

АХМЕТОВ

Данияр Сарсенбаевич

**ПРОФИЛАКТИКА ИНКРУСТАЦИИ ДРЕНАЖЕЙ
ВЕРХНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
ПОСРЕДСТВОМ АКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
НИЗКОЧАСТОТНЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ СИГНАЛОМ
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

3.1.13. – Урология и андрология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Цуканов Антон Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Саенко Владимир Степанович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Институт урологии и репродуктивного здоровья человека, профессор (г. Москва)

Гаджиев Нариман Казиханович – доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, заместитель директора по медицинской части (урология) (г. Санкт-Петербург)

Ведущая организация: Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России (г. Москва)

Защита диссертации состоится «__» _____ 2022 года в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.001.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на интернет-сайте www.asmu.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Использование катетеров для обеспечения малоинвазивного дренажа полых органов давно завоевало широкое применение в самых разнообразных отраслях медицины, в том числе в урологии (Feneley R.C.L. et al., 2015).

Основной целью их использования в урологической практике является поддержание адекватного пассажа мочи по мочевыводящим путям (МВП) (Аляев Ю.Г., 2004; Мартов А.Г. и соавт., 2016; Шкодкин С.В. и соавт., 2018; Gómez-Blanco J.C. et al., 2016). Самыми распространёнными типами дренажей в урологии являются: катетер Фолея, мочеточниковый стент и нефростома (Joshi H.V. et al., 2001; Veiko D.T. et al., 2004; Mosayyebi A. et al., 2018).

Пятьдесят процентов пациентов с длительно установленными постоянными мочевыми дренажами страдают от регулярной инкрустации и закупорки просвета катетера (Kohler-Ockmore J. et al., 1996). Инфекция МВП и инкрустация катетера являются двумя главными осложнениями длительного дренирования.

Риск развития катетер-ассоциированной инфекции увеличивается с продолжительностью дренирования. Связь между инфекцией МВП и процессами литогенеза была впервые доказаны Хортоном Смитом в 1897 году и Брауном в 1901 году.

Катетер-ассоциированные инфекции МВП являются составной частью широкого спектра внутрибольничных инфекций. Данной патологии принадлежит одно из ведущих мест в структуре стационарной летальности, она определяет значительное увеличение длительности пребывания пациента в лечебном учреждении (Касьянова И.А., 2018; Darouiche R.O. et al., 1998; Darouiche R.O., 2004; Bryers J.D., 2008; Van Epps J.S. et al., 2016; Sohns J.M. et al., 2017).

Свыше 65% инфекций бактериального происхождения, которые послужили причиной удлинения срока госпитализации пациента, вызваны биоплёнками, сформированными на поверхностях медицинских инструментов, имплантов, катетеров, дренажных трубок (Романова Ю.М. и соавт., 2011). Биоплёнки могут образовываться на большинстве медицинских устройств, включая мочевые дренажи, центральные венозные катетеры, катетеры для перитонеального диализа, внутриматочные средства, эндотрахеальные трубки, протезы суставов, механические клапаны сердца и кардиостимуляторы (Braxton E.E. et al., 2005; Mack D. et al., 2006; Lleo M. et al., 2007; Francolini I. et al., 2010).

Инфекция МВП удлиняет средние сроки лечения больного в лечебном учреждении, способствует увеличению числа повторных госпитализаций, а также количества затрачиваемых антибактериальных лекарственных препаратов, что несомненно накладывает отпечаток на количестве потребляемых медицинских средств (Dror N. et al., 2009; Sali G.M. et al., 2020).

Помимо нативной поверхности мочевого катетера, седиментация кристаллов солей также происходит в формирующейся биоплёнке. Микроорганизмы встраиваются в структуру из кристаллических элементов мочи и метаболитов, тем самым образуя кристаллическую бактериальную биоплёнку (Tenke P. et al., 2006).

Инкрустация катетера может развиваться как в присутствии инфекционного фактора, так и без него, но общепризнано, что повышенный рН мочи высоко ассоциирован с наличием инфекции МВП и образованием солевых отложений (Саенко В.С. и соавт., 2018).

Все доступные типы катетеров уязвимы для этой проблемы, и в настоящее время нет эффективных методов для ее предотвращения или контроля.

Степень разработанности темы исследования

Установка катетера в просвет мочевыводящих путей может привести к инкрустации и образованию биоплёнки на его поверхности. Эти проблемы напрямую влияют на результаты лечения, качество жизни пациента, а также могут привести к значительным экономическим потерям.

Несмотря на значительный прогресс в понимании механизмов развития осложнений, ассоциированных с использованием мочевого катетера, проблема инкрустации и формирования биоплёнок на их поверхности остается актуальной на сегодняшний день.

Создание большого количества материалов для изготовления мочевого дренажа, использование специальных покрытий и антибактериальных препаратов не приблизило медицинское сообщество к окончательному решению данной проблемы. Инкрустация представляет собой отложение минеральных кристаллов на поверхности и в просвете мочевого катетера. Факторы риска включают продолжительность дренирования, а также бактериальную колонизацию. Остаётся не до конца изученным вопрос, отражающий связь состояния поверхности мочевого дренажа с процессом инкрустации.

Малоосвещённым остаётся вопрос использования физической энергии с целью воздействия на мочевой дренаж для профилактики его инкрустации. Лимитирующим фактором предложенных вариантов применения физической энергии является необходимость непосредственного контакта с мочевым дренажем. Использование экстракорпорального акустического воздействия на внутренний мочевой дренаж представляется перспективным и требует дальнейшего изучения. Эти предпосылки обосновывают цель и задачи диссертационного исследования.

Цель исследования

Оценка эффективности и безопасности применения акустического воздействия низкочастотным ультразвуковым сигналом для профилактики инкрустации мочевого дренажа, используемых при дренировании верхних мочевыводящих путей.

Задачи исследования

1. Изучить влияние внутренней поверхности полиуретановых мочевых дренажей на процессы инкрустации и формирования биоплёнок.
2. Разработать оригинальный способ акустического воздействия низкочастотным ультразвуковым сигналом на мочевые дренажи, используемые при дренировании верхних мочевыводящих путей.
3. Изучить эффективность и безопасность разработанного способа акустического воздействия низкочастотным ультразвуковым сигналом на мочевые дренажи, используемые при дренировании верхних мочевыводящих путей, в эксперименте.

Научная новизна исследования

Продемонстрирована взаимосвязь процессов инкрустации и формирования биоплёнок на полиуретановых мочевых дренажах с характером их поверхности. Методами растровой электронной микроскопии (РЭМ) и сканирующей зондовой микроскопии (СЗМ) установлено, что в результате процесса изготовления мочевого дренажа его внутренняя поверхность приобретает технологическую неровность. В одном случае выявленные неровности внутренней поверхности имели форму пирамид, высота которых достигала $M=0,15$, $sd=0,02$, $Me=0,145$, межквартильный размах= $0,028$ ($0,137-0,165$) мкм, формируя упорядоченные ряды с плотностью расположения $2,67/10$ мкм². В другом случае – высотой $M=0,39$, $sd=0,03$, $Me=0,377$, межквартильный размах= $0,075$ ($0,348-0,423$) мкм без закономерности повторения в виде сетчатой структуры с плотностью расположения $3,31/10$ мкм². Обнаруженные технологические неровности в процессе использования мочевого дренажа являются самостоятельным фактором, способствующим инкрустации его внутренней поверхности и формированию биопленок. Установлена зависимость массивности инкрустации от характера технологического рельефа внутренней поверхности мочевых дренажей. После использования в первом случае пирамиды увеличились в размерах в два раза, подсчёту поддавались. Во втором – полигональные конгломераты солей в несколько раз превышали размеры первичных элементов.

Впервые разработано оригинальное устройство для акустического воздействия низкочастотным УЗ сигналом на мочевые дренажи, используемые при дренировании верхних МВП, с целью профилактики их инкрустации.

Установлено, что с целью повышения эффективности процесса и уменьшения травматичности частота УЗ воздействия (f) выбирается в нижней части УЗ диапазона – 20 кГц, амплитуда (A_m) – 10 мкм, мощность (P) – 30 Вт.

При экстракорпоральном воздействии на мочеточниковый стент для питания УЗ излучателя используется амплитудно-модулированный сигнал, приближенный к импульсному режиму работы с частотой модуляции, кратной частоте сетевого питающего напряжения в 50 Гц. Снижение теплового эффекта так же достигается за счёт увеличения рабочего торца инструмента, рабочая часть которого изготовлена из

титанового сплава и имеет вид плоского диска диаметром 30 мм. Получен патент РФ № 2693002, 28.06.2019 на изобретение «Устройство неинвазивной санации мочеточниковых стентов» (приложение А).

В ходе эксперимента на лабораторном животном определены оптимальные точки и режим для экстракорпорального воздействия на мочеточниковый стент амплитудно-модулированным УЗ сигналом с минимальной потерей интенсивности. При функционировании устройства в импульсном режиме для проксимальной трети мочеточника наилучший показатель интенсивности УЗ составлял 123,67 dB. Данное значение зарегистрировано в области задней подмышечной линии. Максимальная интенсивность УЗ волны для средней трети зарегистрирована по той же топографо-анатомической линии и составила 115 dB. Наилучший показатель интенсивности УЗ волны для дистального отдела мочеточника фиксировали по средней подмышечной линии – 113,67 dB.

В хроническом эксперименте на лабораторных животных было впервые продемонстрировано, что экстракорпоральное воздействие низкочастотным амплитудно-модулированным УЗ сигналом эффективно и безопасно уменьшает интенсивность инкрустации на внутренней поверхности мочеточникового стента. После 28 суток использования: вес стента после УЗ воздействия составлял $M=0,5711$, $sd=0,0264$, $Me=0,5701$, межквартильный размах= $0,0367$ ($0,5487-0,5854$) г, вес интактного стента – $M=0,6218$, $sd=0,0296$, $Me=0,6330$, межквартильный размах= $0,0181$ ($0,6191-0,6372$) г ($p=0,0023$). По результатам СЗМ высота технологического рельефа на внутренней поверхности нового мочеточникового стента составляла $M=0,15$, $sd=0,02$, $Me=0,145$, межквартильный размах= $0,028$ ($0,137-0,165$) мкм. На внутренней поверхности стента, подвергнутого УЗ воздействию, высота солевых отложений достигала $M=0,2382$, $sd=0,0988$, $Me=0,2321$, межквартильный размах= $0,0435$ ($0,2097-0,2532$) мкм. На интактном дренаже данные показатели составили $M=1,2470$, $sd=0,6559$, $Me=1,2034$, межквартильный размах= $0,5698$ ($0,9691-1,5389$) мкм.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлена сильная взаимосвязь технологических неровностей внутренней поверхности мочевых дренажей с процессами инкрустации и формирования биоплёнок. Продемонстрированные результаты подтверждают существование еще одного самостоятельного фактора инкрустации и формирования биоплёнок на поверхности мочевых дренажей. Обнаруженные технологические неровности на внутренней поверхности катетеров требуют повышения контроля качества при изготовлении медицинского изделия.

С целью профилактики инкрустации поверхности мочевых дренажей, используемых при дренировании верхних МВП, разработано и сконструировано оригинальное устройство, основным принципом работы которого является генерация

низкочастотных УЗ волн. Определены параметры работы УЗ генератора для безопасного применения технологии в данном медико-техническом аспекте.

При экстракорпоральном воздействии на внутренний мочевого дренаж продемонстрирована эффективность амплитудной модуляции УЗ сигнала при достаточной интенсивности акустического воздействия на глубине залегания катетера и минимальном тепловом эффекте.

При чрездренажном воздействии на наружный мочевого дренаж представлены данные об эффективности применения излучателя в форме волновода. При возникновении контакта волновода с жидкой средой достигается эффект кавитации, что позволяет очищать поверхность нефростомического дренажа от инкрустаций.

Опытным путём определено, что наилучшие параметры интенсивности при экстракорпоральном воздействии на мочеточниковый стент зафиксированы в тех позициях, в которых по ходу распространения акустической волны отсутствуют полые органы и кости, а также встречается наименьшее количество границ раздела сред мягких тканей.

Эффективность и безопасность экстракорпорального акустического воздействия низкочастотным УЗ амплитудно-модулированным сигналом на мочеточниковый стент продемонстрированы в эксперименте на лабораторных животных. Полученные данные впервые демонстрируют эффективность применения данной технологии в аспекте профилактики инкрустации поверхности внутренних мочеточниковых стентов.

Методология и методы исследования

Исследование носило проспективный контролируемый открытый сравнительный экспериментальный интервенционный характер

В ходе исследования для решения намеченных задач было спланировано четыре основных этапа.

На первом этапе исследования нами проведена оценка потенциальной возможности влияния внутренней поверхности мочеточникового стента на процессы инкрустации и формирования биоплёнок как самостоятельного и независимого фактора.

В работе использовали рентген-контрастные полиуретановые стенты типа «double pig-tail» 6 Ch двух производителей. Используемые образцы были промаркированы: «Образец № 1» и «Образец № 2». Дополнительно мочеточниковые стенты новые, стерильные, маркировали буквой «Н», дренажи после применения (установка в мочеточнике в течение 3-х недель) – «Б/У». Показаниями к имплантации внутреннего мочевого дренажа явились плановые оперативные вмешательства по поводу гидронефроза. Критериями исключения пациентов были наличие в анамнезе мочекаменной болезни, эпизоды атак инфекции МВП догоспитальном этапе. Для исследования состояния внутренней поверхности методами РЭМ и СЗМ производили забор участка в геометрической середине стента протяжённостью 10 мм. Для анализа изображений, полученных при СЗМ, использовали программу Gwyddion 2.60.

На втором этапе работы создали опытный образец генератора низкочастотного УЗ сигнала, а также излучатели для экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент, для чрездренажного акустического воздействия на нефростомический дренаж, выработка методики их использования и верификация выходных параметров УЗ волны в условиях стендовых экспериментов. Для изучения прохождения УЗ колебаний через биологические среды при экстракорпоральном воздействии на мочеточниковый стент был сконструирован испытательный стенд, состоящий из УЗ генератора, излучателя, звукового датчика и анализатора шума. В качестве экспериментальных образцов были выбраны фрагменты биоткани свиньи: кожа, жировая ткань, мышечная ткань. Экспериментальный материал укладывали на излучатель, а с противоположной стороны измеряли интенсивность звука с помощью звукового датчика анализатора шума.

С целью оценки эффективности способа чрездренажной очистки нефростомических дренажей сконструирован исследовательский стенд, состоящий из разработанного генератора УЗ волн и пьезокерамического излучателя с волноводом, звукового датчика и анализатора шума. Нефростому типа «pig-tail» 12 Ch длиной 28 см разделили на 8 участков. Затем осуществлялось чрездренажное УЗ воздействие на нефростому в жидкой среде для оценки интенсивности звука в каждой точке шага инструмента. Эффективность очистки нефростомы определялась по определению веса ее сегмента после УЗ воздействия.

На третьем этапе исследования определили оптимальные точки для экстракорпорального воздействия опытным образцом на мочеточниковый стент. В качестве лабораторного животного задействована половозрелая беспородная собака (самка) в возрасте от трёх до четырёх лет, вес которой составлял 20,3 кг. Животное выдержало пятидневный карантин, а также предварительно было обследовано на отсутствие соматических заболеваний и травм. Заранее животному в грудную конечность устанавливали периферический внутривенный катетер размером 20G (25 мм), фиксировали его к кожному покрову. На фоне премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) и внутривенного наркоза (Propofol 1%, 10 мг/кг, в/в; Zoletil 100, 8 мг/кг, в/в) животного фиксировали в положении на дорсальной поверхности с разведёнными конечностями. Кожный покров животного подвергали предварительному бритью, 3-кратно обрабатывали раствором водно-спиртового 0,5% хлоргексидина. Далее выполняли срединную лапаротомию. Тупым путём в рану выделяли мочевой пузырь, фиксировали его на двух держалках. Переднюю стенку мочевого пузыря рассекали в продольном направлении, не повреждая шейки. Разводя края раны, обнажали мочепузырный треугольник, в основании которого открываются устья мочеточников. В устье мочеточника вводили проводник, достигая полостной системы почки. По проводнику осуществляли установку полиуретанового мочеточникового стента типа «double pig-tail». Выполняли пальпаторный контроль адекватной установки стента в просвете мочеточника и полостной системы почки.

Предварительно с целью унификации проводимого исследования на лабораторных животных эмпирическим путём были определены топографо-анатомические ориентиры, к которым относились передняя (ПП), средняя (СП) и задняя (ЗП) подмышечные линии. Излучатель УЗ волн прикладывали к поверхности кожи в точках перпендикулярной проекции верхней (В/З), средней (С/З) и нижней (Н/З) трети мочеточника, предварительно нанося акустический гель на область воздействия (рисунок 1).

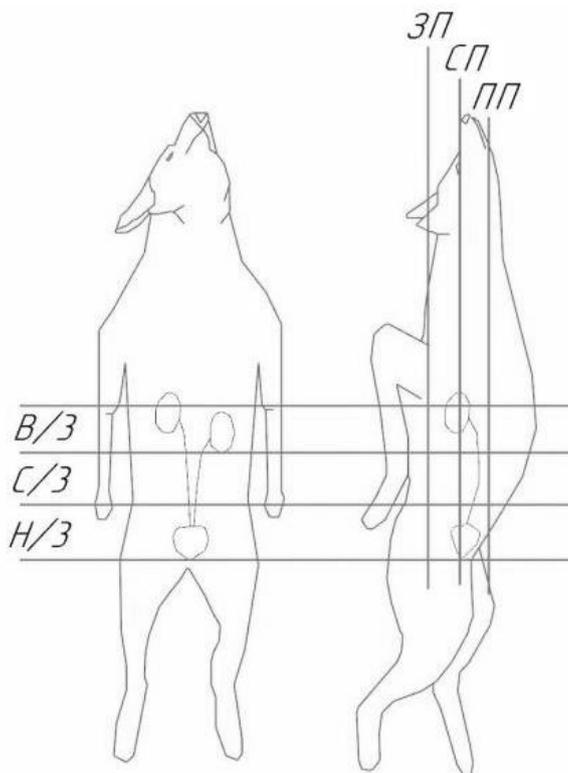


Рисунок 1 – Условные топографические ориентиры проекции мочеточника

Интраоперационно к кожному покрову животного прикладывали излучатель опытного образца, по определённым ранее анатомическим точкам. В момент активации генератора через лапаротомную рану к соответствующему уровню мочеточника прикладывали звуковой датчик, соединённый с анализатором шума УЗ волн. Замеры показателей интенсивности УЗ в каждой точке выполняли трёхкратно в двух режимах работы устройства: постоянном и импульсном, не смещая звуковой датчик.

Итогом явилось определение конкретных точек с минимальными потерями интенсивности УЗ на предполагаемой глубине воздействия.

На четвёртом этапе исследования оценивали эффективность и безопасность применения экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент в хроническом эксперименте на животных. На данном этапе задействовано десять беспородных половозрелых собак (самки) в возрасте от трёх до четырёх лет средним весом $18,64 \pm 1,44$ кг, без признаков травматических повреждений и соматических заболеваний.

Животные были подвергнуты оперативному вмешательству – (тире) двустороннему стентированию мочеточников. Протокол вмешательства аналогичен приведённому на предыдущем этапе исследования, операция дополнена двусторонним стентированием мочеточников, которое выполнялось стандартными полиуретановыми стентами 5 Ch. Начиная с седьмых суток послеоперационного периода, экстракорпорально воздействовали опытным образцом в проекции мочеточникового стента по ранее определённым топографо-анатомическим ориентирам, оставляя контралатеральный стент интактным. На 28 сутки послеоперационного периода извлекали стенты, проводили измерения массы каждого из них, исследовали их внутренние поверхности методами РЭМ и СЗМ. Проводили морфологическое исследование мочеточников, толстой кишки, находящейся в проекции экстракорпорального УЗ воздействия.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Общий дизайн исследования

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 99 от 14.12.2017).

Условия содержания животных и порядок работы с ними строго соответствовали положениям, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей, Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных,

Международным советом по науке о лабораторных животных, законодательству Российской Федерации.

Все животные по окончании эксперимента выжили и были переданы в виварий факультета ветеринарной медицины и биотехнологии Омского аграрного университета им. П.А. Столыпина.

Для всех полученных данных применена описательная статистика с использованием подходящих критериев, которые представлены в итоговых таблицах Microsoft Excel. Результаты представлены в виде средней величины (M), стандартного отклонения (sd), медианы (Me), межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля; Q1-Q3). Достоверность полученных данных анализировали с помощью критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводился с помощью непараметрических критериев с использованием программного обеспечения Statistica v.12.6.

Положения, выносимые на защиту

1. Внутренняя поверхность полиуретановых мочевых дренажей, используемых для дренирования верхних мочевыводящих путей, содержит технологические неровности различной высоты, которые являются критическими точками формирования солевых отложений и биоплёнок. Характер технологического рельефа на внутренней поверхности полиуретанового мочевого дренажа является самостоятельным фактором, способствующим процессам инкрустации и отложения биоплёнок.
2. Экстракорпоральное акустическое воздействие низкочастотным амплитудно-модулированным ультразвуковым сигналом на мочеточниковые стенты с предложенными физическими характеристиками: $A_m - 10$ мкм, $f - 20$ кГц, $P - 30$ Вт, частотой амплитудной модуляции, кратной частоте сетевого питающего напряжения в 50 Гц, является осуществимым. В эксперименте наибольшая интенсивность ультразвуковой волны в верхней и средней третях мочеточника достигается по задней подмышечной линии, в нижней трети мочеточника – по средней подмышечной линии.
3. Акустическое воздействие низкочастотным ультразвуковым сигналом на мочевые дренажи, используемые для дренирования верхних мочевыводящих путей, является эффективным и безопасным способом профилактики инкрустации и формирования биоплёнок. Мочеточниковые стенты, подвергнутые экстракорпоральному акустическому воздействию ультразвуковым амплитудно-модулированным сигналом, на внутренней поверхности содержат меньшее количество солевых отложений, чем у интактных дренажей. По результатам морфологического исследования разработанный способ не вызывает травматических повреждений в мягких тканях и органах, расположенных на пути распространения низкочастотных ультразвуковых волн.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.13 – урология и андрология «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических и андрологических заболеваний».

Апробация и внедрение в практику результатов исследования

Материалы диссертации используются в учебной программе кафедры хирургических болезней и урологии ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при проведении семинаров и лекций со студентами лечебного факультета, при подготовке ординаторов, а также слушателей циклов непрерывного медицинского образования для врачей – урологов и смежных специальностей.

Основные теоретические положения диссертационного исследования представлены и обсуждены на VII Конгрессе урологов Сибири с международным участием (г. Кемерово, май 2018 г.); региональной конференции урологов Восточной Сибири с международным участием (г. Красноярск, сентябрь 2018 г.); XIII Всероссийской научно-практической конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии – 2019 г. (г. Москва, февраль 2019); 34 ежегодном конгрессе Европейского общества урологов (г. Барселона, март 2019); IX Конгрессе урологов Сибири с международным участием (Новосибирск, май 2021 г.), заседании дискуссионного образовательного клуба ассоциации специалистов консервативной терапии «АСПЕКТ» в урологии (г. Омск, октябрь 2021 г.).

Апробация диссертационной работы состоялась на расширенном заседании сотрудников кафедр хирургических болезней и урологии ДПО, общей хирургии, госпитальной хирургии им. Н.С. Макохи, травматологии и ортопедии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 06.09.2022 г.).

Степень достоверности результатов

Основные положения и выводы диссертационного исследования вытекают из результатов, достоверность которых определена посредством соблюдения научно-методологических принципов, достаточным числом наблюдений (10 лабораторных животных), длительностью проведённого эксперимента (28 дней), современными методами лабораторной и инструментальной диагностики, а также способами статистической обработки полученных данных.

Публикации

По результатам проведённых исследований опубликовано 10 печатных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Министерства науки и высшего образования РФ российских рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. В ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России получен патент на изобретение № 2693002, 28.06.2019.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проанализирована отечественная и зарубежная литература по исследуемой тематике, разработаны план и дизайн исследования. Исследователь принимал участие в разработке и создании оригинального устройства для профилактики инкрустации дренажей верхних мочевыводящих путей. Самостоятельно проведены стендовые эксперименты, оперативные пособия на лабораторных животных, уход, вывод из эксперимента. Автором лично проведена статистическая обработка с интерпретацией полученных данных, сформулированы выводы и даны практические рекомендации. В совместных публикациях с соавторами доля автора составляет 75-90%.

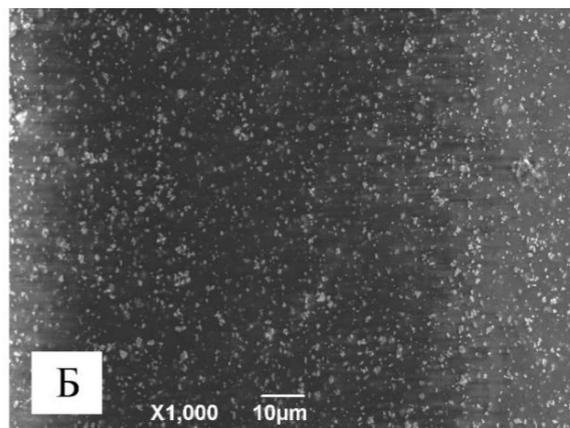
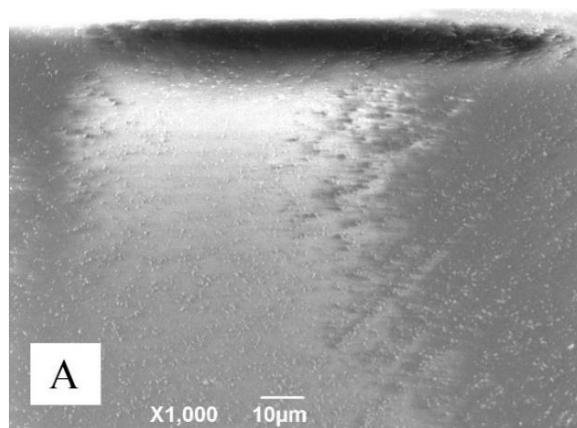
Структура и объём диссертации

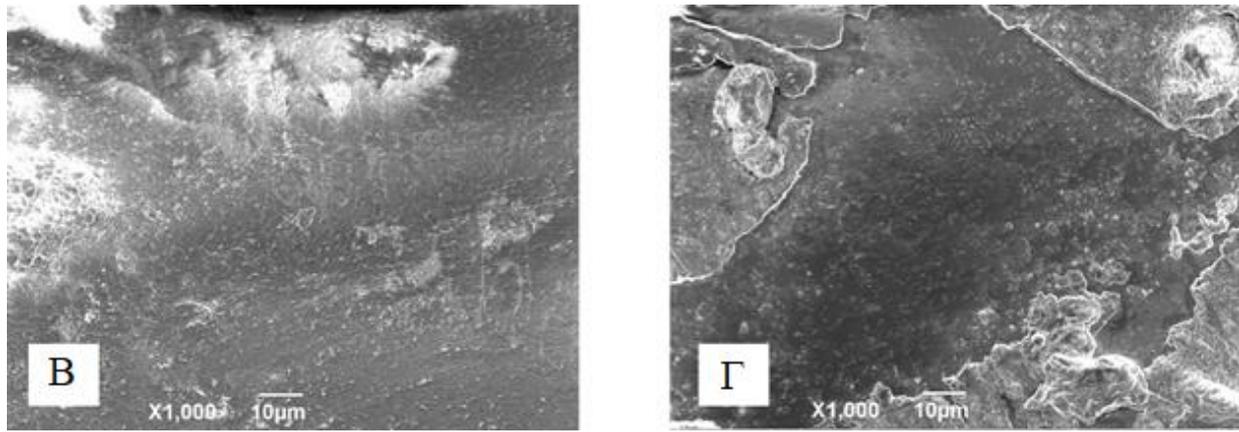
Диссертация построена и изложена на 136 страницах печатного текста, содержит 8 таблиц, 35 рисунков. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных клинических исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, библиографического списка. Список литературы включает 168 литературных источников, из которых 28 отечественных и 140 зарубежных источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе исследования установлено, что состояние внутренней поверхности полиуретановых мочевых дренажей, проявляющееся в наличии технологических неровностей, является самостоятельным фактором, способствующим формированию инкрустаций и биоплёнок. Методами растровой электронной и сканирующей зондовой микроскопии на поверхности новых дренажей выявлены технологические неровности с характерными отличиями (рисунок 3).

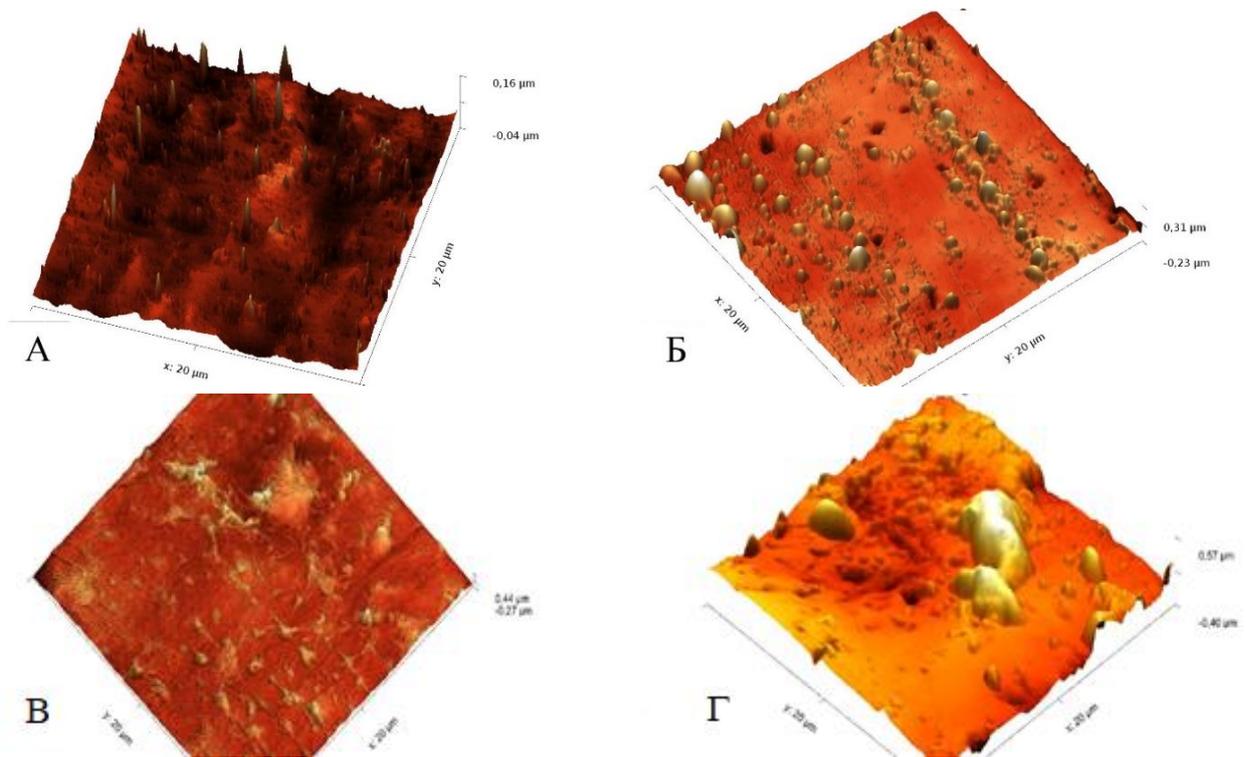




А – Образец № 1Н; Б – Образец № 2Н; В – Образец № 1Б/У; Г – Образец № 2Б/У.

Рисунок 3 – РЭМ поверхности стентов (увеличение $\times 1000$)

Так, внутренняя поверхность стентов одного изготовителя содержит дефекты рельефа в виде незначительных возвышений, располагающиеся упорядоченно. Между тем внутренняя поверхность мочевых дренажей другого изготовителя содержит элементы, по размерам в два раза превосходящие предыдущие, а также не имеющие склонности к упорядоченности. Создается впечатление, что выявленные неровности соединены перемычками и образуют некую сетчатую формацию. Вышеуказанный технологический рельеф внутренней поверхности новых мочевых дренажей является препятствием для ламинарного пассажа жидкости, что в свою очередь является определяющим в отношении потоковых характеристик катетера. Высота «пирамид» у Образца № 1Н составила $M=0,15$, $sd=0,02$, $Me=0,145$, межквартильный размах= $0,028$ ($0,137-0,165$) мкм, а у Образца 2Н – $M=0,39$, $sd=0,03$, $Me=0,377$, межквартильный размах= $0,075$ ($0,348-0,423$) мкм соответственно ($p<0,001$). Неровности рельефа стали очагами седиментации кристаллов солей. Интенсивность процесса инкрустации напрямую зависела от размера исходных элементов. Следствием этого оказалась более выраженная инкрустация мочевого дренажа второго изготовителя. Прирост площади поперечного сечения неровностей для «Образца № 1» составил $0,256$ мкм², для «Образца № 2» – $1,132$ мкм². Однако, несмотря на значимое увеличение габаритов «пирамид» на внутренней поверхности «Образца № 1Б/У» преимущественно за счёт ширины и высоты, подсчёт неровностей был осуществим. В свою очередь, у «Образца № 2Б/У» выявлены инкрустации неправильной формы, на порядок превышающие габариты первичных элементов (рисунок 4).



А – Образец № 1Н; Б – Образец №1 Б/У; В – Образец № 2Н; Г – Образец № 2Б/У.

Рисунок 4 – СЗМ поверхности стентов (трёхмерная реконструкция)

Характер образования биоплёнок ассоциирован с объёмом инкрустаций. Так, у «Образца № 2Б/У» бактериальные кворумы имели вид чётко оформленных массивных пластов, в то время как на «Образце № 1Б/У» – разрозненных «рыхлых» образований.

На втором этапе работы создан опытный образец генератора низкочастотного УЗ сигнала (рисунок 5), а также излучатели для экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент и для чрездренажного акустического воздействия на нефростомический дренаж (рисунок 6).

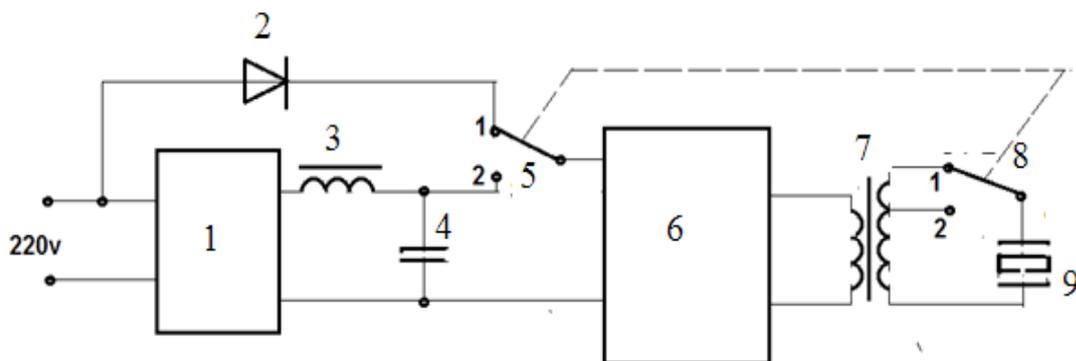


Рисунок 5 – Схема устройства



А – для экстракорпорального акустического ультразвукового воздействия на мочеточниковый стент; Б – для чрездренажного акустического ультразвукового воздействия на нефростомический дренаж.

Рисунок 6 – Ультразвуковые излучатели

Главной технической проблемой при экстракорпоральном акустическом воздействии являлось обеспечение достаточных показателей интенсивности УЗ сигнала на уровне залегания внутреннего трубчатого мочевого дренажа. Данная трудность ассоциирована, с одной стороны, с потерей интенсивности сигнала при прохождении через разнородные биологические среды, с другой стороны – с невозможностью увеличения мощности устройства по причине появления и усиления травмирующего термического эффекта на уровне пятна контакта рабочей части излучателя и кожного покрова.

В ходе стендового эксперимента опытным путём было определено, что рациональным является выбор низкой несущей частоты (наиболее низкой из разрешённых к применению). Поэтому для повышения эффективности процесса и уменьшения травматичности частота УЗ воздействия выбрана в нижней части УЗ диапазона $f - 20$ кГц, $A_m - 10$ мкм, $P - 30$ Вт. С целью уменьшения теплового эффекта и обеспечения достижения акустических волн в глубину мягких тканей для питания УЗ излучателя используется амплитудно-модулированный сигнал, приближенный к импульсному режиму работы с частотой модуляции, кратной частоте сетевого питающего напряжения в 50 Гц. Снижение теплового эффекта также достигается за счёт увеличения рабочего торца излучателя, выполненного в виде плоского диска из титанового сплава диаметром 30 мм. Получен патент РФ № 2693002, 28.06.2019 на изобретение «Устройство неинвазивной санации мочеточниковых стентов».

При использовании метода чрездренажной УЗ чистки внутренней поверхности нефростом следует принимать во внимание тот факт, что по протяжённости дренажа формируется волновая разнородность интенсивности УЗ колебаний. Скорость распространения акустической волны в жидкости снижается при прохождении УЗ колебаний через протяжённые трубки малого диаметра.

Для поддержания показателей интенсивности акустической волны, достаточных для очистки внутренней поверхности нефростомы, при увеличении

диаметра поперечного сечения протяжённой полиуретановой трубки следует увеличивать диаметр рабочего торца волновода-излучателя либо усиливать акустическую мощность генератора.

Результаты измерения веса сегментов инкрустированной нефростомы после чрездренажного акустического воздействия свидетельствуют о том, что очистка происходит по всей длине нефростомы. Кратковременное чрездренажное УЗ воздействие (60 секунд) на жидкую среду в инкрустированном катетере позволяет удалить до 50% загрязнений, что говорит об эффективности данного способа (рисунок 7).

На третьем этапе исследования проводили определение оптимальных точек для экстракорпорального воздействия опытным образцом на мочеточниковый стент у лабораторного животного. Постоянный режим работы генератора имеет свои особенности, которые отражаются в большем количестве энергии, передаваемой излучателем. Однако в связи с этим же фактом (большое количество передаваемой энергии) мы наблюдали ряд нежелательных явлений: гиперемию и гипертермию кожного покрова животного, что потенциально может привести к термическому ожогу, а также отмечены фасцикуляции мышц боковой поверхности брюшной стенки. При активации импульсного режима работы генератора нежелательных эффектов не наблюдалось.

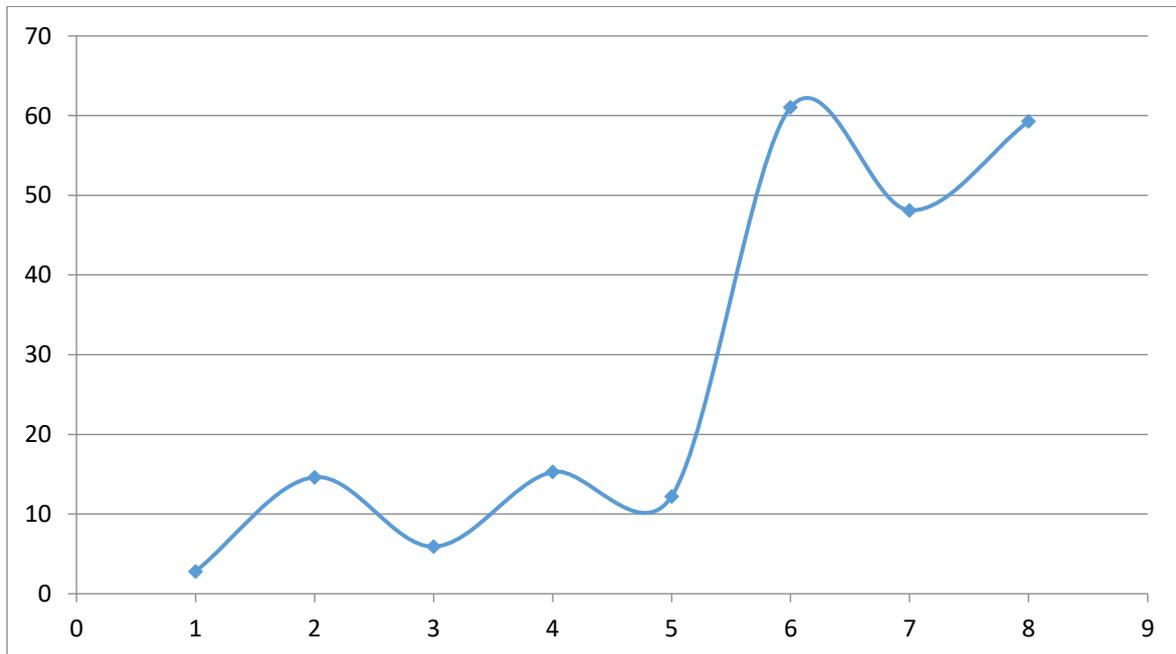


Рисунок 7 – Процент удалённых солевых депозитов после УЗ чистки

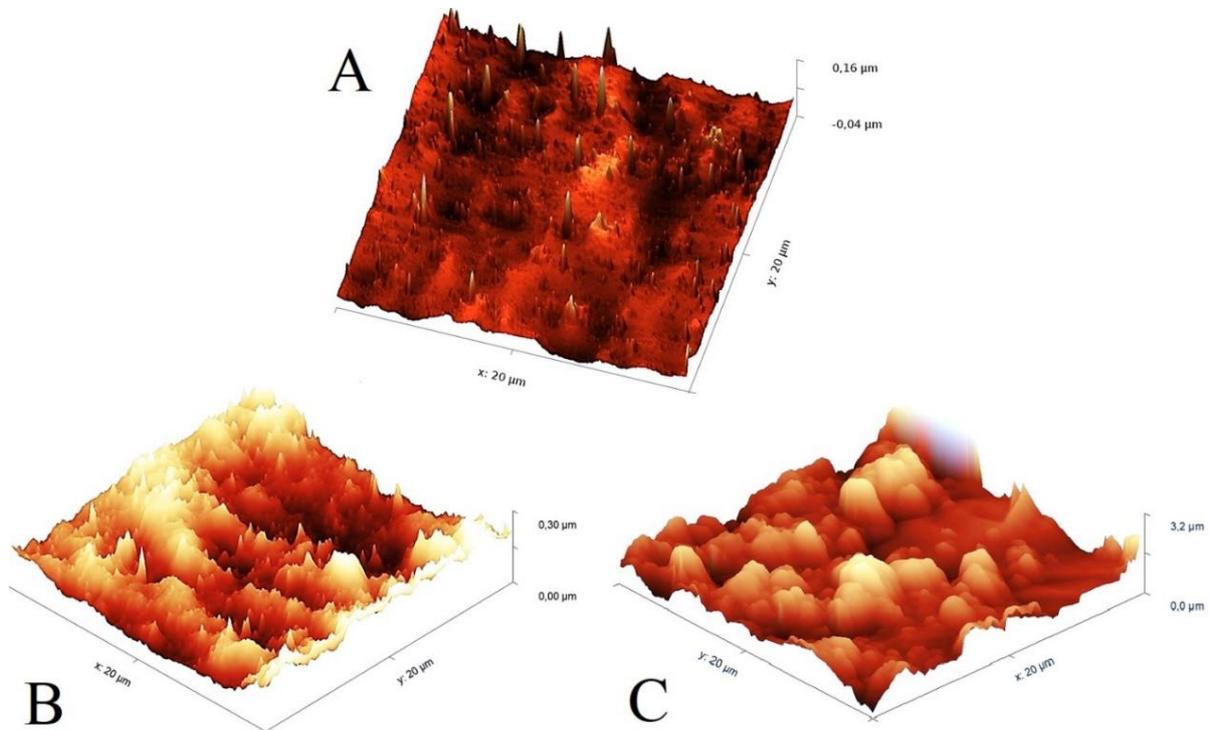
Опытным путём определено, что безопасным является импульсным режим работы генератора. В импульсном режиме работы для В/3 мочеточника наибольшая интенсивность УЗ волны – 123,67 dB достигается по ЗП линии, для С/3 по ЗП линии – 115 dB, для Н/3 – 113,67 dB по СП.

Наилучшие показатели интенсивности УЗ достигаются в тех топографо-анатомических точках, в которых на пути распространения акустических волн

встречается наименьшее количество границ раздела мягких тканей, а также отсутствуют полые органы и костные структуры.

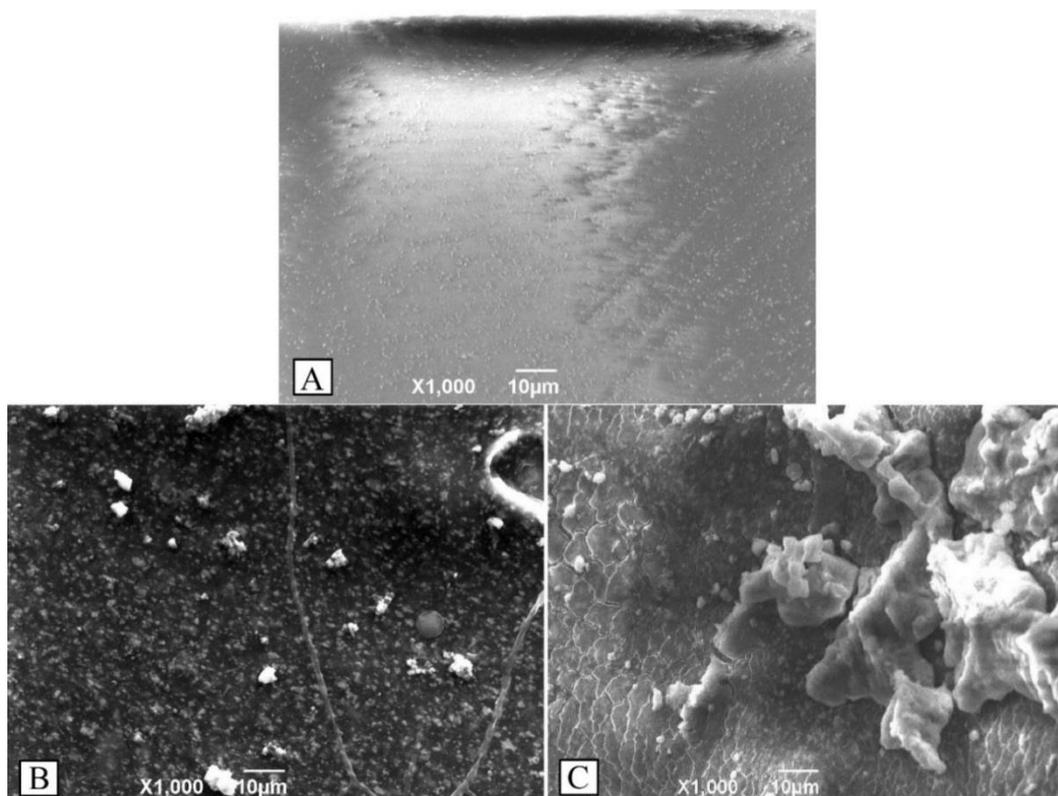
На завершающем этапе исследования изучали эффективность и безопасность разработанного способа экстракорпорального акустического воздействия УЗ амплитудно-модулированным сигналом на поверхность мочеточникового стента. Эффективность экстракорпорального акустического воздействия продемонстрирована большей массой интактных стентов $M=0,6218$, $sd=0,0296$, $Me=0,6330$, межквартильный размах= $0,0181$ ($0,6191-0,6372$) г по сравнению с теми образцами, которые подвергались акустическому воздействию $M=0,5711$, $sd=0,0264$, $Me=0,5701$, межквартильный размах= $0,0367$ ($0,5487-0,5854$) г ($p<0,01$). Кроме того, по результатам СЗМ, высота технологических неровностей на внутренней поверхности стентов подвергнутых акустическому воздействию составила $M=0,2382$, $sd=0,0988$, $Me=0,2321$, межквартильный размах= $0,0435$ ($0,2097-0,2532$) мкм, в то время как высота неровностей на поверхности нового изделия равна $M=0,15$, $sd=0,02$, $Me=0,145$, межквартильный размах= $0,028$ ($0,137-0,165$) мкм ($p<0,05$). На интактном стенте высота инкрустации была значительно больше и достигала $M=1,2470$, $sd=0,6559$, $Me=1,2034$, межквартильный размах= $0,5698$ ($0,9691-1,5389$) мкм ($p<0,05$) (рисунок 8).

Выраженные различия в массе стентов объясняем тем, что на внутренней поверхности интактных образцов происходит формирование более грубых инкрустаций, отчётливо продемонстрированных результатами РЭМ (рисунок 9).



А – новый; В – левый (подвергнутый ультразвуковому воздействию);
С – правый (интактный).

Рисунок 8 – СЗМ поверхности стентов



А – новый; В – левый (подвергнутый ультразвуковому воздействию);
С – правый (интактный).

Рисунок 9 – РЭМ поверхности стентов

Безусловно, помимо эффективности, важным этапом экспериментального исследования являлась оценка безопасности применения экстракорпорального акустического воздействия УЗ амплитудно-модулированным сигналом.

Безопасность использования разработанного устройства проиллюстрирована результатами морфологического исследования: обнаружено, что, за исключением слабо выраженной десквамации и дистрофии эпителия, тяжелых повреждений мочеточника и толстой кишки не выявлено. Обнаруженная гипертрофия мышечных волокон мочеточников на стороне акустического воздействия ассоциирована с рефлекторным усилением перистальтики при вибрации инородного тела в просвете МВП под действием УЗ амплитудно-модулированного сигнала, что может являться дополнительным фактором для улучшения пассажа мочи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог настоящего исследования, можно заключить, что актуальность проблемы инкрустации и формирования биоплёнок на поверхности мочевых дренажей предопределила большое количество научных исследований по поиску

патогенетических обоснований данных процессов, а также по борьбе с данными осложнениями.

Эффективность применения энергии ультразвука в очистке поверхности материалов различного назначения широко освещена в технической сфере. Идея применения данной технологии в медицинском аспекте для профилактики процессов инкрустации и формирования биоплёнок на поверхности мочевых дренажей достаточно нова. Немногочисленные публикации, посвящённые этой проблеме, презентуют лишь контактную методику применения энергии ультразвука, что предопределяет необходимость повторяемых инвазивных процедур, для обеспечения взаимодействия рабочей части излучателя предлагаемых устройств и собственно мочевого дренажа. Все эти работы являются экспериментальными, видимо, поэтому они являются малочисленными, поскольку практическое внедрение данной методики является малоперспективным в отношении дренажей верхних мочевыводящих путей. Предложенное устройство для экстракорпорального акустического воздействия низкочастотным ультразвуковым сигналом на мочевые дренажи, используемые для дренирования верхних мочевыводящих путей с целью их профилактики инкрустации, позволило эффективно и безопасно уменьшить объём солевых отложений на поверхности катетеров в условиях экспериментального исследования.

ВЫВОДЫ

1. Характер технологических неровностей (дефектов рельефа) внутренней поверхности полиуретановых мочевых дренажей является самостоятельным фактором, способствующим формированию инкрустаций и биоплёнок. Меньшие размеры и большая упорядоченность технологических неровностей сопряжены с меньшей интенсивностью инкрустации. После трёх недель использования мочеточниковых стентов двух производителей высота солевых отложений на внутренней поверхности на 94% ($p < 0,001$) и на 30,8% ($p < 0,001$) превосходила высоту технологических неровностей соответственно.

2. Применение экстракорпорального акустического воздействия низкочастотным ультразвуковым амплитудно-модулированным сигналом с физическими характеристиками: $A_m - 10$ мкм, $f - 20$ кГц, $P - 30$ Вт, частотой амплитудной модуляции, кратной частоте сетевого питающего напряжения в 50 Гц, для профилактики инкрустации мочеточниковых стентов является возможным. Предложенная конструктивная схема устройства позволяет осуществлять акустическое воздействие на мочевой дренаж с обеспечением оптимальных параметров ультразвукового сигнала на глубине залегания дренажа. Наилучшие показатели интенсивности УЗ достигаются в тех топографо-анатомических точках, в которых на пути распространения акустических волн встречается наименьшее

количество границ раздела мягких тканей, а также отсутствуют полые органы и костные структуры.

3. Акустическое воздействие низкочастотным ультразвуковым сигналом является эффективным и безопасным методом профилактики инкрустации поверхности мочевых дренажей. На 28 сутки от начала эксперимента у мочеточниковых стентов после экстракорпорального акустического воздействия масса оказалась на 8% ($p < 0,01$) меньше, а средняя высота солевых отложений на внутренней поверхности на 81% ($p < 0,05$) ниже, чем у дренажей без воздействия. По результатам морфологического исследования разработанный способ не вызывает травматических повреждений в мягких тканях и органах, расположенных на пути распространения низкочастотных ультразвуковых волн.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Поверхность полиуретановых мочевых дренажей, используемых для дренирования верхних мочевыводящих путей, должна рассматриваться как самостоятельный фактор, способствующий процессам инкрустации и формирования биоплёнок. Обнаруженные технологические неровности на внутренней поверхности катетеров требуют повышения контроля качества при изготовлении медицинского изделия. При дренировании верхних мочевыводящих путей в практическом применении следует отдать предпочтение дренажам с упорядоченно расположенными технологическими дефектами поверхности наименьшего размера.

2. Факт успешного применения акустического воздействия низкочастотным ультразвуковым сигналом обуславливает необходимость учета данного способа как меры профилактики инкрустации и формирования биоплёнок на поверхности мочевых дренажей, используемых для дренирования верхних мочевыводящих путей.

3. Полученный положительный профилактический эффект применения акустического воздействия низкочастотным ультразвуковым сигналом на поверхность мочевых дренажей позволяет предложить дальнейшее продолжение экспериментальных и клинических исследований данного способа при борьбе с процессами инкрустации и формирования биоплёнок.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Влияние поверхности мочеточникового стента на инкрустацию и формирование биопленок / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.И. Блесман [и др.] // Урология. – 2018. – № 2. – С. 40-45.

2. Поверхность мочеточникового стента как фактор формирования биопленок и инкрустации / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.И. Блесман [и др.] // Сборник трудов VI Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям с международным участием. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 168-169.

3. Экстракорпоральное акустическое воздействие для профилактики инкрустации мочеточникового стента в эксперименте / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.А. Новиков [и др.] // Сборник трудов VI Российского конгресса по эндоурологии и новым технологиям с международным участием. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 169-170.
4. Патент № 2693002 Российская Федерация, МПК А61L 2/00 (2006.01). Устройство неинвазивной санации мочеточниковых стентов: № 2018119633: заявл. 28.05.2018; опубл. 28.06.2019 / Новиков А.А., Цуканов А.Ю., Ахметов Д.С. [и др.]; заявители ФГБОУ ВПО ОмГТУ Минобрнауки России, ФГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России. – Бюл. № 19. – 9 с.
5. Extracorporeal acoustic impact for prevention ureteral stent's encrustation / D. Ahmetov, A. Tsukanov, A. Blesman [et al.] // European Urology Supplements. – 2019. – № 18, Suppl. 1. – P. 1755.
6. Оценка эффективности инвазивного акустического воздействия при санации нефростом / А.А. Новиков, А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов [и др.] // Медицинская техника. – 2020. – Т. 322, № 4. – С. 35-38.
7. Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента. Часть 1 / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.А. Новиков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 3. – С. 176-181.
8. Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента. Часть 2. Альтернативные материалы для изготовления внутренних дренажей. Физические методы профилактики инкрустации и формирования биопленок на поверхности мочеточниковых стентов. / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.А. Новиков [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2020. – № 4. – С. 132-138.
9. Определение оптимальных точек экстракорпорального акустического воздействия ультразвуковым амплитудно-модулированным сигналом на мочеточниковый стент с целью профилактики его инкрустации в эксперименте / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.А. Новиков [и др.] // Вестник урологии. – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 70-78.
10. Профилактика инкрустации мочеточниковых стентов путем применения экстракорпорального акустического воздействия ультразвуковым амплитудно-модулированным сигналом в хроническом эксперименте / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.А. Новиков [и др.] // Урология. – 2022. – № 3. – С. 108-114.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Б/У	– бывший в употреблении
В/3	– верхняя треть
ЗП	– задняя подмышечная линия
МВП	– мочевыводящие пути
Н	– новый
Н/3	– нижняя треть
ПП	– передняя подмышечная линия
РЭМ	– растровая электронная микроскопия
С/3	– средняя треть
СЗМ	– сканирующая зондовая микроскопия
СП	– средняя подмышечная линия
УЗ	– ультразвук