ, резидуальные фрагменты размерами от 2 – 4 мм отходили самостоятельно. В 1 наблюдении (1,35%) была выявлена стриктура мочеточника, в 2 случаях (2,7%) перегиб мочеточника. Двум пациентам выполнено эндоскопическое бужирование стриктуры мочеточника с установкой стент-катетера, с дальнейшей заменой стент-катетера через 1 месяц, который удален через 1 месяц. Одному пациенту произведена уретеропиелопластика с внутренним дренированием. В результате проведенного лечения через 1 месяц у этих 3 пациентов с осложнениями пассаж мочи был полностью восстановлен. Осложнения, как обострение хронического пиелонефрита после РПТ отмечено у 5 пациентов (6,76%).

По результатам исследования, количество нами проведенных успешных РПТ позволяет считать, что данный метод более эффективный при удалении конкрементов до 3 см., эффективность лечения после операции составила 83,78%, а клиническая эффективность лечения, оцененная через 4 недели после РПТ 92%.

**Результаты лечения перкутанной нефролитотрипсии.** При определении показаний к ПЛНТ из 52 пациентов с МКБ от 1,6 – 2 см. конкременты встречались в 7 случаях (13,46%), от 2,1 – 3 см были у 11 пациентов (21,1%), от 3,1 – 4 см. конкременты в 14 случаях (26,9%), от 4,1 – 5 см у 8 пациентов (15,3%) и у 12 лиц от 5,1 – 6 см. 23,0%. 52 пациентам, где 24 пациента (46,1%) имели коралловидный конкремент (К-1, К-2, К-3), Удаление конкрементов в

правой почке у 18 пациентов (34,6%) и в 10 случаях (19,2%) был конкрементов в левой почке.

У 23 пациентов (44,2%), когда размеры конкремента не превышали от 2,1 – 4,0 см, конкременты удалялись целиком, у 11 пациентов (21,1%) конкременты удаляли (при конкрементах большего размера) после предварительной контактной литотрипсии. После ПНЛТ миграция фрагментов кораллоподобного конкремента в мочеточник наблюдалась у 3 пациентов (5,7%) и им заключительно проведена уретеролитоэкстракция.

В раннем послеоперационном периоде послеоперационные осложнения у 42 пациентов (78,85%) не наблюдались. После проведения ПНЛТ в 10 случаях (19,23%) наблюдались высокая лихорадка и гематурия, а в 9 случаях (17,31%) было обострение хронического калькулезного пиелонефрита. 2 пациентам (3,85%) при ПНЛТ проведена гемотрансфузия. Пациентам с осложнениями после ПНЛТ проводилась соответствующая консервативная терапия.

После выполнения ПНЛТ у 3 пациентов были выявлены резидуальные конкременты от 5 – 10 мм в диаметре, в дальнейшем этим пациентам было выполнено по одному сеансу ЭУВЛ с положительным эффектом. В результате исследования при ПНЛТ установлено, что у пациентов по критерию Stone free rate эффективность лечения составила 78,85%. Клиническая эффективность лечения, оцененная через 4 недели после ПНЛТ 91%.

**Результаты лечения комбинированного метода нефро и уретеролитиаза.** Предложенный нами комбинированный метод позволяет лечить пациентов с клинически сложными вариантами нефролитиаза (крупные, плотные, множественные, рецидивные, рентген негативные, кораллоподобные конкременты, а также больных с аномалиями верхних мочевых путей и единственно функционирующей почкой). Достоинством метода является минимизация оперативного доступа при сохранении адекватного объема вмешательства. При комбинированном методе в первую очередь проводится ретроградная пиелолитотрипсия, поэтому пациент сначала укладывается на спину, операция проводится под СМА анестезией. После окончания пиелолитотрипсии устанавливается мочеточниковый стент и пациента переключают на живот для проведения перкутанной нефролитотрипсии. При полной эвакуации конкрементов нефростома не устанавливается после операции, остается только стент-катетер для дренирования мочевых путей и почки.

Основными показаниями к проведению комбинированного метода являлись крупные (более 5,0 см) и плотные (свыше 1000 ед. НУ и более) конкременты почек, а также при сложных клинических формах уrolитиаза и наличие одиночных конкрементов в/3 мочеточника и лоханки или нижней чашечки.

После окончания первого этапа лечения, пиелолитотрипсии устанавливается мочеточниковый катетер или стент-катетер, это помогает предотвращению миграции конкрементов в мочеточник при проведении перкутанной нефролитотрипсии.

В данной группе в среднем операция длилась  $58,88 \pm 13,12$  минут.

После проведенной комбинированной операции у 17 пациентов (94,44%) полостная система почек и мочеточника полностью освобождена от

конкрементов (Stone-free rate). У оставшегося 1 пациента (5,5%) отмечались резидуальные конкременты. Данному пациенту произведен дополнительно сеанс ЭУВЛ.

Интраоперационных осложнений, потребовавших проведение открытого оперативного вмешательства, не было. У 1 пациента произведена перкутанная нефролитотрипсия двумя доступами. Инфекционно-воспалительные осложнения отмечались у 3 пациентов (7,3%), и были купированы консервативно.

В результате исследования у пациентов 3-й группы (комбинированный метод) по критерию Stone free rate (полное очищение почки от камня и его фрагментов) эффективность лечения составила 95%, а клиническая эффективность лечения, оцененная через 4 недели 95%.

**Внедрение результатов исследования.** Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения мочекаменной болезни и эндоурологии АО «Научный центр урологии им. Б.У. Джарбусынова».

#### **Научная новизна:**

1. Оценена эффективность разработанного комбинированного эндоскопического метода лечения пациентов с нефроуретеролитиазом основанного на сочетании ретроградной пиелолитотрипсии и перкутанной нефролитотрипсии при множественных и крупных конкрементах почек.

2. Дана оценка эффективности различных этапов метафилактики камнеобразования и определена их дальнейшая перспектива.

#### **Практическая значимость.**

1. В результате внедрения в клиническую практику малоинвазивных оперативных вмешательств, при мочекаменной болезни значительно улучшилось качество жизни пациентов в послеоперационном периоде, снизилась частота осложнений, уменьшилась продолжительность оперативного вмешательства и сократились сроки госпитализации.

2. На основании анализа применения малоинвазивных оперативных вмешательств удалось избежать повторных операций, что значительно повысило качество жизни пациентов, сокращении частоты осложнений и продолжительности оперативного вмешательства, сроков госпитализации.

3. Доказано преимущество комбинированного метода РПТ+ПНЛТ, одномоментное использование малоинвазивных методов при сложных клинических случаях, что позволило определить показания и противопоказания к данному методу.

4. Достигнут высокий процент клинических случаев с полной элиминацией конкрементов после одной операции при комбинированном оперативном вмешательстве, вследствие чего количество повторных госпитализаций уменьшилось.

#### **Практические рекомендации**

1. При удалении конкрементов размером от 1,5 до 3 см. и плотности от 801-1.900 ед. НУ. выполнение РПТ рассматривать в качестве метода выбора первой линии оперативного лечения.

2. Внедрение комбинированного эндоскопического метода позволило существенно сократить сроки нахождения в стационаре и реабилитации пациентов, не позволяя пациентам на повторные госпитализации и операции при удалении, как конкрементов почки, так и конкрементов мочеточника.

3. Путем комбинированной малоинвазивной эндоскопической методики можно произвести удаления сложных и плотных камней почек и мочеточника в рамках одной анестезии, за одно оперативное вмешательство.

4. На основе клинической эффективности после малоинвазивных эндоскопических оперативных вмешательств в аспекте достижений конечного и благоприятного результата (Stone free rate), рекомендуется применения в стационарах РК данную оперативную методику для пациентов с осложненными формами нефролитиаза.

**Личный вклад автора** заключается в обосновании направления исследования; создании формата и дизайна исследования; организации и проведении всех его этапов; сборе, обработке и анализе данных; оформлении, представлении и обсуждении результатов диссертации. Лично автором сформулированы цели, задачи исследования, положения, выносимые на защиту; внедрен комбинированный метод (ретроградная пиелолитотрипсия + перкутанная нефролитотрипсия) у пациентов с нефро-уретеролитиазом. Обоснование методологии внедрения нового метода, формулировка выводов, подготовка практических рекомендаций и предложений для внедрения принадлежит лично автору.

#### **Выводы**

1. Сравнительная оценка малоинвазивных эндоскопических оперативных вмешательств показала, что клиническая эффективность лечения в среднем составила 92,7% ( $p > 0,05$ ) по всем исследуемым группам. После РПТ – 92% ( $p > 0,05$ ), после ПНЛТ – 91% ( $p > 0,05$ ) и после комбинированного метода – 95% ( $p > 0,05$ )

2. При ретроградной пиелолитотрипсии конкременты размером от 1,5-см., со средней структурной плотностью от 801-1.900 НУ безопасно и эффективно удалены по сравнению с конкрементами (>3 см) и с 2 и 3 группой.

3. При сравнительной оценке эндоскопических методов исследования (РПТ и ПНЛТ) Комбинированный метод лечения нефро- и уретеролитиаза показал высокий процент излечения пациента от конкрементов (95%) и позволяет сократить сроки госпитализации

#### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены на:

1. На 4-ой научно-практической конференции Урологов Северо-Западного федерального округа РФ. 19 – 20 апреля, 2018г. Санкт-Петербург, Россия.

2. На XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел». 27 апреля 2018г. Душанбе. Таджикистан.

3. На 56-й Польской и 14-й международной научно-практической конференции студенческих научных обществ и врачей. Juvenes pro medicina. 25-26 мая 2018 г. Лодзь, Польша.

4. На международной конференции «Fundamental research carried out by young researchers and doctoral students» KazNMU, Almaty. November 20-21, 2018.

**Публикации.** Основные результаты, которые были получены при выполнении диссертационного исследования, опубликованы в 4 печатных работах, из которых:

- 3 статьи опубликованы в изданиях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки МОН РК;

- 1 статья опубликована в журнале, индексируемом базами Scopus и Thomson Reuters и имеющая процентиль выше 25% на момент публикации;

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 122 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 3 глав: обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов исследования; обсуждения; заключения; выводов; списка литературы из 170 источников. Работа иллюстрирована 32 рисунками и 34 таблицами.