

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Размахнин Евгений Владимирович

**КОНТАКТНЫЕ ЛИТОЛИЗ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ
В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.17 – хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
С. Л. Лобанов

Чита – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Малоинвазивные подходы к лечению желчнокаменной болезни.....	11
1.2 Литолитическая терапия в лечении желчнокаменной болезни.....	16
1.3 Литотрипсия – как метод лечения в хирургической практике.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Методы исследования состава желчных камней.....	53
2.2 Экспериментальная часть по контактному литолизу <i>in vitro</i>	57
2.3 Экспериментальная часть по контактному литолизу <i>in vivo</i>	59
2.4 Экспериментальная часть по контактной литотрипсии <i>in vitro</i>	66
2.5 Экспериментальная часть по контактной литотрипсии <i>in vivo</i>	68
2.6 Апробация возможности контактной ультразвуковой литотрипсии при холедохолитиазе.....	71
2.7 Методы статистического анализа результатов.....	74
ГЛАВА 3 КОНТАКТНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ ЛИТОЛИЗ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ.....	76
3.1 Особенности элементного состава желчных камней.....	76
3.2 Оптимизация литолитической смеси для растворения желчных камней...	85
3.3 Апробация литолитической смеси при экспериментальном холелитиазе...	95
ГЛАВА 4 КОНТАКТНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ.....	131
4.1 Разработка ультразвукового литотриптора.....	131
4.2 Оптимизация условий ультразвуковой контактной литотрипсии.....	137
4.3 Экспериментальная оценка влияния ультразвука на состояние окружающих тканей при литотрипсии <i>in vivo</i>	147
4.4 Апробация контактной ультразвуковой литотрипсии при лечении холедохолитиаза.....	165
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	178

ВЫВОДЫ.....	200
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	202
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	203
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	204
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	253

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Распространенность желчнокаменной болезни (ЖКБ) в последние десятилетия имеет устойчивую тенденцию к росту. 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 [163; 257; 298; 384]. Одним из наиболее тяжелых проявлений желчнокаменной болезни является холедохолитиаз, который встречается у 10–35 % больных с калькулезным холециститом [189; 263; 264]. Частота летальных исходов при хирургическом лечении острого холецистита в сочетании с камнями общего желчного протока у больных пожилого и старческого возраста может достигать 43 % [32; 43; 289]. Лечебная тактика при холедохолитиазе, особенно осложненным механической желтухой, представляет серьёзную проблему. Нередко требуется расширение объема операции: выполнение обширной лапаротомии с ревизией желчных путей. Существующие методики лапароскопической ревизии внепеченочных желчных протоков достаточно трудоемки, находятся в стадии разработки и усовершенствования и не всегда успешны. [42; 72; 295]. Недостатком доступа является сложность лапароскопических манипуляций на общем желчном протоке [181]. Одним из недостатков эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) при лечении холедохолитиаза является нарушение замыкательной функции сфинктера и развитие недостаточности большого дуоденального сосочка. Кроме того, ЭПСТ не гарантирует удаление крупных конкрементов. При этом осложнения после данной манипуляции возникают в 6,1–10,6 % случаев [61; 169]. Учитывая указанные обстоятельства, обсуждается вопрос о необходимости сохранения сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка, особенно у лиц молодого возраста, при отсутствии признаков папиллостеноза [471].

До настоящего времени обоснованной индивидуализированной тактики коррекции резидуального холедохолитиаза нет. Нередко при этом выполняют

сложные повторные операции, летальность после которых превышает 12 % [138; 306].

Использование методов контактного разрушения камней внутри альтернативного нехирургического лечения желчнокаменной 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.

В связи с вышеизложенным поиск решений по малотравматичному лечению различных проявлений желчнокаменной болезни у лиц, имеющих высокий риск оперативного вмешательства, особенно при резидуальном холедохолитиазе, является актуальным.

Цель исследования

Разработать новое направление контактного разрушения желчных камней путем литолиза и интракорпоральной ультразвуковой литотрипсии в экспериментальных условиях для последующей клинической апробации метода.

Задачи исследования

1. Изучить возможности атомно-эмиссионного спектрального анализа для качественного и количественного исследования элементного состава желчных конкрементов, определяющего устойчивость камней к разрушению.
2. Разработать и апробировать литолитическую смесь, отличающуюся высокой эффективностью и низкой токсичностью, в опытах *in vitro* и *in vivo*.
3. На экспериментальной модели желчнокаменной болезни изучить возможность контактного литолиза, а также оценить безопасность и последствия его применения.

4. Разработать устройство для интракорпоральной ультразвуковой литотрипсии, позволяющее осуществлять разрушение конкрементов в просвете общего желчного протока как во время открытых, так и при лапароскопических операциях.

5. Подобрать оптимальные параметры ультразвука, необходимые для выполнения адекватной литотрипсии.

6. Изучить результаты использования контактной ультразвуковой литотрипсии в экспериментах *in vivo*.

7. Апробировать возможность использования волновода для контактной ультразвуковой литотрипсии при лапароскопическом лечении холедохолитиаза.

Научная новизна

Обоснована возможность использования атомно-эмиссионного спектрального анализа для исследования элементного состава желчных камней, конкременты разделены на группы по количеству содержания кальция, определяющего устойчивость камней к разрушению.

Впервые для растворения желчных камней предложено использовать октановую кислоту в составе литолитической смеси, обладающей низкой токсичностью и активностью в отношении всех типов конкрементов. Исследованы морфогистохимические особенности реакции тканей организма экспериментальных животных, возникающие на введение литолитической смеси «октановая кислота-глицерин», заключающиеся в незначительном остром экссудативном воспалении и умеренных дистрофических изменениях покровного эпителия желчного пузыря. Гистоархитектоника всех исследованных органов (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.

Разработана оригинальная конструкция волновода, позволяющая при лапароскопических операциях выполнить контактную ультразвуковую литотрипсию в просвете общего желчного протока. Подобраны оптимальные

параметры ультразвука для выполнения эффективной и безопасной литотрипсии.

Экспериментально обоснована безопасность контактной литотрипсии в просвете желчевыводящих путей для мягких тканей окружающих органов, исследованы патоморфологические изменения печени, желчного пузыря, тонкого кишечника в разные сроки после ультразвукового воздействия частотой 26 500–26 700 Гц, выходной мощностью 40–65 Вт.

Выявлено синергическое воздействие при ультразвуковом (УЗ) облучении желчных камней в среде предлагаемой литолитической смеси, что на 30 % усиливает эффект литотрипсии.

Впервые выполнено разрушение конкрементов в просвете общего желчного протока во время лапароскопической операции с использованием волновода оригинальной конструкции.

Практическая значимость работы

Доказана зависимость эффективности литолиза и литотрипсии от состава кальция в желчных конкрементах, разработан способ исследования состава желчных камней методом атомно-эмиссионного спектрального анализа, позволяющий прогнозировать возможность разрушения конкрементов.

Экспериментально обоснован метод контактного литолиза, позволяющий воздействовать на холестериновые и пигментные желчные конкременты литолитической смесью, обладающей низкой токсичностью.

Разработана и апробирована в клинике контактная ультразвуковая литотрипсия в просвете общего желчного протока с использованием волновода оригинальной конструкции.

Результаты исследования могут служить основой для разработки новых малоинвазивных методов лечения желчнокаменной болезни.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Камнерастворяющая смесь «октановая кислота – глицерин» в соотношении 1 : 1 обладает удовлетворительными литолитическими свойствами в отношении как холестериновых, так и пигментных желчных конкрементов.
2. Контактный химический литолиз с использованием предлагаемой камнерастворяющей смеси в дозе 0,2 мл/кг внутрипузырно эффективен и безопасен при экспериментальном холелитиазе в условиях живого организма.
3. Контактная ультразвуковая литотрипсия частотой 26 500 – 26 700 Гц, выходной мощностью генератора 35 %, 40–65 Вт эффективна при дроблении желчных камней различного состава.
4. Контактное и опосредованное воздействие ультразвука на мягкие ткани *in vivo* безопасно при использовании рекомендуемых параметров.
5. Конструкция волновода для ультразвуковой литотрипсии длиной 400 мм, имеющего изогнутую конфигурацию под углом 40° между направлением оси в основании проксимальной части и дистальным концом рабочей части, диаметром дистальной части 4 мм позволяет выполнить контактную литотрипсию в просвете общего желчного протока при лапароскопическом доступе.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 50-летию образования Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2003); межрегиональной научно-практической конференции «Хирурги Забайкалья в России» (Чита, 2007); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 55-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2008); девятой региональной межвузовской научно-практической конференции «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2010); Межрегиональной научно-практической конференции «Вершины эндохирургии – вершины Алханая» (Чита, 2010); 17-м международном Конгрессе хирургов-гепатологов стран СНГ «Актуальные проблемы хирургической гепатологии» (Уфа, 2010);

75-ой итоговой студенческой научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию со дня рождения академика Б. С. Гракова (Иркутск, 2011); 10-й региональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых (Чита, 2011); 11-й региональной межвузовской научно-практической конференции молодых ученых (Чита, 2012); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию Читинской государственной медицинской академии (Чита, 2013); на заседании Забайкальского краевого общества хирургов (Чита, 2013); 17-м съезде Российского общества эндоскопических хирургов (Москва, 2014); Межвузовской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы медицины в современных условиях» (Казань, 2014); 5-м съезде хирургов Сибири и Дальнего Востока «Актуальные проблемы хирургии» (Новосибирск, 2014); третьей Европейской конференции по биологическим и медицинским наукам (Вена, Австрия, 2014); Российской научно-практической конференции «Актуальные вопросы малоинвазивной хирургии», посвященной 20-летию Читинского городского центра эндохирургии (Чита, 2015).

Диссертационная работа апробирована на совместном заседании кафедр факультетской хирургии с курсом урологии, госпитальной хирургии, детской хирургии, кафедры общей и специализированной хирургии с курсом топографической анатомии и оперативной хирургии, кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита, 2014).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200602668.

Внедрение результатов работы

Разработанный метод контактной ультразвуковой литотрипсии и атомно-эмиссионный анализ состава желчных конкрементов внедрен в работу хирургических отделений городской клинической больницы № 1, Дорожной

клинической больницы г. Читы. Полученные в ходе исследования данные применяются в научно-педагогической деятельности на кафедре факультетской хирургии с курсом урологии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Изданы пособия для врачей: «Холедохолитиаз», «Диагностика и лечение холедохолитиаза» под грифом УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 34 научных работ, в том числе 22 статьи в научных журналах и изданиях, включенных в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, в том числе получены 2 патента на изобретение: № 2535150 от 09.01.2013 г., № 2556519 от 19.08.2013.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 261 странице машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 40 таблиц и 61 рисунка. Указатель литературы представлен 483 источниками, из которых 158 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит решающая роль на всех этапах работы, включающих выбор направления исследования, постановку конкретных задач, планирование и проведение исследований, анализ полученных данных, обобщение и оформление полученных результатов, подготовка их к публикации в соответствии с требованиями Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 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-сосудистой и дыхательной систем, при наличии острого холецистита, даже подобный малотравматичный вариант операции может оказаться фатальным [50; 57; 220; 301; 455].

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 [22; 65; 143].

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 % [48; 60; 69; 70; 73; 125; 156; 158; 172; 209; 219; 237; 323; 336]. 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 старческого возраста в 3–10 раз выше, по сравнению с таковой у больных более молодого

возраста [67; 100; 136; 153; 346]. 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 [222]. 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» [66; 155; 159; 302]. 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 [299].

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 3 мм, 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 [1; 68; 217; 276; 303; 348; 402].

При функционирующем пузыре с камнями ЭПСТ является первым этапом лечения холедохолитиаза и в дальнейшем дополняется холецистэктомией [10; 162; 298]. В настоящее время широко используется одномоментное выполнение лапароскопической холецистэктомии с ЭПСТ и литоэкстракцией при холедохолитиазе [66; 131; 266; 275; 325].

После адекватно выполненной папиллотомии большинство камней (по крайней мере, до 1 см в диаметре) могут отходить самостоятельно в течение нескольких дней или недель. Тем не менее, в ряде случаев необходимо предпринять усилия по их эндоскопическому извлечению. Это незамедлительно проясняет ситуацию и уменьшает риск вклинения конкремента и развития обтурационного холангита и панкреатита. Большинство камней удастся извлечь с помощью баллон-катетеров или проволочных корзин типа Дормиа. Конкременты диаметром менее 5 мм могут быть удалены из общего желчного протока через нерассеченный фатеров сосок с помощью обычной корзинки Дормиа. Для удаления камней большего диаметра (6–8 мм) можно выполнить баллонную

дилатацию фатерова соска. Эта процедура безопасна в отношении развития кровотечения и ретроуденальной перфорации, однако может приводить к тяжелому панкреатиту, в особенности при неполном удалении конкрементов [20]. Некоторые авторы указывают на неэффективность ЭПСТ при конкрементах диаметром более 10 мм [27; 164].

Однако у 0,5–16 % больных при ЭПСТ не удается 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 % [19; 59; 153; 232; 292; 373; 438; 449]. Наиболее часто возникает острый панкреатит – 4,3–6,2 %, к более редким осложнениям можно отнести: кровотечение из зоны папиллотомического разреза – 0,44–22 %, ретроуденальную перфорацию – 0,5–2,1 %, гнойный холангит – 0,9–2,5 % [14; 34; 51; 72; 148; 163; 178; 184; 347; 369; 437; 472]. 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 лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ) в пользу «открытой» холецистэктомии и холедохолитотомии [477]. Именно осложнения ЭПСТ определяют и общую летальность после этой операции – 0,2–2,3 % [234], достигающую 1–8 % при механической желтухе и 0,8–13 % при панкреатитах [146; 368; 372; 417; 444; 451]. Применение нетипичных способов папиллотомии увеличивает частоту осложнений до 30 % [372; 400; 401]. Частота неудач при эндоскопической механической литоэкстракции достигает 16,3 %, а механической литотрипсии – 19,4 % [342].

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 [73, 101, 183, 230, 371, 421]. В таких случаях положительный результат, 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» [172].

При использовании экстракорпоральной литотрипсии в лечении желчнокаменной болезни [75] 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) [306].

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 [13; 21; 274]. Параллельно проводится лечение коморбидных заболеваний. Вторым этапом проводится радикальное оперативное пособие – холецистэктомия [80; 123; 124; 258; 290; 300; 333; 382; 435; 454; 458]. Однако, в

ряде случаев, выполнить радикальную операцию не представляется возможным ввиду тяжести сопутствующей патологии [8]. 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 «оперативное лечение 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 [27; 28; 97; 125; 212; 218; 233; 312].

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.

1.2 Литолитическая терапия в лечении желчнокаменной болезни.

Контактный химический литолиз (КХЛ) конкрементов – метод растворения камней в желчных путях и в желчном пузыре с сохранением его функции [91].

Впервые о попытках растворения желчных камней упоминает Андрей Везалий в своём труде «*Epistola rationem modumque propinandi radicis Chynae decosti*» (1546) в котором он предложил использовать для этой цели отвар корня хинного дерева [478]. В XVII веке известный врач Michael Ettmuller (1644–1684) предложил химическое воздействие на желчные камни. На протяжении 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 М. Schiff (1823–1896). Итальянский врач Antonio Vallisnieri (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 калия и натрия карбонат, алкоголь, азотная кислота, яичный желток, мыльная пена, ослиное молоко, нашатырный спирт, различные растительные экстракты [248].

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 (3,9 г) этил-глицериновой смеси, введенной непосредственно в желчный 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 не ионные (полисорбат-20) детергенты, ацетилцистеин и др.[450].

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 Т-образный дренаж, а через 15 лет обобщил имеющийся опыт [447]. 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 [20]. Через 1 неделю на контрольных снимках

камней не было выявлено, проходимость желчных путей оказалась хорошей. Было предложено использовать подобную тактику при лечении больных с острым холециститом, холедохолитиазом, 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* [334; 425]. Другие авторы указывают на снижение токсичности при использовании раствора диэтилового эфира в стерильном оливковом масле в соотношении 1 : 1 [132; 197; 198]. 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 [152; 242; 243; 244; 246; 247; 249; 283; 284; 329; 343; 345; 387; 394; 415; 433; 434]. В 1985 году M. J. Allen et al. сообщил и о первом успешном случае прижизненного растворения камней в желчном пузыре метил-трет-бутиловым эфиром, вводя его чрескожночреспеченочно в желчный пузырь [450]. Приоритетом и наибольшим клиническим опытом (более 100 наблюдений), по-видимому, обладает клиника Мейо [31; 450; 468; 470]. Безопасность применения МТБЭ тщательно изучена *in vitro* и *in vivo* как на животных [278; 279; 280; 281; 282; 450], так и на людях [464]. Желчный пузырь человека устойчив к цитотоксическому действию МТБЭ [358], однако обнаружена достаточно высокая токсичность при проникновении в кровь [254; 327; 352; 360; 396; 461]. При всасывании эфира из кишечника возникает внутрисосудистый гемолиз [446; 456]. 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 [450].

Концентрация МТБЭ и его метаболитов в крови, моче, материнском молоке после КХЛ очень низкая [358].

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 превышающий первоначальный [157].

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 [157].

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 аналгезией. Через катетер вводят, а затем откачивают растворитель, способный быстро растворять желчные камни. Они растворяются за 4–16 ч, затем катетер удаляют. Для растворения камней в желчном пузыре применяют метил-tert-бутил эфир, а в

желчных протоках – пропионат эфир. Показаниями для использования МТБЭ при КХЛ являлись рентгеннегативные (холестериновые) желчные камни изо или гиподенситометрической плотности (менее 70 ЕД по Хаунсфилду), размерами до 2 см [374; 385; 434]. Противопоказаниями являлись: беременность, аномалии развития желчного пузыря, избыточный вес, конкременты более 2 см и плотностью более 70 ЕД [358; 362; 363; 370; 374; 376; 378; 385; 411; 413; 419; 441; 442; 467; 470; 481].

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 1–12 ч (в среднем 6,6 ч), для множественных – 6–25 ч (в среднем 12,3 ч). 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 [341; 353; 359; 362; 370; 374; 375; 376; 377; 385; 411; 413; 419; 441; 467; 469].

Побочные эффекты проявлялись в виде боли, тошноты, рвоты при попадании в двенадцатиперстную кишку [354; 426; 428; 429] и незначительного подтекания желчи, которое можно уменьшить, пломбируя пункционный канал желатиновой губкой. В трети случаев требуется применение антибиотиков, в редких случаях – холецистэктомия. Метод можно с успехом применять для растворения фрагментов, оставшихся после экстракорпоральной литотрипсии [196; 198; 202; 203; 427]. 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 27 кГц 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 [193].

Для растворения конкрементов использовали 30 % раствор клофибрата, также сочетая его воздействие в просвете желчного пузыря с облучением УЗ частотой 26–27,5 кГц в течение 4–15 мин [195].

В 1953 г. R. R. Best [334] предложил использовать для растворения конкрементов хлороформ. Оказалось, что он является достаточно хорошим растворителем желчных камней, однако может вызвать ограниченные некрозы печени, острые дуоденальные язвы и кровотечения [334]. В 1981 году удаляли резидуальные камни общего желчного протока, вводя через тонкий хлорвиниловый дренаж в общий желчный проток 2–3 мл хлороформа и 10–15 мл 1 % раствора перекиси водорода. Ими получено авторское свидетельство на данный метод [15]. Проводимые в последующем экспериментальные исследования показали, что дозированное введение хлороформа с последующей инактивацией его органическими маслами не оказывает выраженного токсического воздействия на организм [13, 86].

В последующие годы предпринимались попытки использования спирта для растворения желчных камней [453], а также просто промывание общего желчного протока изотоническими солевыми растворами [451] или раствором новокаина [173]. 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 [390].

В качестве растворителя желчных камней использовали также гепарин

[380]. Однако проведенные *in vitro* опыты с гепарином дали противоречивые результаты: одни авторы [272; 379; 405] наблюдали тенденцию к фрагментации камней, другие [114; 473] 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 [20; 173; 272; 379; 405], 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. Nakagama сообщили о применении урсodeзоксихолевой кислоты (УДХК) [157].

В качестве средств, уменьшающих «литогенные» свойства желчи и растворяющих конкременты, Х. Х. Мансуров и соавт., А. С. Логинов и соавт. [157] предложили отечественный препарат «лиобил», представляющий собой лиофилизированную бычью желчь, болгарский препарат «Розанол», а также хенодезоксихолевую кислоту и урсodeзоксихолевую кислоту, являющиеся производными естественных компонентов желчи и изготавливающиеся из желчи рогатого скота [64]. 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 [35; 140; 310; 332; 439; 448]. Больной должен быть готов к длительному лечению (не менее 2-х лет) и соответствовать критериям отбора: рентгеннегативные камни, диаметром менее 5 мм, открытый пузырьный 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 [150]. Пероральная терапия желчными кислотами эффективна в 40 % случаев, а при тщательном отборе до 60 %. По данным других авторов эффективность составляет 30–80 % [30; 89; 91; 121; 157; 424; 476]. «Плавающие» камни диаметром до 5 мм растворяются быстрее (полное исчезновение в 80–90 % случаев в течение 12 мес), 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 [390; 466] 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 пузырьной желчи [390]. 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 [251]. Также препараты желчных кислот используются для растворения билиарного сладжа. Сладж, формирующийся при хронических диффузных поражениях печени с холестазом, по составу преимущественно билирубиновый, поддается литолизу в 86,2 % [286].

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 70–100 ЕД по Хаунсфилду [262]. 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 10 мм 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 относительным 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 [262].

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 (АлАт) каждые 3 месяца. При урсотерапии побочные эффекты очень редки (не более 2–5 %) [262].

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 [12; 463; 465]. Хотя это не подтвердилось последующими работами [240]. 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 +180 ЕД по шкале Хаунсфилда [305]. Имеются сообщения об использовании нового гиполипидемического препарата – эзетимиб 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 [313].

Успехи общего лечения желчнокаменной болезни хенодезоксихолевой кислотой побудили многих авторов испытать местное применение желчных кислот [406; 474]. Холестериновые камни эффективнее всего растворяются в смеси дезоксихолата или таурохолата с лецитином [473]. Введение в Т-образный дренаж натриевой соли хеновой кислоты приводило к растворению камней у 60–80 % больных, имевших неконтрастные (т.е. предположительно состоящие из холестерина) желчные камни [406; 474]. Скорость растворения холестериновых камней зависела как от концентрации желчных кислот, так и хлористого натрия [432]. В. Czygan et al. (1975) сообщают о почти полном растворении множественных конкрементов у больного, страдавшего эктазиями внутрипеченочных желчных ходов (болезнь Кароли). Лечение заключалось в повторных инстилляциях растворов хенодезоксихолевой кислоты в общий желчный проток с помощью фиброгастродуоденоскопа в течение нескольких месяцев [355]. Действие растворов холатов обусловлено солюбилизацией холестерина [248].

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 дезоксихолатом растворимость кальцинированных камней значительно возрастает. Таким образом, пероральное применение цитрата в сочетании с приемом желчных кислот при кальцинированных холестериновых камнях может давать благоприятный эффект [157]. 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 [328; 364; 408; 462].

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 [157; 436]. Наилучшим из подобных соединений явился эфир октановой кислоты – монооктаноин (gliceryl-1-monooctanoate), в котором один атом углерода в глицерине замещен октановой кислотой [409; 410; 431; 459]. Один из подобных препаратов – Campul-8210 – содержит преимущественно монооктаноин и применяется как хороший растворитель холестериновых камней [62; 228; 393; 420; 431]. Препарат, в противоположность холатам, не вызывает воспалительной реакции при введении в общий желчный проток обезьян [365]. 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. Campul-8210 апробировали в эксперименте *in vitro* и применяли в клинике в качестве растворителя холестериновых камней. При инфузии через T-образный дренаж со скоростью 3–10 мл/час удавалось растворить рентгенконтрастные камни у 10 больных из 12 при размере камней от 5 до 12 мм [26]. 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 Т-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 °С в течение 2-х недель. Некоторые авторы отмечают нерезко выраженные побочные эффекты подобных препаратов: небольшая анорексия у части больных, тошнота, иногда рвота, чувство 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 [349; 397; 430]. 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 [157; 361; 406]. Появление болей и диспептических расстройств связывают с повышением давления в желчевыводящих путях, однако эта точка зрения в ряде исследований не находит подтверждения [365; 452].

Имеются сообщения о повышении эффективности литолиза за счет применения комбинации монооктаноина и лимонена, являющихся синергистами, что повышает их специфическую активность [62].

Исследования *in vivo* [157] 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 10 мл/час по сравнению с 30 мл/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 [157]. 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 [157].

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 [216]. Октаглин – это монооктаноин и представляет собой 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 помощью данного препарата. В. Ю. Новокщеновым была изучена в стендовых опытах специфическая (литолитическая) активность октаглина [177]. 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 6 мм [31]. 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 [31].

Контактный химический литолиз применяется с 1985 года в таких странах, как Германия [386], Италия [475], США [403; 434], Швейцария [387], Англия, Тайвань, Камерун (Африка) [397]. Растворению подвергаются рентгеннегативные (холестериновые) желчные камни изо- или гиподенситометрической плотности (менее 10 ЕД по Хаунсфилду), независимо от их количества и размеров. Эффективность КХЛ составляет 90–95 %. В России, к большому сожалению, широко данный метод не используется [288; 397; 403].

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 [57; 301].

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

1.3 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 [96].

К бесконтактным способам литотрипсии относится экстракорпоральная ударно-волновая 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 [3; 214].

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 [296]. 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 [95].

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 [3; 39]. 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 [116].

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 поверхности, на

которой расположены кристаллы. В электромагнитных литотрипторах ток направляется на электромагнитную спираль, которая индуцирует противоположные магнитные поля между спиралью и прилежащей 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 [40; 52; 85; 211; 268].

История клинического применения дробления камней желчного пузыря берет свое начало в 1986 году, когда в Германии (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 [76; 147; 339] и фокусируется в направлении камня. В течение 30 нс в фокусе достигается давление, в 1 000 раз превышающее атмосферное. Частота воздействия составляет от 1 200 до 4 000 Гц. 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 [95; 133]. 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 [109; 141; 149]. Также клинический эффект от литотрипсии отсутствует и у пациентов с нарушением сократительной функции желчного пузыря [113; 204]. 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 3 см и множественные камни (не более 3) с диаметром 1–1,5 см, функционирующий желчный пузырь, отсутствие нарушения проходимости желчных путей [241; 242].

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 [245; 252; 255].

Также используется дистанционная литотрипсия (ДЛТ) конкрементов общего желчного протока при холедохолитиазе при помощи пьезоэлектрического и электромагнитного литотриптора [116; 314]. 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 20 мм;
- 2) денситометрия конкрементов не превышает 180 единиц, что является определяющим фактором [106].

У больных с рецидивным холедохолитиазом дистанционная литотрипсия является хорошим решением проблемы, в целях избежания повторного оперативного вмешательства [23; 93]. 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 коррекция 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 [82]. 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 [46; 55; 75; 315; 318]. Применяется также сочетание ЭУВЛ и перорального применения препаратов желчных кислот [45; 392].

При правильном отборе больных на литотрипсию фрагментация

конкрементов достигается в 90–95 % случаев, по данным других авторов от 63 до 93 % [145]. Литотрипсия считается успешной, если удастся добиться разрушения конкрементов с диаметром менее 5 мм. После ЭУВЛ назначают препараты желчных кислот в тех же дозах, что и при пероральной литолитической терапии [265].

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 [2; 98; 240; 269; 340].

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. Эти осложнения могут 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 % [38].

Имеются исследования по влиянию ЭУВЛ на различные типы желчных конкрементов. Установлено, что наиболее полному разрушению подвергаются одиночные холестериновые камни размерами 10–20 мм, 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 2 мм. С другой стороны, камни пигментного состава, а также кальцинированные конкременты почти не поддаются разрушению. Происходит краевая фрагментация конкрементов, фактически без нарушения его целостности. Промежуточное положение по способности к дезинтеграции занимают холестериновые камни более высокой плотности, а также смешанные по составу конкременты. Их разрушение происходит на более крупные фрагменты – свыше 2 мм. Оптимальные по размеру осколки (2–3 мм) удается получить только при

повторных сеансах литотрипсии. Также в литературе имеются данные о худшей разрушаемости крупных конкрементов [367; 418; 445].

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. Больной 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 [322].

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 [322].

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 [322].

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 неизменный 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 [326; 330; 331]. 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 30 мм. В связи, с чем возможности применения данного метода крайне ограничены [27]. В литературе описаны случаи разрушения внутренних билиарных свищей и развития желчного перитонита после применения ЭУВЛ [75].

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 [322].

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 [7; 26; 39]. 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 0,66–0,825 мм, которые можно вводить через рабочие каналы современных гибких эндоскопов.

Наиболее распространенной в настоящее время является механическая литотрипсия [77; 115; 192; 308; 320; 321]. 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) [47], 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 choledochus; 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 оболочка низводится до контакта с камнем и далее выполняется литотрипсия [27]. При эндоскопическом лечении эффективность механической литотрипсии достигает 86 % [105]. Кроме того, механическая литотрипсия выполняется при лапароскопической холедохотомии при несоответствии размеров конкремента и холедохотомического отверстия, а также при экстракции камня через пузырный проток [44]. При удалении крупных конкрементов через наружный желчный свищ, сформированный искусственно для декомпрессии желчевыводящих путей, также используется механическая литотрипсия [71; 187; 188]. Основными причинами неудач механического разрушения камней являются анатомические особенности, а также патологические изменения желчных путей и большого дуоденального соска, ограниченность механических литотрипторов [319]. Техническое несовершенство литотрипторов и их поломки во время эндоскопического вмешательства обуславливают до 10,8 % неудач санации гепатикохоледоха [422].

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 % [232; 235; 407].

В электрогидравлических литотрипторах используются высокоэнергетические разряды тока на вершине электрода. Они образуют растущие кавитационные пузырьки, которые затем схлопываются и создают акустическое давление или ударную волну [3; 291]. Высокое давление и тепло образуются на расстоянии 5 мм 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 [351]. Существуют модернизированные методики, направленные на фиксацию конкремента с последующей электрогидравлической литотрипсией [199]. 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 [338; 440; 443]. С усовершенствованием эндоскопической фиброволоконной техники метод электрогидравлической литотрипсии под контролем фиброхоледохоскопа или «дочерних» 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 [423]. Противопоказания к электрогидравлической литотрипсии: гнойный холангит, стриктуры желчевыводящих путей, когда невозможно провести электрогидравлический зонд

за место сужения [344].

Электрогидравлическую литотрипсию чаще выполняют аппаратами иностранного производства. Сведений о применении 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 1–5 Гц и длительностью фронта импульса не более 100 нс, 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 0,3 Дж) 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 электроимпульсного 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 [200]. При экспериментах на собаках электроимпульсное воздействие мощностью в импульсе 0,1–0,7 Дж вызывало фрагментарный некроз эпителия и асептическое воспаление, не выходящее за пределы мышечного слоя. Повышение мощности

воздействия до 0,8 Дж было причиной локального повреждения всех слоев стенки, включая адвентицию и при 0,9–1 Дж приводило к перфорации мочеточника [108]. 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. Ньютоном. 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 [39; 139; 170; 188]. 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 недостаточно фрагментироваться [154; 307]. 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 [205; 209]. 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 [350; 356; 398; 412]. 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 % [356]. 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 литотрипсией. 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 [350].

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 [145]. 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 [208]. В настоящее время большинство специалистов в данной области отмечают то, что лазерная литотрипсия представляет собой более совершенную технологию, чем методика ударно-волнового воздействия [122; 167; 250].

Импульсный лазер на красителе – лазеры, использующие в качестве лазерного материала органические красители, обычно в форме жидкого раствора, при этом энергия лазера с длиной волны 520 нм 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 [134]. 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 [166; 236].

Гольмиевый лазер на иттриево-алюминиевом гранате (Ho:YAG) приводит к vaporизации при прямом контакте волокна с камнем. Этот полупроводниковый лазер передает энергию длиной 2 100 нм через кварцевое волокно низкой плотности диаметром 200 – 1 000 мкм. 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 [126; 176]. 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 опухолей 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 давления, развиваемого на поверхности камня стержнем-инструментом [194].

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 [145]. 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 присутствуют при любом оперативном вмешательстве [260]. 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 [206; 208].

Достаточно эффективно используется лазерная литотрипсия и при лечении желчнокаменной болезни [55; 71; 81; 161; 213; 307; 308].

В литературе имеются данные о воздействии излучения YAG:Ho лазера на стенку желчного пузыря. При воздействии использовали лазерное излучение в импульсном режиме с частотой 5 Гц и 10 Гц и энергией до 1 Дж. При этом торец лазерного световода находился на расстоянии 1–3 мм от поверхности слизистой

желчного пузыря. После воздействия излучением гольмиевого лазера с энергией до 0,5 Дж и частотой 5 Гц каких-либо серьёзных повреждений в стенке желчного пузыря не выявлено. Слизистая оболочка сохраняет эпителиальную выстилку. При частоте 5 Гц и увеличении энергии от 0,5 Дж до 1,0 Дж отмечается выраженный отек стромы слизистой оболочки с участками десквамации эпителия. Небольшая часть желез сохраняет структуру, остальные железы изменяют конфигурацию. При использовании энергии импульсов 0,5–1,0 Дж и увеличении их частоты до 10 Гц определяется отсутствие эпителиальной выстилки и желез. Отмечается отек 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 [229; 277]. Все конкременты в эксперименте были раздроблены. 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 [95; 116]. При этом эффективная энергия колебалась в пределах – 0,5–1,0 Дж, с частотой импульса – 5–10 Гц.

Имеются данные об использовании YAG:Ho [78; 123; 124; 125; 163; 206; 297] и YAP:Nd [316] 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 [160; 201].

Оптимальные значения энергии импульса для выполнения литотрипсии конкрементов внепеченочных желчных протоков излучением с длиной волны 1 320 нм находятся в пределах 0,9–1,5 Дж и 0,5–0,8 Дж – для лазерного излучения 1 440 нм. Более высокие значения энергии импульса опасны для применения в связи с невозможностью четко контролировать процесс разрушения конкремента и риском повреждения прилежащих тканей [5]. При этом имеется опасность нежелательных воздействий лазерного луча на стенку желчевыводящих

путей [117]. 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 [260; 261]. В настоящее время внутривидеокапсольная 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 [27].

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 [24; 482]. 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 [95; 388; 404]. В результате этого активированные кристаллы образуют ультразвуковую волну (20–27 кГц), 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 [239; 293; 317]. 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, что и вызывает сильное гидрокинетическое 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 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 [311]. Часто механизмы действуют совместно. Например, в результате отколов крупные камни сначала разбиваются на куски, последующая фрагментация которых происходит вследствие кавитационной эрозии [33; 239; 256]. Ультразвуковая литотрипсия в качестве монометода наиболее предпочтительна при камнях невысокой и средней плотности (до 1 200 НУ) размером до 3 см, 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 55 мин.

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 [193; 195].

Прямая жесткая конструкция волноводов всех используемых в настоящее время ультразвуковых литотрипторов, делает невозможным их использование для дробления желчных камней в просвете общего желчного протока, учитывая его анатомическое расположение [226]. Общий желчный проток длиной 5–7 см, проходит в составе печеночно-двенадцатиперстной связки от ворот печени к нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки, в сагиттальной плоскости прикрыт сверху нависающим краем правой доли печени [110; 259]. 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 по малоинвазивным подходам к устранению холелитиаза:

а) используемые методики недостаточно эффективны, к тому же обладают рядом побочных эффектов и риском возникновения осложнений;

б) известные растворители желчных камней имеют высокую токсичность, избирательность в отношении разных видов конкрементов и соответственно низкую результативность;

в) методы литотрипсии в лечении желчнокаменной болезни не получили широкого распространения, в связи с наличием специфических осложнений,

дорогостоямости отдельных методик и анатомическими особенностями желчевыводящих путей.

Следовательно, необходим поиск новых и усовершенствование существующих малотравматичных методов санации билиарного дерева при желчнокаменной болезни.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено этическим комитетом Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 2 от 06 ноября 2009 года.

Дизайн исследования представлен на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1 – I этап исследования – по контактному литолитизу желчных камней



Рисунок 2 – II этап исследования – по контактной УЗ литотрипсии
желчных камней

2.1 Методы исследования состава желчных камней

Для решения поставленных задач был исследован минеральный состав 105 желчных конкрементов, извлеченных у пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни. Из них в 38 случаях выполнялась лапаротомия, холецистэктомия, 63 – лапароскопическая холецистэктомия, 6 – холедохолитотомия, 1 – холецистолитотомия, холецистостомия.

Каждый конкремент оценивался макроскопически по следующим критериям [27; 144]:

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 [27, 144].

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 $4\,000\text{--}500\text{ см}^{-1}$ посредством усреднения 16-ти интерферограмм и последующим их преобразованием Фурье, с разрешением 4 см^{-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 спектров 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 °С в течение 2,5 ч. Зольность образцов определяли в % путем взвешивания до и после озоления.

Спектрометр «Инфралюм 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 подключаемого 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 [17].

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

2.2 Экспериментальная часть по контактному литолизу *in vitro*

Для проведения экспериментальных исследований по контактному растворению желчных конкрементов *in vitro* использовались октановая кислота ($n = 143$), глицерин ($n = 89$), октанол ($n = 35$), этилпропионат ($n = 30$), метил-трет-бутиловый эфир ($n = 30$), хенодзоксихоловая кислота ($n = 10$), урсодзоксихоловая кислота ($n = 10$), цитрат натрия ($n = 12$), трилон Б ($n = 15$) и гепарин ($n = 12$). Ниже приведены свойства указанных соединений.

Октановая кислота 99,0 % («ACROSORGANICS», Нью- Джерси, США) – *n*-октановая кислота, каприловая кислота, Международное название: Octanoic acid) $C_7H_{15}COOH$ – 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, $t_{пл.}$ 16,5 °C, $t_{кип.}$ 237,5 °C. Плотность 0,91 г/см³, (20°/4°), $n_{D20} = 1,4285$. Диэлектрическая проницаемость: 2,45 при 20 °C. Показатель преломления: 1,4279 при 20 °C. Растворяется в спирте, эфире и в горячей воде [119]. Вязкость октановой кислоты при 20 °C – 5,83 сантипуаз (мПа·с) [87].

Глицерин 99,3 % $C_3H_5(OH)_3$ (Черкасский завод химреактивов, ГОСТ 6259-75, Россия) – бесцветная, вязкая жидкость, простейший трехатомный спирт. Плотность при 20 °C – 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 °C – 1 480 сантипуаз (мПа·с) [294].

Октанол 98,0 % («ACROSORGANICS», Нью- Джерси, США) – 1-Octanol $C_8H_{18}O$, 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-бутил-метиловый эфир, 2-метил-2-метоксипропан

(МТБЭ) – химическое вещество с химической формулой $\text{CH}_3\text{-O-C(CH}_3)_3$. Плотность при 20 °С – 0,7405. Коэффициент преломления при 20 °С – 1,3690. Удельная теплоемкость – 2,1 к Дж/кг·К. Теплота парообразования – 332,5 к Дж/кг. Растворим в этаноле, диэтиловом эфире, плохо – в воде (4,6 % при 20 °С). Образует азеотропные смеси: с метанолом (МТБЭ – 85 % мас.), температура кипения – 52 °С; с водой (МТБЭ – 96 % мас.), температура кипения – 52,6 °С.

Этилпропионат > 99,7 % («Sigma-Aldrich», Германия) – этиловый эфир пропионовой кислоты – $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$, $t_{\text{пл}} - 73,9^\circ\text{C}$, $t_{\text{кип}} - 99,1^\circ\text{C}$; $d_{425} 0,885$; растворяется в воде (2,5 % при 15°C), органических растворителях; $t_{\text{всп}} 12^\circ\text{C}$, $t_{\text{восп}} 445^\circ\text{C}$. Lot&Fillingcode: 1337320 32607212M_r102.14 [104-37-3], puriss. p.a.; ≥ 99,7 % (GC).

Хенодезоксихолевая кислота > 98,0 % («FlukaBiochemika», «Sigma-Aldrich», Италия) – chenodeoxycholic acid, 3α, 7α-Dihydroxy-5β-cholanic acid, Lot&Fillingcode: 409001/1 42307414 Assay ≥ 98,0 % (T), $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$ M_r392.58.

Урсодезоксихолевая кислота > 99,0 % («FlukaBiochemika», «Sigma-Aldrich», Италия) – ursodeoxycholic acid, Lot&Fillingcode: 1217010 107707089 $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$ M_r392.58 [128-13-2] ≥ 99 % (T).

Цитрат натрия 95,0 % («Полисинтез», Россия) – натриевая соль лимонной кислоты $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$.

Трилон Б («Лабораторная техника», ГОСТ 10652-73, Россия) – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (комплексон-III, трилон Б, хелатон III, ЭДТА – $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_8\text{N}_2\text{Na}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$) – белый кристаллический порошок или кристаллы белого цвета, хорошо растворимые в воде и щелочах, очень мало растворимые в спирте; растворимость в воде при температуре 20°C составляет 100 г/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 [119].

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 ($36,2\text{--}37,0\text{ }^{\circ}\text{C}$) 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. Коэффициент K высчитывался по следующей формуле: $K = t/m_2 - m_1$.

2.3 Экспериментальная часть по контактному литолизу *in vivo*

Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе питания в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических вивариев», утвержденными МЗ СССР 06.07.1973 г., приказом МЗ СССР № 775 от 12.09.1977 г., приказом МЗ СССР № 163 от 10.03.1966 г. «О суточных нормах кормления лабораторных животных и продуцентов». Соблюдались правила этичного и гуманного обращения с животными, используемыми в учебных или научных целях, согласно приказу Минвуза СССР № 742 от 13.11.1984, а также приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 № 267 «Правила лабораторной практики» в Российской Федерации (GLP), в которых содержатся основные правила обращения с животными. Исследования проводились согласно заключению этического комитета ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 2 от 06.11.2009 г.).

В эксперименте *in vivo* использовано 40 половозрелых кроликов самцов,

массой 2,8–3,4 кг. Под наркозом (ксилазин 0,05 мл/кг внутримышечно + золетил 1,5 мг/кг внутримышечно) с добавлением местной анестезии (0,25 % – 40,0 новокаина) выполнялась минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря 3,0–4,0 см. 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. Этапы операции показаны «Рисунки 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 и 13». Кролики разбиты на группы по характеру подсаженных конкрементов: в 9-ти случаях подсажены низкоминерализованные конкременты, в 10-ти средней минерализации и 16 кроликам высокоминерализованные.



Рисунок 3 – Минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря

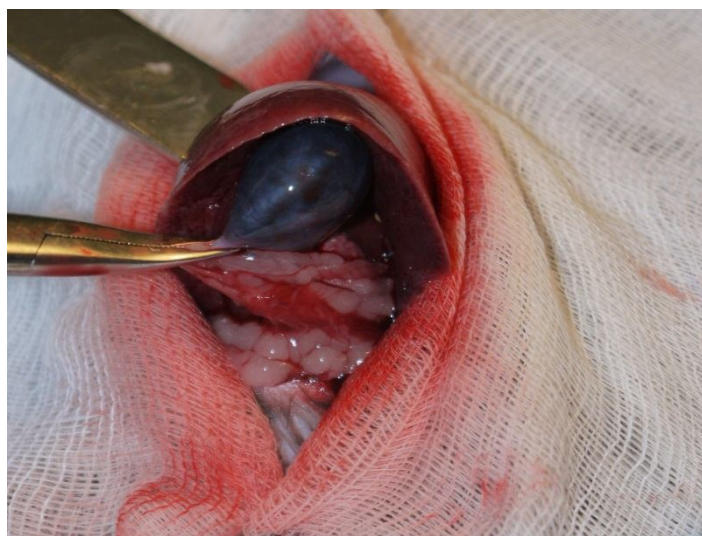


Рисунок 4 – Фиксировано дно желчного пузыря

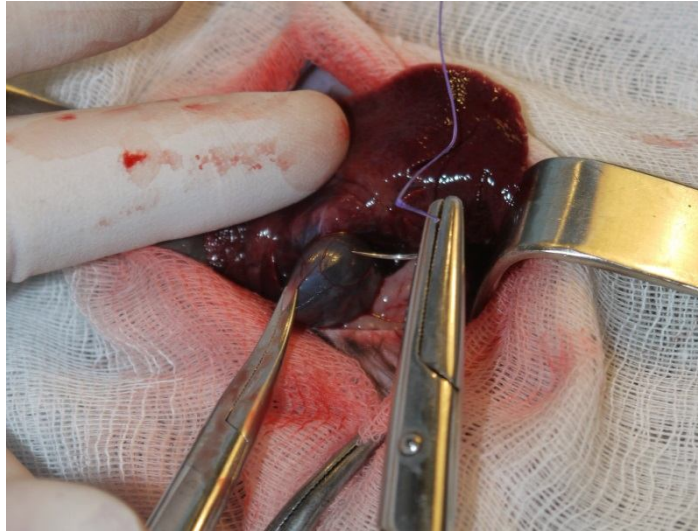


Рисунок 5 – Наложение кисетного шва на дно желчного пузыря

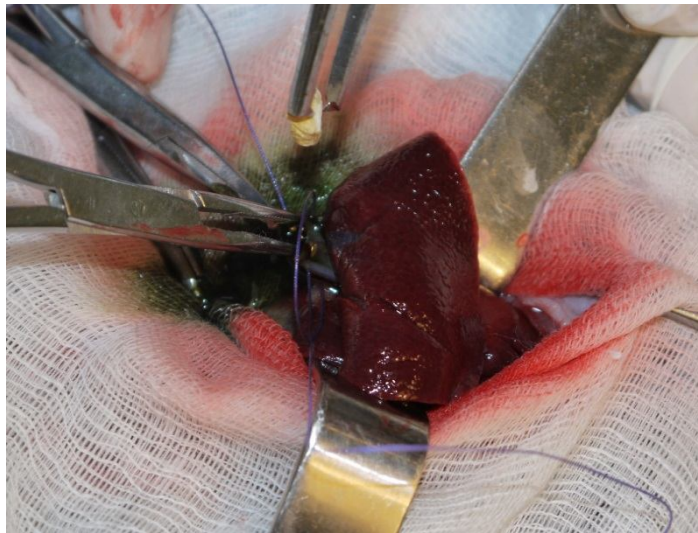


Рисунок 6 – Подсадка конкремента в желчный пузырь

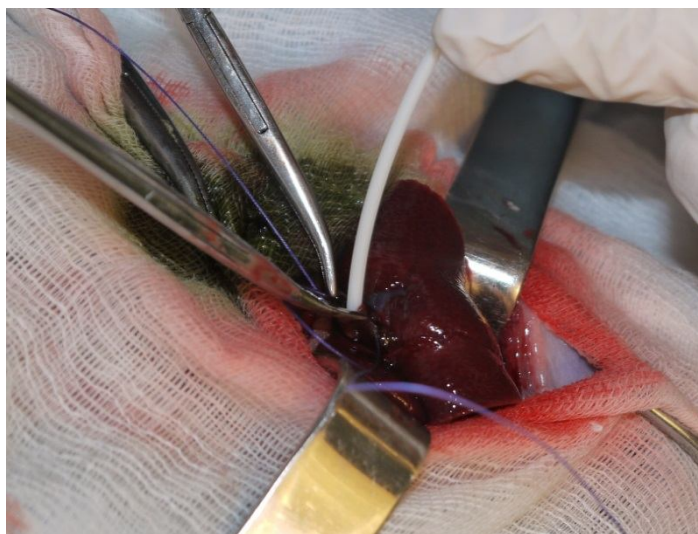


Рисунок 7 – Установка холецистостомического дренажа



Рисунок 8 – Затягивание кисетного шва

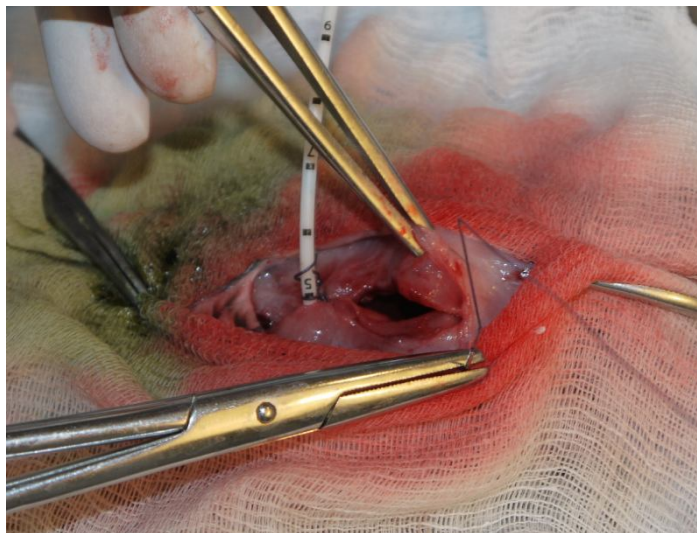


Рисунок 9 – Ушивание лапаротомной раны



Рисунок 10 – Туннелизация канала под кожей для дренажа



Рисунок 11 – Проведение дренажа под кожей



Рисунок 12 – Ушитая лапаротомная рана



Рисунок 13 – Законченный вид, дренаж выведен в затылочной области

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), аспаратаминотрансферазы (АсАт) и амилазы, концентрация мочевины, креатинина по стандартным общепринятым методикам [99]. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0 мл, 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 0,5–0,6 мл 1 раз в день, из расчета 0,2 мл/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. Утилизация животных после эксперимента производилась путем захоронения на скотомогильнике.

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 $1,0 \times 1,0 \times 0,5$ см, 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 $1,0 \times 1,0 \times 0,5$ – $1,5 \times 1,5 \times 0,5$ см подвергались процедуре фиксации в растворе 10 % 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 промывался 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 °С. 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 °С до 1 суток. Последующая заливка проводилась в термостате при температуре 56–58 °С 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 4–5 мкм изготавливались на ручном микротоме санного типа МС-2 с помощью одноразовых микротомных ножей Feather R35 (Япония), имеющих угол заточки 35 °С.

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).

Степень выраженности альтерации отдельных клеточно-тканевых компонентов органов определяли отдельно: при 400-кратном увеличении производился подсчет не менее 50 целевых клеточных элементов в 5 случайно выбранных полях зрения. В каждом поле зрения количественную оценку уровня повреждения проводили в баллах по следующей шкале: отрицательный уровень – если клетки не имели морфологических признаков некроза и количество клеток с признаками тяжелой дистрофии было менее 10 % в поле зрения; 1 балл – при наличии 10–25 % клеток; 2 балла – 25–50 % клеток; 3 балла – 50–75 % клеток; более 75 % клеток – 4 балла.

Степень выраженности воспалительных изменений, так же определяли отдельно для каждого структурно-функционального компонента изучаемого органа: при 400-кратном увеличении производился подсчет присутствующих клеток лейкоцитарного пула и тканевых макрофагов в 5 случайно выбранных полях зрения. В каждом поле зрения количественную оценку уровня воспаления проводили в баллах по следующей шкале: отрицательный уровень – если признаки лейкоцитарного пула отсутствовали; 1 балл – при наличии 10–25 % от всех представленных клеток органа/ткани в изучаемом поле зрения; 2 балла – 25–50 % клеток; 3 балла – 50–75 % клеток; более 75 % клеток – 4 балла.

2.4 Экспериментальная часть по контактной литотрипсии *in vitro*

Для экспериментов по контактной литотрипсии на начальном этапе использовался физиотерапевтический аппарат для ультразвуковой терапии УЗТ-1.01Ф (производства завода «ЭМА», Россия) «Рисунок 14».



Рисунок 14 – Аппарат УЗТ-1.01Ф

Озвучивание конкремента производилось в среде реагента в непрерывном режиме с частотой $0,88 \text{ мГц}$ и интенсивностью $1,0 \text{ Вт/см}^2$ при помощи пьезоэлектрического излучателя ИУТ $0,88\text{-}1,03 \text{ Ф}$ площадью 1 см^2 . Воздействие производилось при температуре равной температуре тела человека.

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

После взвешивания камня (m , mg), 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 $0,5 \text{ см}$, 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 ($d \approx 0,5$ мм) в пересчете на 1 мг массы камня. Коэффициент K высчитывался по следующей формуле: $K = t/m$.

2.5 Экспериментальная часть по контактной литотрипсии *in vivo*

В экспериментах *in vivo* использовано 20 половозрелых беспородных кроликов-самцов, массой 2,8–3,4 кг. Под наркозом (золетил 1,5 мг/кг внутримышечно в комбинации с 0,05 мл/кг ксилазина внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25 % – 40,0 новокаина выполнялась минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря 3,0–4,0 см. 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 65 Вт, частота 26 500–26 700 Гц в течение 4–5 мин «Рисунок 15». На стенку желчного пузыря накладывался глухой шов. После чего для изучения патологических эффектов указанных параметров ультразвука озвучивали стенку тонкой кишки «Рисунок 16» и диафрагмальную поверхность печени по 3–7 мин путем непосредственного контакта торца волновода с поверхностью печени и кишки. Тощую кишку и печень облучали со стороны наружной оболочки, желчный пузырь – со стороны слизистой. Кроме того, для изучения опосредованного воздействия ультразвука на мягкие ткани

облучали печень и стенку тонкой кишки в течение 4–6 мин через слой жидкости 0,5 см, предварительно заполняя брюшную полость физиологическим раствором. Зона облучения предварительно маркировалась путем прошивки тканей маркерным шовным материалом. Лапаротомная рана ушивалась. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0 мл, 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. Утилизация животных после эксперимента производилась путем захоронения на скотомогильнике.

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

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.



Рисунок 15 – Выполнение литотрипсии в просвете желчного пузыря кролика



Рисунок 16 – Озвучивание стенки тонкой кишки

Окрашивание препаратов пикрофуксином по Ван Гизону 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 «OptikaVision Pro» Version 2.7 (Optika Microscopes; Italia) и выражали в мкм.

2.6 Апробация возможности контактной ультразвуковой литотрипсии при холедохолитиазе

В клинике произведена апробация контактной ультразвуковой литотрипсии у 10-ти пациентов с холедохолитиазом. Вмешательства проводились согласно разрешению этического комитета ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 2 от 06 ноября 2009 года) и при подписании письменного информированного согласия больных.

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.

Средний возраст пациентов составил $65,6 \pm 13,2$. Колебания в возрасте были от 43 до 89 лет. Мужчин в пролеченной группе было 3, женщин 7.

У пациентов были выявлены следующие сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца, сопровождающаяся сердечной недостаточностью; гипертоническая болезнь; артериальная гипертензия на фоне распространенного атеросклероза; хроническая обструктивная болезнь легких.

Структура сопутствующей патологии представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура сопутствующей патологии больных с холедохолитиазом

Форма патологии		Холедохолитиаз
Гипертоническая болезнь	абс	3
	%	30
Симптоматическая гипертензия	абс	1
	%	10
Ишемическая болезнь сердца	абс	2
	%	20
Хроническая обструктивная болезнь легких	абс	1
	%	10

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 внутripеченочных 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, выбухание и напряжение дуоденальной складки. В семи случаях выполнялась эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиографии (ЭРПХГ), при котором обнаружены вколоченные камни в терминальном отделе 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 $(115,1 \pm 44,1)$ мкмоль/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).

При открытом доступе выполнялась холецистэктомия «от шейки» по стандартной методике. Далее выполняли балонную дилатацию пузырного протока при помощи катетера Фогарти до 5–6 мм – у 2-х пациентов. 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 конкрементов. Во всех случаях выявлены конкременты терминального отдела 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. Производилось озвучивание в режиме: выходная мощность 35 %, от 40 до 65 Вт, частота 26 500–26 700 Гц в течение 2–3 мин, в зависимости от размеров конкремента. После чего проток промывали физиологическим раствором от мелких фрагментов до чистых вод и производили контрольную холедохоскопию. Операцию заканчивали наружным дренированием общего желчного протока по Вишневскому или Холстеду-Пиковскому.

При лапароскопических операциях заводились троакары в 4-х стандартных точках по методике, описанной в руководстве «Surgical laparoscopy» [483]. Выполнялась мобилизация печеночно-двенадцатиперстной связки, препаровка треугольника «Кало». Пузырный проток использовали в качестве «держалки», несколько надсекая его для выполнения балонной дилатации, введения холедохоскопа и в последующем волновода. Балонную дилатацию выполняли при помощи катетера Фогарти до 5–6 мм. Далее у 4-х больных через дилатированный пузырный проток выполняли фиброхоледохоскопию, у 3 пациентов через холедохотомическое отверстие в супрадуоденальном отделе, в связи с тем, что не удалось дилатировать пузырный проток до необходимых размеров у 2-х больных и у одного больного с холецистэктомией в анамнезе. Во всех случаях выявлены

конкременты терминального отдела общего желчного протока. 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 срединоключичной линиями по краю реберной дуги вводили волновод, подключенный к ультразвуковому преобразователю. Далее через дилатированный пузырный проток или через холедохотомическое отверстие рабочую часть волновода вводили в просвет общего желчного протока дистально, учитывая локализацию конкрементов, выявленных при холедохоскопии. Производилось озвучивание просвета общего желчного протока в режиме 26 500–26 700 Гц, мощность 35 % – 40–65 Вт в течение 2–4 мин в зависимости от размеров выявленных конкрементов. После чего рабочую часть волновода извлекали из протока, промывали последний от фрагментов камней физиологическим раствором через ПХВ трубку до чистых вод и проводили контрольную фиброхоледохоскопию. При положительном результате – отсутствие видимых препятствий и осколков конкрементов в дистальном и проксимальном направлениях, прохождении холедохоскопа в двенадцатиперстную кишку, производили дренирование ductus choledohus или через культю пузырного протока по Холстеду-Пиковскому, или через холедохотомическое отверстие по Вишневскому. При отрицательном результате – наличие препятствия или крупных осколков в просвете общего желчного протока процедуру повторяли, что потребовалось в 6 случаях.

2.7 Методы статистического анализа результатов

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакетов STATISTICA 6.1 для Windows. Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как не все изучаемые показатели подчинялись нормальному закону распределения, применяли непараметрические методы: описательная статистика изучаемых параметров представлена медианой

и межквартильным интервалом (25-го; 75-го перцентилей); сравнение независимых выборок с помощью U-критерия Манна-Уитни для парных признаков. Для проверки статистических гипотез при сравнении независимых выборок применяли непараметрический дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест. В зависимости от поставленных задач в работе применяли корреляционный (ранговая корреляция по Спирмену) и дискриминантный анализ.

Статистический анализ результатов морфологических исследований проводился с использованием программ BioStat, version 2009 for Windows, 5.8.4 (AnalystSoft Inc., США).

Результаты полуколичественного типа и представленные в виде процента полей зрения с соответствующим уровнем альтерации и выраженности воспалительного процесса по отношению к исследованному числу полей в срезе, обрабатывались путем сравнения групп, использовали критерий χ^2 -квадрат Пирсона (χ^2), при необходимости вводилась поправка Йетса на непрерывность.

Вне зависимости от применяемого критерия, различия считали значимыми при $p \leq 0,05$ [84].

ГЛАВА 3 ХИМИЧЕСКИЙ КОНТАКТНЫЙ ЛИТОЛИЗ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ

3.1 Особенности элементного состава желчных камней

Состав конкрементов оценивался по макроскопическим характеристикам и с использованием атомно-эмиссионного анализа с определением количественного состава 19 основных элементов: B, Ba, Bi, Co, Cr, Ni, P, Pb, Sr, V, Li, Al, Ca, Mg, Fe, K, 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 «Таблица 2».

Как видно из таблицы, наиболее значимым элементным 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 [16]. В связи с этим, при разделении конкрементов на группы по степени их минерализации, основывались на содержании именно этого элемента. Минерализация – насыщенность чего-либо минеральными солями [79]. 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 $p < 0,001$.

Таблица 2 – Элементный состав желчных камней Me (27-й; 75-й)

Элемент (n = 105)	Содержание в % от массы золы
B	0,0028 (0,0017; 0,0113)
Ba	0,0033 (0,0015; 0,0135)
Bi	0,0121 (0,0023; 0,0629)
Co	0,0090 (0,0022; 0,0166)
Cr	0,0046 (0,0021; 0,0109)
Ni	0,0094 (0,0070; 0,0137)
P	1,95 (1,21; 3,51)
Pb	0,0269 (0,0172; 0,0507)
Sr	0,0284 (0,0197; 0,0437)
V	0,1318 (0,0246; 0,5316)
Li	0,0198 (0,0104; 0,0323)
Al	0,2116 (0,1389; 0,6442)
Ca	27,64 (6,66; 58,84)
Mg	1,64 (0,95; 3,97)
Fe	0,1674 (0,1018; 0,3990)
K	0,76 (0,53; 1,26)
Na	0,78 (0,40; 1,83)
Si	2,96 (1,83; 4,98)
Ti	0,0496 (0,0254; 0,3253)

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 «Таблица 3».

Таблица 3 – Зольность конкрементов в зависимости от содержания кальция Ме (27-й; 75-й)

Содержание кальция в % от массы золы	(до 20 %) n = 42	(20–60 %) n = 37	(60 % и более) n = 26
Зольность, %	1,75 (0,73; 2,16)	1,25 (0,97; 5,58)	0,98 (0,69; 2,04)
Примечание: n – число обследованных.			

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 конкрементов при разбивке их на группы по степени минерализации выявлены следующие данные «Таблица 4»: содержание бора в группе конкрементов низкой минерализации выше на 410,5 % ($p = 0,019$), чем в группе камней средней минерализации, и на 273,1 % чем в группе высокой минерализации ($p = 0,027$).

Таблица 4 – Элементный состав желчных конкрементов в % от массы золы в зависимости от содержания кальция Ме (27-й; 75-й)

Элемент	(до 20 %) n = 42	(20–60 %) n = 37	(60 % и более) n = 26
B	0,0097 (0,0020; 0,0221)	0,0019 (0,0014; 0,0031) $p = 0,019$	0,0026 (0,0020; 0,0131) $p = 0,027$
Ba	0,0018 (0,0011; 0,2949)	0,0055 (0,0030; 0,0099) $p = 0,047$	0,0068 (0,0017; 1,3455) $p = 0,043$
Bi	0,0090 (0,0039; 0,0258)	0,0023 (0,0019; 0,0380) $p = 0,047$	0,0535 (0,0313; 1,0678) $p < 0,001$ $p_1 = 0,035$

Продолжение таблицы 4

Элемент	(до 20 %) n = 42	(20–60 %) n = 37	(60 % и более) n = 26
Co	0,0105 (0,0080; 0,3098)	0,0087 (0,0012; 0,0114) p = 0,039	0,0030 (0,0015; 0,0213) p = 0,039 p ₁ = 0,048
Cr	0,0024 (0,0016; 0,0044)	0,0049 (0,0026; 0,0105) p = 0,032	0,0192 (0,0106; 1,5766) p < 0,001 p ₁ = 0,012
Ni	0,0115 (0,0085; 0,0145)	0,0090 (0,0065; 0,0119)	0,0086 (0,0062; 0,0134)
P	1,37 (0,99; 1,96)	1,73 (1,20; 2,50)	3,85 (3,03; 4,85) p < 0,001 p ₁ < 0,001
Pb	0,0186 (0,0125; 0,0335)	0,0417 (0,0212; 0,1667) p = 0,030	0,0267 (0,0200; 0,0489) p ₁ = 0,047
Sr	0,0331 (0,0243; 0,8945)	0,0288 (0,0210; 0,0360)	0,0205 (0,0051; 0,0399)
V	0,0269 (0,0062; 0,5382)	0,1299 (0,075; 0,1694)	0,4096 (0,2442; 2,3846) p = 0,025 p ₁ < 0,001
Li	0,0201 (0,012; 0,032)	0,0118 (0,0050; 0,0232)	0,0267 (0,0165; 1,3455)
Al	0,1247 (0,0030; 0,1852)	0,3122 (0,1993; 0,4212) p < 0,001	0,8067 (0,2333; 1,4396) p < 0,001 p ₁ = 0,039

Окончание таблицы 4

Элемент	(до 20 %) n = 42	(20–60 %) n = 37	(60 % и более) n = 26
Mg	1,10 (0,64; 4,47)	1,38 (1,11; 1,81)	3,13 (2,37; 20,10) p = 0,026 p ₁ < 0,001
Fe	0,0853 (0,0120; 0,1123)	0,1847 (0,1572; 0,2227) p < 0,001	0,6232 (0,3997; 0,9436) p < 0,001 p ₁ < 0,001
K	0,5906 (0,4410; 0,7303)	0,7550 (0,5582; 1,1023) p = 0,038	1,48 (1,23; 1,91) p < 0,001 p ₁ < 0,001
Na	0,49 (0,07; 0,67)	1,23 (0,42; 2,16) p = 0,032	1,80 (1,15; 2,64) p < 0,001
Si	2,87 (2,02; 3,45)	2,63 (1,89; 5,01)	5,72 (0,89; 9,52) p = 0,046
Ti	0,0278 (0,0151; 0,0364)	0,0560 (0,0403; 1,4391) p < 0,001	0,3093 (0,20535; 0,46105) p < 0,001 p ₁ = 0,046
Примечания: 1. n – число обследованных; 2. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с низкой минерализацией; 3. p ₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению со средней минерализацией.			

Барий же, наоборот, в группе низкой минерализации ниже на 67,3 %, чем в группе средней минерализации (p = 0,047) и на 73,5 % (p = 0,043), чем в группе

высокой минерализации. Содержание кобальта значительно ниже в группе конкрементов высокой минерализации на 71,4 % ($p = 0,039$) в сравнении с низкой минерализацией и на 65,5 % ($p = 0,048$) в сравнении со средней минерализацией. Уровень хрома, напротив, выше в группе камней высокой минерализации на 700,0 % ($p < 0,001$), чем при низкой минерализации и на 291,8 % ($p_1 = 0,012$) в сравнении со средней минерализацией. Статистически значимых отличий в содержании никеля не выявлено. Концентрация фосфора повышена в группе камней с высоким содержанием кальция: на 181,0 % ($p < 0,001$), чем в группе с низким содержанием кальция и на 122,5 % ($p < 0,001$), чем в группе со средним содержанием кальция. По свинцу получены разнонаправленные сдвиги: в группе камней средней минерализации его содержание превышает низкую минерализацию на 124,2 % ($p = 0,030$), в группе камней высокой минерализации ниже на 36,0 % ($p = 0,047$), чем в группе средней минерализации. При этом различий между низкой и высокой минерализацией не выявлено.

По содержанию стронция статистически значимых отличий нет. Ванадий значительно выше в группе высокой минерализации на 1 422,7 % ($p = 0,025$), чем в группе низкой минерализации и на 215,3 % ($p < 0,001$), чем в группе средней минерализации.

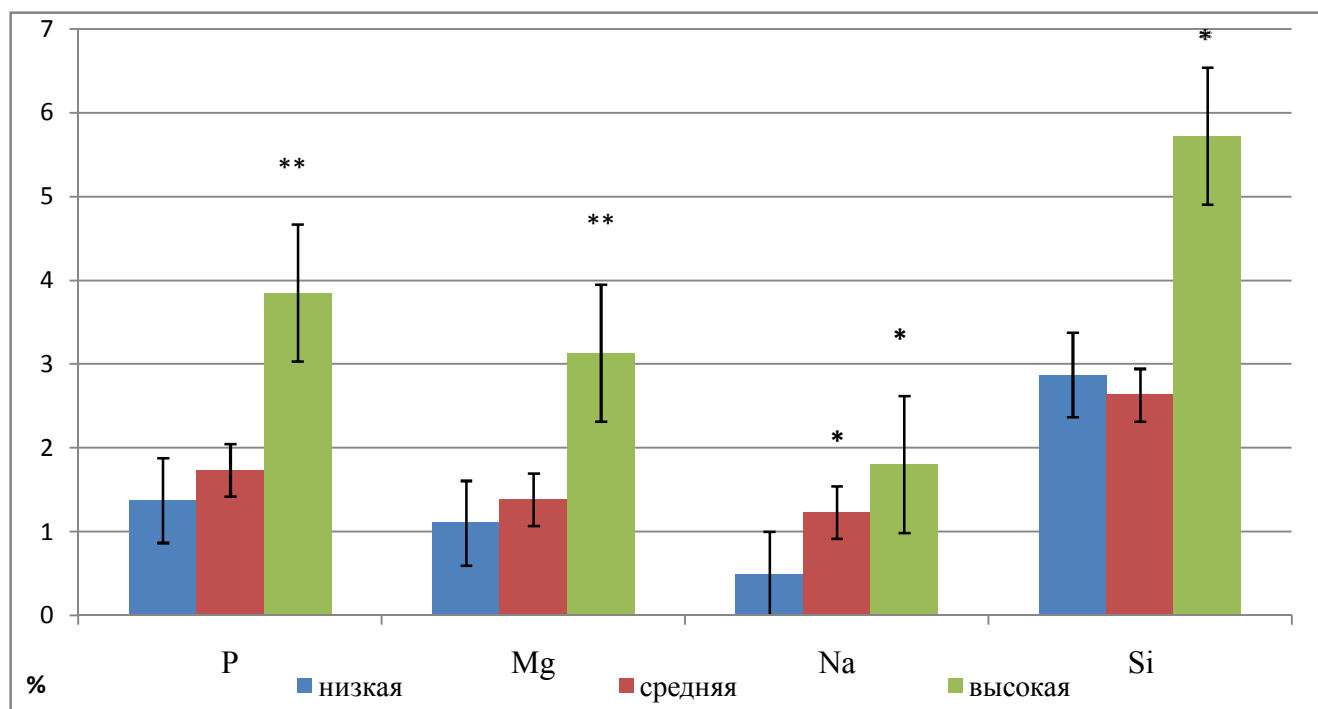
По концентрации лития статистически значимых отличий между группами не выявлено. Содержание алюминия возрастает по мере увеличения содержания кальция, так в группе средней минерализации его концентрация выше на 150,3 % ($p < 0,001$), чем в группе низкой минерализации, в группе конкрементов высокой минерализации его содержание выше на 546,9 % ($p < 0,001$), чем в группе низкой минерализации и на 158,4 % ($p = 0,039$), чем в группе средней минерализации.

Концентрация магния почти в три раза выше в группе камней с высоким содержанием кальция: на 184,5 % ($p = 0,026$), в сравнении с низкой минерализацией и на 126,8 %, ($p < 0,001$) в сравнении со средней минерализацией.

Содержание железа, калия и титана в конкрементах, также возрастает с увеличением минерализации конкрементов. В группе средней минерализации их содержание больше, чем в группе низкой минерализации соответственно на

116,5 % ($p < 0,001$), 27,8 % ($p = 0,038$), 101,4 % ($p < 0,001$). В группе высокой минерализации больше, чем в группе низкой минерализации на 630,6 % ($p < 0,001$), 150,6 % ($p < 0,001$), 1012,6 % ($p < 0,001$) и больше, чем в группе средней минерализации на 227,4 % ($p < 0,001$), 96,0 % ($p < 0,001$), 542,3 % ($p = 0,046$) соответственно. Содержание натрия и кремния больше в группе высокой минерализации, чем в низкой на 46,3 % ($p < 0,001$) и 117,5 % ($p = 0,046$) соответственно, кроме того содержание натрия в группе средней минерализации превышает группу низкой минерализации на 151,0 % ($p = 0,032$).

Содержание основных элементов желчных камней в зависимости от степени их минерализации представлено на рисунке 17.



Примечания:

1. * – статистически значимые отличия по сравнению с группой конкрементов низкой минерализации;
2. ** – статистически значимые отличия по сравнению с группой конкрементов низкой и средней минерализации.

Рисунок 17 – Содержание основных элементов желчных камней в зависимости от степени их минерализации

Из анализа вышеприведенных данных, 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.

Расположение элементов в желчных камнях в порядке убывания в зависимости от минерализации камней представлено в таблице 5.

Как видно из таблицы, преобладающее 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 [16; 111; 190; 297; 324] свидетельствовали, что в желчных камнях обнаружено 10 элементов, доля которых варьируется от 0,0005 до 6,395 %, их содержание убывает в следующем порядке: Ca, Fe, Mn, Pb, Bi, Cu, Cr, Ni, V, Ti. В других регионах (Омск) указывается следующая последовательность: K, Mn, Fe, Cu, Pb, Ti, Zn, V, Ni, Bi, Cr, Hg [54]. 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 пороодообразующим ландшафтом является песчаник, и водные горизонты непосредственно контактируют с силикатами, что приводит к насыщению питьевой воды кремнием [225]. Кроме того, имеются исследования, указывающие на разный элементный состав

конкрементов, извлеченных из одного желчного пузыря [29].

Мы не обнаружили в составе камней ртути, что подтверждает данные литературы по Забайкальскому краю, хотя в других регионах (Омск, Новосибирск) она присутствует [16].

Повышенное содержание микроэлементов в пигментных камнях, таких как Al, Fe, Ca, Mg соотносится с данными литературы [16]. Считается, что появление этих микроэлементов в высоких концентрациях инициирует осаждение пигмента, образуя с ним билирубинаты [90].

Таблица 5 – Расположение элементов в желчных камнях в порядке убывания по группам минерализации

Общее количество камней n = 105	Низкой минерализации n = 42	Средней минерализации n = 37	Высокой минерализации n = 26
Ca	Ca	Ca	Ca
Si	Si	Si	Si
P	P	P	P
Mg	Mg	Mg	Mg
Na	K	Na	Na
K	Na	K	K
Al	Al	Al	Al
Fe	Fe	Fe	Fe
V	Sr	V	V
Ti	Ti	Ti	Ti
Sr	V	Pb	Bi
Pb	Li	Sr	Pb
Li	Pb	Li	Li
Bi	Ni	Ni	Sr
Ni	Co	Co	Cr
Co	B	Ba	Ni
Cr	Bi	Cr	Ba
Ba	Cr	Bi	Co

Продолжение таблицы 5

Общее количество камней n = 105	Низкой минерализации n = 42	Средней минерализации n = 37	Высокой минерализации n = 26
Ba	Cr	Bi	Co
B	Ba	B	B

Таким образом, атомно-эмиссионный спектральный анализ является информативным методом изучения элементного 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 %).

3.2 Оптимизация состава 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: гепарин, трилон Б, цитрат натрия, хенодезоксихолевая кислота, урсодезоксихолевая кислота, метил-трет-бутиловый эфир, этилпропионат, октанол. 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.

В этом аспекте была проведена серия экспериментов *in vitro* (n = 208). В опытах с использованием хенодезоксихолевой кислоты, урсодезоксихолевой 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 «Таблица 6». 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 «Таблица 7». 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.

Таблица 6 – Литолитическая активность реагентов в отношении желчных камней (M $\pm$ SD)

Растворитель	К
Октановая кислота (n = 54)	5,63 $\pm$ 2,10
Октанол (n = 35)	8,11 $\pm$ 3,40 $p < 0,001$
Метил-трет-бутиловый эфир (n = 30)	5,92 $\pm$ 2,70
Этилпропионат (n = 30)	5,45 $\pm$ 2,00
Гепарин(n = 12)	Нет эффекта
Трилон Б(n = 15)	Нет эффекта
Цитрат натрия(n = 12)	Нет эффекта
Хенодезоксихолевая кислота(n = 10)	Нет эффекта
Урсодезоксихолевая кислота(n = 10)	Нет эффекта
Примечания:	
1. К – время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг массы камня;	
2. n – число экспериментов;	
3. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с октановой кислотой.	

Растворяющая способность октанола 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 литоллизе камней низкой, средней и высокой минерализации.

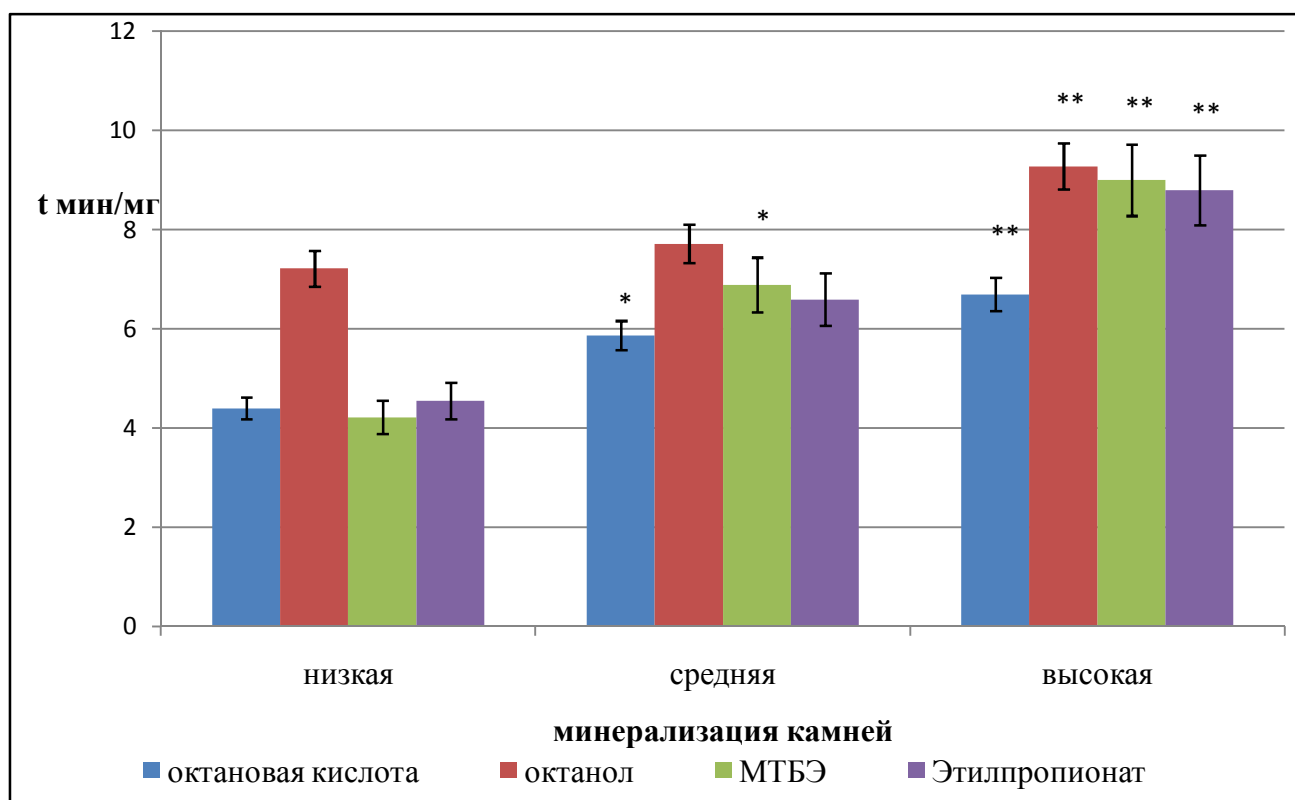
При этом растворимость конкрементов обратно пропорциональна степени их минерализации: чем ниже содержание кальция, тем быстрее происходил лизис камня «Рисунок 18».

Таблица 7 – Литолитическая активность реагентов в зависимости от степени минерализации конкрементов ($M \pm SD$)

Растворитель	Минерализация камней		
	низкая (n = 52)	средняя (n = 45)	высокая (n = 52)
Октановая кислота (n = 54)	$4,40 \pm 2,04$	$5,87 \pm 1,76$	$6,70 \pm 1,87$
Октанол (n = 35)	$7,22 \pm 3,91$ $p = 0,027$	$7,72 \pm 2,22$ $p < 0,001$	$9,28 \pm 3,44$ $p < 0,001$
МТБЭ (n = 30)	$4,22 \pm 0,95$	$5,23 \pm 2,04$	$8,04 \pm 2,95$ $p < 0,001$
Этилпропионат (n = 30)	$4,55 \pm 1,14$	$4,74 \pm 1,64$	$7,06 \pm 2,13$ $p < 0,001$
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с октановой кислотой.			

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 «Таблица 8». Также при использовании октановой кислоты обнаружены прямые, но менее сильные корреляционные зависимости времени литолиза от содержания хрома, фосфора, ванадия, лития, алюминия, магния, железа, калия, натрия, кремния, титана.



Примечания:

1. * – статистически значимые отличия по сравнению с группой конкрементов низкой минерализации;
2. ** – статистически значимые отличия по сравнению с группой конкрементов низкой и средней минерализации.

Рисунок 18 – Сравнительная характеристика литолитической активности реагентов в зависимости от степени минерализации камней

Таблица 8 – Корреляционные взаимоотношения между элементным составом конкрементов и временем растворения камней различными реагентами (указаны только достоверные значения, $p < 0,05$)

Растворитель Элемент	Октановая кислота	Октанол	МТБЭ	Этилпропионат
Ca	$r_s = 0,59$	$r_s = 0,50$	$r_s = 0,82$	$r_s = 0,73$
Ba	—	—	—	$r_s = -0,28$
Cr	$r_s = 0,35$	$r_s = 0,35$	$r_s = 0,46$	$r_s = 0,32$
Ni		$r_s = -0,31$	—	—
P	$r_s = 0,42$	$r_s = 0,23$	$r_s = 0,32$	$r_s = 0,32$
Sr		$r_s = -0,28$	—	—
V	$r_s = 0,25$	—	$r_s = 0,38$	$r_s = 0,35$
Li	$r_s = 0,21$	—	$r_s = 0,38$	—
Al	$r_s = 0,35$	$r_s = 0,30$	$r_s = 0,46$	$r_s = 0,35$
Mg	$r_s = 0,38$	$r_s = 0,22$	$r_s = 0,47$	$r_s = 0,54$
Fe	$r_s = 0,39$		$r_s = 0,32$	$r_s = 0,29$
K	$r_s = 0,44$	$r_s = 0,25$	$r_s = 0,45$	$r_s = 0,35$
Na	$r_s = 0,39$	$r_s = 0,24$	$r_s = 0,45$	$r_s = 0,34$
Si	$r_s = 0,27$	—	$r_s = 0,34$	$r_s = 0,23$
Ti	$r_s = 0,32$	—	—	—

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 «См. таблицу 8». 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 «См. таблицу 8» 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 растворения. 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) [87], 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. Наряду с этим, часть эвакуированного растворителя в просвете кишечника будет адсорбироваться в общий кровоток, что также может привести к негативному эффекту. 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 1 480 сантипуаз (мПа·с) [294], 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 «Таблица 9». Статистически значимых отличий по литолитической активности между чистой октановой кислотой и разведении её в 1,5 и 2 раза глицерином выявлено не было.

Таблица 9 – Время растворения конкрементов в зависимости от доли глицерина в составе литолитической смеси ($M \pm SD$)

Растворитель	Время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг массы камня (K)
Октановая кислота	$5,63 \pm 2,10$ (n = 54)
Октановая кислота : глицерин 1 : 0,5	$5,51 \pm 3,12$ (n = 10)
Октановая кислота : глицерин 1 : 1	$5,82 \pm 2,34$ (n = 49)
Октановая кислота : глицерин 1 : 1,2	Нет эффекта (n = 10)
Октановая кислота : глицерин 1 : 1,5	Нет эффекта (n = 10)
Октановая кислота : глицерин 1 : 2	Нет эффекта (n = 10)
Примечание: n – число экспериментов.	

Уменьшение отрицательного действия 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 [119]. Кроме того, уменьшается количество октановой кислоты, требуемой для растворения конкремента, что также снижает общую токсичность лечения.

На следующем этапе *in vitro* были проведены эксперименты 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 «Таблица 10».

Таблица 10 – Литолитическая активность смеси «октановая кислота : глицерин» в соотношении 1 : 1 в зависимости от степени минерализации конкрементов ($M \pm SD$)

Минерализация камней		
низкая (n = 15)	средняя (n = 17)	высокая (n = 17)
4,26 ± 1,18	6,04 ± 2,41 p < 0,001	6,97 ± 2,36 p < 0,001 p ₁ = 0,037
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с низкой минерализацией; 3. p ₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению со средней минерализацией.		

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 следующие данные «Таблица 11».

Таблица 11 – Литолитическая активность растворителей в сравнении с камнерастворяющей смесью «октановая кислота : глицерин» ($M \pm SD$)

Вариант растворителя	К
октановая кислота : глицерин (n = 49)	$5,82 \pm 2,34$
октановая кислота (n = 54)	$5,63 \pm 2,10$
октано́л (n = 35)	$8,11 \pm 3,40$ $p < 0,001$
метил-трет-бутиловый эфир (n = 30)	$5,92 \pm 2,70$
этилпропионат (n = 30)	$5,45 \pm 2,00$
Примечани.: 1. К – время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг массы камня; 2. n – число обследованных; 3. p – уровень статистической значимости различий по сравнению со смесью «октановая кислота : глицерин».	

Как видно из таблицы, статистически значимые отличия по литолитической активности предлагаемой смеси выявлены с октано́лом: 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 литолиза 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

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 основной 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-е сутки лечения. Эффективность контактной литолитической терапии показана в таблице 12.

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 69 мг, после эксперимента 2 и 3 мг соответственно, то есть снижение массы происходило на 95–97 % от исходной.

Таблица 12 – Эффективность контактной литолитической терапии в зависимости от количества дней введения раствора и степени минерализации конкрементов

Количество дней введения	Низко-минерализованные n = 9	Средне-минерализованные n = 10	Высоко-минерализованные n = 16
2 (n = 6)	+	±	±
3 (n = 8)	+	+	±
4 (n = 8)	+	+	+
5 (n = 8)	+	+	+
Контроль (без введения растворителя) n = 5	–	–	–
Примечание: 1. + – конкремента после лечения не обнаружено 2. – – конкремент без существенных изменений 3. ± – неполное растворение конкремента			

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 63 мг до эксперимента, и 8 и 4 мг после эксперимента соответственно, масса камней снизилась на 86–94 %. При двукратном введении 59 и 48 мг при подсадке камня, 12 и 9 мг 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 высокого 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 «Таблица 13» 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 аспаратаминотрансферазной 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 % ($p < 0,001$), аспаратаминотрансферазы 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 имелись отличия по показателям в конце лечения между группами по цифрам аминотрансфераз: при литоллизе 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 % ($p_1 = 0,039$).

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.

Таблица 13 – Биохимические показатели у экспериментальных животных с использованием и без использования литолитической смеси Ме (25-й; 75-й)

Параметр	Без использования литолитической смеси (n = 5) – контроль № 1		Использование литолитической смеси (n = 35) – основная группа и группа контроля № 2	
	начало эксперимента	конец эксперимента	начало эксперимента	конец эксперимента
Билирубин мкмоль/л	10,20 (9,30; 10,30)	11,40 (11,00; 11,80) $p < 0,001$	10,50 (10,00; 10,88)	11,10 (10,90; 11,50) $p = 0,011$
Амилаза Ед/л	212,00 (186,00; 261,00)	369,00 (357,00; 382,00) $p < 0,001$	270,50 (204,25; 298,75)	289,50 (265,00; 381,75) $p = 0,042$
АсАт Ед/л	58,00 (56,00; 82,00)	165,00 (149,00; 192,00) $p < 0,001$	76,00 (59,75; 91,00)	118,00 (69,25; 165,25) $p = 0,037$ $p_1 = 0,043$
АлАт Ед/л	50,00 (45,00; 52,00)	121,00 (110,00; 143,00) $p < 0,001$	78,50 (59,50; 86,50)	88,00 (76,00; 114,00) $p = 0,035$ $p_1 = 0,021$
Мочевина ммоль/л	4,70 (4,60; 4,80)	5,40 (5,20; 5,70) $p < 0,001$	5,25 (4,63; 5,88)	5,70 (4,93; 5,90)
Креатинин мкмоль/л	75,00 (72,00; 79,00)	99,00 (86,00; 117,00) $p < 0,001$	85,00 (79,25; 93,50)	84,50 (76,00; 94,25) $p_1 = 0,039$
Примечания: 1. n – число обследованных; 2. p – уровень статистической значимости различий в конце и начале эксперимента; 3. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой без использования литолитической смеси.				

На 3–5-е сутки после выведения животного основной группы из эксперимента слизистая желчного пузыря «Рисунки 19 и 20» характеризовалась

уплощением рельефа, сглаженностью, но полной сохранностью на всем протяжении.

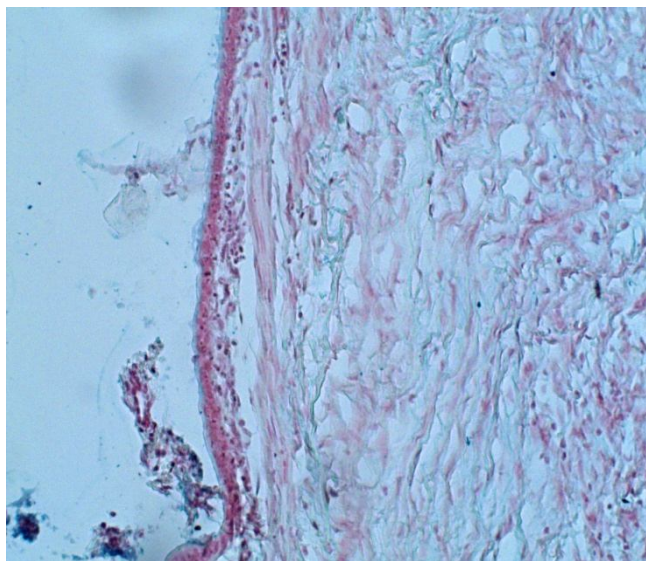


Рисунок 19 – Желчный пузырь. ШИК-реакция, $\times 200$. 3-и сутки эксперимента.

Слизистая с несколько уплощенным эпителием, уменьшенным количеством слизи продуцирующих клеток (бокаловидных экзокриноцитов), отеком подлежащей стромы со скудной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией

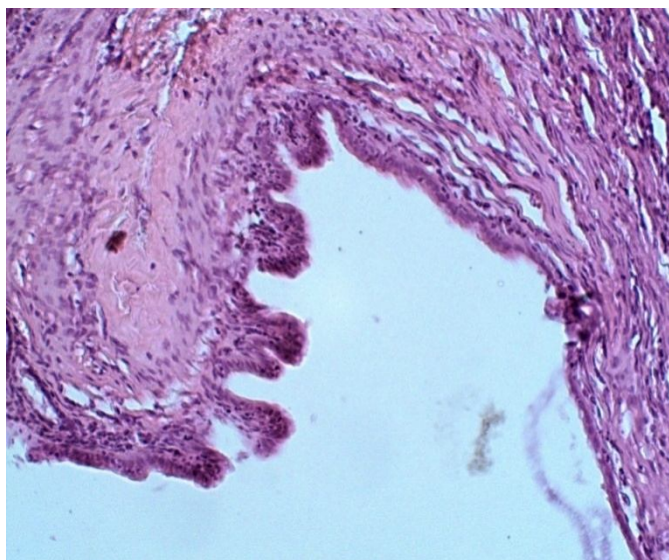


Рисунок 20 – Желчный пузырь. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$. 5-е сутки эксперимента. Слизистая с несколько уплощенным эпителием, отеком подлежащей стромы, единичными клетками воспалительного ряда в слизистой и подслизистой зоне

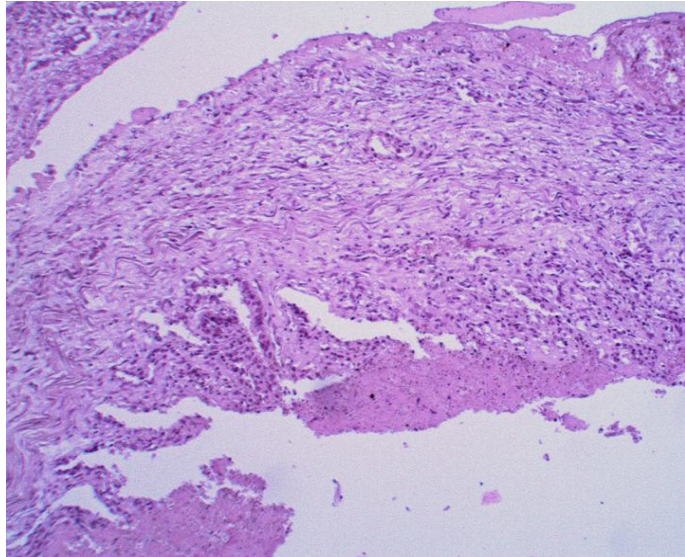


Рисунок 21 – Стенка желчного пузыря (область тела). Группа контроля № 1.
Окраска гематоксилин-эозином; $\times 100$. Десквамированная слизистая, зона некроза
с воспалительной инфильтрацией и циркуляторными нарушениями

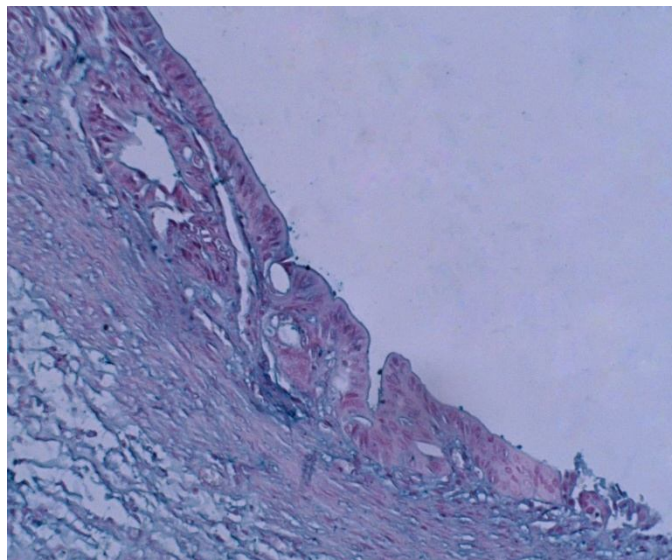


Рисунок 22 – Стенка желчного пузыря (область шейки). Группа контроля № 2.
Окраска альциановым синим (pH 2,5) с постановкой ШИК-реакции; $\times 200$.
Сохранившаяся слизистая и единичные бокаловидные клетки со сниженной
секреторной способностью

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

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 0,3–0,5 мл 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 увеличению 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 «Рисунки 21 и 22». 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.

Таблица 14 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальном литолизе

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)					
		контроль № 1 (n = 5)	контроль № 2 (n = 5)	3 сутки после окончания литолиза (n = 12)	5 сутки после окончания литолиза (n = 10)	7 сутки после окончания литолиза (n = 9)	14 сутки после окончания литолиза (n = 9)
Микро-циркуляторное русло	Полнокровие	5 (100 %)	3 (60 %)	12 (100 %)	4 (80 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Малокровие	3 (60 %)	1 (20 %)	10 (83 %)	2 (40 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Агрегаты форменных элементов крови	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	4 (80 %)	2 (22,2 %)	0 (0 %)
	Тромбы	5 (100 %)	1 (20 %)	9 (75 %)	1 (10 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Нейтрофилия	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	4 (80 %)	4 (44,4 %)	0 (0 %)
Слизистая оболочка	Отек	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Поверхностные эрозии	5 (100 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	4 (80 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния интраэпителиальные	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	3 (60 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Зоны десквамации	5 (100 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	3 (60 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Пролиферация эпителия	1 (20 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	5 (100 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Подслизистая	Отек	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	2 (20 %)	2 (22,2 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	5 (100 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	3 (60 %)	1 (11,1 %)	0 (0 %)

Продолжение таблицы 14

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)					
		контроль № 1 (n = 5)	контроль № 2 (n = 5)	3 сутки после окончания литолiza (n = 12)	5 сутки после окончания литолiza (n = 10)	7 сутки после окончания литолiza (n = 9)	14 сутки после окончания литолiza (n = 9)
Строма	Интерстициальный отек	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	2 (40 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	3 (60 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	2 (40 %)	2 (22,2 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (60 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	2 (20 %)	2 (22,2 %)	0 (0 %)
	Фиброз	0 (0 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	4 (40 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Серозная оболочка	Отек	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Наложения фибрина	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

При исследовании паренхимы печени «Рисунки 23 и 24» выявлена часть гепатоцитов 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 мономуклеарная инфильтрация, но отграниченная пограничной пластинкой.

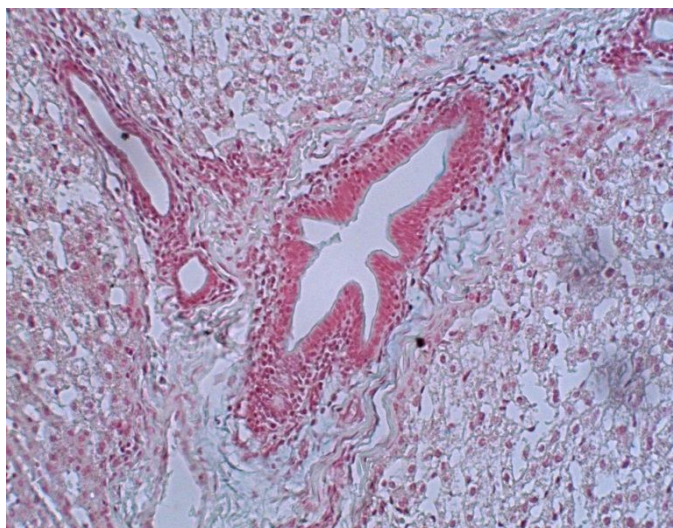


Рисунок 23 – Паренхима печени. ШИК-реакция, $\times 400$, 3-и сутки эксперимента.

Гепатоциты с признаками обеднения гликогеном, в состоянии белковой дистрофии; мономуклеарная инфильтрация в перипортальной зоне. Крупный внутрипеченочный проток с интактной эпителиальной выстилкой

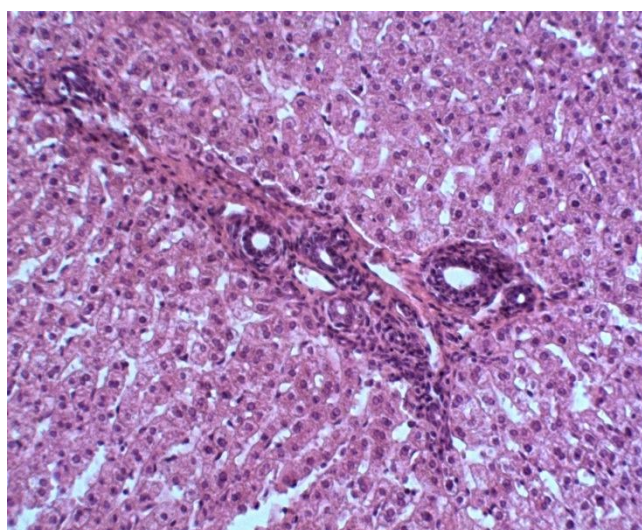


Рисунок 24 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, 5-е сутки эксперимента. Гепатоциты с признаками обеднения гликогеном, в состоянии белковой дистрофии; мономуклеарная инфильтрация в перипортальной зоне

Таблица 15 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальном литолизе

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)					
		контроль № 1 (n = 5)	контроль № 2 (n = 5)	3 сутки после окончания литолиза (n = 12)	5 сутки после окончания литолиза (n = 10)	7 сутки после окончания литолиза (n = 9)	14 сутки после окончания литолиза (n = 9)
Микро-циркуляторное русло	Полнокровие	1 (20 %)	1 (20 %)	4 (33,3 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Малокровие	1 (20 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Агрегаты форменных элементов крови	3 (60 %)	0 (0 %)	4 (33,3 %)	3 (30 %)	2 (20 %)	1 (11,1 %)
	Тромбы	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Нейтрофилия	1 (20 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)	2 (20 %)	2 (22,2 %)	1 (11,1 %)
Гепатоциты	Белковая дистрофия	5 (100 %)	0 (0 %)	12 (100 %)	6 (60 %)	6 (66,6 %)	1 (11,1 %)
	Обеднение гликогеном	5 (100 %)	1 (20 %)	12 (100 %)	5 (100 %)	4 (44,4 %)	2 (22,2 %)
	Некроз	1 (20 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Строма	Интерстициальный отек	3 (60 %)	1 (20 %)	2 (16,6 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	3 (60 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (60 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Фиброз	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Капсула (серозная оболочка)	Отек	2 (40 %)	1 (20 %)	3 (25 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Наложения фибрина	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (8,3 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Исследование тощей кишки «Рисунки 25 и 26» 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.

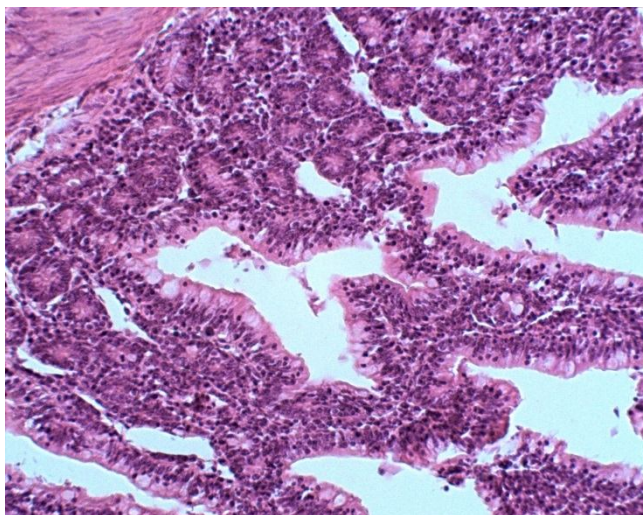


Рисунок 25 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$, 3-и сутки эксперимента. Слизистая тощей кишки нормальной высоты и сохранным микрорельефом

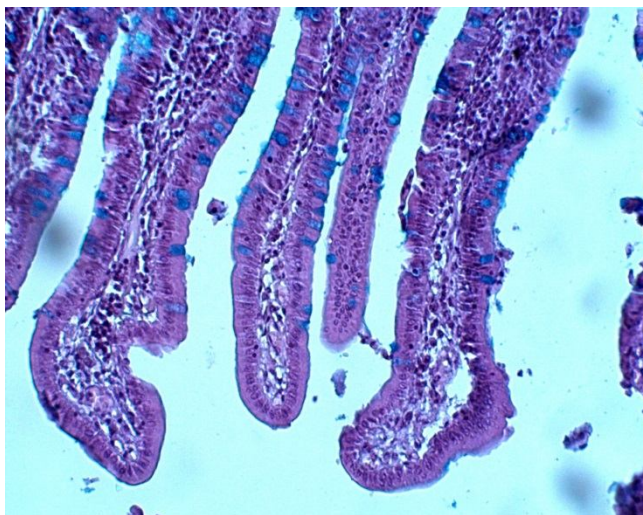


Рисунок 26 – Апикальные отделы ворсинок тощей кишки. ШИК-реакция, $\times 200$, 5-е сутки эксперимента. Удовлетворительное число и активность слизи продуцирующих элементов

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

Таблица 16 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальном литолизе

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)					
		контроль № 1 (n = 5)	контроль № 2 (n = 5)	3 сутки после окончания литолиза (n = 12)	5 сутки после окончания литолиза (n = 10)	7 сутки после окончания литолиза (n = 9)	14 сутки после окончания литолиза (n = 9)
Микро-циркуляторное русло	Полнокровие	1 (20 %)	1 (20 %)	2 (16,6 %)	1 (10 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Малокровие	1 (20 %)	0 (0 %)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Агрегаты форменных элементов крови	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Тромбы	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Нейтрофилия	3 (60 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Слизистая оболочка	Отек	5 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Поверхностные эрозии	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния интраэпителиальные	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Зоны десквамации	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Пролиферация эпителия	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Подслизистая	Отек	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Продолжение таблицы 16

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)					
		контроль № 1 (n = 5)	контроль № 2 (n = 5)	3 сутки после окончания литолiza (n = 12)	5 сутки после окончания литолiza (n = 10)	7 сутки после окончания литолiza (n = 9)	14 сутки после окончания литолiza (n = 9)
Строма	Интерстициальный отек	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Фиброз	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Мышечные слои	Отек	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Некроз	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Серозная оболочка	Отек	1 (20 %)	1 (20 %)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Наложения фибрина	1 (20 %)	1 (20 %)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	1 (20 %)	1 (20 %)	1 (8,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

При исследовании паренхимы почек опытных групп «Рисунки 27 и 28», 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 полнокровием, наличием в просвете капилляров сладжев.

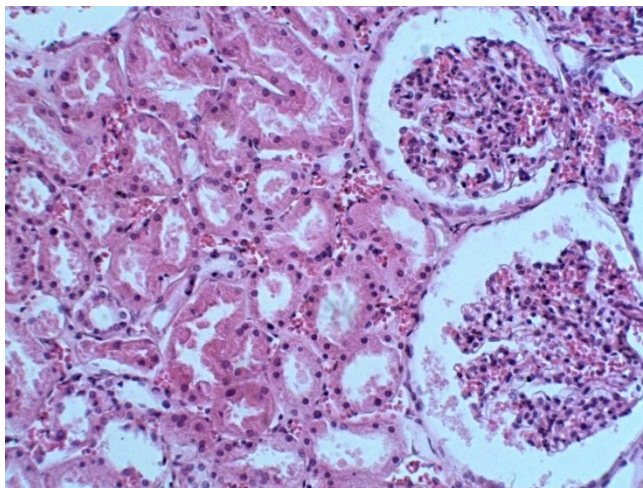


Рисунок 27 – Почка, корковый слой. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, 3-и сутки эксперимента. Явления белковой дистрофии эпителия проксимальных отделов канальцев нефрона, со слабой зернистостью, разрушением единичных клеток

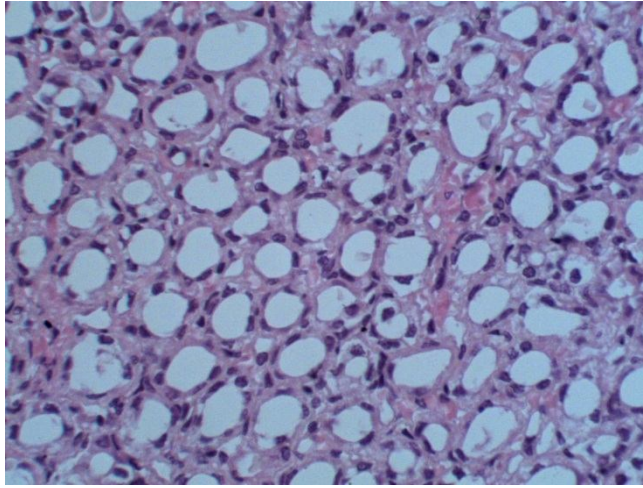


Рисунок 28 – Почка, мозговой слой. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, 3-и сутки эксперимента. Эпитеолициты тонкой трубочки и дистальных канальцев уплощены, их просвет зияет

Таблица 17 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в паренхиме почки при экспериментальном литолитическом процессе

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)					
		контроль № 1 (n = 5)	контроль № 2 (n = 5)	3 сутки после окончания литолитического процесса (n = 12)	5 сутки после окончания литолитического процесса (n = 10)	7 сутки после окончания литолитического процесса (n = 9)	14 сутки после окончания литолитического процесса (n = 9)
Почечный клубочек	Шунтирование кровотока	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Тромбоз	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Полнокровие	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Некроз	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Собирательные каналы	Отек эпителия	1 (20 %)	0 (0 %)	2 (16,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Десквамация эпителия	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Строма	Интерстициальный отек	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Фиброз	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

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 «Рисунки 29 и 30» характеризовалась частичным восстановлением микрорельефа. При постановке ШИК-реакции, отмечается восстановление количества секреторно активных слизи продуцирующих клеток до уровня группы контроля № 1.

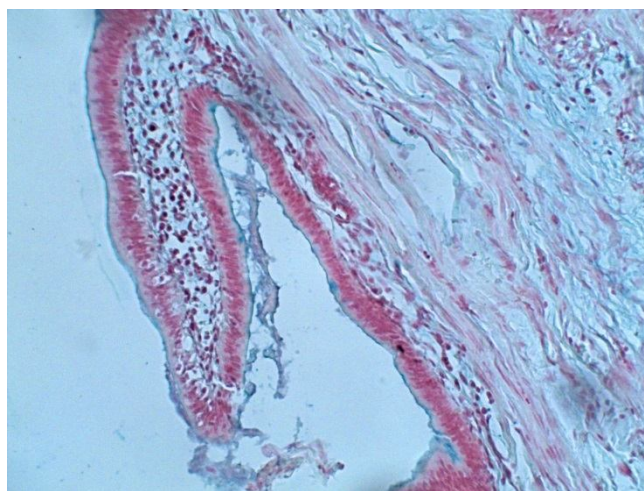


Рисунок 29 – Желчный пузырь. ШИК-реакция, $\times 400$; 7-е сутки эксперимента.

Слизистая типичного гистологического строения, с удовлетворительными показателями числа секреторно активных слизи продуцирующих клеток

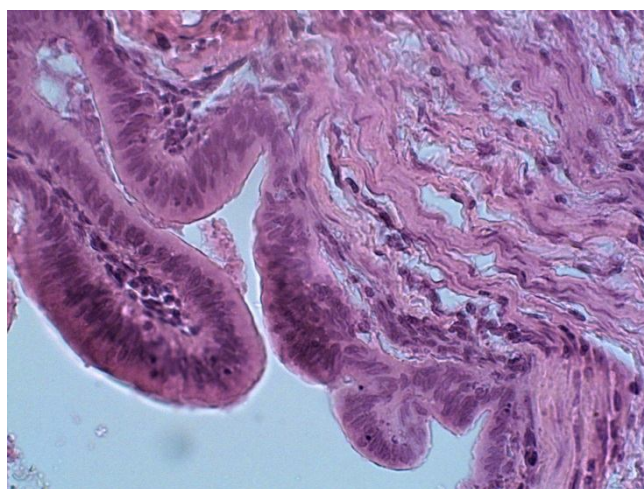


Рисунок 30 – Желчный пузырь. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, 7-е сутки эксперимента. Слизистая типового гистологического строения

На 14-е сутки эксперимента отклонений в гистологическом строении и морфологии отдельных клеточных элементов слизистой желчного пузыря, по сравнению с группой контроля № 1, не выявлено «Рисунки 31 и 32». Паренхима печени без особенностей; отмечается наличие единичных гепатоцитов в состоянии белковой дистрофии. Отмечены редкие мононуклеары в перипортальной зоне ряда протоков.

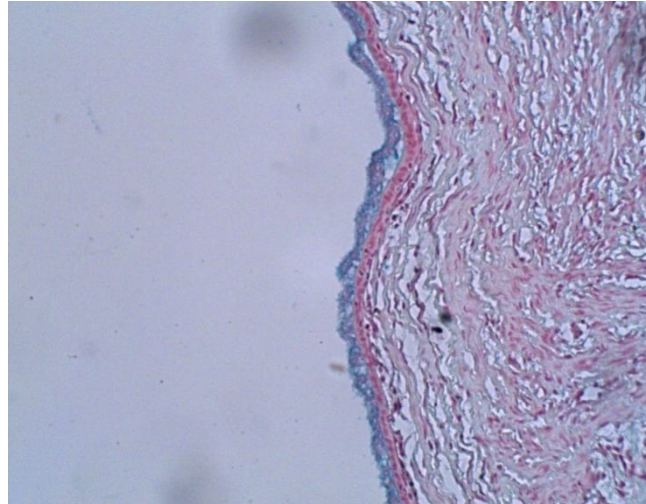


Рисунок 31 – Желчный пузырь. ШИК-реакция, $\times 400$, 14-е сутки эксперимента.

Слизистая типичного гистологического строения, с удовлетворительными показателями числа секреторно активных слизипродуцирующих клеток

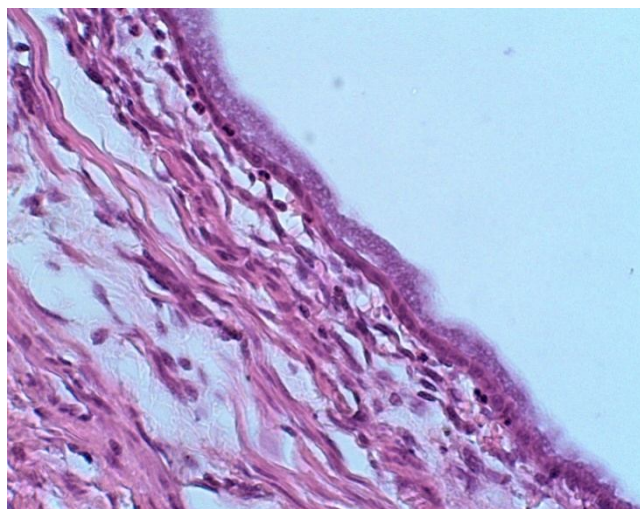


Рисунок 32 – Желчный пузырь. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, 14-е сутки эксперимента. Слизистая с несколько уплощенным эпителием, но удовлетворительной гистоархитектоникой стенки пузыря

Таблица 18 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальном литолизе

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	65	30	5	—
Макрофаги	98	2	0	$p = 0,62$
Эпителий в состоянии некроза	48	48	4	$p = 0,007^*$
Эпителий в состоянии белковой дистрофии	86	14	0	$p \leq 0,001^*$
Фибробласты	98	2	0	$p = 1,0$
Эпителий серозной оболочки в состоянии некроза	80	20	0	$p = 0,41$
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. * – значимые различия.				

В паренхиме печени «Рисунок 33» 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 ограничен пограничной пластинкой.

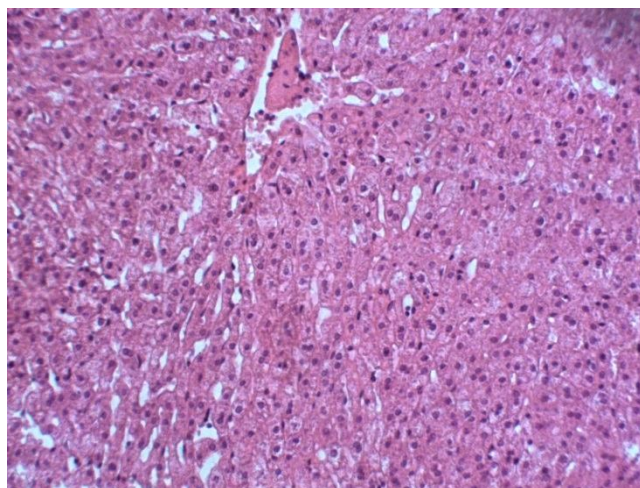


Рисунок 33 – Печень. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, 7-е сутки эксперимента. Паренхима с типовой гистоархитектоникой; единичные гепатоциты с признаками белковой дистрофии

Таблица 19 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальном литоллизе

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	87	13	0	—
Макрофаги	72	28	0	$p = 0,32$
Гепатоциты в состоянии некроза	94	6	0	$p = 0,003^*$
Гепатоциты в состоянии белковой дистрофии и дефицита гликогена	50	41	9	$p \leq 0,001^*$
Эпителий серозной оболочки капсулы печени в состоянии некроза	99	1	0	$p = 0,2$
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. *– значимые различия.				

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

Таблица 20 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальном литолизе

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	94	6	0	—
Макрофаги	99	1	0	p = 0,8
Эпителий в состоянии некроза	97	3	0	p = 0,4
Эпителий в состоянии белковой дистрофии	88	12	0	p = 0,62
Миоциты мышечной стенки в белковой дистрофии	97	3	0	p = 0,31
Эпителий серозной оболочки в состоянии некроза	100	0	0	p = 0,62
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. *– значимые различия.				

В паренхиме почек «Рисунок 34» основная масса нефронов – без особенностей. Отмечается наличие единичных канальцев (преимущественно проксимального отдела нефрона) в состоянии белковой дистрофии.

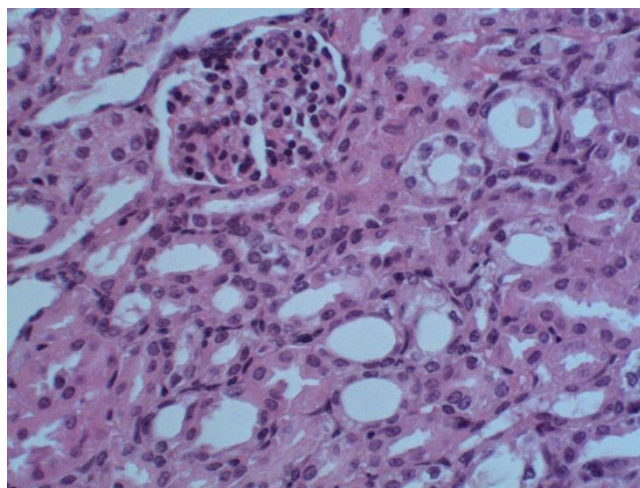


Рисунок 34 – Почка, корковый слой. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$, 14-е сутки эксперимента. Паренхима с типовой гистоархитектоникой; единичные эпителиоциты канальцев с умеренными дистрофическими изменениями

Таблица 21 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в паренхиме почки при экспериментальном литолитическом процессе

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	98	2	0	—
Эндотелий сосудов клубочков в состоянии дистрофии и отека	89	11	0	$p = 0,81$
Эпителий канальцевого аппарата в состоянии некроза	100	0	0	$p = 1,2$
Эпителий канальцевого аппарата в состоянии белковой дистрофии	76	22	2	$p = 0,07$

Примечания:

1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами;
2. * – значимые различия.

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 контроля № 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.

Результаты статистической обработки выраженности морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений представлены в таблицах 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 и 25.

Таблица 22 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	1	22	77	—
Макрофаги	78	22	0	$p = 0,55$
Эпителий в состоянии некроза	11	24	65	$p \leq 0,001^*$
Эпителий в состоянии белковой дистрофии	86	14	0	$p \leq 0,001^*$
Фибробласты	92	8	0	$p = 0,81$

Продолжение таблицы 22

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Эпителий серозной оболочки в состоянии некроза	61	37	2	p = 0,02*
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. *– значимые различия.				

Таблица 23 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	69	28	3	—
Макрофаги	88	12	0	p = 0,07
Гепатоциты в состоянии некроза	83	16	1	p = 0,009*
Гепатоциты в состоянии белковой дистрофии и дефицита гликогена	23	55	22	p ≤ 0,001*
Эпителий серозной оболочки капсулы печени в состоянии некроза	79	21	0	p = 0,05*
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. *– значимые различия.				

Таблица 24 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	97	3	0	—
Макрофаги	99	1	0	p = 1,0
Эпителий в состоянии некроза	100	0	0	p = 0,9
Эпителий в состоянии белковой дистрофии	91	9	0	p = 0,91
Миоциты мышечной стенки в белковой дистрофии	98	2	0	p = 0,99
Эпителий серозной оболочки в состоянии некроза	91	9	0	p = 1,0
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. *– значимые различия.				

Таблица 25 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в паренхиме почки при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	99	1	0	—
Эндотелий сосудов клубочков в состоянии дистрофии и отека	94	6	0	p = 0,93

Продолжение таблицы 25

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Эпителий канальцевого аппарата в состоянии некроза	98	2	0	p = 1,0
Эпителий канальцевого аппарата в состоянии белковой дистрофии	73	27	0	p = 0,12
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. * – значимые различия.				

Таким образом, при анализе частот встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в исследуемых органах, представленных в таблицах 14–17, 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 «Таблицы 16 и 17». 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 «Таблицы 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25».

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.

На основании полученных результатов, получен патент на изобретение «Способ лечения желчнокаменной болезни в эксперименте» № 2535150 заявка от 09.01.2013, публикация заявки от 20.07.2014.

Формула изобретения:

Способ лечения желчнокаменной болезни, в эксперименте, включающий в себя введение лекарственного вещества в желчный пузырь через холецистостому, отличающийся тем, что в качестве лекарственного вещества используют раствор октановой кислоты в глицерине в соотношении 1 : 1, введение осуществляют струйно в объеме 0,2 мл/кг массы, один раз в день в течение 3–5 дней.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 1.

Половозрелому самцу беспородного кролика массой 3,4 кг под наркозом (золетил 5,1 мг внутримышечно в комбинации с 0,17 мл ксилазина внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25 % – 20,0 новокаина выполнена минилапаротомия в проекции желчного пузыря косым доступом параллельно реберной дуге около 3 см. При осмотре – желчный пузырь без особенностей, грушевидной формы. Пузырь вскрыт; содержит около 1,0 мл оливкового цвета желчи; его слизистая бархатистая, желто-зеленого цвета. Подсажен высокоминерализованный конкремент, d-4 мм, темно-серого цвета, массой 64 мг, наложена наружная холецистостома.

Во время операции забрана кровь из яремной вены; исходные биохимические показатели: билирубин общий – 10,6 мкмоль/л, АсАт – 85 Ед/л, АлАт – 85 Ед/л, а-амилаза – 281 Ед/л, мочевины – 5,2 ммоль/л, креатинин – 73 мкмоль/л.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0 мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов.

На третьи сутки после операции, при стабилизации состояния кролика, через холецистостому вводился раствор октановой кислоты в глицерине в соотношении 1 : 1 в количестве 0,68 мл 1 раз в день, в течение 5-ти дней. На 7-е сутки после окончания введения литолитической смеси и на 14-е сутки после операции кролик забит.

При осмотре – в подпеченочном пространстве умеренно выраженный рыхлый спаечный процесс, в зоне наложенной стомы подпаян листок сальника. Большинство спаек удается разъединить тупо. Желчный пузырь несколько деформирован. При вскрытии просвета органа обнаруживалась желто-зеленая желчь в объеме около 0,8 мл. Рельеф слизистой оболочки был несколько сглажен. Конкремента не обнаружено.

Биохимические показатели после эксперимента: билирубин общий – 11,2 мкмоль/л, АсАт – 172 Ед/л, АлАт – 85 Ед/л, а-амилаза – 396 Ед/л, мочевины –

5,7 ммоль/л, креатинин – 95 мкмоль/л.

Гистологические данные:

Во всех отделах желчного пузыря «Рисунки 35 и 36» (шейка, тело и дно) отмечены признаки умеренно выраженного острого экссудативного воспаления и дистрофические изменения покровного эпителия (диффузная неравномерная лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация и умеренный отек стромы слизистой).

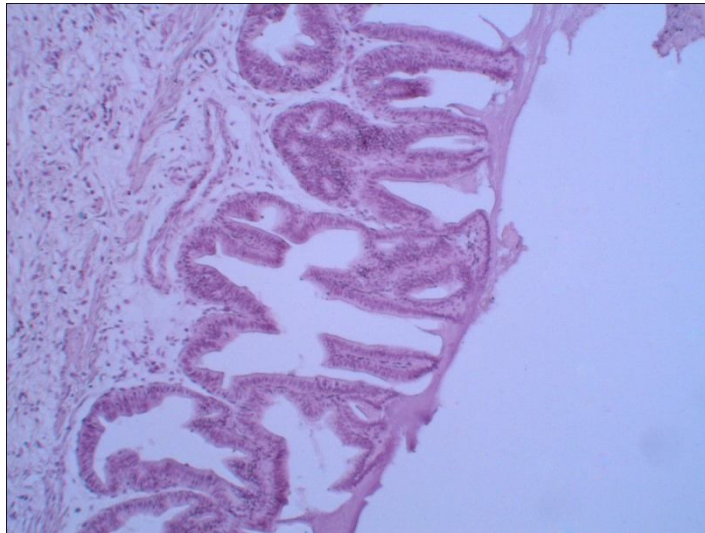


Рисунок 35 – Стенка желчного пузыря (область тела). Окраска гематоксилин-эозином; $\times 100$. Слизистая с признаками умеренного отека, с диффузной неравномерной лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией

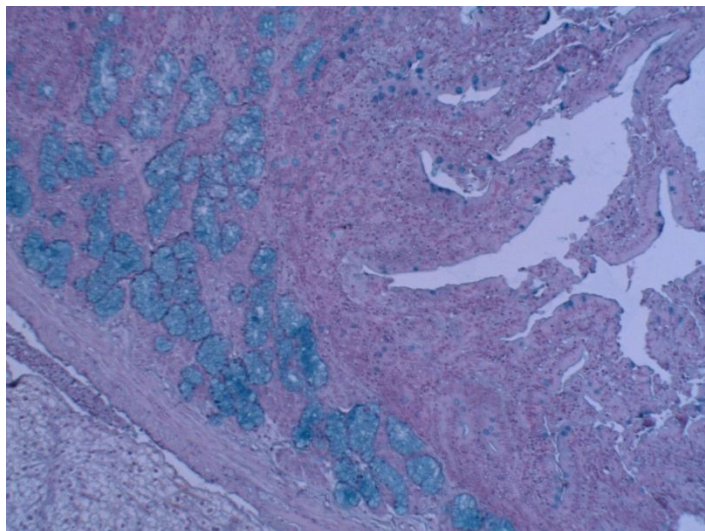


Рисунок 36 – Стенка желчного пузыря (область шейки). Окраска альциановым синим (рН 2,5) с постановкой ШИК-реакции; $\times 100$. Множественные бокаловидные клетки и шейечные железы, интенсивно продуцирующие ШИК-положительные продукты

В зоне стояния холестомы отмечались участки десквамации слизистой. Мышечная и серозная оболочки без особенностей. Гистоархитектоника всех исследованных органов (желудка, тонкой кишки, почек, печени) была сохранена, их ткани и клетки не имели значимых патологических изменений.

Пример 2.

В контрольной группе, без введения камнерастворяющей смеси, половозрелому самцу беспородного кролика массой 3,4 кг под наркозом (золетил 5 мг внутримышечно в комбинации с 0,17 мл ксилазина внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25 % – 20,0 новокаина выполнена минилапаротомия в проекции желчного пузыря косым доступом параллельно реберной дуге около 3 см. Желчный пузырь вскрыт, подсажен среднеминерализованный конкремент массой 48 мг в форме неправильного многогранника темно-серого цвета, d-3,8 мм. Герметичность пузыря восстановлена.

Во время операции взята кровь из яремной вены; исходные биохимические

показатели: билирубин общий – 10,3 мкмоль/л, АсАт – 82 Ед/л, АлАт – 52 Ед/л, а-амилаза – 186 Ед/л, мочевины – 5,1 ммоль/л, креатинин – 72 мкмоль/л.

В послеоперационном периоде проведена инфузионная терапия (однократно) солевыми растворами в объеме 120,0 мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов.

На седьмые сутки после операции животное выведено из эксперимента остро.

При макроскопическом исследовании в подпеченочном пространстве умеренно выраженный спаечный процесс, желчный пузырь несколько деформирован. В перивезикальном пространстве отмечалось наличие серозного экссудата. В подпеченочной области отмечался отек тканей, скопление мутной желтоватой жидкости. При вскрытии пузыря, в просвете обнаружено до 0,5 мл мутной с мелкими хлопьями желчи оливкового цвета и конкремент неправильной формы (ближе к овоиду), черно-зеленого цвета. Масса конкремента 49 мг. Конкремент не однороден по своему строению – представлен неправильным многогранником желто-серого цвета, каменистой плотности, покрытый с поверхности слоем толщиной до 0,1 см черно-зеленой гомогенной массы, отделяемой без значительных усилий. Слизистая желчного пузыря на значительном протяжении со сглаженным рельефом, отечная, желто-зеленого цвета. В месте стояния конкремента – след-отпечаток площадью около 0,5 см², серо-зеленого цвета.

Биохимические показатели крови забранной на 7-е сутки эксперимента: билирубин общий – 11,0 мкмоль/л, АсАт – 149 Ед/л, АлАт – 143 Ед/л, а-амилаза – 369 Ед/л, мочевины – 5,4 ммоль/л, креатинин – 99 мкмоль/л.

Гистологическое исследование 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 и наличия фибриновых наложений (явления перихолецистита). Паренхима печени характеризовалась гепатоцитами в состоянии зернистой дистрофии, обедненными гликогеном, со скудной очаговой инфильтрацией стромы в зоне триад.

Пример 3.

Половозрелому самцу беспородного кролика массой 2,9 кг под наркозом (золетил 4,35 мг внутримышечно в комбинации с 0,15 мл ксилазина внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25 % – 20,0 новокаина выполнена минилапаротомия в проекции желчного пузыря косым доступом параллельно реберной дуге около 3,0 см. При осмотре – желчный пузырь без особенностей, грушевидной формы. Выполнена холецистотомия, подсажен среднеминерализованный конкремент, d-4,2 мм, желто-серого цвета, массой 61 мг, наложена наружная холецистостома.

Во время операции забрана кровь из яремной вены; исходные биохимические показатели: билирубин общий – 10,5 мкмоль/л, АсАт – 112 Ед/л, АлАт – 45 Ед/л, а-амилаза – 430 Ед/л, мочевины – 5,0 ммоль/л, креатинин – 92 мкмоль/л.

В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0 мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов.

На третьи сутки после операции, при стабилизации состояния кролика, через холецистостому вводился раствор октановой кислоты в глицерине в соотношении 1 : 1 в количестве 0,58 мл 1 раз в день, в течение 3-х дней. На четвертые сутки после операции кролик забит.

При осмотре – в подпеченочном пространстве умеренно выраженный

рыхлый спаечный процесс. Большинство спаек удается разъединить тупо. Желчный пузырь несколько деформирован. При вскрытии просвета органа обнаружилась желто-зеленая желчь в объеме около 1,0 мл. Рельеф слизистой оболочки был несколько сглажен. Конкремента не обнаружено.

Биохимические показатели после эксперимента: билирубин общий – 10,9 мкмоль/л, АсАт – 64 Ед/л, АлАт – 92 Ед/л, α -амилаза – 286 Ед/л, мочевины – 6,3 ммоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л.

Во всех отделах желчного пузыря (шейка, тело и дно) признаки умеренно выраженного острого экссудативного воспаления и диффузная неравномерная лимфоцитарно-нейтрофильная инфильтрация и умеренный отек стромы слизистой. Мышечная и серозная оболочки без особенностей. Лишь на серозной оболочке фиксировались изменения, отражающие постоперационный спаечный процесс. Паренхима печени с сохранной гистоархитектоникой, незначительные явления белковой дистрофии части гепатоцитов. Гистоархитектоника всех исследованных органов (тонкая кишка, почки) была сохранена, их ткани и клетки не имели значимых патологических изменений.

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 4 КОНТАКТНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ЛИТОТРИПСИЯ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

4.1 Разработка ультразвукового литотриптора

На сегодняшний день не существует литотрипторов, использующих ультразвуковую частоту для дробления конкрементов, применяемых в хирургии желчевыводящих путей. Прямая конструкция используемых в урологии волноводов делает невозможным его использование для литотрипсии желчных камней в просвете общего желчного протока, учитывая его анатомическое расположение. Общий желчный проток длиной 5–7 см, проходит в составе печёочно-двенадцатиперстной связки от ворот печени к нисходящей ветви двенадцатиперстной кишки, в сагиттальной плоскости прикрыт сверху нависающим краем правой доли печени [259]. В связи с этим ввести прямой инструмент при выполнении лапароскопической операции через супрадуоденальную холедохотомию или культю пузырного протока в просвет ductus choledohus по его оси невозможно.

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 протока и выполнить контактную литотрипсию.

Для выполнения контактной литотрипсии в просвете общего желчного протока, нами, совместно с сотрудниками Забайкальского института железнодорожного транспорта и предприятия «Ультразвуковая техника-ИНЛАБ»

г. Санкт-Петербург, был создан волновод «Рисунок 37» длиной 400 мм, состоящий из нерабочей проксимальной части длиной 335 мм, диаметром 6 мм, изогнутой плавно по окружности, промежуточной части в виде усеченного конуса и дистальной рабочей части длиной 60 мм, диаметром 4 мм. 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 1 мм, радиусом 2 мм, 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 [179].

Волновод изготовлен из нержавеющей стали марки 12Х18Н10Т, что позволяет производить его стерилизацию. При помощи резьбового соединения волновод соединяется с ультразвуковым преобразователем, на который поступает сигнал от генератора ультразвуковых колебаний.

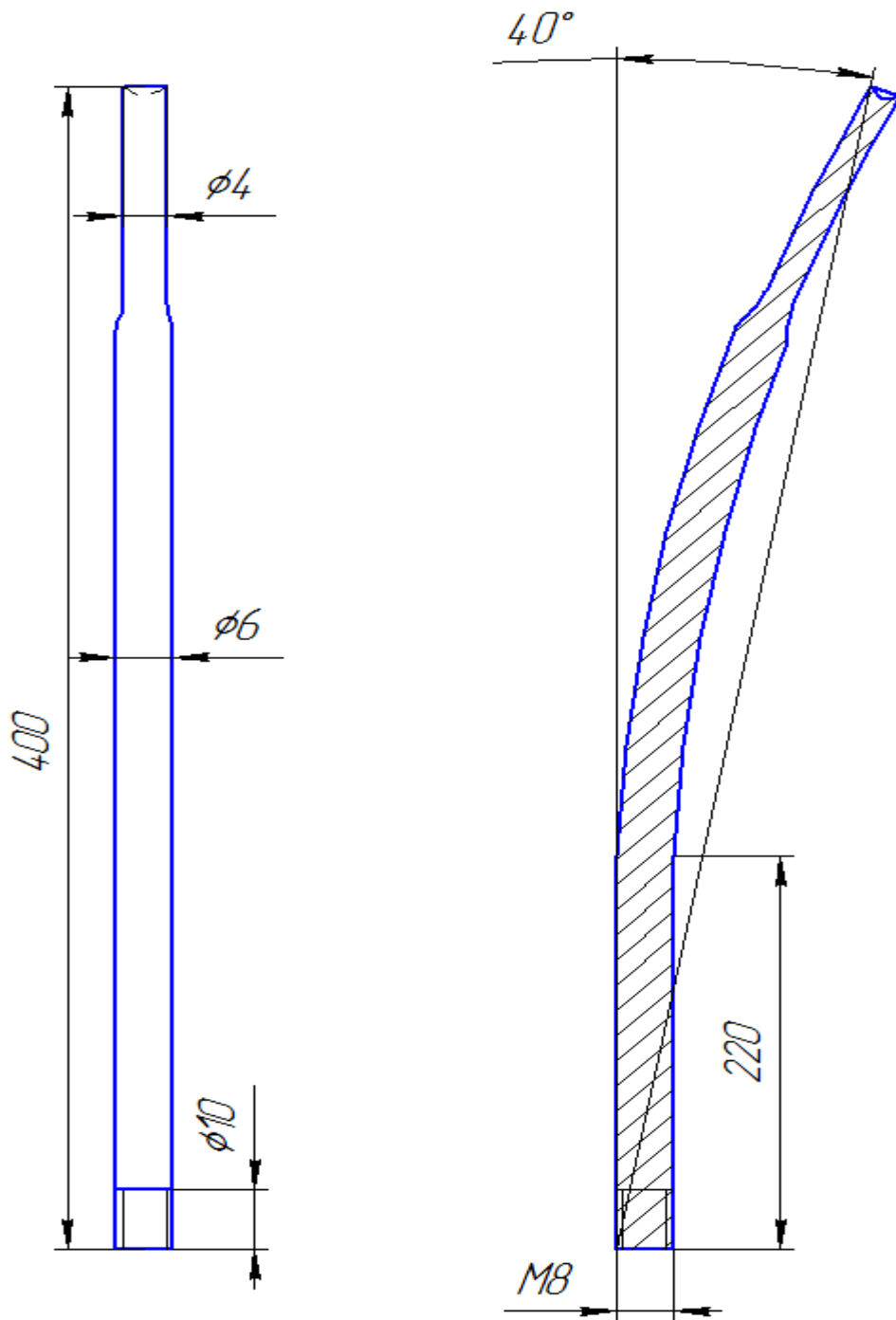


Рисунок 37 – Волновод для контактной литотрипсии оригинальной конструкции

Ультразвуковой генератор ИЛ10-840, производства «Ультразвуковая техника-ИНЛАБ» г. Санкт-Петербург, предназначен для преобразования тока промышленной частоты (50 Гц) в ток с частотой в диапазоне 17–30 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) «Рисунок 38». 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 в 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 «Рисунок 39» имеются гнезда для подключения сетевого кабеля (1) и кабеля ультразвукового преобразователя (2).

Ультразвуковой преобразователь «Рисунок 40» имеет ручку (2) и гнездо (1) для подсоединения волновода.

Непосредственно на самом волноводе «Рисунок 41» 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 рисунке 42.



Рисунок 38 – Ультразвуковой генератор (пояснения в тексте)



Рисунок 39 – Задняя сторона ультразвукового генератора (пояснения в тексте)

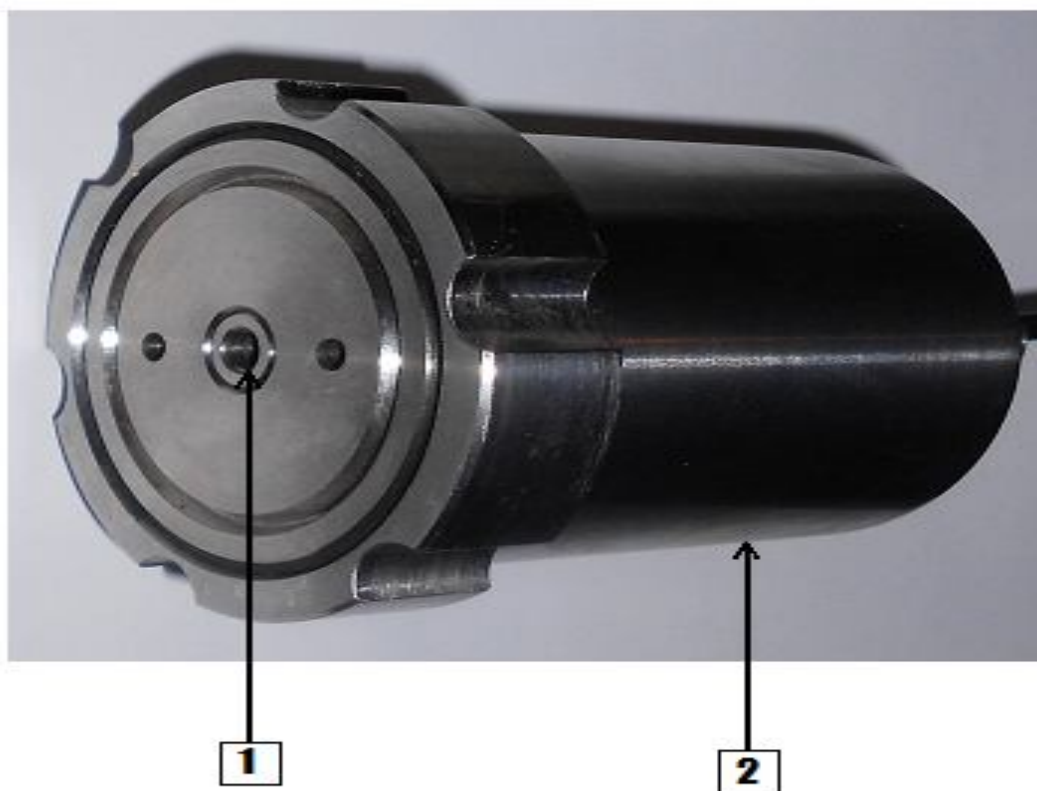


Рисунок 40 – Ультразвуковой преобразователь магнитострикционного типа
(пояснения в тексте)

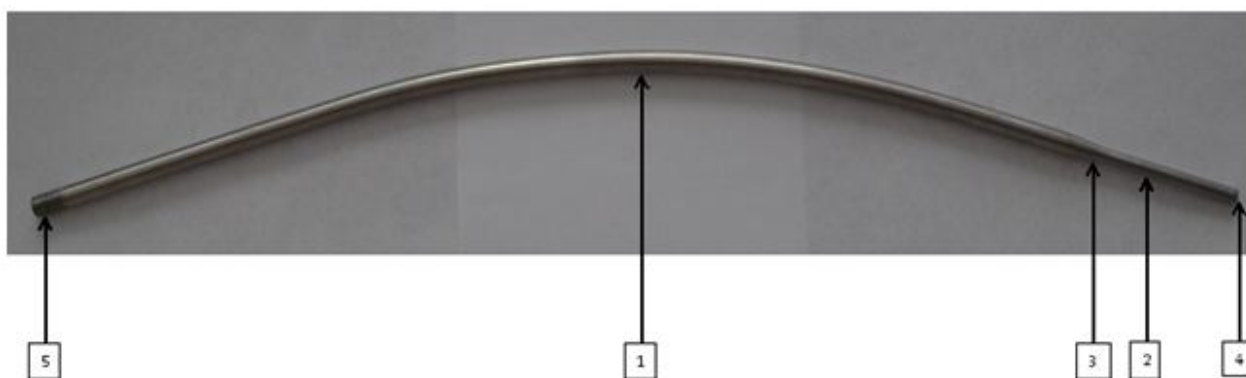


Рисунок 41 – Ультразвуковой волновод (пояснения в тексте)



Рисунок 42 – Волновод в сборе с ультразвуковым преобразователем

На созданный волновод получен патент на изобретение № 2556519 от 19.08.2013 «Волновод для контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока».

Формула изобретения:

Волновод для контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока, выполненный в виде металлического стержня переменного сечения, отличающийся тем, что проксимальная часть волновода выполнена изогнутой относительно продольной оси под углом 40° , имеет длину 335 мм и диаметр 6 мм, промежуточная часть имеет конусовидную форму с основанием, обращенным к проксимальной части, а рабочая дистальная часть волновода выполнена с возможностью доступа ко всем отделам общего желчного протока и имеет длину 60 мм, диаметр 4 мм, ее дистальный конец снабжен вогнутой сферической поверхностью глубиной 1 мм.

4.2 Оптимизация условий ультразвуковой контактной литотрипсии

Предварительно нами проводилось озвучивание желчных конкрементов на терапевтической частоте ультразвука в среде октановой кислоты. С этой целью

использовался физиотерапевтический аппарат для ультразвуковой терапии УЗТ-1.01Ф. Озвучивание конкремента производилось в среде реагента в непрерывном режиме с частотой 0,88 мГц и интенсивностью 1,0 Вт/см² при помощи пьезоэлектрического излучателя ИУТ 0,88-1.03 Ф площадью 1 см², при t° – 36,6 °С. 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 ультразвука частотой 0,88 мГц и интенсивностью 1,0 Вт/см², разрушение конкрементов происходит намного быстрее, чем при воздействии только октановой кислоты. Так время растворения конкремента в минутах в пересчете на 1 мг 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 0,88 мГц 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 «Таблица 26». 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 ($r_s = -0,35$, $p < 0,05$).

Таблица 26 – Растворимость желчных конкрементов (К) при сочетании воздействия октановой кислоты и ультразвука 0,88 мГц Me (25-й; 75-й)

Воздействие	Степень минерализации конкрементов		
	Низкая n = 30	Средняя n = 28	Высокая n = 29
Октановая кислота n = 54	4,00 (3,32; 5,07)	5,65 (5,12; 6,43)	6,82 (5,80; 8,17)
Ультразвук 0,88 мГц в среде октановой кислоты n = 33	2,63 (1,96; 2,72) $p_2 < 0,001$	3,12 (2,60; 3,26) $p = 0,018$ $p_2 < 0,001$	4,39 (4,18; 4,91) $p < 0,001$ $p_1 = 0,033$ $p_2 < 0,001$
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов низкой минерализации; 3. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов средней минерализации; 4. p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой воздействия только октановой кислотой.			

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.

При решении поставленной задачи нами, совместно с сотрудниками Забайкальского института железнодорожного транспорта и предприятия «Ультразвуковая техника-ИНЛАБ» г. Санкт-Петербург, был создан ультразвуковой аппарат, описанный в разделе 4.1 главы 4.

В экспериментах *in vitro* произведено дробление конкрементов, извлеченных из желчного пузыря пациентов, оперированных по поводу желчнокаменной болезни, различного состава.

После взвешивания камня, определения его структуры, степени минерализации атомно-эмиссионным методом, конкремент помещался в пробирку, заливался желчью, полученной при пункции желчного пузыря и производилось озвучивание с помощью предлагаемого устройства.

Для более удобной оценки результатов выведен коэффициент (К), обозначающий время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5$ мм) в пересчете на 1 мг массы камня. Фрагменты камней диаметром около 0,5 мм беспрепятственно могут эвакуироваться из просвета желчевыводящих путей через фатеров сосок в двенадцатиперстную кишку.

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 «Таблица 27».

Таблица 27 – Время литотрипсии (К) в зависимости от частоты ультразвука Ме (25-й; 75-й)

Параметры ультразвука	Мощность 35 % Частота 26 500–26 700 Гц n = 107	Мощность 35 % Частота 26 200 Гц n = 7	Мощность 35 % Частота 26 900 Гц n = 7
К	2,03 (0,42; 2,63)	Без эффекта	Без эффекта
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. К – время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5$ мм) в пересчете на 1 мг массы камня.			

Таблица 28 – Время литотрипсии (К) в зависимости от выходной мощности генератора при фиксированной частоте 26 500–26 700 Гц Ме (25-й; 75-й)

Параметры ультразвука	Мощность 35 %, n = 107	Мощность 30 % n = 7	Мощность 25 % n = 7	Мощность 20 % n = 7	Мощность 38 % n = 3
К	2,03 (0,42; 2,63)	2,58 (2,27; 2,97) p < 0,001	3,73 (3,62; 4,25) p < 0,001 p ₁ < 0,001	3,98 (3,74; 5,03) p < 0,001 p ₁ < 0,001	Без эффекта, перегрев излучателя
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. К – время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов (d ≈ 0,5 мм) в пересчете на 1 мг массы камня; 3. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с выходной мощностью 35 % от максимальной; 4. p ₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с выходной мощностью 30 % от максимальной.					

При значительном отклонении от частоты 26 500–26 700 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 26 500–26 700 Гц, меняя выходную мощность генератора «Таблица 28».

Экспериментально установлено, что наиболее оптимальные параметры для выполнения литотрипсии: выходная мощность генератора 35 %, от 40 до 65 Вт «См. таблицы 27 и 28».

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 выходной 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 «Таблица 29». 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, коэффициент 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) ($n = 39$) «Таблица 30».

Таблица 29 – Время литотрипсии (К) в зависимости от степени минерализации камня в пересчете на 1 мг Ме (25-й; 75-й)

Низкоминерализованные n = 18	Среднеминерализованные n = 26	Высокоминерализованные n = 24
2,61 (2,17; 2,82)	1,88 (1,56; 2,72) p = 0,031	1,01 (0,83; 1,28) p < 0,001 p ₁ < 0,001
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. К – время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5\text{мм}$) в пересчете на 1 мг массы камня; 3. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов низкой минерализации; 4. p₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов средней минерализации.		

Таблица 30 – Время литотрипсии в зависимости от массы конкремента пересчете на 1 мг (К) Ме (25-й; 75-й)

Конкременты массой менее 300 мг n = 68	Конкременты массой более 300 мг n = 39
1,87 (1,24; 2,52)	0,34 (0,23; 0,45) p < 0,001
Примечание: 1. n – число экспериментов; 2. К – время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5\text{мм}$) в пересчете на 1 мг массы камня; 3. p – уровень статистической значимости различий между группами.	

Установлено, что К в группе камней массой более 300 мг ниже на 81,8 % ($p < 0,001$), чем при дроблении мелких камней, 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 «Таблица 31».

Таблица 31 – Время литотрипсии в зависимости от степени минерализации камня в пересчете на 1 мг (К) в группе крупных конкрементов Me (25-й; 75-й)

Низкоминерализованные n = 15	Среднеминерализованные n = 24	Высокоминерализованные n = 10
0,41 (0,18; 0,45)	0,37 (0,32; 0,52) p < 0,001	0,29 (0,21; 0,37) p < 0,001 p ₁ = 0,038
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. К – время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5$ мм) в пересчете на 1 мг массы камня; 3. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов низкой минерализации; 4. p ₁ – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов средней минерализации.		

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 «Таблица 32».

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

кислоты и смеси «октановая кислота – глицерин» происходит быстрее на 57,2 % ($p < 0,001$).

Таблица 32 – Время литотрипсии (К) при воздействии УЗ частотой 26 500–26 700 Гц мощностью 35 % в среде литолитических препаратов Ме (25-й; 75-й)

Характер воздействия	УЗ n = 107	УЗ + октановая кислота n = 61	УЗ + «октановая кислота – глицерин» 1 : 1 n = 60
К	1,16 (0,43; 2,04)	0,80 (0,54; 0,99) p = 0,019	0,80 (0,65; 1,06) p = 0,029
Примечания: 1. n – число экспериментов; 2. К – время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5$ мм) в пересчете на 1 мг массы камня; 3. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой воздействия УЗ в среде желчи.			

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 «Таблица 33». 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 % ($p = 0,002$).

Таблица 33 – Разрушение желчных конкрементов (К) при воздействии УЗ 26 500–26 700 Гц в среде литолитических препаратов в зависимости от степени минерализации камней Me (25-й; 75-й)

Среда	Степень минерализации конкрементов		
	низкая n = 42	средняя n = 40	высокая n = 39
Октановая кислота n = 61	1,02 (0,91; 1,26)	0,47 (0,39; 0,60) $p < 0,001$	0,76 (0,61; 0,90) $p = 0,002$ $p_1 = 0,003$
Октановая кислота- глицерин 1 : 1 n = 60	1,13 (1,00; 1,23)	0,57 (0,49; 0,72) $p < 0,001$	0,76 (0,71; 0,86) $p < 0,001$ $p_1 = 0,002$
Примечание: 1. n – число экспериментов; 2. К – время трипсии конкремента в секундах до мелких фрагментов ($d \approx 0,5$ мм) в пересчете на 1 мг массы камня; 3. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов низкой минерализации; 4. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой конкрементов средней минерализации.			

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

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 65 Вт и частотой 26 500–26 700 Гц. 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.

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

Эксперименты *in vivo* проводили по методике, описанной в разделе 2.5 главы 2. Озвучивание просвета желчного пузыря производили в течение 4 мин. Такая продолжительность воздействия была нами использована при литотрипсисе *in vitro* достаточно крупных конкрементов. Во всех случаях в полости желчного пузыря обнаружены остатки конкремента в виде мелких фрагментов размерами до 0,5 мм. 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.

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

При исследовании паренхимы печени, озвученной через слой жидкости с расстояния 0,5 см 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 «Рисунок 43». При исследовании фрагментов тонкого отдела кишечника после воздействия ультразвуком на расстоянии 0,5 см, на серозной оболочке наложение незначительного количества нитей фибрина и единичных сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов, т.е. отмечены явления очагового серозного перитонита «Рисунок 44». В ряде случаев, аналогичные изменения были обнаружены на серозной оболочке сегментов кишечника не подвергавшихся УЗ-воздействию. 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 послеоперационных состояний; и, в частности, объясняется 3-ми сутками от момента выполнения экспериментальной лапаротомии.

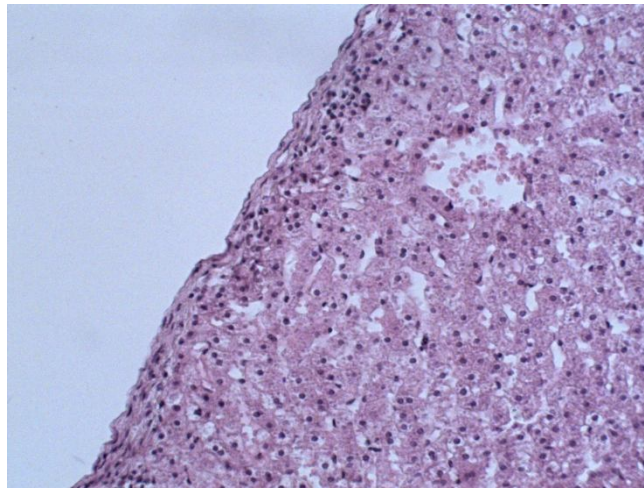


Рисунок 43 – Паренхима печени кролика облученной через слой жидкости 0,5 см;
Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$, 3-и сутки эксперимента. Фиброзная
капсула печени в зоне озвучивания нормальной толщины,
без патологических наложений

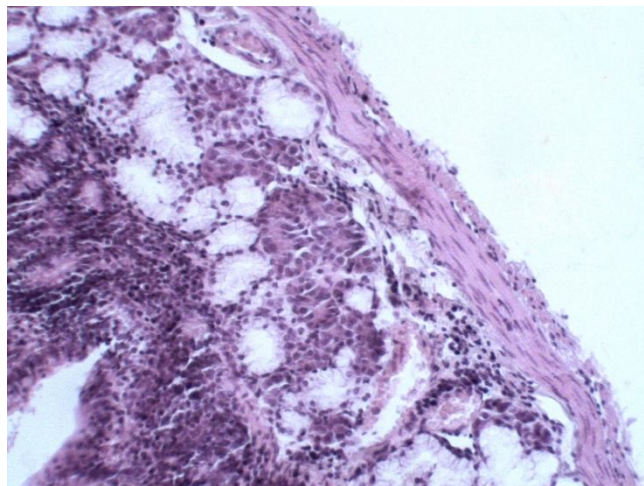


Рисунок 44 – Стенка проксимального отдела тонкого отдела кишечника кролика
Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$, 3 сутки эксперимента. На серозной
оболочке кишечной трубки отмечено наложение небольшого числа нежных нитей
фибрина и единичных нейтрофильных лейкоцитов

При контактном озвучивании динамика репаративных процессов по срокам показана в таблице 34. 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 к гистологическим красителям. В паренхиме печени «Рисунок 45» зона некроза локализовалась субкапсулярно, причем капсула над данной зоной была цела, без значимых особенностей, но с минимальными наложениями нежных нитей фибрина.

Таблица 34 – Динамика репаративных процессов по срокам после УЗ контактного озвучивания ($M \pm SD$)

Сутки после операции	Количество животных, шт.	Диаметр зоны некроза, мм			Глубина зоны некроза, мм		
		печень	желчный пузырь	кишечник	печень	желчный пузырь	кишечник
3	3	$3,97 \pm 0,10$	$2,10 \pm 0,09$	$3,00 \pm 0,15$	$1,97 \pm 0,13$	$0,23 \pm 0,05$	$0,57 \pm 0,05$
5	4	$4,03 \pm 0,30$	$0,73 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$1,00 \pm 0,07$ $p < 0,001$	$1,83 \pm 0,15$ $p=0,035$	$0,09 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$0,09 \pm 0,01$ $p < 0,001$
7	7	$2,67 \pm 0,36$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,44 \pm 0,07$ $p < 0,001$ $p_1=0,002$	$0,09 \pm 0,06$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$1,09 \pm 0,07$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	$0,06 \pm 0,02$ $p < 0,001$ $p_1=0,004$	$0,02 \pm 0,01$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$
14	6	$0,00 \pm 0,00$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,00 \pm 0,00$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,00 \pm 0,00$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,00 \pm 0,00$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,00 \pm 0,00$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$0,00 \pm 0,00$ $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечания:

1. p – уровень статистической значимости различий по сравнению с 3-ми сутками после операции;
2. p_1 – уровень статистической значимости различий по сравнению с 5-ми сутками после операции;
3. p_2 – уровень статистической значимости различий по сравнению с 7-ми сутками после операции.

В стенке кишки «Рисунок 46» «некротическая линза» локализовалась субсерозно, преимущественно в мышечной оболочке; на десерозированной адвентиции – фибриновые массы и единичные лейкоциты. В стенке желчного пузыря «Рисунок 47» некротические массы обнаруживались в субслизистом пространстве; слизистая над зоной воздействия с участками десквамации, с выраженными регенераторными изменениями сохранившегося эпителия.

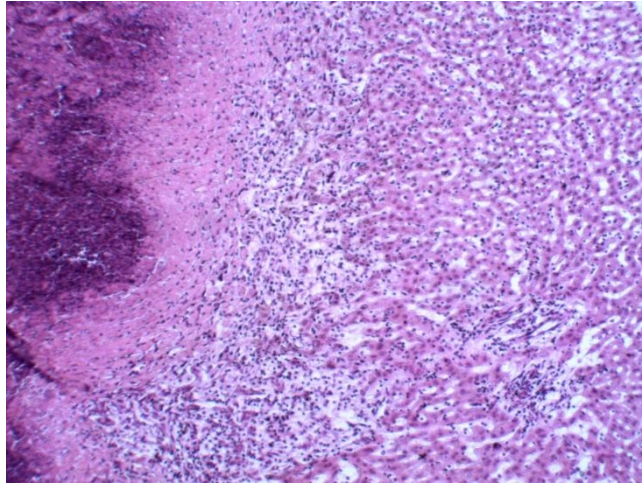


Рисунок 45 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$.
Сформированная «некротическая линза» в зоне озвучивания на 3-и сутки эксперимента

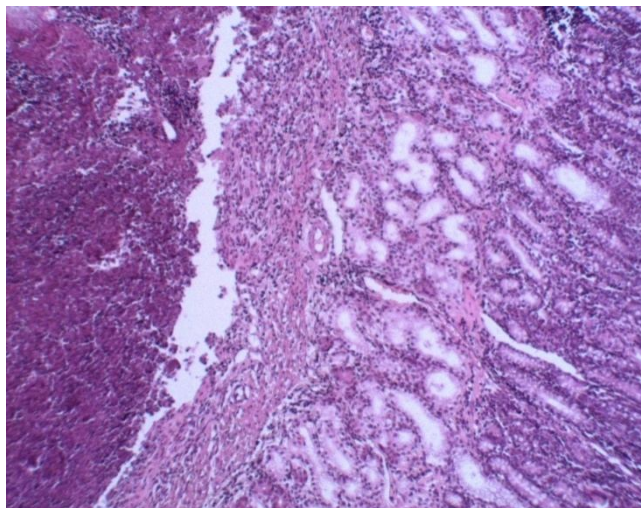


Рисунок 46 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$. Сформированная «некротическая линза» в зоне озвучивания на 3-и сутки эксперимента

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.

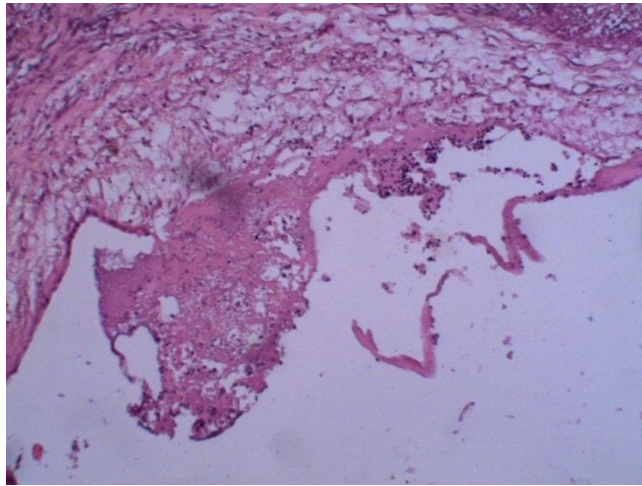


Рисунок 47 – Стенка желчного пузыря со стороны слизистой; Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$ Место стояния конкремента подвергнутого дроблению УЗ-воздействием, на 3-и сутки эксперимента

На 7-е сутки, помимо значительного 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 «Рисунки 48 и 50». В паренхиме печени «Рисунок 49» аналогичные процессы выявлены не были.

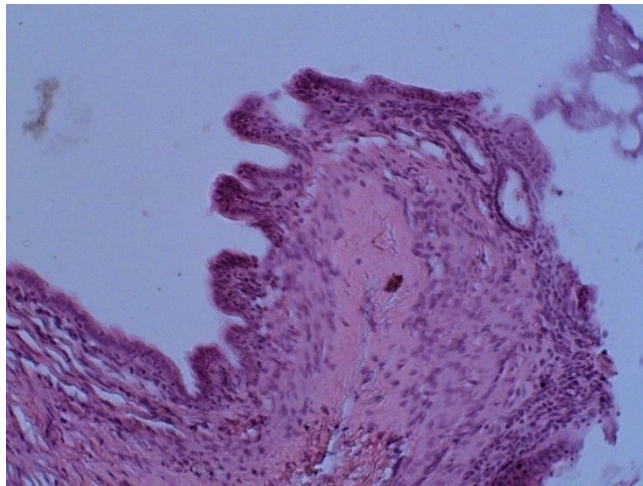


Рисунок 48 – Стенка желчного пузыря. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$.

Слизистая с яркими регенераторными изменениями в зоне озвучивания
на 7-е сутки эксперимента

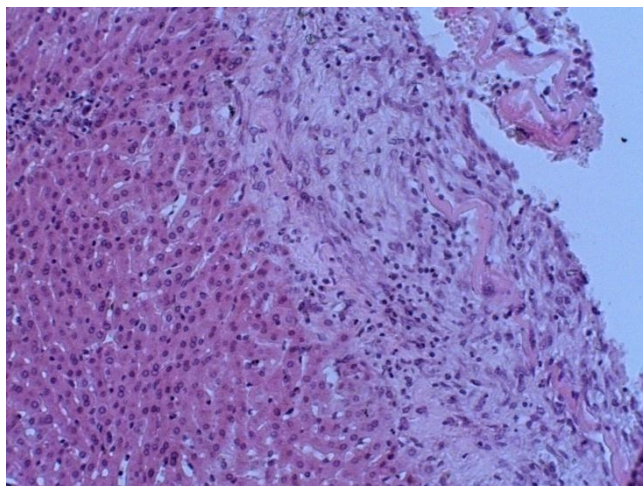


Рисунок 49 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$.

Субтотально резорбированные некротические массы в зоне озвучивания
на 7-е сутки эксперимента

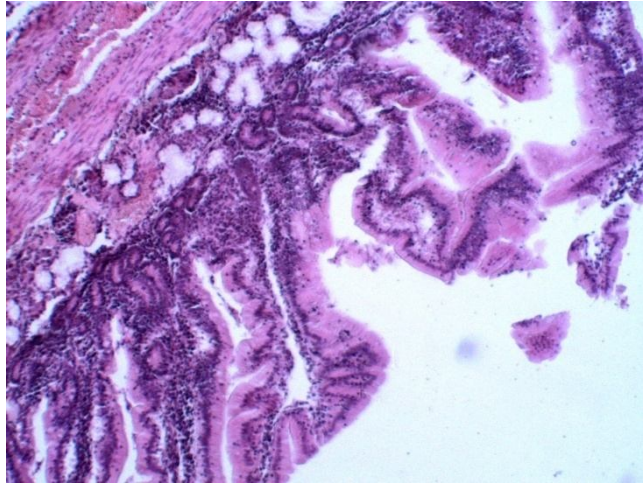


Рисунок 50 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином;
× 200. Зона озвучивания на 7-е сутки эксперимента

На 14-е сутки зона некроза не определялась в исследованных тканях «Рисунки 52 и 53». В слизистой оболочке желчного пузыря имело место полное восстановление структуры тканевых компонентов; лишь в подслизистой зоне отмечалось очаговое разрастание соединительной ткани (наличие рубца), неравномерный лимфоцитарно-плазматический инфильтрат, а регенерировавший призматический эпителий характеризовался снижением высоты эпителиоцитов «Рисунок 51».

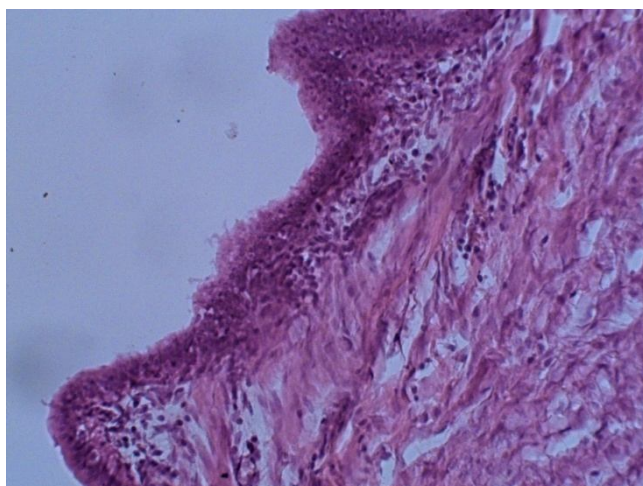


Рисунок 51 – Стенка желчного пузыря. Окраска гематоксилин-эозином, × 200.
Зона обработки ультразвуком на 14-е сутки эксперимента

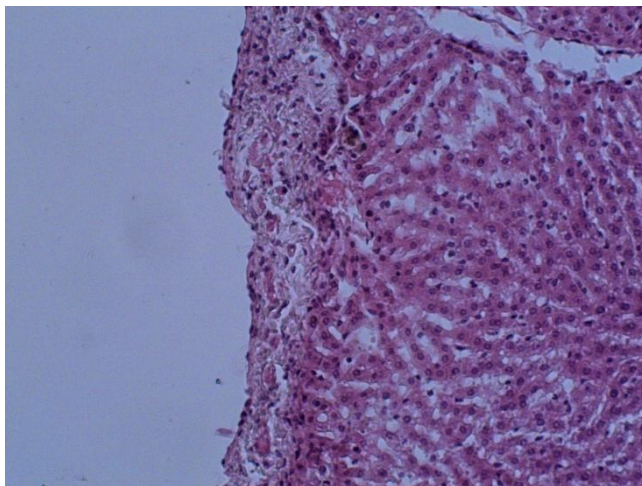


Рисунок 52 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином; $\times 200$. Зона озвучивания на 14-е сутки эксперимента

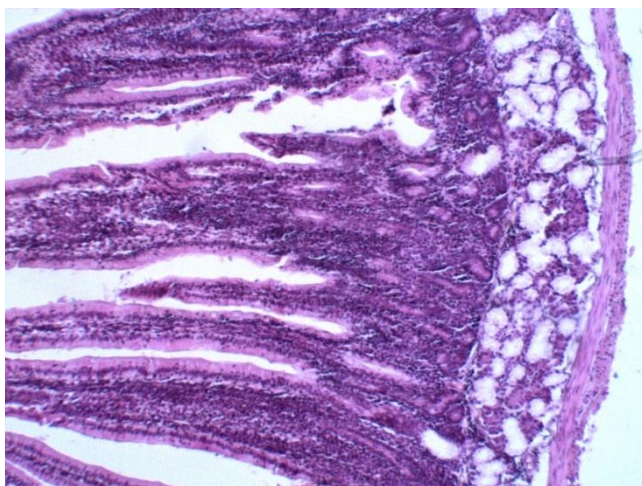


Рисунок 53 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$. Зона озвучивания на 14-е сутки эксперимента

Частота встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в озвучиваемых тканях (желчный пузырь, печень, тонкая кишка представлена в таблицах 35 и 36.

Таблица 35 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальной литотрипсии

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)			
		3 сутки после операции (n = 3)	5 сутки после операции (n = 4)	7 сутки после операции (n = 7)	14 сутки после операции (n = 6)
Микро-циркуляторное русло	Полнокровие	3 (100 %)	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Малокровие	0 (0 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Агрегаты форменных элементов крови	3 (100 %)	2 (50 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
	Тромбы	3 (100 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Нейтрофилия	3 (100 %)	4 (100 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
Слизистая оболочка	Отек	3 (100 %)	1 (25 %)	—	0 (0 %)
	Поверхностные эрозии	3 (100 %)	3 (75 %)	—	0 (0 %)
	Кровоизлияния интраэпителиальные	3 (100 %)	3 (75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Зоны десквамации	3 (100 %)	3 (75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Пролиферация эпителия	0 (0 %)	—	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Подслизистая	Отек	3 (100 %)	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Продолжение таблицы 35

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)			
		3 сутки после операции (n = 3)	5 сутки после операции (n = 4)	7 сутки после операции (n = 7)	14 сутки после операции (n = 6)
Строма	Интерстициальный отек	3 (100 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	3 (100 %)	1 (25 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Фиброз	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Серозная оболочка	Отек	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Наложения фибрина	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	5 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Таблица 36 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации в стенке тонкого кишечника и паренхимы печени при контактном УЗ воздействии

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)			
		3 сутки после операции (n = 3)	5 сутки после операции (n = 4)	7 сутки. после операции (n = 7)	14 сутки после операции (n = 6)
Тонкий кишечник					
Микро- циркуляторное русло	Полнокровие	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Агрегаты форменных элементов крови	2 (66,6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Тромбы	1 (33,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Строма	Интерстициальный отек	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Фиброз	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (33,3 %)
Мышечные слои	Отек	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Некроз	3 (100 %)	3 (75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Серозная оболочка	Отек	3 (100 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Наложения фибрина	3 (100 %)	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	2 (50 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

Продолжение таблицы 36

Структурный компонент органа	Морфологические признаки нарушений	Частота встречаемости признака, абс. (%)			
		3 сутки после операции (n = 3)	5 сутки после операции (n = 4)	7 сутки после операции (n = 7)	14 сутки после операции (n = 6)
Печень					
Гепатоциты	Некроз	3 (100 %)	3 (75 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
Строма	Интерстициальный отек	1 (20 %)	2 (16,6 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
	Кровоизлияния	3 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	2 (16,6 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
	Фиброз	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (83,3 %)
Капсула (серозная оболочка)	Отек	3 (100 %)	4 (100 %)	1 (14,3 %)	0 (0 %)
	Наложения фибрина	3 (100 %)	4 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
	Воспалительный инфильтрат	3 (100 %)	4 (100 %)	2 (28,6 %)	0 (0 %)

Таблица 37 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальной литотрипсии

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	0	17	83	—
Макрофаги	55	41	4	$p = 0,05^*$
Эпителий в состоянии некроза	3	35	62	$p \leq 0,001^*$
Эпителий в состоянии белковой дистрофии	24	41	35	$p \leq 0,001^*$
Фибробласты	71	21	8	$p = 0,07$
Эпителий серозной оболочки в состоянии некроза	44	41	15	$p \leq 0,001^*$
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. * – значимые различия.				

Таблица 38 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальной литотрипсии

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	9	20	71	—
Макрофаги	66	31	3	$p = 0,006^*$
Гепатоциты в состоянии некроза	23	31	46	$p \leq 0,001^*$
Гепатоциты в состоянии белковой дистрофии и дефицита гликогена	41	48	11	$p \leq 0,001^*$

Продолжение таблиц 38

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Эпителий серозной оболочки капсулы печени в состоянии некроза	12	21	67	$p \leq 0,001^*$
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. * – значимые различия.				

Таблица 39 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальной литотрипсии

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1–2 балла (% полей зрения)	3–4 балла (% полей зрения)	Значимость различий
Нейтрофилы	17	32	51	—
Макрофаги	42	52	6	$p = 0,04^*$
Эпителий в состоянии некроза	31	28	41	$p \leq 0,001^*$
Эпителий в состоянии белковой дистрофии	40	49	11	$p \leq 0,001^*$
Миоциты мышечной стенки в белковой дистрофии	67	33	1	$p = 0,05^*$
Эпителий серозной оболочки в состоянии некроза	11	63	26	$p \leq 0,001^*$
Примечания: 1. p – значимость различий в сравнении с нейтрофилами; 2. * – значимые различия.				

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 $1/2$ 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 альтерационными 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.

Примеры конкретного выполнения.

Пример 4.

Половозрелому самцу беспородного кролика массой 3,0 кг под наркозом (золетил 4,5 мг внутримышечно в комбинации с 0,15 мл ксилазина внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25 % – 20,0 новокаина выполнена минилапаротомия в проекции желчного пузыря косым доступом параллельно реберной дуге около 3,2 см. При осмотре – желчный пузырь без особенностей, грушевидной формы. Выполнена холецистотомия, подсажен среднеминерализованный конкремент, d-3,8 мм, темно-серого цвета, массой 46 мг. В просвет желчного пузыря заведен рабочий конец волновода, озвучивание полости пузыря в режиме: выходная мощность 35 %, 55 Вт, частота 26 500–26 700 Гц в течение 4 мин. После озвучивания в просвете остатки конкремента диаметром до 0,5 мм, отмыты. На холецистотомическое отверстие наложен глухой шов. Далее после маркировки шовным материалом, воздействие

ультразвуком путем плотного соприкосновения торца волновода с поверхностью органа стенки тонкой кишки и диафрагмальной поверхностью печени со стороны висцеральной брюшины по 4 мин. Затем брюшная полость заполнена физиологическим раствором и произведено озвучивание поверхности печени и стенки тонкой кишки через слой жидкости 0,5 см по 4 мин.

Сразу после контактного УЗ-воздействия на печени и серозной оболочке тонкой кишки цвет озвученного участка приобрел серый оттенок, четко соответствовавший диаметру волновода. Лапаротомная рана ушита наглухо. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0 мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов.

На пятые сутки кролик выведен из эксперимента. При осмотре – в подпеченочном пространстве умеренно выраженный рыхлый спаечный процесс. Желчный пузырь несколько деформирован, в просвете желто-зеленая желчь в объеме около 1,0 мл. Рельеф слизистой оболочки был несколько сглажен. Гистологически в местах бесконтактного озвучивания различий со стороны висцеральной брюшины и субсерозного пространства в сравнении с неозвученными участками не найдено. В стенке желчного пузыря субслизистая зона коагуляционного некроза $d=0,8$ мм, глубиной 0,1 мм, слизистая над зоной воздействия с участками десквамации, с выраженными регенераторными изменениями сохранившегося эпителия. В паренхиме печени зона некроза локализуется субкапсулярно без нарушения целостности капсулы $d=4,6$ мм, глубиной 2 мм, в стенке кишки некроз субкапсулярно $d=1,1$ мм, глубиной 0,1 мм. Зоны некроза имеют четкую границу со здоровыми тканями без перифокального воспаления.

Пример 5.

Половозрелому самцу беспородного кролика массой 2,8 кг под наркозом (золетил 4,2 мг внутримышечно в комбинации с 0,14 мл ксилазина внутримышечно) с добавлением местной анестезии 0,25 % – 20,0 новокаина выполнена минилапаротомия в проекции желчного пузыря косым доступом

параллельно реберной дуге около 3,0 см. При осмотре – желчный пузырь без особенностей, грушевидной формы. Выполнена холецистотомия, подсажен низкоминерализованный конкремент, d-4,0 мм, светло-желтого цвета, массой 54 мг. В просвет желчного пузыря заведен рабочий конец волновода, озвучивание полости пузыря в режиме: выходная мощность 35 %, 40–60 Вт, частота 26 500–26 700 кГц в течение 5 мин. После озвучивания в просвете остатки конкремента диаметром до 0,5 мм, отмыты. На холецистотомическое отверстие наложен глухой шов. Далее после маркировки шовным материалом, воздействие ультразвуком путем плотного соприкосновения торца волновода с поверхностью органа стенки тонкой кишки со стороны серозной оболочки и диафрагмальной поверхность печени со стороны висцеральной брюшины по 6 мин.

Сразу после контактного озвучивания на печени и серозной оболочке тонкой кишки цвет озвученного участка приобрел серый оттенок, четко соответствовавший диаметру волновода. Лапаротомная рана ушита наглухо. В послеоперационном периоде проводилась инфузионная терапия однократно солевыми растворами в объеме 120,0 мл, антибиотикопрофилактика и введение обезболивающих препаратов.

На 14-е сутки кролик выведен из эксперимента. Гистологически в слизистой оболочке желчного пузыря имело место полное восстановление структуры тканевых компонентов; лишь в подслизистой зоне отмечалось очаговое незначительное разрастание соединительной ткани, неравномерный лимфоцитарно-плазматический инфильтрат, восстановленный призматический эпителий характеризуется снижением высоты эпителиоцитов. В стенке тонкой кишки отмечено также полное восстановление тканей. В месте озвучивания диафрагмальной поверхности печени гистоархитектоника органа сохранена, основной массив гепатоцитов обычных форм и размеров, сохраняется балочное строение; капсула органа нормальной толщины, без патологических наложений.

Таким образом, при контактном воздействии ультразвуком частотой 26 500–26 700 Гц, выходной мощностью генератора 35 % от максимальной (40–65 Вт), с использованием предлагаемого волновода не происходит грубых,

глубоких морфологических изменений озвучиваемых мягких тканей. Имеющиеся поверхностные изменения полностью нивелируются в течение 2-х недель после воздействия. При опосредованном воздействии УЗ на мягкие ткани через слой жидкости 0,5 см через трое суток после операции не зафиксировано каких-либо морфологических отклонений, что говорит об относительной безопасности предлагаемой методики.

4.4 Апробация контактной ультразвуковой литотрипсии при лечении холедохолитиаза

Заболеваемость болезнями органов пищеварения на 100 000 населения составляет в Забайкальском крае 10 716,2 (впервые выявленная 1 987,5). Болезни желчного пузыря и желчных путей зарегистрированы у 3 107,7 пациентов на 100 000 (впервые выявленные у 322,1). За последние 5 лет в ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы выполнено 2 773 холецистэктомии, холедохолитиаз выявлен у 281 пациента.

В 1-ом хирургическом отделении ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы за последние 5 лет (2009–2014 гг.) было пролечено 2 076 пациентов с желчнокаменной болезнью, что составило 18,5 % от всей патологии. Среди них больные с острым холециститом – 1 046 человек, из которых 582 пациента поступили позднее 24 ч с момента начала заболевания. Операций за этот период по поводу желчнокаменной болезни выполнено – 1 126, 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.

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. 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. Диагноз поставлен на основании наличия синдрома холестаза: гипербилирубинемия от 100 до 186 мкмоль/л в среднем $139,3 \pm 31,1$, за счет прямой фракции от 68 до 134 мкмоль/л, в среднем $107,3 \pm 26,2$; расширения общего желчного протока по данным УЗИ от 0,9 до 1,5 см в диаметре, наличия конкрементов в просвете желчного пузыря; эндоскопической картины ущемления камня в фатеровом соске: отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке, отек и гиперемия соска, увеличение его в размерах, выбухание и напряжение дуоденальной складки.

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 5–6 мм. 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 конкрементов. 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 0,8 см 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 65 Вт, частота 26 500–26 700 Гц в течение 2–3 мин, 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 Вишневскому или Холстеду-Пиковскому. После операции по холедохостоме от 400 до 1 000 мл желчи в сутки, отделяемое постепенно уменьшалось в объеме. Через 7 суток выполняли контрольную фистулографию, конкрементов в просвете общего желчного протока 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 6.

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 5 мм, в просвете замазкообразная желчь, в области шейки лоцируется конкремент диаметром 5 мм. Общий желчный проток – 9 мм. В биохимическом анализе крови: билирубин 100 мкмоль/л за счет прямой фракции, повышение активности амилазы до 328 ЕД/л, активности аминотрансфераз АсАт 215 ЕД/л, АлАт 207 ЕД/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 верхнесрединная лапаротомия. Желчный пузырь увеличен, гиперемирован, в просвете определяются конкременты, общий желчный проток диаметром около 1,5 см, в терминальном отделе пальпируется камень диаметром около 1 см. Выполнена холецистэктомия с раздельной перевязкой ductus et arteria cysticus. Пузырный проток дилатирован с помощью катетера Фогарти до 0,6 см в диаметре, через него в ductus choledohus заведен волновод в дистальном направлении до ощутимого препятствия. Озвучивание в режиме: выходная мощность 35 %, от 40 до 65 Вт, частота 26 500–26 700 Гц в течение 3 мин, общий желчный проток промыт через пузырьный проток до чистых вод при помощи уретрального катетера. При этом отходили фрагменты камня диаметром около 0,5 мм. Выполнена фиброхоледохоскопия, общий желчный проток проходим, гиперемия слизистой оболочки, холедохоскоп заведен через фатеров сосок в двенадцатиперстную кишку. Выполнено дренирование ductus choledohus через культю пузырного протока по Холстеду-Пиковскому, дренирование брюшной полости к ложу желчного пузыря. Послойно швы на рану. После операции по холедохостоме около 600 мл желчи за первые сутки, отделяемое постепенно уменьшилось до 100 мл, 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 наполнения 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 «Рисунок 54». Далее выполняли баллонную дилатацию пузырного протока катетером Фогарти до 5–6 мм в диаметре «Рисунок 55».

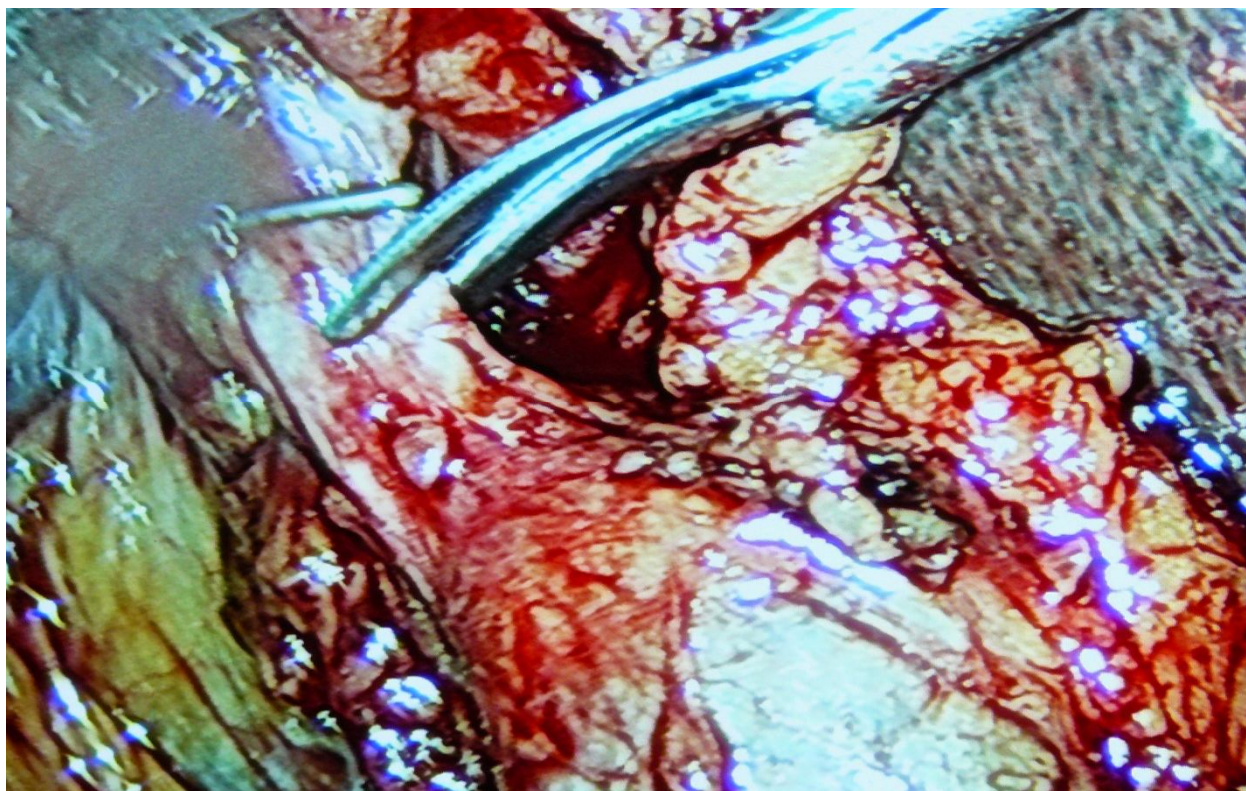


Рисунок 54 – Надсечение клипированного пузырного протока

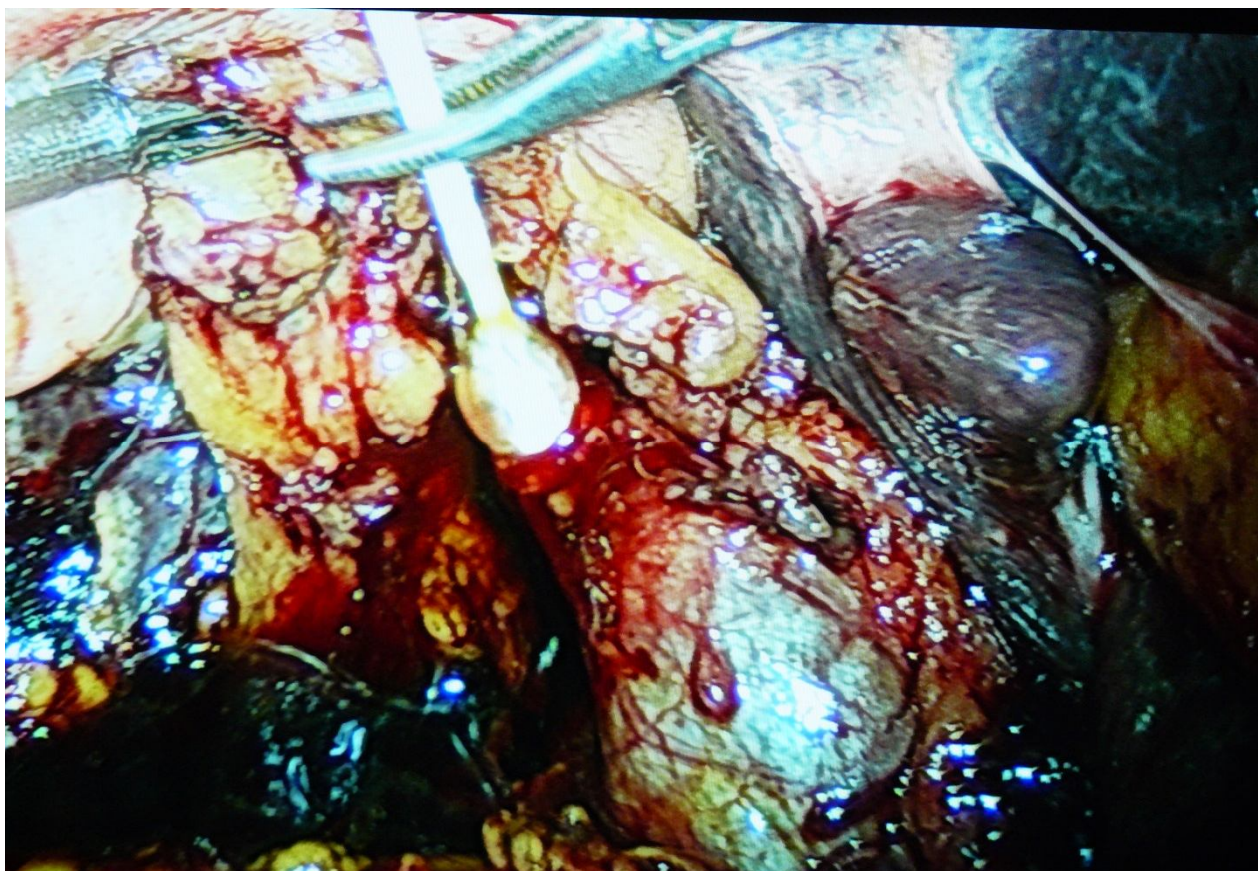


Рисунок 55 – Баллонная дилатация пузырного протока катетером Фогарти

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 «Рисунок 56» 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 «Рисунок 57».

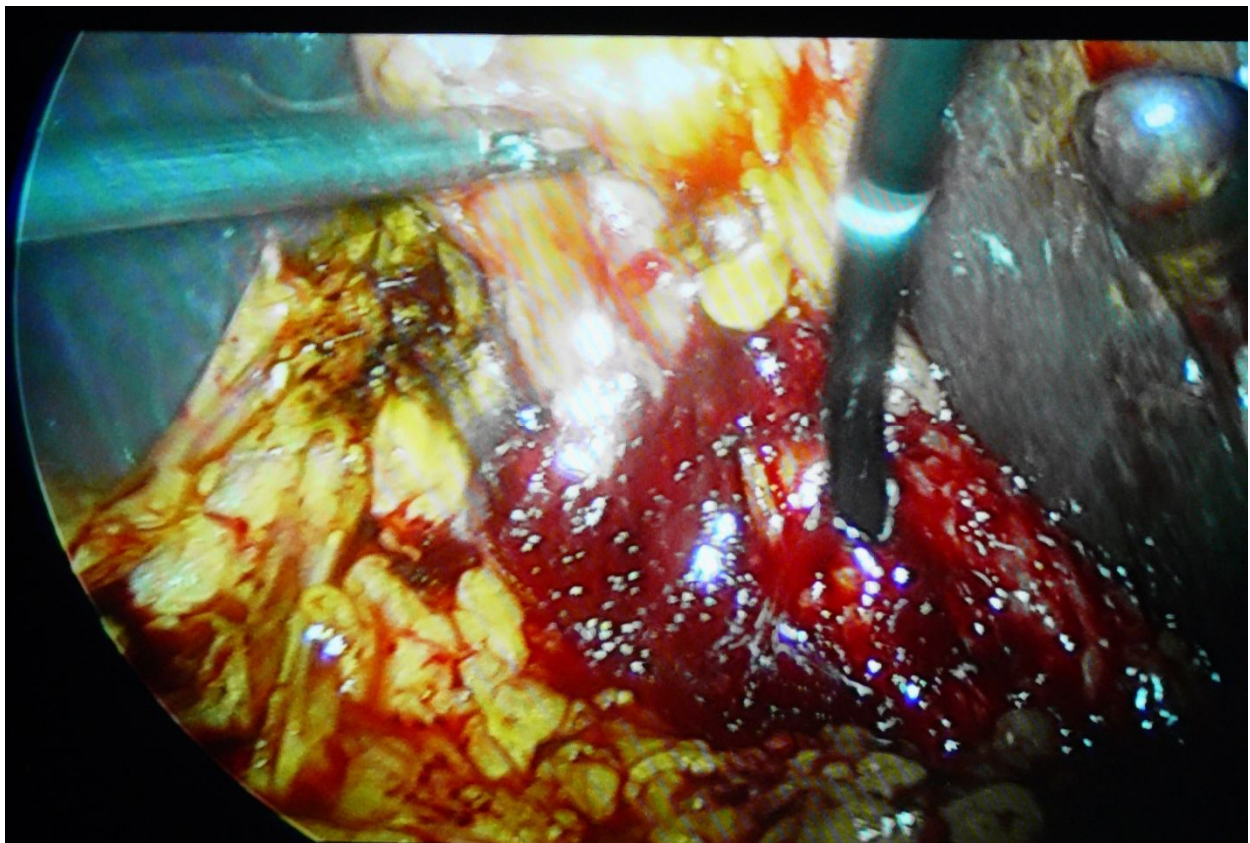


Рисунок 56 – Интраоперационная холедохоскопия

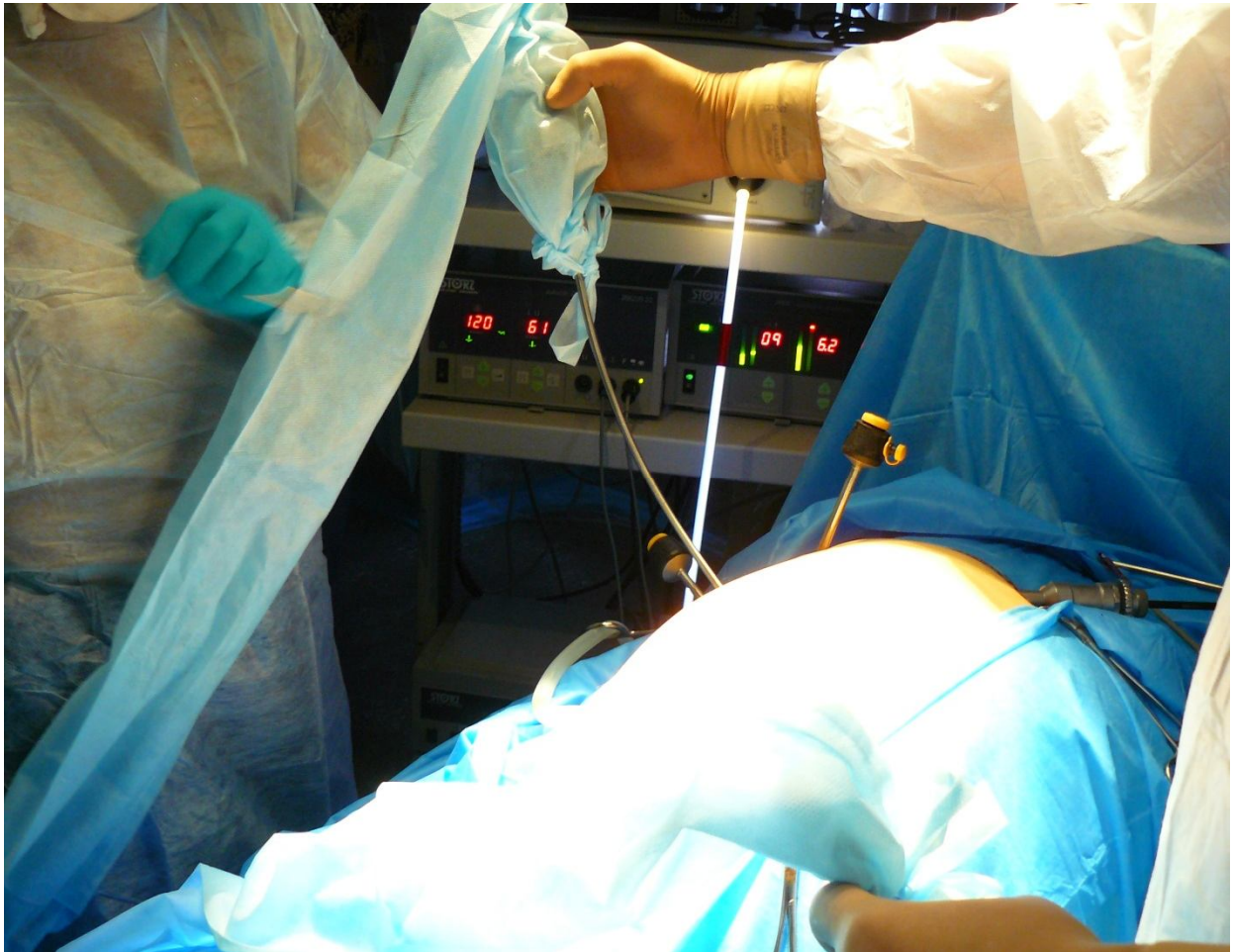


Рисунок 57 – Заведение волновода в брюшную полость через отдельный прокол

Далее через дилатированный пузырный проток или через холедохотомическое отверстие рабочую часть волновода вводили в просвет общего желчного протока дистально, учитывая локализацию конкрементов, выявленных при холедохоскопии «Рисунок 58». Производили озвучивание просвета ductus choledohus в режиме 26 500–26 700 Гц, мощность 35 % – 40–65 Вт 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 «Рисунок 59».

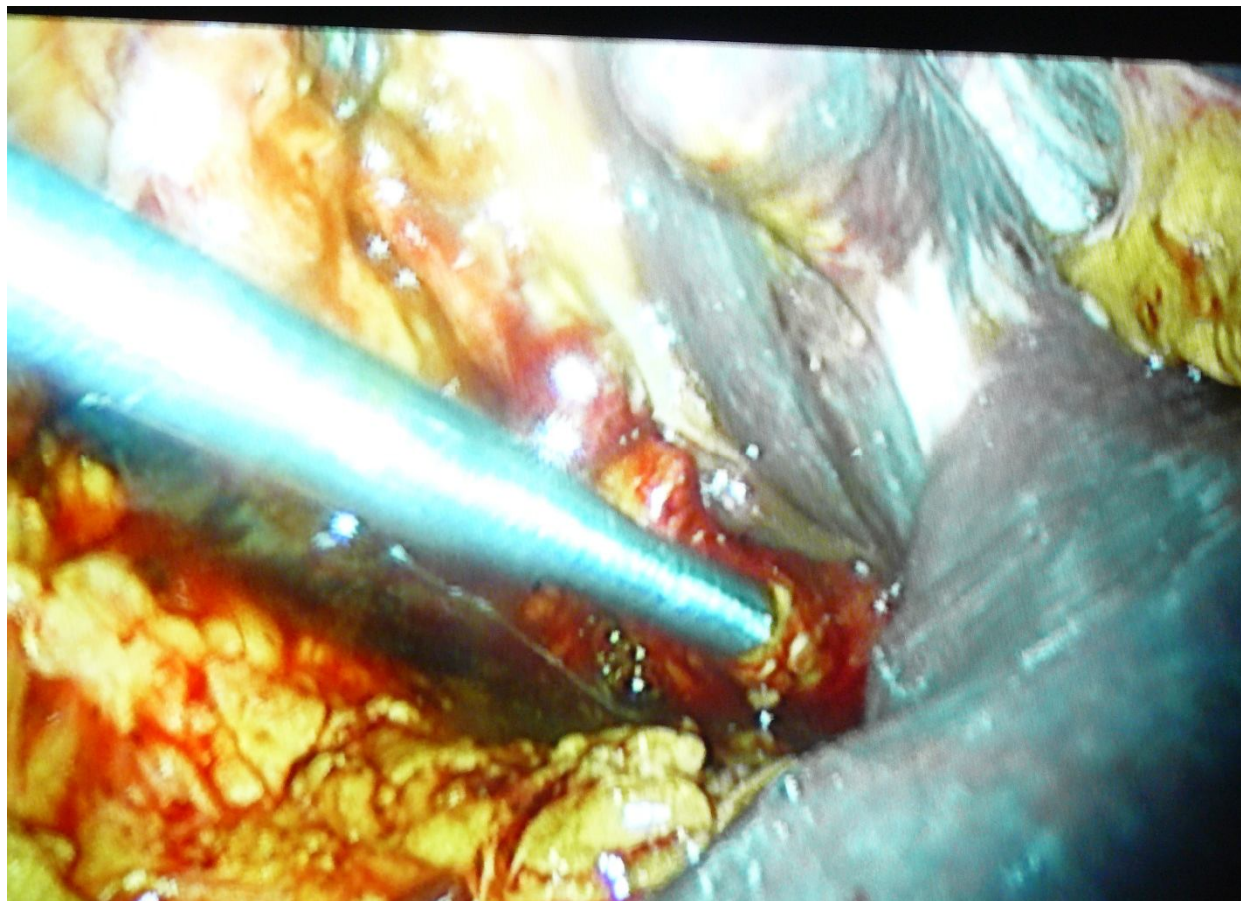


Рисунок 58 – Волновод заведен через культю пузырного протока в
ductus choledohus

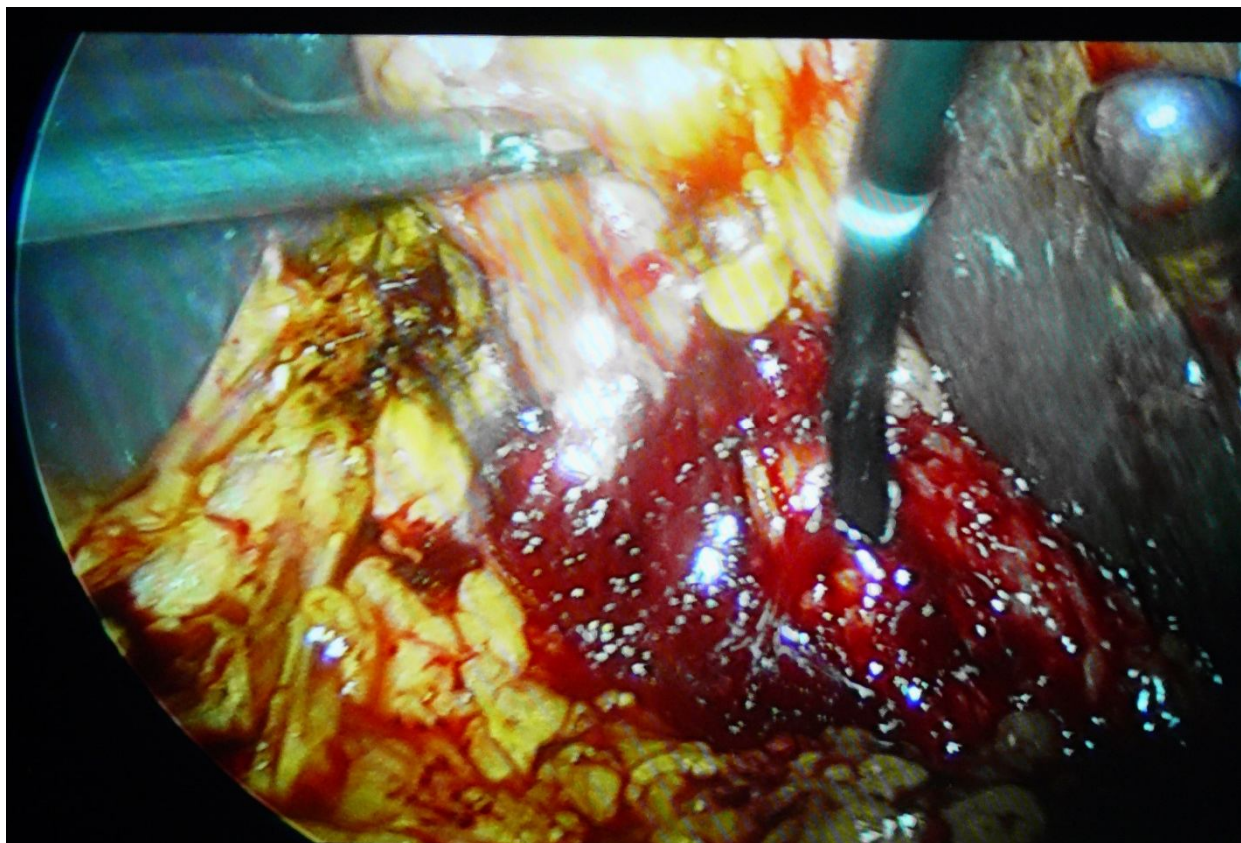


Рисунок 59 – Контрольная холедохоскопия

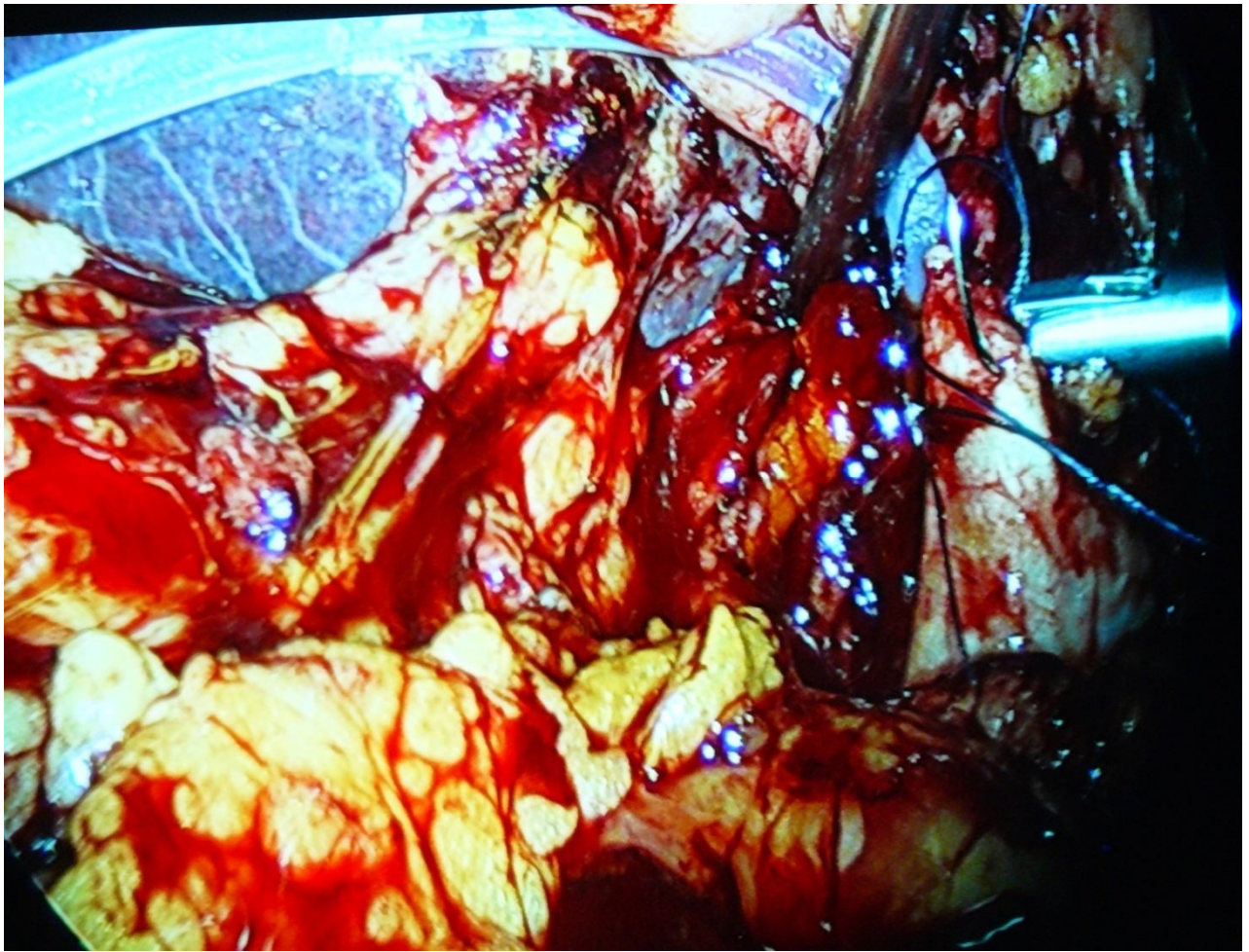


Рисунок 60 – Дренирование общего желчного протока по Холстеду-Пиковскому через культю пузырного протока

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 «Рисунок 60», или через холедохотомическое отверстие по Вишневскому – 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 диаметра ($\approx 0,6$ 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 600 мл, 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: 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 0,7–0,9 см в диаметре.

Пример 7.

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, кожные покровы и видимые слизистые иктеричные, артериальное давление 140/80 мм. рт. ст., пульс удовлетворительных качеств 78 ударов 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 98 мкмоль/л, за счет прямой фракции 54 мкмоль/л. При УЗИ: конкременты в просвете желчного пузыря, стенка пузыря 4 мм, общий желчный проток 1,0 см, конкрементов в нем визуализировать не удалось. С целью сохранения сфинктерного аппарата фатерова соска больная взята на лапароскопическую операцию: желчный пузырь $8,0 \times 5,0$ см, стенка утолщена, гиперемирована, умеренно выраженный спаечный перипроцесс, спайки

разделены. Общий желчный проток 1,8 см в диаметре, произведено надсечение пузырного протока и дилатация его катетером Фогарти до 5 мм 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 ощутимого препятствия, озвучивание в режиме 26 500–26 700 Гц, мощность 35 % – 40–65 Вт в течение 3 мин, при контрольной холедохоскопии в просвете мелкие фрагменты камня (около 0,5–1 мм) отмыты физиологическим раствором, холедохоскоп свободно прошел в двенадцатиперстную кишку. В просвет общего желчного протока установлен дренаж по Холстеду-Пиковскому, выполнена холецистэктомия, дренирование подпеченочного протостранства. В послеоперационном периоде отделяемое по холедохостоме около 500 мл желчи в сутки, постепенно уменьшилось до 100 мл. 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 8.

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 114 мкмоль/л, за счет прямой фракции 64 мкмоль/л. При УЗИ выявлено умеренное увеличение печени до 158 мм, расширение общего желчного протока до 0,8 см и расширенные внутрипеченочные 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 choledochus на 3 см, озвучивание в режиме 26 500–26 700 Гц, мощность 35 % – 40–65 Вт в течение 2 мин, при промывании протока отмылись фрагменты камня размером около 1 мм. Контрольная холедохоскопия препятствий в протоке не выявила, умеренный отек в дистальной части общего желчного протока, холедохоскоп свободно прошел в двенадцатиперстную кишку. Дренирование желчевыводящих путей по Вишневскому, дренирование подпеченочного пространства. После операции отделяемое по холедохостоме около 500–600 мл желчи, постепенно уменьшилось до 200 мл. 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: чувствует 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 [92]. 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 дыхательной 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 [185]. 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) [21; 137]. Естественно стремление хирургов при этом еще более уменьшить травматичность вмешательства: появились различные щадящие методики при остром холецистите: пункции и дренирования пузыря под ультрасонографическим контролем, различные варианты холецистостомий с последующим литолизом, литотрипсией и т. д. [88; 92].

Отдельной строкой в патологии желчевыводящих путей стоит холедохолитиаз, который встречается в структуре желчнокаменной болезни в 8,1–27,1 % [9; 78; 106]. Частота развития желтухи на почве закупорки желчных протоков камнями составляет 30–85 % [135].

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 [106]. 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 % [191; 273; 416], по другим данным – от 6 до 23 % [270; 414]. 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 холедохолитиаза. По литературным данным, ежегодно после операций, предпринимаемых по поводу желчнокаменной болезни, в желчных протоках остаются незамеченными камни не менее чем у 3–14 % больных [174; 395].

Таким образом, поиск новых малоинвазивных способов лечения холелитиаза, 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 [144]. 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 достаточно 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 [63; 290]. Однако для

практических целей клиницисты обычно делят конкременты на три группы: холестериновые, пигментные и смешанные. Здесь же иногда выделяют кальциевые, известковые камни, встречающиеся редко [144: 290]. 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 спектроскопе 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 1 000–10 000 °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 [18].

При упрощенном применении метода светофильтром выделяется 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 (10–30 мг);
- быстрота проведения анализа;
- высокая чувствительность;
- универсальность – возможность одновременного определения около 70 элементов Периодической системы химических элементов [221].

Благодаря этому методу в конкрементах был определен количественный состав 19 основных минералов: B, Ba, Bi, Co, Cr, Ni, P, Pb, Sr, V, Li, Al, Ca, Mg, Fe, K, Na, Si, Ti.

Из анализа количественного состава следует, что основным элементным компонентом желчных конкрементов является кальций. Учитывая данные многочисленных исследований, указывающих на рефрактерность камней к растворению при увеличении доли кальция в них [35; 121; 248; 387; 433; 476] 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 золы), среднеминерализованные (20–60 %), и высокоминерализованные (60 % и более). При анализе элементного состава камней при разбивке их на группы по степени их минерализации выявлено, что содержание большего количества элементов 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 содержания ионов кальция в патогенной желчи способствует образованию холиолитов, содержащих карбонаты кальция и билирубинат кальция, который является основной фазой пигментных камней [54].

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 [309]. 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 [4]. Именно поэтому концентрация и содержание элементов в органах и тканях связаны не только с местом проживания, но и с пищевым рационом и другими 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 [4; 16]. Ранее было доказано, что микроэлементный состав холиолитов зависит от окружающей среды [53].

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, желателен 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 [157; 175; 198]. Также, учитывая литературные данные [157], 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 [103; 104]. Октановая кислота входит в состав плазмозамещающего препарата «человеческий альбумин» в качестве вспомогательного вещества [182; 267; 287] и добавляется в смеси для внутризондового питания «Фрезубин» [460]. 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» [142]. Встречается в эфирном масле хмеля, мускатного ореха, камфорного дерева, сладкого апельсина, американского пенниройля (*Hedeoma pulegioides*), лайма, цветков табака [6; 130]. В пищевой промышленности октановая кислота применяется в качестве сырья для получения этилкаприлата – синтетического ароматического вещества, используемого для создания пищевых эссенций для ароматизации кондитерских изделий [180]. 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 при участии кофермента А в печени до CO_2 и воды [479]. Также установлено, что она усиливает абсорбцию кальция и магния и снижает уровень холестерина крови [102]. Кроме того, октановая кислота является продуктом для синтеза α -липоевой кислоты в митохондриях [151; 165; 337; 400; 479].

Проведенные ранее исследования выявили, что только в достаточно больших дозах октановая кислота оказывает токсическое воздействие на организм 7–25 г/кг, что по классификации химических веществ по степени воздействия на человека относится к классу «малоопасных» [120].

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 об 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) [87], при температуре тела человека, соответственно еще меньше, то 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. Во-вторых, часть эвакуированного растворителя в просвете кишечника будет адсорбироваться в общий кровоток, что также может привести к негативному эффекту. 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 1 480 сантипуаз (мПа·с) [294], 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 [223]. Глицерин имеет очень низкую токсичность (оральная смертельная доза (LD_{50}) для мышей составляет 31,5 г/кг или 0,075 (0,057–0,099) моль/кг) и считается безопасным при обычном применении [171].

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 отрицательного действия октановой кислоты при смешивании её с глицерином обусловлено еще и химическими взаимодействиями: образуются водородные связи 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 [119; 224]. В результате воздействия предлагаемой литолитической смеси на конкременты образуются мицеллы за счет наличия гидрофильной группы ($-\text{COOH}$) 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 0,1 г/кг веса животного в сутки, в то время, как токсическая доза кислоты составляет по данным литературы 7–25 г/кг [120].

При использовании в клинике, в пересчете на средний вес пациента 70 кг, безопасно можно вводить не менее 14 мл 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 (70 кг) будет составлять 980–3 500 мл, 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 желчнокаменной болезни в этом случае не радикальное, требуется в последующем длительный прием препаратов желчных кислот 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, заключаются в отсутствии отрицательных эффектов растворителя, скорости 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 визуального 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) [27]. 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 [64].

Во время выполнения лапароскопической операции выполнение холедохолитотомии технически сложно. Решением проблемы при этом будет использование контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете ductus choledohus. 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) [383].

Следующей серией экспериментов было доказано, что сочетание воздействия октановой кислоты и ультразвука частотой 0,88 мГц и интенсивностью 1,0 Вт/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 0,88 мГц и интенсивностью 1,0 Вт/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 протока и выполнить контактную литотрипсию.

Техническими особенностями волновода явилось конусовидное сужение при переходе с нерабочей части волновода $d=6$ мм, в рабочую $d=4$ мм, которое выполняет роль концентратора ультразвуковых колебаний и позволяет снизить диаметр дистальной части волновода, предназначенной для введения в просвет общего желчного протока [179]. А также, вогнутой сферической поверхности на торце рабочей части волновода, которая концентрирует поток волн в продольном направлении, избегая их рассеивания, что позволит уменьшить воздействие ультразвука на окружающие ткани.

На созданный волновод получен патент на изобретение № 2556519 от 19.08.2013 «Волновод для контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока».

С использованием созданного литотриптора проведен ряд экспериментов *in vitro*. Подобрана оптимальная частота (26 500–26 700 Гц) и выходная мощность генератора (35 %, 40–65 Вт), 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 20–27 кГц [388; 404].

Во всех экспериментальных исследованиях по контактной литотрипсии фрагментация камней считалась достигнутой при диаметре осколков не более 0,5 мм, то есть такого размера фрагментов, которые могут беспрепятственно эвакуироваться из общего желчного протока в просвет двенадцатиперстной 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 [239; 293; 317]. 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 [311; 317]. 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 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 [193].

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 $d \approx 0,5$ мм, озвучивая 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 коагуляционного 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 26 500–26 700 Гц, выходной мощностью генератора 35 % от максимальной (40–65 Вт), с использованием предлагаемого волновода не происходит грубых, глубоких морфологических изменений озвученных 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 озвученных через слой жидкости 0,5 см. При этом значимых патологических изменений на третьи сутки после озвучивания выявлено не было.

При наличии холедохолитиаза развивается хроническое воспаление стенки общего желчного протока, которое характеризуется пролиферацией соединительной ткани, склерозом и гипертрофией подслизистого слоя [25; 389; 391], таким образом, делая её более устойчивой к внешним воздействиям.

Кроме того, учитывая данные литературы, ультразвук при дозированном воздействии благоприятно влияет на регенеративные процессы, улучшает крово- и лимфообращение, микроциркуляцию, стимулирует процессы репарации тканей, а также обладает гемостатическим и анальгезирующим действиями [56; 94; 227]. Описано, также, бактериостатическое действие ультразвука: большинство микробов гибнет под воздействием ультразвуковой кавитации, остальные же неспособны к размножению [238]. Ряд исследователей, используя низкочастотный ультразвук при лечении перитонитов, не выявили грубых морфологических изменений в брюшине [271]. При этом отмечено, что после ультразвуковой обработки происходит освобождение микрососудов от стазов, тромбов и миграция лейкоцитов в ткани [83].

С целью апробации возможностей УЗ литотриптора при холедохолитиазе, на этапе освоения методики, нами была выполнена внутрипротоковая 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 [299]. Используя внутрипротоковую литотрипсию через дилатированный пузырный проток или через супрадуоденальную холедохотомию, 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 [226].

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 культю пузырного 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. Результаты апробации возможности использования предлагаемого литотриптора представлены в таблице 40. Продолжительность операций при

лапароскопическом доступе составила $(75,1 \pm 13,1)$ мин.

Таблица 40 – Результаты апробации возможности контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока

	При лапаротомных операциях		При лапароскопических операциях	
	Через пузырн. проток	Через холедо хотом. отверст.	Через пузырн. проток	Через холедо хотом. отверст.
Количество пациентов	2	1	4	3
Количество подходов для воздействия УЗ	2/4 1/3	2/5	2/5 2/5 2/4 1/3	2/5 1/3 1/2
Общее время воздействия УЗ до полного разрушения камней, 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.

Предлагается следующая последовательность действий при лапароскопическом лечении холедохолитиаза «Рисунок 61».

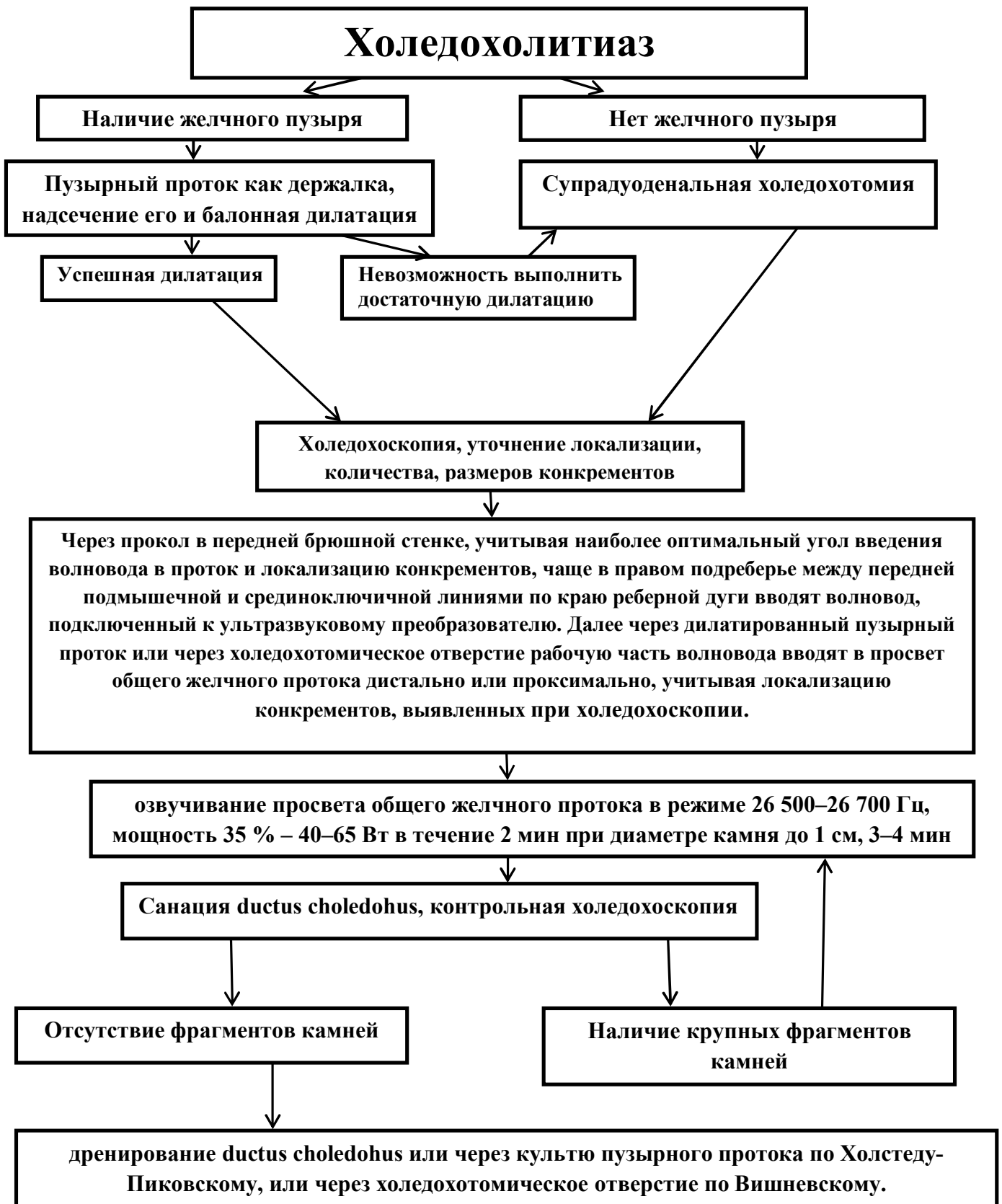


Рисунок 61 – Схема лечения холедохолитиаза при лапароскопических операциях

При наличии внутрипеченочного 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 внутрипеченочного холелитиаза в настоящее время является выполнение ЭПСТ [36], 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 воздействия (26 500–26 700 Гц, 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 [120] и проведенные экспериментальные исследования, не вызовет каких-либо отрицательных последствий в организме пациента.

Учитывая невысокую стоимость генератора ультразвуковых колебаний и непосредственно самого волновода, очевиден 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 диссертационного исследования, можно констатировать, что использование предлагаемых малотравматичных способов устранения конкрементов в желчевыводящих путях должно быть использовано в клинике, учитывая малоинвазивность их применения. Это позволит снизить количество лапаротомных и сфинктероразрушающих операций, а также необоснованного расширения объема вмешательства при высоком операционном риске.

ВЫВОДЫ

1. Атомно-эмиссионный спектральный анализ является информативным методом изучения элементного состава и прочности желчных конкрементов.

2. Установлено, что прочность (устойчивость к литолизу и литотрипсии) желчных конкрементов различного химического состава определяется содержанием кальция; при этом выделено три класса конкрементов: 1) низкоминерализованные (содержание Ca^{2+} до 20 % от массы зольного остатка); 2) средней минерализации (Ca^{2+} от 20 до 60 %); 3) высокоминерализованные (содержание Ca^{2+} более 60 %).

3. Оптимальной рецептурой для химического литолиза является смесь октановой кислоты и глицерина в соотношении 1 : 1. В отличие от ранее использовавшихся растворителей желчных камней октановая кислота обладает более высокой литолитической активностью, особенно при высокой степени минерализации конкрементов: в сравнении с октанолом на 64,1 %, метил-трет-бутиловый эфир на 20,0 %, этилпропионатом на 5,4 %. Контактного литизирующего эффекта не выявлено при воздействии хенодезоксихолевой кислоты, урсодезоксихолевой кислоты, Трилона Б, цитрата натрия, гепарина.

4. Однократное ежесуточное введение литолитической смеси «октановая кислота – глицерин» в дозировке 0,2 мл/кг массы животного обеспечивает полный литолиз желчных камней в течение 4-х суток на экспериментальной модели холецистолитиаза. При этом не обнаружено гепато-, нефротоксического и ulcerогенного действия вводимой смеси.

5. Оптимальными параметрами ультразвука для выполнения контактной литотрипсии являются: частота 26 500–25 700 Гц, выходная мощность генератора 35 %, от 40 до 65 Вт.

6. При ультразвуковом воздействии с заданными параметрами, с использованием предлагаемого волновода на окружающие органы и ткани (желчный пузырь, печень, тонкий кишечник, общий желчный проток) регистрируются обратимые морфологические изменения, которые полностью нивелируются в течение 2-х недель после озвучивания.

7. Озвучивание ультразвуком желчных конкрементов в среде литолитической смеси «октановая кислота – глицерин» позволяет сократить

время их разрушения в 1,5 раза. Более быстрому разрушению подвержены камни средней минерализации, представленные, в основном, конкрементами смешанного строения.

8. Разработанное устройство для контактной ультразвуковой интракорпоральной литотрипсии, состоящее из ультразвукового генератора, магнитострикционного преобразователя и волновода оригинальной конструкции может быть использовано для дробления желчных камней в условиях открытых и лапароскопических вмешательств.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность доктору медицинских наук, профессору Хышиктуеву Баиру Сергеевичу за консультативную помощь при выполнении экспериментальных исследований.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Метод атомно-эмиссионного спектрального анализа рекомендуется для изучения элементного состава желчных конкрементов в экспериментальных и клинических исследованиях, а также для прогнозирования времени разрушения камня при физических и химических воздействиях на основе определения содержания кальция в зольном остатке.

2. Литолитическую смесь, состоящую из октановой кислоты и глицерина в соотношении 1 : 1, следует рекомендовать для проведения расширенных клинических испытаний в лечении холелитиаза. Дозировкой достаточной для литолиза следует считать 0,2 мл/кг массы больного для однократного ежесуточного эндобилиарного введения.

3. При вколоченных камнях терминального отдела общего желчного протока с целью сохранения сфинктерного аппарата большого сосочка двенадцатиперстной кишки и снижения травматичности оперативного вмешательства может быть целесообразным использование контактной ультразвуковой литотрипсии при лапароскопическом доступе через дилатированную культю пузырного протока или холедохотомическое отверстие. При этом особенностью использования литотриптора является необходимость дополнительного прокола передней брюшной стенки для введения волновода. При открытых операциях контактная литотрипсия показана при невозможности удаления вклиненного камня терминального отдела общего желчного протока.

4. При использовании контактной ультразвуковой литотрипсии рекомендуется использовать следующие параметры ультразвука: частота 26 500–26 700 Гц, выходная мощность генератора 35 %, от 40 до 65 Вт.

5. Рекомендуется для разрушения камней в общем желчном протоке использовать волновод длиной 400 мм, имеющий изогнутую конфигурацию под углом 40° между направлением оси в основании проксимальной части и дистальным концом рабочей части, при этом проксимальная часть волновода изогнута по радиусу, имеет диаметр 6 мм и конусовидно переходит в рабочую дистальную часть диаметром 4 мм и длиной 60 мм. Дистальный конец волновода выполнен в виде вогнутой сферической поверхности глубиной 1 мм.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАт	аланинаминотрансфераза
АсАт	аспартатаминотрансфераза
АЦР	аналогово-цифровой преобразователь
АЭСА	атомно-эмиссионный спектральный анализ
ДЛТ	дистанционная литотрипсия
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
КТ	компьютерная томография
КХЛ	контактный химический литолиз
ЛХЭ	лапароскопическая холецистэктомия
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
УДХК	урсодезоксихолевая кислота
УЗ	ультразвук
УЗИ	ультразвуковое исследование
ХДХК	хенодезоксихолевая кислота
ЭДТК	этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭПСТ	эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРПХГ	эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография
ЭТБЭ	этил-трет-бутиловый эфир
ЭУВЛ	экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов, А. А. Хирургическое лечение острого холецистита и его осложнений : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Абрамов Алексей Алексеевич. – М., 2005. – 23 с.
2. Акберов, Р. Ф. Ультразвуковой мониторинг в процессе лечения мочекаменной болезни методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Р. Ф. Акберов, Е. К. Ларюкова. – Казань, 2004. – 12 с.
3. Акопян, Б. В. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами / Б. В. Акопян, Ю. А. Ершов. – М. : Изд-во МГТУ, 2005. – 224 с.
4. Актуальные проблемы аналитических исследований в биоэлементологии / А. В. Скальный [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2011. – № 6. – С. 14–18.
5. Александров, С. В. Возможности эндоскопической лазерной литотрипсии у пациентов с холангиолитиазом / С. В. Александров // Новости хирургии. – 2013. – № 2. – С. 45–53.
6. Алифатические кислоты и их эфиры [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://viness.narod.ru/3_4_4_aliphat_acid.htm(02.04.2014)
7. Альперович, Б. И. Хирургия печени и желчных путей / Б. И. Альперович. – Томск : Сибирский гос. мед. университет, 1997. – 608 с.
8. Амирханов, А. А. Клинико-лабораторные параллели при деструктивном холецистите у больных пожилого и старческого возраста / А. А. Амирханов, О. Э. Луцевич, А. С. Урбанович // Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. – М., 2014. – № 1. – С. 23–24.
9. Амосов, А. Б. Категории сложности в «золотом стандарте» лечения холелитиаза / А. Б. Амосов, В. В. Дмитриев, А. В. Гужва // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 20–23.
10. Анализ современного двухэтапного лечения желчнокаменной болезни осложнившейся холедохолитиазом / И. В. Иоффе [и др.] // Хирургия Донбасса. –

2013. – № 1. – С. 20–22.

11. Антеградные методы декомпрессии желчных протоков: эволюция и спорные вопросы / Ю. В. Кулезнева [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – № 3, № 4 (24). – С. 35–44.

12. Аронов, Д. М. Плеотропные эффекты статинов / Д. М. Аронов // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 13–14. – С. 578–582.

13. Артемьева, Н. Н. Ошибки и опасности хирургического лечения механической желтухи, обусловленной камнями желчного пузыря и его протока / Н. Н. Артемьева // Вестник хирургии. – 1985. – № 5. – С. 154–155.

14. Архипов, А. А. Эндоскопическое лечение желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом / А. А. Архипов, С. А. Султанов // Воен.–мед. журн. – 2004. – № 5. – С. 53–54.

15. А.с. 1034711, СССР, А61В10/00. Способ удаления желчных камней / Г. С. Хачатрян, Г. С. Петросян // Бюллетень изобретений и открытий СССР. – 1983. – № 30.

16. Асланов, А. М. Особенности элементного состава камней желчевыводящей системы и желчи у пациентов с желчнокаменной болезнью / А. М. Асланов, Т. С. Колмакова, Р. Ш. Тенчурин // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 17–21.

17. Атомно-эмиссионный анализ при исследовании состава желчных камней / Е. В. Размахнин [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 4. – С. 11–14.

18. Атомно-эмиссионный многоканальный спектральный анализ: научное и практическое применение / Е. С. Воропай [и др.] // Вестник Белорусского государственного университета. – 2009. – № 1. – С. 14–20.

19. Балалыкин, А. С. Эндоскопическая абдоминальная хирургия. – М. : Има-Пресс, 1996. – 144 с.

20. Баулин, А. А. Холедохолитиаз – новый подход / А. А. Баулин, Н. А. Баулин // Лапароскопическая хирургия органов брюшной полости : Тез. докл. науч. конф., 20–21 июня 1996г. – М., 1996. – С. 12.

21. Берхане, Р. М. Миниинвазивные методы лечения деструктивного холецистита в гериатрии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Берхане Редае Мешеша. – Краснодар, 2006. – 18 с.
22. Бехтева, М. Е. Хирургия единого лапароскопического доступа: история и современное состояние вопроса / М. Е. Бехтева, А. В. Баранов, Д. Н. Панченков // Эндокопическая хирургия. – 2012. – № 6. – С. 26–31.
23. Ближайшие результаты лапароскопической холецистэктомии / М. А. Алиев [и др.] // Эндокопическая хирургия. – № 4. – 2002. – С. 2–7.
24. Болотина, И. О. Применение ультразвука в медицине / И. О. Болотина, А. И. Солдатов. – Томск : Изд. ТПУ, 2009. – 205 с.
25. Бородач, А. В. Некоторые патогенетические аспекты хирургического лечения осложненной желчнокаменной болезни / А. В. Бородач, В. А. Бородач, А. Л. Попов. – Новосибирск : Сибирское университетское издательство, 2008. – 187 с.
26. Борисов, А. Е. Видеоэндохирургические вмешательства на органах живота, груди и забрюшинного пространства / А. Е. Борисов, Л. А. Левин, В. П. Земляной // Руководство для врачей. – СПб. : Предприятие ЭФА, Янус. – 2002. – 416 с.
27. Борисов, А. Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А. Е. Борисов. – СПб. : Скифия, 2003. – Т. 1. – 560 с.
28. Борисов, А. И. Этапное лечение больных острым холециститом в пожилом и старческом возрасте / А. И. Борисов, С.Г. Григорьев, В. В. Калужских // Эндокопическая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 7–8.
29. Боровкова, Е. В. Микропримеси в холелитах / Е. В. Боровкова // Структура, вещество, история литосферы Тимано-Североуральского сегмента : материалы 15-й науч. конф. Института геологии Коми НЦ УрО РАН, 6–8 декабря 2006 г. – 2006. – С. 20–22.
30. Бухов, Р. В. Стимуляция холереза и холекинеза как компонент лечения желчнокаменной болезни : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Бухов Руслан Владимирович. – М., 2006. – 227 с.

31. Быков, А. В. Контактное растворение камней желчного пузыря / А. В. Быков, П. М. Постолов, С. С. Нестеров // Хирургия. – 1991. – № 9. – С. 71–76.
32. Быстров, С. А. Миниинвазивные вмешательства при остром холецистите, осложненном механической желтухой / С. А. Быстров, Б. Н. Жуков // Медицинский альманах. – 2011. – № 2. – С. 87–89.
33. Бэйли, М. Р. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань (Обзор) / М. Р. Бэйли, В. А. Хохлова, О. А. Сапожников // Акуст. журнал. – 2003. – № 4. – С. 437–464.
34. Васильев, Р. Х. Бескровные методы удаления желчных камней / Р. Х. Васильев. – М. : Высшая школа, 1989. – 263 с.
35. Ващук, Ф. С. Желчные кислоты, как средство растворения холестериновых желчных камней / Ф. С. Ващук, Т. И. Усова // Врачебное дело. – 1990. – № 12. – С. 50–53.
36. Ветшев, П. С. Хирургическое лечение холелитиаза: незыблемые принципы, щадящие технологии А. М. Шулутко, М. И. Прудков // Хирургия. – 2000. – № 8. – С. 91–93.
37. Ветшев, П. С. Холецистэктомия и качество жизни оперированных больных / П. С. Ветшев, Ф. А. Шпаченко // Медицинская помощь. – 2004. – № 5. – С. 30–35.
38. Ветшев, П. С. Желчнокаменная болезнь и холецистит / С. П. Ветшев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 1. – С. 16–23.
39. Вишневский, В. А. Ультразвуковые аппараты для хирургической мобилизации (Auto Sonix, Harmonie Se alpel, Sono Surg) / В. А. Вишневский, М. Г. Магомедов // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 43–45.
40. Власов, В. В. Опыт лечения больных с камнями мочевыводящих путей методом ударно-волновой литотрипсии аппаратом Litoskop / В. В. Власов, В. А. Филиппович // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итог. науч.-практ. конф., 22 января 2013 г. – Гродно. – 2013. – С. 106–108.

41. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков, инженеров и врачей ; 7-е изд., перераб. и доп. : в 3 т., под ред. Н. В. Лазарева, Э. Н. Левиной. – Л. : Химия. – 1976. – Т. 2. – 624 с.
42. Выбор рациональной хирургической тактики у больных с желчнокаменной болезнью пожилого и старческого возраста / Н. А. Майстренко // Вестник хирургии. – 2010. – № 3. – С. 71–77.
43. Габриэль, С. А. Эндоскопические вмешательства в диагностике и лечении холедохолитиаза // С. А. Габриэль, В. Ю. Дынько, В. В. Гольфанд // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 276–282.
44. Гаврилов, В. В. 15 летний опыт применения эндохирургических операций при холедохолитиазе / В. В. Гаврилов, В. А. Марийко, О. А. Лукичев // Эндоскопическая хирургия. – 2000. – № 6. – С. 9–12.
45. Гайдышева, Е. В. Исследование процесса ускорения растворения камней желчного пузыря под ультразвуковым и медикаментозным воздействиями / Е. В. Гайдышева, Е. Ю. Киселева, А. И. Солдатов // Современные техника и технологии : сб. тр. XVII Междунар. науч.-практ. конф., Томск, 18–22 апреля 2011 г. – Томск. – Т. 2. – С. 16–18.
46. Галлингер, Ю. И. Камни желчных протоков: клиника, диагностика, современные методы лечения / Ю. И. Галлингер, М. В. Хрусталева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 5. – С. 50–58.
47. Галлингер, Ю. И. Эндоскопическая транспапиллярная механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза: методическое руководство для врачей эндоскопистов, хирургов, гастроэнтерологов / Ю. И. Галлингер, М. В. Хрусталева; Российский научный центр хирургии РАМН (М.). – М. : б. и., 2006. – 34 с.
48. Гальперин, Э. И. Заболевания желчных путей после холецистэктомии / Э. И. Гальперин, Н. В. Волкова. – М. : Медицина, 1988. – 266 с.
49. Гальперин, Э. И. Лечение повреждений внепеченочных желчных протоков, полученных при лапароскопической холецистэктомии / Э. И. Гальперин, Н. Ф. Кузовлев, А. Ю. Чевокин // Хирургия. – 2001. – № 1. – С. 51–53.

50. Гальперин, Э. И. Руководство по хирургии желчных путей / Э. И. Гальперин, П. С. Ветшев. – М. : Виодар – 2006. – 557 с.
51. Гарипов, Р. М. Результаты хирургического лечения рецидивного и резидуального холедохолитиаза / Р. М. Гарипов, Р. Д. Нажинов // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – №4. – С. 54–58.
52. Гильмутдинов, Б. Р. Физиотерапевтические технологии в реабилитации больных с мочекаменной болезнью после дистанционной ударно-волновой литотрипсии / Б. Р. Гильмутдинов, А. Р. Гильмутдинов, Д. Р. Исеева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 56–62.
53. Голованова, О. А. Биоминералогия мочевых, желчных, зубных и слюнных камней из организма человека : автореф. дис. ... док. геолого-минералогических наук : 25.00.05 / Голованова Ольга Александровна. – Томск, 2009. – 41 с.
54. Голованова, О. А. Патогенное минералообразование в организме человека / О. А. Голованова // Известия Томского политехнического университета. – 2009. – Т. 315, №3. – С. 51–56.
55. Гордеев, С. А. Комбинированные вмешательства в лапароскопической хирургии / С. А. Гордеев, О. Э. Луцевич, Ю. А. Прохоров // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 14–15.
56. Гостищев, В. К. Влияние низкочастотного ультразвука на неклостридиальную анаэробную микрофлору / В. К. Гостищев, С. С. Оганесян, Н. А. Тарвердян // Вестник хирургии. – 1987. – № 4. – С. 38–42.
57. Григорьева, И. Н. Контактное растворение желчных камней / И. Н. Григорьева // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2001. – № 12/13. – С. 13–14
58. Григорьев, П. Я. Желчнокаменная болезнь и последствия холецистэктомии: диагностика, лечение, профилактика / П. Я. Григорьев, И. П. Солуянова, А. В. Яковенко // Лечащий врач. – 2002. – № 6. – С. 26–32.

59. Гринев, С. В. Тактика лечения холедохолитиаза рентгенэндоскопическим методом / С. В. Гринев // Материалы XII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. Эндоскопическая хирургия. – 2009. – № 1. – С. 435–436.
60. Данилов, М. В. Современные тенденции в хирургии желчнокаменной болезни в хронической стадии заболевания // Хирургия. – 1987. – № 6. – С. 148.
61. Двухэтапная тактика при холецистите как профилактика эндоскопических и эндохирургических осложнений / Е. А. Баулина [и др.] // Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. – М., 2014. – № 1. – С. 56–57.
62. Дедерер, Ю. М. Альтернативные подходы к лечению желчнокаменной болезни / Ю. М. Дедерер, Г. Г. Устинов, А. В. Шарак // Хирургия. – 1990. – № 10. – С. 147–153.
63. Дедерер, Ю. М. Желчнокаменная болезнь / Ю. М. Дедерер, Н. П. Крылова, Г. Г. Устинов. – М. : Медицина, 1983. – 176 с.
64. Дедерер, Ю. М. Неоперативные эндоскопические методы лечения по поводу резидуальных камней желчных протоков / Ю. М. Дедерер, В. И. Прохоров, Г. Г. Устинов // Вестник хирургии. – 1980. – № 8. – С. 128–132.
65. Добровольский, С. Р. Место холецистэктомии из мини-доступа в лечении больных острым калькулезным холециститом / С. Р. Добровольский, М. П. Иванов, И. В. Нагай // Анналы хирургии. – 2006. – № 3. – С. 34–38.
66. Долгов, О. В. Сравнительная оценка традиционных и лапароскопических технологий в лечении осложненной желчнокаменной болезни : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Долгов Олег Алексеевич. – М., 2008. – 139 с.
67. Джаркенов, Т. А. Хирургическая тактика у больных хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом / Т. А. Джаркенов, А. А. Мовчук, М. В. Хрусталева // Хирургия. – 2004. – № 3. – С. 13–17.
68. Джумахмадов, Э. Ф. Эндоскопические и лучевые способы диагностики и лечения больных с патологией внепеченочных желчных протоков / Э. Ф. Джумахмадов, Р. Б. Мумладзе, Ю. Ш. Розиков // Анналы хирургии. – 2010. –

№ 5. – С. 43–47.

69. Диагностика и лечение острого холангита / В. В. Родионов [и др.] // Хирургия. – 1986. – № 7. – С. 21–25.

70. Диагностика и лечение постхолецистэктомического синдрома / В. К. Гостищев [и др.] // Хирургия. – 1989. – № 7. – С. 8–12.

71. Диагностика и лечение холангиолитиаза после холецистэктомии / А. С. Ермолов [и др.] // Хирургия. – 2002. – № 4. – С. 4–10.

72. Диагностика и хирургическая тактика при синдроме механической желтухи / Ю. Л. Шевченко [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2008. – № 4. – С. 96–105.

73. Диагностика и эндоскопическое удаление камней, оставшихся в желчных протоках / А. М. Сазонов [и др.] // Хирургия. – 1986. – № 2. – С. 39–42.

74. Дидковская, Н. И. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма у пациентов с желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии / Н. И. Дидковская, А. С. Разумов, Е. Ю. Плотникова // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 3. – С. 28–31.

75. Дистанционная литотрипсия в сочетании с эндоскопической папиллотомией при холедохолитиазе / Б. С. Брискин [и др.] // Вестник хирургии им. Грекова. – 1997. – Т. 156, № 1. – С. 40–45.

76. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия в комплексном лечении холелитиаза / Б. А. Гарилович [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2002. – № 4. – С. 21–23.

77. Ермолов, А. С. Хирургия желчнокаменной болезни / А. С. Ермолов // Анналы хирургии. – 1998. – № 3. – С. 13–24.

78. Ермолов, А. С. Хирургия желчнокаменной болезни: от пройденного к настоящему / А. С. Ермолов, А. В. Упырев, П. А. Иванов // Хирургия. – 2004. – № 5. – С. 4–10.

79. Ефремова, Т. Ф. Новый толково-словообразовательный словарь русского языка / Т. Ф. Ефремова. – М. : Дрофа, Русский язык, 2000. – 1233 с.

80. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани [и др.]. – М. : Издательский дом Видар. – М, 2000. – 144 с.
81. Желчнокаменная болезнь – современные возможности хирургического лечения (обзор литературы) / А. В. Гейниц [и др.] // Лазерная медицина. – 2010. – № 4. – С. 49–59.
82. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике / Т. Э. Скворцова [и др.]. – М. : Форте принт, 2013. – 32 с.
83. Зайнутдинов, А. М. Применение ультразвуковой кавитации при хирургических инфекциях / А. М. Зайнутдинов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 414–420.
84. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб. : Фолиант, 2006. – С. 432.
85. Зезелева, И. И. Лечение больных с «каменной дорожкой» после дистанционной литотрипсии / И. И. Зезелева // БМИК. – 2013. – № 2. – С. 368.
86. Зулкарнеев, Р. А. Растворение желчных камней in vitro / Р. А. Зулкарнеев, В. К. Половняк, А. Н. Чугунов // Казан. мед. журн. – 1995. – № 1. – С. 66.
87. Иванов, А. В. Индуцированные восходящие градиенты pH в жидкостной хроматографии со свободной неподвижной фазой / А. В. Иванов // Вестн. Моск. ун-та. Химия. – 2002. – Т. 43. – № 5. – С. 296–300.
88. Иванов, С. В. Чрескожная чреспеченочная микрохоле-цистостомия в лечении острого холецистита у больных пожилого и старческого возраста / С. В. Иванов, О. И. Охотников, О. С. Горбачева // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 65–70.
89. Иванченкова, Р. А. Опыт лечения хронических заболеваний желчевыводящих путей препаратами желчных кислот / Р. А. Иванченкова, Н. В. Шарашкина // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2004. – № 2–3. – С. 122–125.
90. Ильинских, Е. Н. Повышенная аккумуляция микроэлементов в крови и желчи у больных с инвазией *Opisthorchis felinus* (Rjvolta, 1884) и *Metorchis bios*

(Braun, 1890) / Е. Н. Ильинских, И. Н. Ильинских, Н. Н. Ильинских // Паразитология. – 2009. – № 2. – С. 172–179.

91. Ильченко, А. А. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря, сочетающемся с холецистолитиазом / А. А. Ильченко, Ю. Н. Орлова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 46–50.

92. Инновационные подходы в лечении заболеваний органов брюшной полости малоинвазивными способами / О. Б. Захарченко [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. – № 1. – С. 107.

93. Интраоперационное кровотечение при лапароскопической холецистэктомии и варианты его остановки / В. А. Горский [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2001. – № 2. – С. 95–99.

94. Исаков, Ю. Ф. Применение научно–технических достижений в детской хирургии / Ю. Ф. Исаков, В. И. Гераськин, С. А. Счастный // Хирургия. – 1979. – № 11. – С. 3–8.

95. Использование ультразвукового скальпеля и аргоновой плазмы в лапароскопической хирургии / А. А. Добровольский [и др.] // 6 Всерос. съезд по эндоскопической хирургии : Тез. докл. – М. – 2003. – С. 52.

96. Казакова, Л. Г. Консервативные методы литотрипсии / Л. Г. Казакова // Вестник новых медицинских технологий. – 2001. – № 1. – С. 61–62.

97. Канищев, Ю. В. Диагностический и лечебный алгоритм осложненных форм ЖКБ во время ЛХЭ / Ю. В. Канищев, А. А. Любицкий, Д. В. Волков // Тез. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летнему юбилею железнодорожной больницы в г. Орле. – Орел, 2007. – с. 69–70.

98. Кардаков, Н. Л. Пьезоэлектрическая экстракорпоральная литотрипсия на аппарате ЭДАП ЛТ.01 / Н. Л. Кардаков // Тезисы научно-практической конференции. – М., 1992. – С. 13–15.

99. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 798 с.

100. Клименко, Г. А. Холедохолитиаз / Г. А. Клименко. – М. : Медицина, 2000. – 224 с.
101. Ковалевский, А. Д. Этапное лечение больных холангиолитиазом с применением эндобилиарных вмешательств через наружные желчные свищи / А. Д. Ковалевский // Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. – М., 2014. – № 1. – С. 187–188.
102. Комплекс с каприловой кислотой [Электронный ресурс] // Nature Sunshine – Режим доступа: URL: <http://www.nsp.kharkov.ua/nature-sunshine-nsp-herbal/92-caprylic-acid-combination.html> (02.04.2014).
103. Комплекс с каприловой кислотой [Электронный ресурс] // Продукция компании NSP [Офиц. сайт]. – Режим доступа: URL: <http://1nsp.com.ua/nsp-Caprylic-Combination.html> (02.04.2014).
104. Комплекс с каприловой кислотой [Электронный ресурс] // Реестр продукции, прошедшей государственную регистрацию. – Режим доступа: URL: http://fp.crc.ru/gosregfr/?oper=s&type=min&pdk=on&pril=on&text_prodnm (02.04.2014).
105. Комплексная диагностика и эндоскопическое лечение рецидивного и резидуального холедохолитиаза / Г. А. Романов // Анналы хирургической гепатологии. – 2000. – № 1. – С. 98–101.
106. Коновалов, С. Н. Миниинвазивные операции и дистанционная литотрипсия в лечении больных холедохолитиазом в эндемическом очаге описторхоза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Коновалов Сергей Николаевич. – Томск, 2005. – 23 с.
107. Консервативное и оперативное лечение желчекаменной болезни / Ю. С. Винник [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 954–958.
108. Контактное электроимпульсное воздействие на стенку мочеточника и мочевого пузыря половозрелых собак : морфологическое проспективное исследование в течение 1 года / А. В. Гудков [и др.] // Урология. – 2012. – № 2. – С. 70–75.

109. Колпаков, Н. А. Ретроспективный анализ результатов экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии в лечении хронического калькулезного холецистита у больных молодого возраста / Н. А. Колпаков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2005. – № 2. – С. 90–91.
110. Контактная литотрипсия в лечении желчнокаменной болезни / Е. В. Размахнин [и др.] // Врач-аспирант. – 2014. – № 2. – С. 19–25.
111. Кораго, А. А. Введение в биоминералогия / А. А. Кораго. – СПб. : Недра, 1992. – 280 с.
112. Корепанов, В. И. Хирургическая техника при операциях на желчных путях и паренхиматозных органах (Обзор литературы) // Хирургия. – 1985. – № 8. – С. 130–134.
113. Королев, Б. А. Экстренная хирургия желчных путей / Б. А. Королев, Д. Л. Пиковский. — М. : Медицина. – 2000. –124 с.
114. Красногоров, Б. В. Выступление в прениях на 1598-м заседании Хирургического общества Пирогова / Б. В. Красногоров // Вестник хирургии. – 1977. – № 6. – С. 147.
115. Кудреватых, И. П. Эндоскопическая механическая литотрипсия в лечении холедохолитиаза / И. П. Кудреватых, В. Н. Щетинин // Вестник хирургии. – 2001. – № 3. – С. 19–20.
116. Кузин, М. И. Хирургические болезни / М. И. Кузин. – М. : Медицина. – 1986. – 542 с.
117. Курбанов, И. А. Применение углекислого лазера в экстренной и неотложной хирургии внепеченочных желчных путей / И. А. Курбанов, О. К. Скобелкин, Г. Д. Литвин // Хирургия. – 1990. – № 10. – С. 18–21.
118. Курбонов, К. М. Послеоперационный холедохолитиаз / К. М. Курбонов, К. Р. Холов, Д. А. Абдуллоев // Современные технологии в неотложной хирургии : материалы 11 гор. конф. с междунар. участием. – Душанбе. – 2007. – С. 134–136.
119. Курц, А. Л. Органическая химия / А. Л. Курц, О. А. Реутов. – М. : «Бином. Лаборатория знаний», 2010. – 544 с.

120. Лазарев, Н. В. Вредные вещества в промышленности. Справочник для химиков инженеров и врачей / Н. В. Лазарев, Э. Н. Левина. – 7-е изд., перераб. и доп. – Л. : Химия, 1976. – Т. II. – 624 с.

121. Лазебник, Л. Б. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко, Е. В. Голованова // Consilium-medicum. Приложение. – 2002. – № 6. – С. 23–26.

122. Лазерная антеградная эндохоледохоэальная литотрипсия у больной с синдромом Mirizzi / И. А. Захаров [и др.] // Лазерная медицина. – 2007. – № 2. – С. 63–64.

123. Лапароскопическая холедохолитотомия в малоинвазивном лечении камней общего желчного протока / А. В. Оноприев [и др.] // Материалы 8-го Всероссийского съезда по эндоскопической хирургии. – М., 2005. – С. 135.

124. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с острым калькулезным холециститом / А. Н. Токин [и др.] // Хирургия. – 2008. – № 11. – С. 26–30.

125. Лапкин, К. В. Лигатурный холелитиаз / К. В. Лапкин, В. И. Малярчук, А. К. Аббасов // Хирургия. – 1989. – № 5. – С. 103–108.

126. Левченко, Н. В. Контактная лазерная литотрипсия в лечении холедохолитиаза / Н. В. Левченко // Актуальные проблемы неотложной хирургии : хирургия поджелудочной железы и внепечёночных жёлчных протоков // Труды III региональной конференции хирургов : сб. науч.-практ. статей. – Ханты-Мансийск, 2006. – С. 53–54.

127. Левченко, Н. В. Дробление камней холедоха с помощью гольмиевого лазера / Н. В. Левченко, В. В. Хрячков // Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. – М., 2014. – № 1. – С. 221–222.

128. Левченко, Н. В. Применение прицельной контактной лазерной литотрипсии в лечении холецистохоледохолитиаза / Н. В. Левченко, В. В. Белоусов, В. В. Хрячков // Анналы хирургической гепатологии : материалы XVI междунар. конф. Хирургов-гепатологов России и стран СНГ. – М., 2007. –

№ 3. – С. 82.

129. Левченко, Н. В. Сочетание возможностей эндоскопической хирургии с прицельной лазерной литотрипсией – новое достижение в хирургии жёлчнокаменной болезни / Н. В. Левченко // «Несколько страниц одной биографии...»/ сост. Е. В. Красовская. – Ханты-Мансийск, 2008. – С. 130–136.

130. Лейтис, Ю. Г. Моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительной системы как проявление автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю. Г. Лейтис, В. И. Невмержицкий, И. И. Клефтортова // Сахарный диабет. – 2009. – № 2. – С. 68–71.

131. Лейшнер, У. Практическое руководство по заболеванию желчных путей / У. Лейшнер. – М. : ГЕОТАР Медицина, 2001. – 264 с.

132. Лечение больных в пожилом и старческом возрасте с резидуальными камнями холедоха / В. Н. Николаев [и др.] // Материалы II съезда хирургов Южного Федерального округа. – Пятигорск, 2009. – С. 189–190.

133. Литвин, А. А. Местный гемостаз в хирургии повреждений печени и селезенки / А. А. Литвин, Г. Н. Цыбуляк // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 74–76.

134. Литвин, Г. Д. Современные аспекты лазерной хирургической гепатологии / Г. Д. Литвин, А. Г. Кирпичев // Актуальные проблемы лазерной медицины. – М. : МОНИКИ, 1990. – С. 81 – 83.

135. Литолиз и ударно-волновая литотрипсия в лечении желчнокаменной болезни / Ш. И. Каримов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 27–30.

136. Лищенко, А. Н. Одноэтапное лечение калькулезного холецистита, осложненного холедохолитиазом, из минилапаротомного доступа / А. Н. Лищенко, Е. А. Ермаков // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – Т. 11, № 2. – С. 77–83.

137. Лодыгин, А. В. Использование малоинвазивных методов в лечении острого холецистита : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лодыгин Александр Владимирович. – СПб., 2006. – 23 с.

138. Ломаченко, Ю. И. Сочетание хирургического и эндоскопического методов лечения внутри- и внепеченочного холелитиаза после холецистэктомии / Ю. И. Ломаченко, А. Б. Куненков, П. П. Кирсов // Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. – М., 2014. – № 1. – С. 226–227.
139. Лопаткин, А. Н. Пневматическая контактная литотрипсия / А. Н. Лопаткин // Урология и нефрология – 1994. – № 6. – С. 2–5.
140. Лупаш, Н. Г. Желчнокаменная болезнь у детей раннего возраста (клинико-патогенетические, эпидемиологические аспекты): автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.09 / Лупаш Наталия Григорьевна. – М. , 2005. – 22 с.
141. Луцевич, О. З. Лапароскопическая холецистэктомия / О. З. Луцевич. – М. : Медицина, 1993. – 70 с.
142. Любинскас, В. Влияние двухступенчатой гомогенизации сливок на стабильность жировой фазы молока и на физические свойства сычужного сгустка / В. Любинскас, В. Сергеев // Труды Литовского ВНИИМС. – Вильнюс : Мокслас, 1976. – Т. 10. – С. 132–139.
143. Маев, И. В. Желчнокаменная болезнь / И. В. Маев. – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ И СР РФ, 2006. – 60 с.
144. Майстренко, Н. А. Холедохолитиаз / Н. А. Майстренко, В. В. Стукалов. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2000. – 285 с.
145. Максименков, А. В. Лазерная антеградная эндохоледохеальная литотрипсия у больных с синдромом Mirizzi / А. В. Максименков, О. Д. Таджиева, А. М. Сафронов // Лазерная медицина. – 2007. – № 2. – С. 62–64.
146. Малаханов, С. Н. Пути повышения эффективности чрессосочковой эндоскопической хирургии желчнокаменной болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.27 / Малаханов Сергей Николаевич. – М. , 2008. – 44 с.
147. Малоинвазивные вмешательства при желчнокаменной болезни / Ш. И. Каримов [и др.] // Хирургия. – 2000. – № 10. – С. 24–27.
148. Малоинвазивные технологии в лечении желчнокаменной болезни, осложненной поражением внепеченочных желчных путей и большого сосочка

двенадцатиперстной кишки / А. Е. Борисов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 22–30.

149. Малярчук, В. И. Использование препарата ТАХОКОМБ в лапароскопической хирургии / В. И. Малярчук, В. П. Русанов, А. Е. Климов // Эндоскопическая хирургия: тез. докл. 5-го Всерос. съезда по эндоскопической хирургии, Москва, 24–25 февраля 2002. – М. – 2002, № 2. – С. 53.

150. Мансурова, Ф. Х. Хенотерапия холестериновых камней / Ф. Х. Мансурова // Здоровоохранение Таджикистана. – 1980. – № 4. – С. 32–34.

151. Марчик, Е. И. Особенности взаимодействия свободных предельных жирных кислот различной длины цепи с митохондриями печени / Е. И. Марчик, В. Н. Самарцев // Глобализация. Глобастика. Потенциалы и перспективы России в глобальном мире : материалы постоянно действующей Всерос. междисциплинар. науч. конф. с междунар. участием. – Йошкар-Ола, 2010. – С. 190–191.

152. Матюхина, Е. А. Контактное растворение желчных камней / Е. А. Матюхина // материалы Международной 66-й науч. студ. конф. им. Н. И. Пирогова (г. Томск, 2007 год 23–25 апреля). – Томск, 2007. – С. 281–283.

153. Мачулин, Е. Г. Механическая желтуха неопухолевого генеза / Е. Г. Мачулин. – Минск : Харвест, 2000. – 105 с.

154. Мехтиханов, З. С. Характер осложнений при лапароскопической холецистэктомии / З. С. Мехтиханов, Е. П. Яковцев // II Моск. межд. конгр. по эндоскопической хирургии : тез. докл. – М. – 1997. – С. 67–69.

155. Мешков, С. В. Результаты эндохирургического лечения больных желчнокаменной болезнью, осложненной холедохолитиазом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Мешков Сергей Викторович. – Самара, 2003. – 131 с.

156. Милонов, О. Б. Диагностика и хирургическое лечение атипичных форм холедохолитиаза / О. Б. Милонов, Т. А. Кадошук, С. И. Андросов // Хирургия. – 1988. – № 5. – С. 69–76.

157. Милонов, О. Б. Современные аспекты растворения желчных камней (Обзор литературы) / О. Б. Милонов, Х. Ф. Гуреева // Хирургия. – 1984. – № 7. – С. 144–151.

158. Милонов, О. Б. О выявлении поражений желчных протоков / О. Б. Милонов, А. А. Мовчун // Вестник хирургии. – 1990. – № 3. – С. 58–59.

159. Миминошвили, О. И. Возможность выполнения лапароскопической холедохолитотомии при лечении холедохолитиаза / О. И. Миминошвили, А. Д. Сомов, В. Ю. Михайличенко // Харьковская хирургическая школа. – 2012. – № 2. – С. 60–63.

160. Миминошвили, О. И. Лазерная контактная литотрипсия под контролем видеохоледохоскопа – инновационные технологии лечения холедохолитиаза / О. И. Миминошвили, А. Д. Сомов, В. Ю. Михайличенко // Харьковская хирургическая школа. – 2013. – № 1. – С. 115–118.

161. Миминошвили, О. И. Лазерные технологии в лапароскопической хирургии при лечении холедохолитиаза / О. И. Миминошвили, А. Д. Сомов, В. Ю. Михайличенко // Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. – М., 2014. – № 1. – С. 274–275.

162. Миниинвазивные технологии в хирургии желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой / А. С. Никоненко [и др.] // Патология. – 2013. – № 2. – С. 4–7.

163. Миниинвазивные вмешательства в лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста / Н. И. Глушков [и др.] // Хирургия. – 2010. – № 10. – С. 53–64.

164. Миниинвазивные технологии в хирургии желчнокаменной болезни, осложненной механической желтухой / В. А. Грушка [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – № 4. – С. 98–101.

165. Мохова, Е. Н. Биохимия / Е. Н. Мохова, Л. С. Хайлова. – 2005. – Т. 70. – С. 197–202.

166. Муратхо Джаев, Н. К. Применение неодимового АИГ-лазера непрерывного действия в лечении опухолей кожи / Н. К. Муратхо Джаев, Т. Г. Абдуллахо Джаев, И. В. Грачёв // Лазеры в онкологии : сб. науч. тр. – Ташкент. – 1987. – С. 28–31.

167. Назаренко, П. М. Эффективность применения CO₂-лазера нового поколения «ланцет-1» в хирургическом лечении острого холецистита / П. М. Назаренко // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – № 3. – С. 312–313.

168. Наружное желчеистечение при различных способах холецистэктомии: диагностика и лечение / А. Г. Бебуришвили [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2009. – № 3. – С. 18–22.

169. Наш опыт применения эндоскопической папиллосфинктеротомии и антеградной папиллотомии в лечении холедохолитиаза / П. М. Назаренко [и др.] // *Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов*. – М., 2014. – № 1. – С. 281–282.

170. Неворотин, А. И. Электронно-гистохимическая характеристика лазерного некроза / А. И. Неворотин, М. М. Куль // *Архив патологии*. – 1989. – № 7. – С. 63–69.

171. Некоторые физико-химические свойства и токсичность водных растворов монохлоргидрина глицерина / С. Ю. Бидный [и др.] // *Проблемы криобиологии*. – 1994. – № 2. – С. 21–25.

172. Нечай, А. И. Неоперативное удаление камней из желчных протоков при их наружном дренировании / А. И. Нечай, В. В. Стукалов, А. М. Жук. – Л. : Медицина, 1987. – 160 с.

173. Нечай, А. И. Неоперативное устранение камней, оставленных в желчных протоках / А. И. Нечай, В. В. Стукалов, А. М. Жук // *Вестник хирургии*. – 1978. – № 3. – С. 32–37.

174. Нечай, И. А. Трудные для распознавания формы холедохолитиаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Нечай Игорь Анатольевич. – СПб., 1993. – 24 с.

175. Николаев, В. Н. Лечение больных в пожилом и старческом возрасте с резидуальными камнями холедоха / В. Н. Николаев, В. В. Чугдиев, С. В. Савченко // *Материалы II съезда хирургов Южного Федерального округа*, 2009. – Пятигорск, С. 189–190.

176. Ничитайло, М. Е. Лапароскопическая холецистэктомия : 5-летний опыт / М. Е. Ничитайло, А. Н. Литвиненко, В. В. Дяченко // *Анналы хирургической гепатологии*. – 1998. – № 3. – С. 16–19.
177. Новокщенов, В. Ю. Изучение литолитической активности и фармакологических свойств монооктаноина (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис канд. мед. наук : 14.00.25, 14.00.27 / Новокщенов Валерий Юрьевич. – Ростов на Дону, 1989. – 20 с.
178. Новые технологии при желтухе доброкачественного генеза / А. В. Гусев [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2008. – № 1. – С. 73–75.
179. Одинцов, М. В. Волноводное распространение ультразвука / М. В. Одинцов // *Молодой ученый*. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 46–49.
180. Октановая кислота [Электронный ресурс] // MCD [Официальный сайт]. URL:<http://www.mcd-chemicals.ru/descr204.htm> (02.04.2014).
181. Оноприев, А. В. Методы профилактики осложнений при лапароскопической холедохолитотомии / А. В. Оноприев, И. В. Аксенов // *Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов*. – М., 2014. – № 1. – С. 289–290.
182. Определение каприлат ионов в препарате крови «раствор альбумина 10 % для инфузий» методом ион-эксклюзионной хроматографии / А. А. Иванов [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2004. – № 5. – С. 48–49.
183. Опыт применения чрескожных чреспеченочных рентгенхирургических вмешательств при осложненной желчнокаменной болезни / А. Н. Иваненко [и др.] // *Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов*. – М., 2014. – № 1. – С. 163–164.
184. Осложнения эндоскопической папиллотомии и их морфологическая основа / Б. С. Брискин [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2005. – Т. 10, № 1. – С. 91–98.
185. Осложнения эндоскопической хирургии // *Материалы Рос. симпозиума, Москва, 22–23 мая 1996 г.* / С. С. Нестеров [и др.] // *Рос. науч. центр*

хирургии РАМН. – М., 1996. – С. 30–32.

186. Особенности лечебной тактики при желчнокаменной болезни у детей раннего возраста / К. А. Шакарян [и др.] // Сборник материалов 17 Российского национального конгресса «Человек и лекарство», М. – 2010. – С. 479.

187. Охотников, О. И. Контактная литотрипсия внепеченочным доступом в лечении осложненной желчнокаменной болезни / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев // Анналы хирургической гепатологии. – 2007. – № 4. – С. 59–62.

188. Охотников, О. И. Чрескожная чреспеченочная холангиостомия и литотрипсия в лечении больных холедохолитиазом и механической желтухой / О. И. Охотников, М. В. Яковлева, С. Н. Григорьев // Анналы хирургической гепатологии. – 2008, № 2. – С. 76–80.

189. Охотников, О. И. Опыт 100 успешных антеградных транспеченочных контактных холедохолитотрипсий в лечении эндоскопически трудного холедохолитиаза / О. И. Охотников, С. Н. Григорьев, М. В. Яковлева // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2011. – № 1. – С. 67–72.

190. Пальчик, Н. А. Взаимосвязь органического и минерального вещества в слюнных, мочевых и желчных камнях / Н. А. Пальчик, Т. Н. Мороз, В. Н. Столповская // Материалы II Российского совещания по органической минералогии. – Петрозаводск. – 2005. – С. 132–134.

191. Панцырев, Ю. М. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта / Ю. М. Панцырев, Ю. И. Галингер. – М. : Медицина, 1984. – 192 с.

192. Пат. № 2009112943 Российская Федерация, МПК А 61 В17/00 Универсальный способ внутри протокового разрушения камней, разблокирования ущемленной в желчных протоках конкрементом корзины Дормиа и корзины литотриптора и устройство для его осуществления / В. И. Ревякин, В. С. Прокушев, С. В. Гринев : заявитель и патентообладатель Федеральное государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Государственный технологический университет «Московский институт стали и сплавов» (RU). – № 2009112943/14; заявл. 08.04.2009 ; опубл.

20.10.2010.

193. Пат. № 2022547, Российская федерация, А61Н23/00. Способ лечения острого деструктивного калькулезного окклюзионного холецистита / Р. Т. Меджидов, Г. Д. Далгатов, М. Г. Инчилов ; заявитель и патентообладатель Р. Т. Меджидов, Г. Д. Далгатов. – № 4847153/14 ; заявл. 04.07.1990 ; опубл. 15.11.1994.

194. Пат. № 2038052, Российская Федерация. Способ разрушения камней в органах человеческого тела / Г. И. Дьяконов, В. А. Михайлов, С. К. Пак, И. А. Щербаков ; заявитель и патентообладатель Институт общей физики РАН. – № 5029809/14 ; заявл. 27.02.92 ; опубл. 27.06.95.

195. Пат. № 2053753, Российская федерация, А61Н23/00. Способ удаления конкрементов желчного пузыря / А. В. Шарак, Г. Г. Устинов / заявитель и патентообладатель Алтайский государственный медицинский институт. – № 467369/63 ; заявл. 13.12.1988 ; опубл. 10.02.1996.

196. Пат. № 2129026, Российская Федерация, А61М31/00, А61К31/075. Метод лечения пациентов с калькулезным холециститом / В. А. Шантуров; заявитель и патентообладатель Институт хирургии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – № 97105937/14; заявл. 11.04.97 ; опубл. 20.04.99.

197. Пат. № 2189178, Российская Федерация, А61В17/00, А61К31/08. Способ растворения резидуальных камней холедоха / Н. Л. Хашиев ; заявитель и патентообладатель Н. Л. Хашиев. – № 2000100165/14 ; заявл. 05.01.2000 ; опубл. 20.09.02.

198. Пат. № 2253473 Российская Федерация, МПК А61К35/78, А61М31/00. Способ растворения камней общего желчного протока / И. И. Таранов, Н. Л. Хашиев, В. Н. Ситников, В. А. Бондаренко, Д. И. Филимонов; заявитель и патентообладатель Ростовский государственный медицинский университет. – № 2004121509/14; заявл. 13.07.04 ; опубл. 10.06.05.

199. Пат. № 2260390, Российская Федерация. Устройство для электрогидравлической литотрипсии с фиксацией конкремента / В. В. Юрченко, А. М. Чихачев, Е. П. Данилина, Е. А. Селезов ; патентообладатель :

В. В. Юрченко, А. М. Чихачев. – № 2003128035/14 ; заявл. 18.09.03 ; опубл. 20.09.05.

200. Пат. № 2294165, Российская Федерация. Способ контактной литотрипсии камней мочеточника, мочевого пузыря и уретры / А. В. Петлин, А. В. Арсеньев, В. Я. Афонин, Е. В. Бондаренко, Е. В. Гаврилин ; патентообладатель : ГОУ ВПО Сибирский государственный университет, Томский военно-медицинский институт. – № 2005117669/14 ; заявл. 07.06.05 ; опубл. 27.02.07.

201. Пат. № 2334486, Российская Федерация, МПК А61В 18/22. Способ контактной лазерной литотрипсии / Н. В. Левченко, В. В. Хрячков заявитель Н. В. Левченко. – № 2006121783/14 ; заявл. 19.06.2006 ; опубл. 10.01.2008.

202. Пат. № 94028800, Российская Федерация, А61К31/00, А61К45/00. Средство для растворения желчных камней при калькулезном холецистите / Р. Т. Меджидов; заявитель и патентообладатель Р. Т. Меджидов – № 94028800/14 ; заявл. 29.07.94 ; опубл. 20.05.96.

203. Пат. № 98103213, Российская Федерация, А61В17/00. Способ лапароскопического лечения калькулезного холецистита / Р.Т. Меджидов ; заявитель и патентообладатель Дагестанская государственная медицинская академия. – № 98103213/14 ; заявл. 23.02.98 ; опубл. 10.11.99.

204. Первый опыт использования диодного лазера при лапароскопической холецистэктомии / А. Н. Пряхин [и др.] // Актуальные проблемы современной хирургии. – 2003. – № 4. – С. 52.

205. Первый опыт применения нового пневматического литотриптора LMA StoneBreaker[™] в лечении мочекаменной болезни / Ю. Г. Аляев [и др.] // Урология. – 2009. – № 6. – С. 48–52.

206. Первый опыт применения радиохирургического прибора «Сургитрон» в хирургии органов билиопанкреатодуоденальной зоны / К. В. Лапкин [и др.] // Актуальные проблемы хирургической гепатологии : материалы V конф. Хирургов-гепатологов. – Томск, 1997. – С. 159.

207. Петросян, А. Г. Методика растворения камней в эксперименте / А. Г. Петросян // Журнал экспериментальной и клинической медицины. – 1981. – Т. 21, № 3. – С. 272–277.
208. Плетнев, С. Д. Сравнительная характеристика операций, произведенных при помощи луча лазера; электроножа и хирургического скальпеля в эксперименте / С. Д. Плетнев, М. Ш. Абдуразаков // Экспериментальная хирургия и анестезиология. – 1977. – № 5. – С. 4–6.
209. Пневматическая контактная литотрипсия / Н. А. Лопаткин [и др.] // Урология и нефрология. – 1994. – № 6. – С. 2–5.
210. Повторные операции на внепеченочных желчных путях / Л. В. Поташов // Хирургия. – 1989. – № 7. – С. 42–47.
211. Повреждающие действия дистанционной ударно-волновой литотрипсии / О. В. Овчинникова [и др.] // Урология. – 2001. – № 3. – С. 32–34.
212. Постолов, П. М. Лечебная тактика после лапароскопической холецистостомии у больных с острым холециститом / П. М. Постолов, Г. И. Жидовинов, А. В. Быков // Хирургия. – 1991. – № 1. – С. 76–79.
213. Преображенский, В. Н. Современные медицинские технологии в лечении холелитиаза // В. Н. Преображенский, В. К. Таяновский // Терапевтический архив. – 1998. – № 2. – С. 48–50.
214. Применение импульсной плазменной струи при травме печени / К. К. Козлов [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2003. – № 2. – С. 42–46.
215. Применение контактного литолиза в эксперименте / Е. В. Размахнин [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 4. – С. 73–77.
216. Применение монооктаноина для растворения желчных камней (экспериментальное исследование) / П. М. Постолов [и др.] // Хирургия. – 1988. – № 10. – С. 29–32.
217. Применение ЭПСТ при лечении холедохолитиаза в условиях районной больницы / М. М. Атмурзаев [и др.] // Эндоскопическая хирургия : тезисы докладов XVII съезда Российского общества эндоскопических хирургов. –

М., 2014. – № 1. – С. 34–35.

218. Профилактика осложнений в эндохирургии желчнокаменной болезни / В. Ф. Куликовский [и др.]. – Белгород : Белг. обл. тип. , 2007. – 308 с.

219. Прудков, М. И. Минилапаротомия и открытые лапароскопические операции в лечении больных желчнокаменной болезнью / М. И. Прудков // Хирургия. – 1997. – № 6. – С. 32–35.

220. Прудков, М. И. Экспресс-диагностика гнойно-деструктивных форм острого калькулезного холецистита / М. И. Прудков, А. В. Столин, А. Ю. Кармацких // Хирургия. – 2005. – № 5. – С. 32–34.

221. Пупышев, А. А. Атомно-эмиссионный спектральный анализ с индуктивно связанной плазмой и тлеющим разрядом по Гримму / А. А. Пупышев, Д. А. Данилова. – Екатеринбург : ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2002. – 202 с.

222. Пути оптимизации лечения острого холецистита, осложненного холедохолитиазом, у пациентов пожилого и старческого возраста / Н. В. Ташкинов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 44–46.

223. Рабинович, В. А. Краткий химический справочник / В. А. Рабинович, З. Я. Хавин. – Л. : Химия, 1977. – 141 с.

224. Размахнин, Е. В. Возможности контактного литолиза в лечении желчнокаменной болезни / Е. В. Размахнин, С. Л. Лобанов, О. Г. Коновалова // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – № 1. – С. 110–115.

225. Размахнин, Е. В. Заболеваемость желчнокаменной болезнью в зависимости от состава питьевой воды / Е. В. Размахнин, Е. С. Кулькова, К. А. Яковлева // материалы 11-й регион. межвуз. науч.-практ. конф. молодых ученых, 25–28 апреля 2012. – Чита, 2012. – С. 65–66.

226. Размахнин, Е. В. Контактная литотрипсия в лечении холедохолитиаза / Е. В. Размахнин, Б. С. Хышиктуев, С. Л. Лобанов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 7. – С. 34–37.

227. Раны и раневая инфекция / М. И. Кузин [и др.]. – М. : Медицина, 1990. – С. 253–256.

228. Растворение желчных камней монооктаноином (Обзор литературы) / П. М. Постолов [и др.] // Вестник хирургии. – 1987. – № 5 – С. 135–140.

229. Ревель-Муроз, Ж. А. Динамика репаративных и адаптивных процессов в щитовидной железе после воздействия высокоинтенсивного лазерного излучения ближнего инфракрасного диапазона : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Ревель-Муроз Жан Александрович. – Челябинск, 1999. – 24 с.

230. Ревякин, В. И. Тактика рентгеноэндоскопического лечения холедохолитиаза / В. И. Ревякин, С. В. Гринев, В. С. Прокушев // Эндоскопическая хирургия. – 2008. – № 2. – С. 3–9.

231. Ревякин, В. И. Первый опыт применения механического литотриптора оригинальной конструкции / В. И. Ревякин, К. В. Василенко, С. В. Гринев // Материалы конференции «XIV Московский Международный Конгресс по эндоскопической хирургии», М. – 2010. – С. 65–66.

232. Результаты оперативного лечения пациентов с синдромом механической желтухи / Ю. С. Винник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – С. 43–50.

233. Результаты применения малоинвазивных методов лечения острого холецистита у лиц с высокой степенью операционного риска / О. Н. Тарасов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – Т. 1. – С. 112.

234. Результаты чрезкожных чрезпеченочных эндобилиарных вмешательств в хирургии желчных путей / Х. С. Бебезов [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 51–53.

235. Ретродуоденальные перфорации при эндоскопическом рассечении большого сосочка двенадцатиперстной кишки / Б. С. Брискин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 30–34.

236. Родионов, В. В. Калькулёзный холецистит, осложнённый механической желтухой / В. В. Родионов, М. И. Филимонов, В. М. Могучев. – М. : Медицина, 1991. – 320 с.

237. Родионов, В. В. Хирургическая тактика при холедохолитиазе / В. В. Родионов // Хирургия. – 1977. – № 1. – С. 124–127.

238. Руденко, О. В. Мощные акустические пучки : самовоздействие разрывных волн, фокусировка импульсов и экстракорпоральная литотрипсия / О. В. Руденко, О. А. Сапожников // Вест. Моск. ун-та. Сер. 3, Физ.- астр. – 1991. – № 32. – С. 3–17.

239. Руденко, О. В. Нелинейные волны: некоторые биомедицинские приложения / О. В. Руденко // Успехи физических наук. – 2007. – Т. 177, № 4. – С. 374–383.

240. Рыжкова, О. В. Использование статинов в терапии желчно-каменной болезни / О. В. Рыжкова // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – № 4. – С. 187–188.

241. Рыжкова, О. В. Литотрипсия камней желчного пузыря как метод лечения при желчекаменной болезни / О. В. Рыжкова, Р. Ш. Агзамов, Р. Г. Сайфутдинов // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2005. – № 1–2. – С. 176–177.

242. Рыжкова, О. В. Место ударно-волновой литотрипсии в лечении холецистолитиаза / О. В. Рыжкова, Р. Ш. Агзамов, Р. Г. Сайфутдинов // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2005. – № 2. – С. 29.

243. Рыжкова, О. В. Растворяющая способность метил-трет-бутилового эфира камней желчного пузыря *in vitro* / О. В. Рыжкова // Тезисы докл. науч. конф. молодых ученых. – Казань, 2003. – С. 69–70.

244. Рыжкова, О. В. Растворяющая способность некоторых веществ лизировать камни желчного пузыря *in vitro* / О. В. Рыжкова // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2006. – № 20. – С. 182–183.

245. Рыжкова, О. В. Результаты использования экстракорпоральной литотрипсии в лечении больных желчекаменной болезнью / О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов, Р. Ш. Агзамов // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2002. – № 15. – С. 128–130.

246. Рыжкова, О. В. Структура желчных камней и эффективность литолиза конкрементов метил-трет-бутиловым эфиром / О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний

органов пищеварения : тезисы докл. V Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конф. с междунар. участием. – Красноярск, 2005. – С. 319–320.

247. Рыжкова, О. В. Химический литолиз метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) камней желчного пузыря *in vitro* / О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2003. – № 16. – С. 129–130.

248. Рыжкова, О. В. Химическое растворение камней желчного пузыря / О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2005. – № 1–2. – С. 172–175.

249. Рыжкова, О. В. Эффективность растворения метил-трет-бутиловым эфиром (МТБЭ) камней желчного пузыря / О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2003. – № 5. – С. 108.

250. Саакян, О. В. Лазерное излучение и эндобилиарная литотрипсия в хирургическом лечении осложнений желчнокаменной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Саакян Оник Вазгенович. – М., 2011. – 26 с.

251. Саидмурадова, А. Комплексная эндоскопия в диагностике и лечении патологии панкреатобилиарной системы подхода : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.05 / Саидмурадова Анзурат. – Душанбе, 2004. – 147 с.

252. Сайфутдинов, Р. Г. Использование экстракорпоральной литотрипсии в лечении больных желчекаменной болезнью / Р. Г. Сайфутдинов, Р. Ш. Агзамов, О. В. Рыжкова // Проблемы гастроэнтерологии : тезисы докл. Всерос. науч. конф. – Саратов, 2002. – С. 91–93.

253. Сайфутдинов, Р. Г. Контактный химический литолиз метил-трет-бутиловым эфиром камней желчного пузыря. Собственный опыт / Р. Г. Сайфутдинов, О. В. Рыжкова // Медицина критических состояний. – 2010. – № 3. – С. 3–9.

254. Сайфутдинов, Р. Г. Острая токсичность метил-трет-бутилового эфира / Р. Г. Сайфутдинов, Э. В. Трифонова // Казанский медицинский журнал. – 2010. –

Т. 91, № 3. – С. 361–363.

255. Сайфутдинов, Р. Г. Экстракорпоральная литотрипсия в лечении больных желчекаменной болезнью / Р. Г. Сайфутдинов, Р. Ш. Агзамов, О. В. Рыжкова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – № 5. – С. 109.

256. Сапожников, О. А. Влияние упругих волн в металлическом рефлекторе на динамику кавитационных пузырьков в фокальной области электрогидравлического литотриптера / О. А. Сапожников, В. Крейдер, М. Р. Бэйли // Нелинейный мир. – 2009. – № 7. – С. 575–580.

257. Сарвилина, И. В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии / И. В. Сарвилина // Лечащий врач. – 2015. – № 2. – С. 64–69.

258. Сацукевич, В. Н. Новые возможности в лечении механической желтухи и холедохолитиаза / В. Н. Сацукевич, В. И. Пикуза // Анналы хирургической гепатологии. – 1996. – № 3. – С. 62–63.

259. Сергиенко, В. И. Топографическая анатомия и оперативная хирургия / В. И. Сергиенко, Э. А. Петросян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 648 с.

260. Симонов, В. Я. Эндоскопическая литотрипсия излучением оптического квантового генератора / В. Я. Симонов, Г. И. Баренцев // Урология и нефрология – 1984. – № 1. – С. 15–20.

261. Ситдыкова, М. Э. Дистанционная и эндоскопическая литотрипсия в лечении мочекаменной болезни / М. Э. Ситдыкова, А. Р. Беляев, А. Ю. Зубков // Казанский медицинский журнал. – 1992. – № 1. – С. 16–18.

262. Скворцова, Т. Э. Клинико-патогенетические особенности диагностики и лечения желчнокаменной болезни у больных с нарушениями двигательной функции и микробиоценоза кишечника : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.47 / Скворцова Татьяна Эдуардовна. – СПб., 2007. – 24 с.

263. Славин, Л. Е. Лапароскопическая холецистэктомия / Л. Е. Славин // Практическая медицина. – 2010. – № 2. – С. 30–35.

264. Сложный холедохолитиаз – результат запоздалого хирургического лечения желчнокаменной болезни / С. Г. Шаповальянц [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 4. – С. 15–21.

265. Совершенствование дистанционной ударно-волновой холелитотрипсии в комплексном лечении желчно-каменной болезни / Б. А. Гарилович [и др.] // Клиническая медицина. – 2007. – № 10. – С. 56–59.

266. Совершенствование известных малоинвазивных способов разрешения холедохолитиаза и стеноза БСДК / А. В. Прокофьева [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2013. – № 25. – С. 122–126.

267. Справочник Видаль 2014. Лекарственные препараты в России. Издание двадцатое / Е. Лицарева и соавт. – М. : ЮБМ Медика Рус, 2014. – 1600 с.

268. Сравнительная клиническая эффективность дистанционной и контактной литотрипсии у больных МКБ / П. В. Глыбочко [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – № 2. – С. 36–39.

269. Старков, Ю. Г. Экстракорпоральная билиарная литотрипсия : обзор литературы / Ю. Г. Старков // Хирургия. – 1992. – № 3. – С. 133–140.

270. Столин, А. В. Эволюция техники и показаний к малоинвазивной хирургии холедохолитиаза, осложненного механической желтухой. // Всероссийский съезд по эндоскопической хирургии : тезисы докладов. – М., 2004. – С. 148–149.

271. Струков, А. И. Острый диффузный перитонит / А. И. Струков, В. И. Петров, В. С. Пауков. – М. : Медицина, 1987. – С. 228–263.

272. Стукалов, В. В. Неоперативные методы удаления камней, оставшихся в желчных протоках после холедохотомии / В. В. Стукалов, А. М. Жук // Вестник хирургии. – 1977. – № 6. – С. 147.

273. Султанов, С. А. Модифицированная двухэтапная тактика лечения желчнокаменной болезни, осложненной холедохолитиазом / С. А. Султанов, А. А. Архипов // Эндоскопическая хирургия. – 2004. – № 4. — С. 26–30.

274. Сухарева, Г. В. Факторы риска при желчнокаменной болезни у лиц пожилого и старческого возраста / Г. В. Сухарева, М. Е. Дорофеевков //

Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 8–12.

275. Тактика и хирургическое лечение механической желтухи различной этиологии / В. М. Ратчик [и др.] // Гастроэнтерология. – 2014. – № 4. – С. 81–87.

276. Тактические вопросы лечения больных с резидуальным и рецидивным холедохолитиазом / А. Г. Бебуришвили [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – № 4. – С. 100–104.

277. Тимербулатов, В. М. Перспективы применения радиочастотной хирургии при операциях на большом дуоденальном сосочке / В. М. Тимербулатов, А. Г. Хасанов, М. В. Тимербулатов // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2000. – № 1. – С. 87–91.

278. Трифонова, Э. В. Влияние МТБЭ на гуморальный иммунный ответ мышей / Э. В. Трифонова, Р. Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50. – № 3–1. – С. 127.

279. Трифонова, Э. В. Влияние МТБЭ на клеточный иммунный ответ мышей / Э. В. Трифонова, Р. Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50. – № 3–1. – С. 128–129.

280. Трифонова, Э. В. Изучение эмбриотоксического действия МТБЭ на белых крысах / Э. В. Трифонова, Р. Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50. – № 3–1. – С. 124–125.

281. Трифонова, Э. В. Исследование влияния МТБЭ на репродуктивную функцию белых крыс / Э. В. Трифонова, Р. Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50, № 3–1. – С. 125.

282. Трифонова, Э. В. Исследование на мышцах мутагенного эффекта МТБЭ / Э. В. Трифонова, Р. Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50, № 3–1. – С. 126–127.

283. Трифонова, Э. В. Растворяющая способность некоторых веществ лизировать камни желчного пузыря *in vitro* / Э. В. Трифонова, О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50, № 3–1. – С. 123.

284. Трифонова, Э. В. Собственный опыт контактного растворения камней желчного пузыря у больных с желчнокаменной болезнью / Э. В. Трифонова,

О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2011. – Т. 50. – № 3–1. – С. 14–16.

285. Трифонова, Э. В. Факторы влияющие на сократительную функцию желчного пузыря у больных с желчнокаменной болезнью / Э. В. Трифонова, Р. Г. Сайфутдинов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 4. – С. 16–20.

286. Тухтаева, Н. С. Биохимия билиарного сладжа : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.47 / Тухтаева Низира Сангиновна. – Душанбе, 2006. – 28 с.

287. Тхай, С. В. Альбумин – наиболее востребованный препарат крови в трансфузиологической практике / С. В. Тхай, В. В. Захаров, В. М. Русанов // Вестник службы крови России. – 2012. – № 3. – С. 40–45.

288. Тюрюмин, Я. Л. Закономерности морфофункциональных нарушений в желчном пузыре и печени в патогенезе холестеринового холелитиаза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Тюрюмин Яков Леонидович. – Иркутск, 2000. – 19 с.

289. Усович, А. К. Профилактика легочных осложнений традиционной холецистэктомии у больных старших возрастных групп / А. К. Усович, Волде Тесфайе, М. Г. Сачек // Хирургия. – 2008. – № 1. – С. 25–29.

290. Устинов, Г. Г. Желчнокаменная болезнь. Патогенез, диагностика, лечение / Г. Г. Устинов, Л. Н. Шойхет. – Барнаул, 1997. – 432 с.

291. Федоров, И. В. Клиническая электрохирургия / И. В. Федоров, А. Т. Никитин. – М. : ГЭОТАР, 1997. – 96 с.

292. Федоров, И. В. Эндоскопическая хирургия / И. В. Федоров, Е. И. Сигал, В. В. Одинцов. – М. : Медицина, 1998. – 287 с.

293. Федоткин, И. М. Кавитация, кавитационная техника и технология, их использование в промышленности (теория, расчеты и конструкции кавитационных аппаратов) / И. М. Федоткин, И. С. Гулый. – Киев : Полиграфкнига, 1997. – Ч. 1. – 940 с.

294. Физическая химия. Принципы и применение в биологических науках / И. Тиноко и др. – М. : Техносфера, 2005. – 744 с.

295. Хертек, Ш. Б. Варианты коррекции механической желтухи в условиях ургентной хирургии // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 3. – С. 6–10.
296. Хилл, К. Применение ультразвука в медицине / К. Хилл. – М. : Мир, 1989. – 568 с.
297. Химический состав некоторых патогенных органоминеральных агрегатов в организме человека / О. Л. Пнхур // Семейный врач. – 2007. – № 2. – С. 34–36.
298. Хирургическая коррекция синдрома механической желтухи / Ю. С. Винник [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 116–119.
299. Хирургическая тактика лечения холедохолитиаза / С. В. Мешков [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2002. – № 5. – С. 59–62.
300. Хирургическая тактика при механической желтухе / Р. М. Евтнхов [и др.] // Сб. науч. тр. – Владикавказ, 1999. – С. 49–51.
301. Хирургическое лечение деструктивных форм острого холецистита у больных старше 60 лет / В. А. Бородач [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – № 4. – С. 78–83.
302. Хирургическое лечение неопухолевой механической желтухи / Б. Н. Котив [и др.] // Украинский журнал хирургии. – 2013. – № 3. – С. 50–57.
303. Хирургическое лечение острого холецистита, осложненного механической желтухой / Г. М. Ходжиматов [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2013. – № 4. – 11–13.
304. Хирургия печени и желчных путей / Б. И. Альперович [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2003. – № 1. – С. 20–23.
305. Холестериноз ; под ред. Ю. М. Лопухина, А. И. Арчкова, Ю. А. Владимирова, Э. М. Коган. – М. : Медицина. – 1983. – 352 с.
306. Холов, К. Р. Диагностика и лечение резидуального холедохолитиаза / К. Р. Холов, К. М. Курбонов // Здравоохранение Таджикистана. – 2007. – № 4. – С. 46–48.
307. Хрячков, В. В. Прицельная контактная лазерная литотрипсия – новые

возможности в лечении желчнокаменной болезни / В. В. Хрячков, Н. В. Левченко, В. В. Белоусов // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 152–154.

308. Хрячков, В. В. Прицельная контактная лазерная литотрипсия – новый путь в лечении осложнённых форм жёлчнокаменной болезни / В. В. Хрячков, Н. В. Левченко, В. В. Белоусов // Медицина и фармация ХМАО-Югры. – 2008. – № 2. – С. 15–17.

309. Шелекетина, И. И. Современные представления о генезе и принципах типирования желчных конкрементов // АМН Украины. – 1996. – Т. 2, № 4. – С. 631–643.

310. Шептулин, А. А. Новые возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в гастроэнтерологии / А. А. Шептулин // Клиническая медицина. – 1996. – № 4. – С. 1–3.

311. Шиляев, А. С. Физические основы применения ультразвука в медицине и экологии / А. С. Шиляев, С. П. Кундас, А. С. Стукин. – Беларусь : Международный гос. экологический ун-т им. А. Д. Сахарова, 2009. – 110 с.

312. Шулутко, А. М. Лечение острого калькулезного холецистита у пожилых и старых больных / А. М. Шулутко, В. Г. Агаджанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 165–166.

313. Щербинина, М. Б. Современная тактика ведения пациентов с желчнокаменной болезнью: фокус на возможности консервативной терапии и малоинвазивных методов [Электронный ресурс] / М. Б. Щербинина. – Днепропетровск : ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины, 2014. – Режим доступа: <http://surgeryzone.net/info/informaciya-po-gastroenterologii/sovremennaya-taktika-vedeniya-pacientov-s-zhelchnokamennoj-boleznyu-fokus-na-vozmozhnosti-konservativnoj-terapii-i-maloinvazivnykh-metodov.html> (14.09.2014).

314. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия в лечении холедохолитиаза / А. Д. Быков [и др.] // Бюллетень Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. – 2009. – № 3. – С. 314–315.

315. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия и эндоскопическая папиллосфинктеротомия в комплексном лечении больных пожилого и старческого возраста, страдающих резидуальным холедохолитиазом / А. В. Филин [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 56–56.

316. Экспериментальное исследование эффективности применения лазерного хирургического комплекса «ЛАЗУРИТ» для фрагментации желчных конкрементов / Э. Н. Праздников [и др.] // Хирург. – 2012. – № 5. – С. 13–20.

317. Эльпинер, И. Е. Биофизика ультразвука / И. Е. Эльпинер. – М. : Наука, 1973. – 218 с.

318. Эндоскопическая механическая и дистанционная литотрипсия в лечении крупных камней гепатикохоледоха / Б. К. Гиберт [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 12–13.

319. Эндоскопическая транспапиллярная механическая литотрипсия при холедохолитиазе / Р. С. Дадаев и др. // Эндоскопическая хирургия, 1997. – № 1. – С. 57–58

320. Эндоскопические вмешательства в лечении резидуального и рецидивного холедохолитиаза / Ф. Б. Алиджанов [и др.] // Хирургия. – 2006. – № 12. – С. 27–29.

321. Эндоскопические вмешательства у больных холелитиазом и механической желтухой / А. Н. Аитвиненко [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 1998. – № 1. – С. 34–34.

322. Эндохирургические технологии в лечении холедохолитиаза / М. И. Прудков [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2003. – № 1. – С. 34–40.

323. Эфендиев, В. М. Рентгеновские и эндоскопические вмешательства в диагностике и лечении доброкачественных заболеваний желчных протоков (Обзор литературы) / В. М. Эфендиев, С. А. Алиев // Хирургия. – 1990. – № 4. – С. 145–149.

324. Юргенсон, Г. А. Состав и строение желчных камней человека / Г. А. Юргенсон, Г. А. Мироненко // Клиническая медицина. – 1979. – Т. 57, – № 3.

–С. 73–79.

325. Яльченко, Н. А. Одномоментная санация желчных протоков при холедохолитиазе / Н. А. Яльченко, С. С. Маловик // Современные медицинские технологии. – 2011. – № 3–4. – С. 418–421.

326. Abeysuriya, V. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time / V. Abeysuriya, K. Deen, N. Navarathne // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2010. – Vol. 9(3). –P. 248–253.

327. Acute effects of topical methyl-tret-butyl ether or ethyl propionate on gallbladder histology in animals: a comparison of two solvents for contact dissolution of cholesterol gallstones / O. Esch [et al.] // Hepatology. – 1992. – Vol. 16 (4). – P. 948–991.

328. Aiternating treatment of common bile duct stones with a modified GMOC and bile acid EDTA solution by nasobiliary tube / U. Leuschner [et al.] // Scand. J. Gastroenterology. – 1981. – Vol. 16. – P. 497–503.

329. Allen, M. J. In vitro dissolution of cholesterol gallstones: a study of factors influencing rate and a comparison of solvents / M. J. Allen, Borody, J. L. Thistle // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 89 (5). – P. 1097–1103.

330. Ardengh, J. C. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis / J. C. Ardengh [et al.] // Rev. Assoc. Med. Bras. – 2010 – Vol. 56 (1). – P. 27–31.

331. Ashkar, M. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: a systematic review / M. Ashkar, T. B. Gardner // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2014. – Vol. 60 (4). – P. 227–245.

332. Baiocchi, I. Sodeoxycholic and tauroursodeoxycholic acids decrease proliferative and secretory capacity of cholangiocytes from cholestatic bile duct ligated rats / I. Baiocchi // Gut. – 1999. – Vol. 45 – P. A72.

333. Barish, M. A. MR cholangiopancreatography: techniques and clinical application / M. A. Barish, J. A. Soto // H AJR. – 1997. – Vol. 169. – P. 1295–1303.

334. Best, R. R. Management of remaining common duct stones by various solvents and biliary flush regimen / R. R. Best, J. A. Rasmussen, C. E. Wilson // Arch.

Surg. – 1953. – Vol. 67. – P. 839–853.

335. Borzellino, G. Results of surgical treatment of acute cholecystitis. Prospective study of 280 cases / G. Borzellino, S. Tasselli, G. Zerman // G. Chir. – 2002. – Vol. 23, № 3. – P. 79–84.

336. Bouchier, I. A. The formation of gallstones / I. A. Bouchier // Reio. J. Med. – 1992. – Vol. 41. – P. 1–5.

337. Broekemeier, K. M. Biochemistry / K. M. Broekemeier, D. R. Pfeiffer. – 1995. – Vol. 34. – P. 16440–16449.

338. Burhenne, H. J. Electrohydrolytic fragmentation of retained common duct stones / H. J. Burhenne // Radiology. — 1975. – Vol. 117, № 3. – P. 721—722.

339. Carriho-Ribeiro, L. Cholecystectomy is associated with a higher rate of long-term dyspepsia than successful extracorporeal shock-wave lithotripsy / L. Carriho-Ribeiro, D. Serra, A. Pinto-Correia // Gut. – 2000. – Vol. 47. – P. 22.

340. Carrilho-Ribeiro, L. Long-term gallbladder stone recurrence and risk factors after successful lithotripsy / L. Carrilho-Ribeiro, A. Pinto-Correia, J. Velosa // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – Vol. 12. – P. 209–215.

341. Causes and management of recurrent biliary pain after successful nonoperative gallstone treatment / T. Wehrmann [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92 (1) . – P. 132–138.

342. Chang, W. H. Outcome of simple use of mechanical lithotripsy of difficult common bile duct stones / W. H. Chang, C. H. Chu, T. E. Wang // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, N 4. – P. 593–596.

343. Chemical dissolution of gallstones in Taiwan: an in vitro study / X. Z. Lin [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 1994. – Vol. 9 (2). – P. 143–147.

344. Choledochoscopic electrohydraulic lithotripsy and lithotomy for stones in the common bile duct, intrahepatic ducts, and gallbladder / H. Yoshimoto [et al.] // Ann. Surg. – 1989. – Vol. 210, № 5. – P. 576–582.

345. Cholelitholysis using methyl tertiary butyl ether: preliminary observations / M. J. Allen [et al.] // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 88 (1). – P. 122–125.

346. Chorny, V. V. Endoscopic biliary decompression in patients with obstructive jaundice / V. V. Chorny, I. L. Nastasenko, K. I. Boulanov // Basel. Falk Symposium. – 1999. – Vol. 116. – P. 55.
347. Clark, R. A. Percutaneous catheter biliary decompression / R. A. Clark, S. E. Mitchell, D. R. Colley // AJR. – 1981. – Vol. 137. – P. 503–509.
348. Classen, M. Endoscopische sphinkterotomie der papilla Vateri und steinextraktion aus dem ductus choledochus / M. Classen, L. Demling // Dtsch. Med. Wochenschr. – 1974. – Vol. 99, № 1. – P. 496–497.
349. Clinical experience with monooctanoic acid for dissolution of bile duct stones / A. F. Hofmann [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1981. – Vol. 26, № 10. – P. 954–955.
350. Complications of pneumatic ureterolithotripsy in the early postoperative period / I. A. Aridogan [et al.] // J. Endourol. – 2005. – Vol. 19. – P. 50–53.
351. Common bile duct and intrahepatic stones: results of transhepatic electrohydraulic lithotripsy in 50 patients / D. H. Bonnel [et al.] // Radiology. – 1991. – Vol. 180, № 2. – P. 345–348.
352. Conaway, C. C. Teratology evolution of methyl tertiary butyl ether in rats and mice / C. C. Conaway, R. E. Schroeder, N. K. Snyder // J. Toxicol Environ Health. – 1985. – Vol. 16 (6). – P. 797–809.
353. Contact dissolution of cholesterol gallstones with organic solvents / A. F. Hofmann [et al.] // Gastroenterol. Clin. North. Am. – 1991. – Vol. 20 (1). – P. 183–199.
354. Contact litholysis of common bile duct calculi. Study of 44 patients / T. Takács [et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1997. – Vol. 21 (10). – P. 655–659.
355. Czygan, B. Behandlung der Hepato-Choledocholithiasis mit Chenodesoxycholsäure bei intrahepatischen Gallengangrysten (m. Caroli) / B. Czygan, A. Stiel, B. Kommerell // Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 81. Kongress. – 1975. – S. 1305–1307.
356. Denstedt, J. D. The Swiss Lithoclast: a new device for intracorporeal lithotripsy / J. D. Denstedt, P. M. Eberwein, R. R. Singh // J. Urol. – 1992. – Vol. 148. – P. 1088–1090.

357. Difficult ERCP: a problem with many solutions / S. E. Ben [et al.] // *Gastroentérologie clinique et biologique*. – 2006. – Vol. 30 (8–9). – P. 943–7.
358. Direct contact dissolution of gallbladder stones with methyl tert-butyl ether: experience in 209 patients / U. Leuschner [et al.] // *Z. Gastroenterol. Verh.* – 1991. – Vol. – 26. – P. 199–201.
359. Direct dissolution of gallstones with methyl tert-butyl ether by endoscopic cannulation of the gallbladder / S. A. Edison [et al.] // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1993. – Vol. 88 (8). – P. 1242–1248.
360. Dissolution of calcified cholesterol stones and of brown and black pigment stones of the gallbladder / U. Leuschner [et al.] // *Digestion*. – 1988. – Vol. – 39 (2). – P. 100–110.
361. Dissolution of cholesterol ductal stones in the biliary tree with medium-chain glycerides / M. Uribe [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1981. – Vol. 26, № 7. – P. 636–640.
362. Dissolution of cholesterol gallbladder stones using methyl tert-butyl ether administered by percutaneous transhepatic catheter / J. L. Thistle [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 320 (10). – P. 633–639.
363. Dissolution of gallbladder stones with methyl tert butyl ether and stone recurrence: a European survey / A. Hellstern [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol. 43 (5). – P. 911–920.
364. EDTA solutions for the dissolution of calcium bilirubinate stones / U. Leuschner [et al.] // *Digestion*. – 1986. – Vol. 34, N 1. – P. 36–45.
365. Effective dissolution of biliary duct stones by intraductal infusion of mono-octanoin / I. L. Thistle [et al.] // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol. 74. – P. 1103.
366. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy / R. Dionigi [et al.] // *Hepatogastroenterol.* – 1994. – Vol. 41, № 5. – P. 471–476.
367. Electrohydraulic shock wave lithotripsy fragmentation of retained common duct stones / F. C. Johlin [et al.] // *Surgery*. — 1988. – Vol. 104, № 4. – P. 592—599.
368. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus / P. B. Cotton [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1991 — Vol. 37,

№ 3. – P. 383–393.

369. Endoscopic biliary drainage for severe acute cholangitis / E. C. Lai [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 11. – P. 1582–1586.

370. Endoscopy of the gallbladder as control of gallstone therapy with methyl tert-butyl ether / U. Leuschner [et al.] // Amer. J. Gastroenterol. – 1987. – Vol. 83 (2). – P. 169–172.

371. Ferrucci, J. T. Percutaneous transhepatic biliary drainage. Technique, results and applications / J. T. Ferrucci, P. R. Mueller, W. P. Harbin // radiology. – 1980. – Vol. 135. – P. 1–13.

372. Freeman, M. L. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy: a review / M. L. Freeman // Endoscopy. – 1997. – Vol. 29. – P. 288–297.

373. Freeman, M. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy / M. Freeman, D. Nelson, S. Sherman // N. Eng J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 909–918.

374. Gallstone dissolution with methyl tert butyl ether: How to avoid complications / A. Hellstern [et al.] // Gut. – 1990. – Vol. 31 (8). – P. 922–925.

375. Gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether via percutaneous cholecystostomy: success and caveats / E. Sonnenberg // Amer. J. Radiol. – 1986. – Vol. 146 (4). – P. 865–867.

376. Gallstone dissolution with methyl-tert-butyl ether in 120 patients: efficacy and safety / U. Leuschner [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1991. – Vol. 36 (2). – P. 193–199.

377. Gallstone recurrence after successful dissolution therapy / J. Tudyka [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1996. – Vol. 41 (2). – P. 235–241.

378. Gallstone recurrence after direct contact dissolution with methyl tert-butyl ether / J. Pauletzki [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 1995. – Vol. 40 (8). – P. 1775–1781.

379. Gardner, B. Current status of heparin dissolution of gallstones / B. Gardner, C. R. Dennis, J. Patti // Am. J. Surg. – 1975. – Vol. 130. – P. 293–295.

380. Gardner, B. Studies of the zeta potential of cells and a silica particle in varying concentrations of albumin, calcium, plasma and bile / B. Gardner // J. Labor. Clin. Med. – 1969. – Vol. 73, № 2. – P. 202–209.

381. Geisinger, M. A. Radiologic methods of bile duct stone extraction / M. A. Geisinger, D. B. Owens, T. F. Meaney // *Am. J. Surg.* – 1989. – Vol.158, N 3. – P. 222–227.
382. Goff, J. S. Long-term experience with the transpancreatic sphincter precut approach to biliary sphincterotomy / J. S. Goff // *Gastrointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 50. – № 5. – P. 642–645.
383. Gossot, D. Ultrasonic Dissection for endoscopic surgery / D. Gossot // *Surgical Endoscopy.* – 1999. – № 13. – P. 412–417.
384. Halldestam, I. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample / I. Halldestam, E. Kullman, K. Borch // *British Journal of Surgery.* – 2009. – Vol. 96,1.11. – P. 1315–1322.
385. Hellstern, A. Indications for topical dissolution therapy / ed. H. Fromm, U. Leuschner // *Bile Acids-Cholestasis-Gallstones. Advances in Basic and Clinical Bile Acid Research.* – Dordrecht : Kluwer, 1996. – P. 228–235.
386. Helmstadter, A. Ether and the chemical–contact dissolution of gallstones / A. Helmstadter // *Lancet.* – 1999. – Vol. 16. – P. 1376–1377.
387. Hetzer, F. H. Contact litholysis of gallstones with methyl tert–butyl ether in risk patients—a case report / F. H. Hetzer, M. Baumann, H. P. Simmen // *Swis. Surg.* – 2001. Vol. 7. – P. 39–42.
388. Hill, C. R. Biophysical basis for possible ultrasonic hazards / C. R. Hill // *Br. J. Radiol.* – 1971. – Vol. 44 (523). – P. 563.
389. Histopathology of the common bile duct in choledocholithiasis / I. Cecconello [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* – 1984. – Vol. 20 (4). – P. 137–143.
390. Holub, K. Das Problem der Gallensteinauflösung / K. Holub // *Zbl. Chir.* – 1977. – Bd.102. – P. 833–838.
391. Hopwood, D. The fine structure and histochemistry of human bile duct in obstruction and choledocholithiasis / D. Hopwood, R. Wood, G. Milne // *J. Pathol.* – 1988. – Vol. 155 (1). – P. 49–59.
392. Improvement of extracorporeal shockwave cholelithotripsy in the comprehensive treatment of cholelithiasis / K. G. Bagaudinov [et al.] // *J Gastroenterol.*

– 2007. – Vol. (3). – P. 9–14, 128.

393. In vitro dissolution of gallstones; comparison of monoctanoin, sodium dehydrocholate, heparin and saline / S. K. Teplick [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1982. – Vol. 138, K 2. – P. 271–273.

394. In vitro dissolution of gallstones with MTBE: correlation with characteristics at CT and MR imaging / R. L. Baron // *Radiology.* – 1989. – Vol. 173 (1). – P. 117–121.

395. Il'chenko, A. A Choledocholithiasis: etiology, pathogenesis, diagnosis / A. A. Il'chenko, E. V. Bystrovskaia // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 2. – P. 40–46.

396. Increased blood levels of methyl tert-butyl ether but not of ethyl propionate during instillation with contact gallstone dissolution agents in the pig / O. Esch [et al.] // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 18 (2). – P. 373–379.

397. Intraductal infusion of monoctanoin: experience in 24 patients with retained common-duct stones / L. N. Jarrett [et al.] // *Lancet.* – 1981. – Vol. 10. – P. 68–70.

398. Investigation of the tissue effects of a new device for intracorporeal lithotripsy – the Swiss Lithoclast / J. D. Denstedt [et al.] // *J. Urol.* – 1995. – Vol. 153. – P. 535–537.

399. Jordan, S. W. Biosynthesis of lipoic acid and posttranslational modification with lipoic acid in *Escherichia coli* / S. W. Jordan, J. E. Cronan // *Methods. Enzymol.* – 1997. – Vol. 279. – P. 176–181.

400. Kahaleh, M. Prospective evaluation of pancreatic sphincterotomy as a precut technique for biliary cannulation / M. Kahaleh, J. Tokar, T. Mullick // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2, N 11. – P. 971 – 977.

401. Katsinelos, P. Needle-knife papillotomy: a safe and effective technique in experienced hands / P. Katsinelos, K. Mimidis, G. Paroutoglou // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51, N 56. – P. 349 – 352.

402. Kawai, K. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater / K. Kawai, Y. Akasaka, K. Murakami // *Gastrointest. Endosc.* – 1974. – Vol. 20. – P. 148–151.

403. Kelly, E. A. History of the dissolution of retained choledocholithiasis / E. A. Kelly, J. D. Williams, C. H. Organ // *Am. J. Surg.* – 2000. – Vol. 4. – P. 86–98.
404. Knoch, H. G. Der niederfrequente Ultraschall / H. G. Knoch // *Z. Physiother.* – 1990. – Bd. 42. – Vol. 3. – P. 143–147.
405. Lahana, D. A. Gallstone dissolution in vitro by bile acids, heparin and quaternary amines / D. A. Lahana, G. G. Bonorris, L. J. Schoenfield // *Surg., Gynec., Obstet.* – 1974. – Vol. 138. – P. 683–685.
406. Lansford, C. The treatment of retained stones in the common bile duct with sodium cholate infusion / C. Lansford, S. Mehta, F. Kern // *Gut.* – 1974. – Vol. 15. – P. 48–51.
407. Leese, T. Successes, failures, early complications and their management following endoscopic sphincterotomy: Results in 394 consecutive patients from a single center / T. Leese, J. P. Neoptolemos, D. L. Can-Locke // *Br. J. Surgery.* – 1985. – Vol. 75. – P. 215–219.
408. Leuschner, U. Auflösung von Cholesterin-gallengangsteinen mit einer modifizierten Capmul 8210-emulsion und einer EDTA-gallensaltzlosung / U. Leuschner, H. Baumgartner, D. Wurbs // *Leber Magen Darm.* – 1980. – Bd. 10. – P. 284–287.
409. Leuschner, U. Dissolution of biliary duct stones with mono-octanoic / U. Leuschner, D. Varbs, H. Langraf // *Lancet.* – 1979. – № 1. – P. 103–104.
410. Leuschner, U. Dissolution of gallstones by the established physician / U. Leuschner // *Leber Magen Darm.* – 1989. – Vol. 19, N 5. – P. 228–229.
411. Leuschner, U. Percutaneous transhepatic litholysis with methyl tert-butyl ether. Current status and future perspectives // U. Leuschner, A. Hellstern // *Internist.* – 1988. – Vol. 29 (12). – P. 788–791.
412. Leveillee, R. J. Intracorporeal lithotripsy: which modality is best? / R. J. Leveillee, L. Lobik // *Cur. Opin. Urol.* – 2003. – Vol. 13. – P. 249–253.
413. Local litholytic agents: dissolution of cholesterol biliary tract stones with methyl tert-butyl ether / J. L. Thistle [et al.] // *Gallstone Disease: Pathophysiology and Therapeutic Approaches.* – Berlin : Springer-Verlag, 1990. – P. 205–209.

414. Long-term follow-up of patients after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis, and risk factors for recurrence / G. Costamagna [et al.] // *Endoscopy*. – 2002. – Vol. 34 (4). – P. 273–279.

415. Lu, D. S. Gallstone dissolution in methyl tert-butyl ether after mechanical fragmentation : in vitro study / D. S. Lu, C. S. Ho, L. C. Allen // *Amer. J. Roentgenol.* – 1990. – Vol. 155 (1). – P. 67–72.

416. Macadam, R. C. Long-term symptoms following endoscopic sphincterotomy for common bile duct stones / R. C. Macadam, R. J. Goodall // *Surg. Endosc.* – 2004. – Vol. 18 (3). – P. 363–366.

417. Macintosh, D. G. Endoscopic sphincterotomy by using pure-cut electrosurgical current and the risk of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized trial / D. G. Macintosh, J. Love, N. S. Abraham // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2004. – Vol. 60, N 4. – P. 551–556.

418. Management of retained bile duct stones: a prospective open trial comparing extracorporeal and intracorporeal lithotripsy / H. E. Adamek [et al.] // *Chirurgie*. – 1990. – Vol. 116, № 3. – P. 257–260.

419. Manual and automatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether / U. Leuschner [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1994. – Vol. 39 (6). – P. 1302–1308.

420. May, G. R. Solvent dissolution of gallstones / G. R. May // *Radiology*. – 1988. – Vol. 168, № 2. – P. 331–332.

421. Mazzariello, R. Les manoeuvres externes dans le traitement de la lithiase residuelle et des affections non Lithia-siques des voies biliaires / R. Mazzariello // *Chirurgie (Paris)*. – 1982. – Vol. 108, № 6. – P. 473–478.

422. Mechanical lithotripsy of bile duct stones in 209 patients: effect of technical advances / M. E. Schneider [et al.] // *Endoscopy*. – 1988. – Vol. 20. – P. 248–253.

423. Mechanical lithotripsy of large common bile duct stones using a basket / S. C. Chung [et al.] // *Br. J. Surg.* – 1991. – Vol. 78, № 12. – P. 1448–1450.

424. Medicinal treatments of cholesterol gallstones: old, current and new perspectives / P. Portincasa [et al.] // *Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16 (12). – P. 1531–1542.

425. Medium chain glicerides rapidly dissolve cholesterol gallstones in vitro / I. L. Thistle // *Gastroenterology*. – 1977. – Vol. 72. – P. 1141.
426. Methyl tert-butyl ether dissolution therapy for bile duct stones / G. L. Kaye [et al.] // *J. Hepatol.* – 1990. – Vol. 10 (3). – P. 337–340.
427. Methyl tertiary butyl ether rapidly dissolves gallstones in vitro and in vivo / M. J. Allen [et al.] // *Hepatology*. – 1983. – № 3. – P. 809.
428. Methyl tert-butyl ether for treating bile duct stones: the British experience / J. P. Neoptolemos [et al.] // *Brit. J. Surg.* – 1990. – Vol. 77 (1). – P. 32–35.
429. Methyl tert-butyl ether in the endoscopic treatment of common bile duct radiolucent stones in elderly patients with nasobiliary tube / D. Diaz [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – Vol. 37 (1). – P. 97–100.
430. Monoctanoin dissolution agent for retained cholesterol bile duct stones: physical properties and clinical application / J. L. Thistle [et al.] // *Gastroenterology*. – 1980. – Vol. 78. – P. 1016–1022.
431. Monoctanoin perfusion treatment of intrahepatic calculi / R. J. Butch [et al.] // *Radiology*. – 1984. – Vol. 153. – P. 375–377.
432. Molorhia, A. Dissolution of model gallstones in vitro: implications for T-tubeinfusion treatment of retained common duct stones / A. Molorhia, K. Feld, M. Tochinda // *Gastroenterology*. – 1975. – Vol. 69. – P. 849.
433. Nelson, P. E. Dissolution of calcium bilirubinate and calcium carbonate debris remaining after methyl tert-butyl ether dissolution of cholesterol gallstones / P. E. Nelson, T. P. Moyer, J. L. Thistle // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 98 (5). – P. 1345–1350.
434. Nelson, P. E. Gallstone dissolution in vitro with methyl tert-butyl ether: radiologic selection criteria / P. E. Nelson, T. Moyer, J. L. Thistle // *Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 98 (5). – P. 1280–1283.
435. Ochi, Y. Comparing the treatment outcomes of endoscopic papillary dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones / Y. Ochi, K. Mukawa, K. Kiyosawa // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – № 14. – P. 90–96.
436. Palmer, K. R. Intraductal mono-octanoin for the direct dissolution of bile

duct stones- experience in 343 patients / K. R. Palmer, A. F Hoffman // *Cut.* – 1986. – Vol. 27. – P. 196–202.

437. Pancreaticobiliary and duodenal perforations after periampullary endoscopic procedures: Diagnosis and Management / J. Fatima [et al.] // *Arch. Surg.* – 2007. – Vol. 142. – P. 448–455.

438. Pancreatitis from endoscopic sphincterotomy (ES): a prospective multi-centre, 30-day study abstract / M. L. Freeman [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 1994. – Vol. 40. – P. 108.

439. Petroni, M. L. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial / M. L. Petroni, R. P. Jazrav, P. Pazzi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 123–128.

440. Percutaneous post-operative choledochofiberscopic lithotripsy for residual biliary stones / C.G. Ker [et al.] // *Surg. Endoscop.* – 1990. – Vol. 4, № 4. – P. 191–194.

441. Percutaneous transhepatic gallstone dissolution with methyl tert-butyl ether in complicated stone diagnosis and gallbladder anomalies / A. Hellstern [et al.] // *Endoscopy.* – 1990. – Vol. 22(6). – P. 254–258.

442. Percutaneous transhepatic lysis of gallstones using methyl tert-butyl ether. Report on 15 patients / A. Hellstern [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 1988. – Bd. 113 (13). – S. 506–510.

443. Picus, D. Role of percutaneous intracorporeal electrohydraulic lithotripsy in the treatment biliary tract calculi / D. Picus, Ph. J. Wayman, M. V. Marx // *Radiology.* – 1989. – Vol. 170, № 3. – P. 989–993.

444. Pitt, H. A. Intrahepatic stones. The transhepatic team approach / H. A. Pitt, A. C. Venbrux, J. Coleman // *Ann. Surg.* – 1994. – Vol. 219. – P. 527–537.

445. Ponchon, T. Place de la lithotritie dans le traitement de la lithiase de la voie biliaire principale / T. Ponchon // *Chirurgie.* – 1990. – Vol. 116, № 3. – P. 257–260.

446. Ponchon, T. Renal failure during dissolution of gallstones by methylbutyl ether / T. Ponchon // *Lancet.* – 1988. – Vol. 11, K. 8605. – P. 276.

447. Pribram, B. The method for dissolution of common duct stones remaining after operation / B. Pribram // *Surgery.* – 1947. – Vol. 22. – P. 806–818.

448. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program / M. L. Shiffman [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – P. 899–905.
449. Rabenstein, T. Patient-related risk factors for complications of endoscopic so-hincterotomy: a prospective study / T. Rabenstein, B. Framke, P. Martus // *Gas-tointest. Endosc.* – 1999. – Vol. 49, № 4. – P. 73–74.
450. Rapid dissolution of gallstones by methyl tert-butyl ether. Preliminary observations / M. J. Allen [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1985. – Vol. 312 (4). – P. 217–221.
451. Retained biliary calculi: removal by a simple non-operative technique / P. B. Catt [et al.] // *Ann. Surg.* – 1974. – Vol. 180. – №2. – P. 247–251.
452. Retained biliary tract stones / E. A. Mack [et al.] // *Arch. Surg.* – 1981. – Vol. 116. – P. 341–344.
453. Robinson, C. Solution of residual duct stones / C. Robinson // *Canad. Med. Ass. J.* – 1966. – Vol. 95. – P. 1205–1207.
454. Sackier, G. Laparoscopic transcystic choledolithotomy as an adjunct to cholecystectomy / G. Sackier, G. Berci, M. Paz-Partlow // *Am. J. Surg.* – 1991 – Vol. 57, N 5. – P. 323–326.
455. Salameh, J. R. Acute cholecystitis and severe ischemic cardiac disease: is laparoscopy indicated? / J. R. Salameh, Jr. M. E. Franklin // *JSLS.* – 2004. –Vol. 8, № 1. – P. 61–64.
456. Saifoutdinov, R. Follow-ups contact chemical litholysis of gallstones with methyl-tert-butyl ether / R. Saifoutdinov, O. Ryzhkova // *Canadien Journal of Gastronterology.* – 2005. – Vol. 19. – P. 855.
457. Savolainen, H. Renal failure during dissolution of gallstones by methylbutyl ether / H. Savolainen // *Lancet.* – 1988. – Vol. 27, № 2. – P. 515.
458. Schwartz, D. A. The role of endoscopic ultrasound in hepatobiliary disease / D. A. Schwartz, M. J. Wierscma // *Current Gastroenterology Reports.* – 2002. – Vol. 4. – P. 72–78.

459. Shortsleeve, M. J. Monoctanoin dissolution of gallstones via acholecystostomy tube / M. J. Shortsleeve, S. G. Schatzki, D. L. Lee // Radiology. – 1984. – Vol. 153, № 2. – P. 547.
460. Simopoulos, A. P. The Healing Diet: How to Reduce your Risks and Live a Longer / A. P. Simopoulos, A. P. Herbert, V. B. Jacobson // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 70 (suppl.). – P. 560S–569S.
461. Systemic and local toxicity in rat and methyl tert-butyl ether: A gallstone dissolution agent / R. Akimoto [et al.] // J. Surg. Res. – 1992. – Vol. 53(6). – P. 527–537.
462. Swobodnik, W. Dissolution of calcified gallbladder stones by treatment with methyl-hexyl ether and urea EDTA / W. Swobodnik // Lancet. – 1988. – Vol. 25, № 2 (8604). – P. 216.
463. Targets for current pharmacologic therapy in cholesterol gallstone disease / A. Di [et al.] // Gastroenterol. – 2010. – Vol. 39 (2). – P. 245–264.
464. The dissolution of GBD cholesterol and pigment stones with methyl tertiary-butyl ether (MTBE) in vitro and in vivo / U. Leuschner [et al.] // Gastroenterology. – 1985. – Vol. 88. – P. 1674.
465. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be / P. Portincasa [et al.] // Gastrointest Pharmacol. – 2012. – Vol. 3 (2). – P. 7–20.
466. Therapy of retained common duct stones by oral chenodeoxycholic acid / J. Knipp [et al.] // Gastroenterology. – 1976. – Vol. 70. – № 5. – P. 129, 987.
467. Thistle, J. L. Direct contact dissolution therapy / J. L. Thistle // Baillieres Clin Gastroenterol. – 1992. – Vol. 6 (4). – P. 715–725.
468. Thistle, J. L. Dissolution of cholesterol gallbladder stone (CGS) using methyl tert-butyl ether (MTBE) / J. L. Thistle, P. E. Nelson, G. R. May // Gastroenterology. – 1987. – Vol. 90. – P. 1775–1778.
469. Thistle, J. L. Postdissolution gallstone recurrence. A clinical perspective / J. L. Thistle // Dig. Dis. Sci. – 1989. – Vol. 34 (12). – P. 44–48.
470. Thistle, J. L. Topical dissolution treatment of cholesterol gallstones with methyl tert-butyl ether / J. L. Thistle // Seminars in liver dis. – 1990. – Vol. 10, N 3. – P. 187–190.

471. Thornton, D. J. A. Laparoscopic cholecystectomy without routine operative cholangiography does not result in significant problems related to retained stones / D. J. A. Thornton, A. Robertson, D. J. Alexander // Surg. Endosc. – 2002. – № 16. – P. 592–595.

472. Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis / T. Takada [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2007. – Vol. 14 (1). – P. 1–10.

473. Toouli, J. Dissolution of human gallstones / J. Toouli, P. Jablonski, J. M. Watts // J. Surg. Res. – 1975. – Vol. 19. – P. 47–53.

474. Toouli, J. Dissolution of stones in the common bile duct with bile-salt solutions / J. Toouli, P. Jablonski, J. M. Watts // Aust. NZ J. Surg. – 1974. – Vol. 44. – P. 336–340

475. Tritapepe, R. A. Problematic bile duct stones: polyvalent treatment / R. A. Tritapepe // Panminerva Med. – 1998. – №3. – P. 214–218.

476. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed / M. P. Guarino [et al.] // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (31). – P. 5029–34.

477. Vogelbach, P. Biliary tract injury in the area of laparoscopic surgery mechanisms, treatment and prevention / P. Vogelbach // European Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Hamburg, 8–12 June, 1997. – P. 197.

478. Vons, J. La Fabrique de Vesale et autres textes / J. Vons, S. Velut. – Paris: Biusante, 2014. – 23 p.

479. Wada, H. Why do mitochondria synthesize fatty acids? Evidence for involvement in lipoic production / H. Wada, D. Shintani, J. Ohlrogge // PNAS. – 1997. – Vol. 94. – P. 1591–1597

480. Waseem, S. Gastroparesis: current diagnostic challenges and management considerations / S. Waseem, B. Moshiree, P. V. Draganov // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (1). – P. 25–37.

481. Wosiewicz, U. Chemolysis of gallbladder debris left over after contact litholysis with methyl tert-butyl ether? / U. Wosiewicz, F. Sabinski, U. Leuschner // Dig. Dis. Sci. – 1997. – Vol. 42 (1). – P. 146–153.

482. Zharov, V. P. Design and application of low-frequency ultrasound and its combination with laser radiation in surgery and therapy / V. P. Zharov, Y. A. Menyaev, R. K. Kabisov // Crit. Rev. Biomed. Eng. – 2001. – Vol. 29. – P. 502–519.

483. Zucker, K. Surgical laparoscopy / K. Zucker, R. W. Bailey, E. J. Reddick. – QMP, St. Louis, Missouri, 1991. – 359 p.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – I этап исследования – по контактному литолизу желчных камней.....	С. 52
2	Рисунок 2 – II этап исследования – по контактной УЗ литотрипсии желчных камней.....	С. 53
3	Рисунок 3 – Минилапаротомия в проекции дна желчного пузыря.....	С. 60
4	Рисунок 4 – Фиксировано дно желчного пузыря.....	С. 60
5	Рисунок 5 – Наложение кисетного шва на дно желчного пузыря.....	С. 61
6	Рисунок 6 – Подсадка конкремента в желчный пузырь.....	С. 61
7	Рисунок 7 – Установка холецистостомического дренажа.....	С. 61
8	Рисунок 8 – Затягивание кисетного шва.....	С. 62
9	Рисунок 9 – Ушивание лапаротомной раны.....	С. 62
10	Рисунок 10 – Туннелизация канала под кожей для дренажа.....	С. 62
11	Рисунок 11 – Проведение дренажа под кожей.....	С. 63
12	Рисунок 12 – Ушитая лапаротомная рана.....	С. 63
13	Рисунок 13 – Законченный вид, дренаж выведен в затылочной области.....	С. 63
14	Рисунок 14 – Аппарат УЗТ-1.01Ф.....	С. 67
15	Рисунок 15 – Выполнение литотрипсии в просвете желчного пузыря кролика.....	С. 70
16	Рисунок 16 – Озвучивание стенки тонкой кишки.....	С. 70
17	Рисунок 17 – Содержание основных элементов желчных камней в зависимости от степени их минерализации.....	С. 82
18	Рисунок 18 – Сравнительная характеристика литолитической активности реагентов в зависимости от степени минерализации камней.....	С. 88
19	Рисунок 19 – Желчный пузырь. ШИК-реакция, $\times 200$. 3-и сутки эксперимента. Слизистая с несколько уплощенным эпителием, уменьшенным количеством слизи продуцирующих клеток	

- (бокаловидных экзокриноцитов), отеком подлежащей стромы со скудной лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией..... С. 99
- 20 Рисунок 20 – Желчный пузырь. Окраска гематоксилин-эозином; × 200. 5-е сутки эксперимента. Слизистая с несколько уплощенным эпителием, отеком подлежащей стромы, единичными клетками воспалительного ряда в слизистой и подслизистой зоне..... С. 99
- 21 Рисунок 21 – Стенка желчного пузыря (область тела). Группа контроля № 1. Окраска гематоксилин-эозином; × 100. Десквамированная слизистая, зона некроза с воспалительной инфильтрацией и циркуляторными нарушениями..... С. 100
- 22 Рисунок 22 – Стенка желчного пузыря (область шейки). Группа контроля № 2. Окраска альциановым синим (рН 2,5) с постановкой ШИК-реакции; × 200. Сохранившаяся слизистая и единичные бокаловидные клетки со сниженной секреторной способностью..... С. 100
- 23 Рисунок 23 – Паренхима печени. ШИК-реакция, × 400, 3-и сутки эксперимента. Гепатоциты с признаками обеднения гликогеном, в состоянии белковой дистрофии; мононуклеарная инфильтрация в перипортальной зоне. Крупный внутрипеченочный проток с интактной эпителиальной выстилкой..... С. 105
- 24 Рисунок 24 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином; × 400, 5-е сутки эксперимента. Гепатоциты с признаками обеднения гликогеном, в состоянии белковой дистрофии; мононуклеарная инфильтрация в перипортальной зоне..... С. 105
- 25 Рисунок 25 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином; × 200, 3-и сутки эксперимента. Слизистая тощей кишки нормальной высоты и сохранным микрорельефом..... С. 107
- 26 Рисунок 26 – Апикальные отделы ворсинок тощей кишки. ШИК-реакция, × 200, 5-е сутки эксперимента. Удовлетворительное число и активность слизи продуцирующих элементов..... С. 107
- 27 Рисунок 27 – Почка, корковый слой. Окраска гематоксилин-

- эозином; × 400, 3-и сутки эксперимента. Явления белковой дистрофии эпителия проксимальных отделов канальцев нефрона, со слабой зернистостью, разрушением единичных клеток..... С. 111
- 28 Рисунок 28 – Почка, мозговой слой. Окраска гематоксилин-эозином; × 400, 3-и сутки эксперимента. Эпитеолициты тонкой трубочки и дистальных канальцев уплощены, их просвет зияет..... С. 112
- 29 Рисунок 29 – Желчный пузырь. ШИК-реакция, × 400; 7-е сутки эксперимента. Слизистая типичного гистологического строения, с удовлетворительными показателями числа секреторно активных слизьпродуцирующих клеток..... С. 114
- 30 Рисунок 30 – Желчный пузырь. Окраска гематоксилин-эозином; × 400, 7-е сутки эксперимента. Слизистая типового гистологического строения..... С. 114
- 31 Рисунок 31 – Желчный пузырь. ШИК-реакция, × 400, 14-е сутки эксперимента. Слизистая типичного гистологического строения, с удовлетворительными показателями числа секреторно активных слизьпродуцирующих клеток..... С. 115
- 32 Рисунок 32 – Желчный пузырь. Окраска гематоксилин-эозином; × 400, 14-е сутки эксперимента. Слизистая с несколько уплощенным эпителием, но удовлетворительной гистоархитектоникой стенки пузыря..... С. 115
- 33 Рисунок 33 – Печень. Окраска гематоксилин-эозином; × 400, 7-е сутки эксперимента. Паренхима с типовой гистоархитектоникой; единичные гепатоциты с признаками белковой дистрофии..... С. 117
- 34 Рисунок 34 – Почка, корковый слой. Окраска гематоксилин-эозином; × 400, 14-е сутки эксперимента. Паренхима с типовой гистоархитектоникой; единичные эпителиоциты канальцев с умеренными дистрофическими изменениями..... С. 119
- 35 Рисунок 35 – Стенка желчного пузыря (область тела). Окраска гематоксилин-эозином; × 100. Слизистая с признаками умеренного

	отека, с диффузной неравномерной лимфоцитарно-нейтрофильной инфильтрацией.....	С. 126
36	Рисунок 36 – Стенка желчного пузыря (область шейки). Окраска альциановым синим (рН 2,5) с постановкой ШИК-реакции; × 100. Множественные бокаловидные клетки и шейечные железы, интенсивно продуцирующие ШИК-положительные продукты.....	С. 127
37	Рисунок 37 – Волновод для контактной литотрипсии оригинальной конструкции.....	С. 133
38	Рисунок 38 – Ультразвуковой генератор (пояснения в тексте).....	С. 135
39	Рисунок 39 – Задняя сторона ультразвукового генератора (пояснения в тексте).....	С. 135
40	Рисунок 40 – Ультразвуковой преобразователь магнитострикционного типа (пояснения в тексте).....	С. 136
41	Рисунок 41 – Ультразвуковой волновод (пояснения в тексте).....	С. 136
42	Рисунок 42 – Волновод в сборе с ультразвуковым преобразователем.	С. 137
43	Рисунок 43 – Паренхима печени кролика облученной через слой жидкости 0,5 см; Окраска гематоксилин-эозином; × 200, 3-и сутки эксперимента. Фиброзная капсула печени в зоне озвучивания нормальной толщины, без патологических наложений.....	С. 149
44	Рисунок 44 – Стенка проксимального отдела тонкого отдела кишечника кролика Окраска гематоксилин-эозином; × 200, 3 сутки эксперимента. На серозной оболочке кишечной трубки отмечено наложение небольшого числа нежных нитей фибрина и единичных нейтрофильных лейкоцитов.....	С. 149
45	Рисунок 45 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином; × 200. Сформированная «некротическая линза» в зоне озвучивания на 3-и сутки эксперимента.....	С. 151
46	Рисунок 46 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином, × 200. Сформированная «некротическая	

	линза» в зоне озвучивания на 3-и сутки эксперимента.....	C. 151
47	Рисунок 47 – Стенка желчного пузыря со стороны слизистой; Окраска гематоксилин-эозином; × 200 Место стояния конкремента подвергнутого дроблению УЗ-воздействием, на 3-и сутки эксперимента.....	C. 152
48	Рисунок 48 – Стенка желчного пузыря. Окраска гематоксилин-эозином; × 200. Слизистая с яркими регенераторными изменениями в зоне озвучивания на 7-е сутки эксперимента.....	C. 153
49	Рисунок 49 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином, × 200. Субтотально резорбированные некротические массы в зоне озвучивания на 7-е сутки эксперимента.....	C. 153
50	Рисунок 50 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином; × 200. Зона озвучивания на 7-е сутки эксперимента.....	C. 154
51	Рисунок 51 – Стенка желчного пузыря. Окраска гематоксилин-эозином, × 200. Зона обработки ультразвуком на 14-е сутки эксперимента.....	C. 154
52	Рисунок 52 – Паренхима печени. Окраска гематоксилин-эозином; × 200. Зона озвучивания на 14-е сутки эксперимента.....	C. 155
53	Рисунок 53 – Стенка тонкого отдела кишечника. Окраска гематоксилин-эозином, × 200. Зона озвучивания на 14-е сутки эксперимента.....	C. 155
54	Рисунок 54 – Надсечение клипированного пузырного протока.....	C. 169
55	Рисунок 55 – Баллонная дилатация пузырного протока катетером Фогарти.....	C. 169
56	Рисунок 56 – Интраоперационная холедохоскопия.....	C. 170
57	Рисунок 57 – Заведение волновода в брюшную полость через отдельный прокол.....	C. 171
58	Рисунок 58 – Волновод заведен через культю пузырного протока в ductus choledohus.....	C. 172

59	Рисунок 59 – Контрольная холедохоскопия.....	С. 173
60	Рисунок 60 – Дренирование общего желчного протока по Холстеду-Пиковскому через культю пузырного протока.....	С. 174
61	Рисунок 61 – Схема лечения холедохолитиаза при лапароскопических операциях.....	С. 197
62	Таблица 1 – Структура сопутствующей патологии больных с холедохолитиазом.....	С. 72
63	Таблица 2 – Элементный состав желчных камней Me (27-й; 75-й).....	С. 77
64	Таблица 3 – Зольность конкрементов в зависимости от содержания кальция Me (27-й; 75-й).....	С. 78
65	Таблица 4 – Элементный состав желчных конкрементов в % от массы зола в зависимости от содержания кальция Me (27-й; 75-й)....	С. 78
66	Таблица 5 – Расположение элементов в желчных камнях в порядке убывания по группам минерализации.....	С. 84
67	Таблица 6 – Литолитическая активность реагентов в отношении желчных камней ($M \pm SD$).....	С. 86
68	Таблица 7 – Литолитическая активность реагентов в зависимости от степени минерализации конкрементов ($M \pm SD$).....	С. 87
69	Таблица 8 – Корреляционные взаимоотношения между элементным составом конкрементов и временем растворения камней различными реагентами (указаны только достоверные значения, $p < 0,05$).....	С. 89
70	Таблица 9 – Время растворения конкрементов в зависимости от доли глицерина в составе литолитической смеси ($M \pm SD$).....	С. 92
71	Таблица 10 – Литолитическая активность смеси «октановая кислота : глицерин» в соотношении 1 : 1 в зависимости от степени минерализации конкрементов ($M \pm SD$).....	С. 93
72	Таблица 11 – Литолитическая активность растворителей в сравнении с камнерастворяющей смесью «октановая кислота : глицерин» ($M \pm SD$).....	С. 94

73	Таблица 12 – Эффективность контактной литолитической терапии в зависимости от количества дней введения раствора и степени минерализации конкрементов.....	С. 96
74	Таблица 13 – Биохимические показатели у экспериментальных животных с использованием и без использования литолитической смеси Ме (25-й; 75-й).....	С. 98
75	Таблица 14 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальном литолизе.....	С. 103
76	Таблица 15 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальном литолизе.....	С. 106
77	Таблица 16 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальном литолизе.....	С. 109
78	Таблица 17 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в паренхиме почки при экспериментальном литолизе.....	С. 113
79	Таблица 18 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальном литолизе.....	С. 116
80	Таблица 19 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальном литолизе.....	С. 117
81	Таблица 20 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальном литолизе.....	С. 118
82	Таблица 21 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в паренхиме почки при экспериментальном литолизе.....	С. 119

83	Таблица 22 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси).....	С. 120
84	Таблица 23 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси).....	С. 121
85	Таблица 24 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси).....	С. 122
86	Таблица 25 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в паренхиме почки при экспериментальном холецистолитиазе группа контроля № 1 (без введения литолитической смеси).....	С. 122
87	Таблица 26 – Растворимость желчных конкрементов (К) при сочетании воздействия октановой кислоты и ультразвука 0,88 мГц Me (25-й; 75-й).....	С. 139
88	Таблица 27 – Время литотрипсии (К) в зависимости от частоты ультразвука Me (25-й; 75-й).....	С. 140
89	Таблица 28 – Время литотрипсии (К) в зависимости от выходной мощности генератора при фиксированной частоте 26 500–26 700 Гц Me (25-й; 75-й).....	С. 141
90	Таблица 29 – Время литотрипсии (К) в зависимости от степени минерализации камня в пересчете на 1 мг Me (25-й; 75-й).....	С. 143
91	Таблица 30 – Время литотрипсии в зависимости от массы конкремента пересчете на 1 мг (К) Me (25-й; 75-й).....	С. 143
92	Таблица 31 – Время литотрипсии в зависимости от степени минерализации камня в пересчете на 1 мг (К) в группе крупных	

	конкрементов Me (25-й; 75-й).....	C. 144
93	Таблица 32 – Время литотрипсии (К) при воздействии УЗ частотой 26 500–26 700 Гц мощностью 35 % в среде литолитических препаратов Me (25-й; 75-й).....	C. 145
94	Таблица 33 – Разрушение желчных конкрементов (К) при воздействии УЗ 26 500–26 700 Гц в среде литолитических препаратов в зависимости от степени минерализации камней Me (25-й; 75-й).....	C. 146
95	Таблица 34 – Динамика репаративных процессов по срокам после УЗ контактного озвучивания ($M \pm SD$).....	C. 150
96	Таблица 35 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальной литотрипсии.....	C. 156
97	Таблица 36 – Частоты встречаемости морфологических маркеров альтерации в стенке тонкого кишечника и паренхимы печени при контактном УЗ воздействии.....	C. 158
99	Таблица 37 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке желчного пузыря при экспериментальной литотрипсии.....	C. 160
100	Таблица 38 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений паренхимы печени при экспериментальной литотрипсии.....	C. 160
101	Таблица 39 – Выраженность морфологических маркеров альтерации и воспалительных изменений в стенке тонкого кишечника при экспериментальной литотрипсии.....	C. 161
102	Таблица 40 – Результаты апробации возможности контактной ультразвуковой литотрипсии в просвете общего желчного протока...	C. 196