

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Цуканов Антон Юрьевич

доктор медицинских наук, профессор

Омск – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	19
1.1 Современное представление о роли и способах дренирования верхних мочевыводящих путей в урологической практике	19
1.2 Современный взгляд на механизмы инкрустации мочевых дренажей и формирования биоплёнок на их поверхности	22
1.3 Выбор материала для изготовления мочевых дренажей как фактор профилактики осложнений дренирования верхних мочевыводящих путей.....	25
1.3.1 Полимерные материалы для изготовления мочевых дренажей, используемых при дренировании верхних мочевыводящих путей.....	25
1.3.2 Металлические материалы для изготовления мочевых дренажей, используемых при дренировании верхних мочевыводящих путей.....	27
1.4 Нанесение покрытий на поверхность мочеточниковых стентов как фактор профилактики осложнений дренирования верхних мочевыводящих путей.....	28
1.4.1 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе гепарина	29
1.4.2 Мочеточниковые стенты с покрытием из триклозана	31
1.4.3 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе гидрогелей	31
1.4.4 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе метоксиполиэтиленгликоля, конъюгированного с дигидроксифенилаланином	33
1.4.5 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе фосфорилхолина.....	34
1.4.6 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе полиэтиленimina	35

1.4.7 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе серебра и углерода	35
1.5 Использование биodeградируемых материалов для изготовления мочеточниковых стентов как фактор профилактики осложнений дренирования верхних мочевыводящих путей	37
1.5.1 Биodeградируемые материалы природного происхождения	38
1.5.2 Биodeградируемые материалы синтетического происхождения	38
1.5.3 Биodeградируемые материалы металлического происхождения	40
1.6 Физические способы воздействия на мочевой дренаж для профилактики инкрустации и формирования биопленок на его поверхности	41
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1 Дизайн исследования	49
2.2 Животные и условия их содержания	52
2.3 Материал и методы исследования первого этапа	54
2.4 Материал и методы исследования второго этапа	55
2.4.1 Материал и методы исследования, используемые в стендовом эксперименте по изучению технологии применения устройства для экстракорпорального акустического ультразвукового воздействия на мочеточниковый стент с целью профилактики инкрустации	55
2.4.2 Материал и методы исследования, используемые в стендовом эксперименте по изучению технологии применения устройства для чрездренажного акустического ультразвукового воздействия на нефростомический дренаж с целью профилактики инкрустации	58
2.5 Материал и методы исследования третьего этапа	61
2.6 Материал и методы исследования четвёртого этапа	63
2.7 Статистика	66

Глава 3 ВЛИЯНИЕ ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ МОЧЕТОЧНИКОВОГО СТЕНТА НА ИНКРУСТАЦИЮ И ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК	68
3.1 Исследование внутренней поверхности стентов методом растровой электронной микроскопии	68
3.2 Исследование внутренней поверхности стентов методом сканирующей зондовой микроскопии	70
Глава 4 СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ ОПЫТНОГО ОБРАЗЦА, ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ СТЕНДОВОГО ЭКСПЕРИМЕНТА	76
4.1 Устройство для экстракорпорального акустического ультразвукового воздействия на мочеточниковый стент с целью профилактики инкрустации.....	77
4.2 Устройство для чрездренажного акустического ультразвукового воздействия на нефростомический дренаж с целью профилактики инкрустации	83
4.2.1 Оценка изменения интенсивности ультразвука при воздействии на жидкость разной плотности в капельной трубке.....	84
4.2.2 Сравнительная оценка интенсивности ультразвука при воздействии на трубки с различными внутренними диаметрами	86
4.2.3 Оценка эффективности экспериментальной очистки инкрустированного нефростомического дренажа.....	87
Глава 5 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ТОЧЕК ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО АКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ АМПЛИТУДНО-МОДУЛИРОВАННЫМ СИГНАЛОМ НА МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ СТЕНТ С ЦЕЛЮ ПРОФИЛАКТИКИ ЕГО ИНКРУСТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	90
5.1 Определение интенсивности ультразвуковой волны в импульсном режиме работы устройства	92

5.2 Определение интенсивности ультразвуковой волны в постоянном режиме работы устройства	93
Глава 6 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО АКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ АМПЛИТУДНО- МОДУЛИРОВАННЫМ СИГНАЛОМ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ИНКРУСТАЦИИ ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ МОЧЕТОЧНИКОВЫХ СТЕНТОВ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ.....	95
6.1 Оценка эффективности профилактики инкрустации внутренней поверхности мочеточниковых стентов	95
6.1.1 Оценка эффективности профилактики инкрустации поверхности мочеточниковых стентов путем измерения массы дренажей	96
6.1.2 Оценка эффективности профилактики инкрустации мочеточниковых стентов путем исследования внутренней поверхности методом растровой электронной микроскопии	98
6.1.3 Оценка эффективности профилактики инкрустации мочеточниковых стентов путем исследования внутренней поверхности методом сканирующей зондовой микроскопии.....	99
6.2 Оценка безопасности применения экстракорпорального акустического ультразвукового амплитудно-модулированного сигнала с целью профилактики инкрустации внутренней поверхности мочеточниковых стентов	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117
ПРИЛОЖЕНИЕ	136
Приложение А (справочное). Патент № 2693002	136

ВВЕДЕНИЕ

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 [159].

Основной целью использования катетеров в урологической практике является поддержание адекватного пассажа мочи по мочевыводящим путям (МВП) [1, 3, 17, 86]. Самыми распространенными типами дренажей в урологии являются: катетер Фолея, мочеточниковый стент и нефростома [37, 112, 160].

Пятьдесят процентов пациентов с длительно установленными постоянными мочевыми дренажами страдают от регулярной инкрустации и закупорки просвета катетера [106]. 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 обнаружена Хортоном Смитом в 1897 году и Брауном в 1901 году. За последние десятилетия произошел значительный прогресс в понимании связи между мочевой инфекцией, образованием биоплёнки на биоматериалах и инкрустацией дренажей.

Вплоть до 1970-х гг. в научной литературе термин «стент» применительно к урологической практике широко не использовался. В ранних научных статьях можно встретить такие термины: «мочеточниковые трубки», «шины», «катетеры». В 1967 году в качестве мочеточникового стента P.D. Zimskind впервые использовал трубки из силикона [168]. В 1976 году Gibbons представил миру мочеточниковый стент, дизайн которого включал наличие фланца и остроконечных зубцов на мочепузырном конце для предотвращения миграции вверх [99]. Значительным минусом такого типа катетера был его большой

диаметр, который благодаря новой конструкции увеличился с 7 до 11 Fr, что привело к затруднениям при его имплантации. Мочеточниковый стент из силикона с завитками на почечном и мочепузырном концах в 1978 году представил R.P. Finney [84]. Такой дизайн послужил основой для современных стентов. Ввиду того что завитки на концах катетера по своей форме напоминали букву английского алфавита «J», в научных публикациях появилось новое название «double-J stent» или «DJ stent». Термины «JJ stent» и «double pig-tail» - стент также получили общественное признание, а мочеточниковые стенты – распространение по всему миру и по сей день широко используются урологами в практической деятельности.

Одно из первых упоминаний о чрескожно установленным трубкам в почках (нефростомах) сделал Goodwin в 1955 году. С тех пор было разработано большое количество разнообразных конструкций и материалов для изготовления нефростомических дренажей.

Мочевые дренажи фактически являются инородными телами в просвете МВП, при длительном использовании становятся источниками инфекции. Проявления наличия инфекционного фактора отличаются от субклинического носительства до развития гнойно-септических осложнений.

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 [16, 42, 53, 61, 139, 165].

Свыше 65% инфекций бактериального происхождения, которые послужили причиной удлинения срока госпитализации пациента, вызваны биопленками, сформированными на поверхностях медицинских инструментов, имплантов, катетеров, дренажных трубок [20]. 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 [35, 50, 87, 129].

Микроорганизмы в биоплёнках сохраняют способность к жизни в присутствии факторов иммунной защиты, агрессивных веществ и противомикробных лекарственных препаратов. Биоплёнки способны сохранять жизнедеятельность под воздействием антибактериальных препаратов, концентрация которых в 100-1000 раз превышает ту, которая убивает одиночные бактерии. Рост устойчивости к антибиотикам является главной проблемой при лечении инфекций МВП [102].

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 [36, 130].

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 [146].

Инкрустация катетера может развиваться как в присутствии инфекционного фактора, так и без него, но общепризнано, что повышенный pH мочи высоко ассоциирован с наличием инфекции МВП и образованием солевых отложений [12].

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 мочевых катетеров, проблема инкрустации и формирования биопленок на их поверхности остается актуальной на сегодняшний день.

Создание большого количества материалов для изготовления мочевых дренажей, 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. Остается не до конца изученным вопрос, отражающий связь состояния поверхности мочевого дренажа с процессом инкрустации.

Малоосвещённым остается 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 мочевых дренажей, 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 $0,15 \pm 0,02$ мкм, формируя упорядоченные ряды с плотностью расположения $2,67/10$ мкм². В другом случае – высотой $0,39 \pm 0,03$ 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: средний вес стента после УЗ воздействия составлял $0,5711 \pm 0,0264$ г, средний вес интактного стента – $0,6218 \pm 0,0296$ г

($p=0,0023$). По результатам СЗМ высота технологического рельефа на внутренней поверхности нового мочеточникового стента составляла $0,15\pm 0,02$ мкм. На внутренней поверхности стента, подвергнутого УЗ воздействию, средняя высота солевых отложений достигала $0,2382\pm 0,0988$ мкм. На интактном дренаже данный показатель составил $1,2470\pm 0,6559$ 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 мочевой 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 мочевой 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.

Для решения первой задачи исследования проведена оценка потенциальной возможности влияния внутренней поверхности мочевого дренажа на процессы инкрустации и формирования биоплёнок как самостоятельного и независимого фактора. На базе научно-образовательного ресурсного центра «Нанотехнологии» ФГАОУ ВО ОмГТУ Минобрнауки России внутреннюю поверхность мочевых дренажей изучали с помощью растровой электронной микроскопии и сканирующей зондовой микроскопии как наиболее чувствительными методами исследования морфологии полимерных материалов.

Для решения второй задачи исследования на базе кафедры машиностроения и материаловедения ФГАОУ ВО ОмГТУ Минобрнауки России совместно с сотрудниками кафедры создан опытный образец генератора низкочастотного УЗ сигнала, а также излучатели для экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент и для чрездренажного акустического воздействия на нефростомический дренаж. Проведены стендовые эксперименты для выработки методики использования разработанного устройства и верификации выходных

параметров УЗ волны. С целью оценки эффективности чрездренажного акустического воздействия в условиях исследовательского стенда проведена экспериментальная очистка нефростомического дренажа.

Для решения третьей задачи проведено экспериментальное исследование в 2 этапа. Эксперименты проведены на базе факультета ветеринарной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО Омский ГАУ Минсельхоза России. Изначально проведено определение оптимальных точек для экстракорпорального воздействия опытным образцом на мочеточниковый стент. В качестве экспериментального животного в эксперименте задействована половозрелая беспородная собака-самка. Итогом явилось определение конкретных точек с минимальными потерями интенсивности ультразвука на предполагаемой глубине воздействия. Следующий этап исследования посвящён оценке эффективности экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент в хроническом эксперименте на животных. Данный этап исследования проведён на 10 беспородных собаках-самках. Всем животным проведена билатеральная установка мочеточниковых стентов. Экстракорпоральное акустическое воздействие осуществляли в проекции расположения стента по ранее обозначенным точкам, в которых достигается максимальная интенсивность ультразвуковой волны. Контралатеральный дренаж оставляли нетронутым. По истечении 28 суток эксперимента стенты были извлечены с целью последующего сравнения их массы, а также оценки состояния их внутренней поверхности с помощью растровой электронной и сканирующей зондовой микроскопии. С целью оценки безопасности предлагаемого метода проводили морфологическое исследование мочеточников, толстой кишки, находящейся в проекции экстракорпорального акустического воздействия.

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 биопленок. Характер технологического рельефа на внутренней поверхности полиуретанового мочевого дренажа является самостоятельным фактором, способствующим процессам инкрустации и отложения биопленок.

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 биопленок. 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».

Диссертация выполнена в соответствии с планом научных исследований ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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.

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. Москва, февраль 2019 г.); 34 ежегодном конгрессе Европейского общества урологов (г. Барселона, март 2019 г.); IX Конгрессе урологов Сибири с международным участием (г. Новосибирск, май 2021 г.); заседании дискуссионного образовательного клуба ассоциации специалистов консервативной терапии «АСПЕКТ» в урологии (г. Омск, октябрь 2021 г.).

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. По материалам диссертации получен патент РФ на изобретение.

Количество и качество печатных работ соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335 и от 02.08.2016 № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук.

Внедрение результатов исследования в практику

Материалы и результаты диссертационного исследования используются в учебной программе кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России 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.

Личный вклад автора

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%.

Автор выражает благодарность сотрудникам кафедры машиностроения и материаловедения ФГАОУ ВО ОмГТУ Минобрнауки России, (г. Омск): доктору технических наук, профессору А.А. Новикову, кандидату технических наук, доценту Д.А. Негрову; директору научно-образовательного ресурсного центра

*«Нанотехнологии» ФГАОУ ВО ОмГТУ Минобрнауки России, (г. Омск),
кандидату технических наук, доценту Е.А. Рогачеву.*

Объём и структура 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.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современное представление о роли и способах дренирования верхних мочевыводящих путей в урологической практике

Обструкция верхних МВП является осложнением гетерогенных клинических ситуаций, требующих выбора оптимального метода декомпрессии. Злокачественная обструкция мочеточника может возникать в результате злокачественных заболеваний мочеполовой системы, таких как рак предстательной железы, мочевого пузыря, мочеточника, или же в результате вовлечения в злокачественный процесс, чаще всего гинекологического или колоректального происхождения, а также внешнего сдавления увеличенными лимфоузлами, метастазами в малый таз опухолей, таких как рак молочной железы, желудка или поджелудочной железы [66, 81, 83, 88, 94, 133]. С другой стороны, этиология доброкачественной обструкции мочеточника, как правило, является следствием внутрипросветной патологии, такой как стриктура мочеточника, камни мочеточника или почек [9, 13, 27, 46, 110, 138]. Внепросветная доброкачественная обструкция может возникать в результате доброкачественных новообразований, таких как лейомиома матки, киста яичника, или ретроперитонеального фиброза [115, 117, 127].

С целью адекватного дренирования верхних МВП эффективно используются мочеточниковый стент (внутреннее дренирование) или нефростомический дренаж (наружное дренирование).

Не существует четких клинических рекомендаций в отношении выбора рационального способа дренирования верхних отделов МВП в той или иной клинической ситуации [162]. Определение этиологии обструкции верхних МВП может быть полезным при выборе метода дренирования с учетом дальнейшего планирования подходов к лечению.

Зачастую выбор между нефростомой и мочеточниковым стентом делается урологом при первичном осмотре, и на него могут влиять такие факторы, как тяжесть заболевания, размер камня и его расположение, возможный метод окончательной элиминации конкремента. Пациенты с установленным нефростомическим дренажем в последующем с большей вероятностью подвергались перкутанным эндоскопическим вмешательствам, в то время как пациентам с мочеточниковыми стентами урологом чаще был избран трансуретральный доступ [74]. Также известно, что злокачественные новообразования мочевого пузыря, предстательной железы, шейки матки имеют низкие показатели эффективности ретроградного стентирования [118, 144].

Установка мочеточникового стента или же чрескожная пункционная нефростомия могут быть связаны с рядом осложнений, профиль которых для каждого дренажа отличается. Пациенты с мочеточниковыми стентами часто испытывают ирритативную симптоматику, надлобковую боль, что неизбежно отражается на качестве жизни пациента [3, 24, 120]. Также распространены и другие осложнения, такие как пузырно-мочеточниковый рефлюкс, миграция стента, макрогематурия, несостоятельность стента вследствие его инкрустации и формирования биопленок на его поверхности, требующая его замены [67, 75, 92, 125].

С другой стороны, использование наружного дренажа более обременительно в рамках ежедневного ухода: частая смена мочеприемников, промывание трубок вследствие их закупорки воспалительным детритом или же сгустком, подтекание мочи мимо дренажа, миграция дренажа, инкрустация дренажа с блоком его внутреннего просвета, требующая его замены.

Результаты двух проспективных исследований, в которых сравнивали нефростомию и стентирование верхних МВП при обструкции мочеточника камнем, дали противоречивые результаты. Н. Mokhmalji et al. в 2001 году проспективно рандомизировали 40 пациентов на две равные группы для установки мочеточникового стента и нефростомы [119]. Все двадцать нефростом были успешно установлены, в то время как только шестнадцать из двадцати

стентов были установлены успешно с первого раза. Пациентам, которым не удалось выполнить установку мочеточникового стента, успешно выполнена чрескожная пункционная нефростомия. Помимо того, что установка стента оказалась менее успешна по сравнению с нефростомией, имелась тенденция к более длительной антибактериальной терапии из-за признаков стойкой инфекции МВП у пациентов, перенесших стентирование.

Напротив, в исследовании M.S. Pearle et al. [116] участвовало 42 пациента, которым выполнена процедура установки стента и нефростомы. В этом исследовании не удалось продемонстрировать превосходства одной процедуры над другой. Произведена успешная установка мочеточникового стента 21-му пациенту, в то время как только 20 нефростом установлено с первого раза. Одному пациенту с неудачной попыткой нефростомии была успешно выполнена процедура стентирования мочеточника. В ходе исследования также продемонстрирована повышенная частота ассоциации бактериальной контаминации мочи после процедуры в группе пациентов, которым выполнена установка нефростомы, но в целом не было отмечено различий во времени продолжительности пребывания пациента в стационаре.

На выбор пациента в значительной степени влияют рекомендации доктора, а поскольку отсутствуют клинические руководства и мало опубликованных данных, предписывающих использование нефростомии по сравнению со стентированием мочеточника, врачи часто полагаются на свой личный опыт и предпочтения при консультировании своих пациентов [95].

Поскольку исследования качества жизни не продемонстрировали явного превосходства стентирования мочеточника над нефростомией, при рассмотрении вопроса о долгосрочном дренировании верхних МВП пациент должен быть в центре обсуждения и решение о той или иной процедуре должно быть принято по взаимному согласию сторон [5, 157].

Ни установка мочеточникового стента, ни чрескожная пункционная нефростомия не исключают возможности развития жизнеугрожающих осложнений, таких как инфекция МВП, сепсис, инфекционно-токсический шок,

которые являются следствием несостоятельной функции как внутреннего, так и наружного дренажа [82, 153].

Если продолжительность дренирования определяется клинической ситуацией, то эффективность функционирования конкретного дренажа у конкретного пациента, а значит и необходимость повторных вмешательств по замене его на новый, определяется скоростью развития его обструкции.

Бактериальная контаминация медицинских имплантов может быть опасна для жизни, привести к несостоятельности импланта, формированию хронических очагов инфекции, а также к высоким показателям летальности [139]. Лечение инфекций, ассоциированных с медицинскими имплантами, включает введение высоких доз антибактериальных препаратов и/или замену импланта, что может подразумевать дорогостоящие и рискованные операции. Оба из мероприятий зачастую оказываются неэффективными из-за штаммов с высокой антибиотикорезистентностью и высокой вероятностью повторного инфицирования нового импланта.

Солевые отложения на внутренней поверхности катетера вызывают его обструкцию, что неуклонно приводит к развитию его несостоятельности как дренажа. Потеря основной функции катетера влечёт за собой гипертензию в вышележащих отделах МВП, что повышает степень риска атаки обструктивного пиелонефрита, вплоть до генерализации инфекции, уросепсиса и бактериально-токсического шока [126].

1.2 Современный взгляд на механизмы инкрустации мочевых дренажей и формирования биоплёнок на их поверхности

Поверхность трубчатых дренажей является самостоятельным фактором, в разной степени способствующим формированию солевых отложений на ней, и, как следствие адгезии микроорганизмов [2].

В работе Т. Kawahara et al., основанной на изучении 300 удаленных стентов, была установлена взаимосвязь частоты обструкции дренажей с продолжительностью их нахождения в просвете МВП. Авторы приводят следующие данные: несостоятельность мочеточникового стента возникла в 26,8% при сроке его использования в течение 6 недель, при длительности дренирования от 6 до 12 недель – в 56,9% случаев, при сроке установки более 12 недель – в 75,9%. На основании собственных вычислений авторы констатируют тот факт, что в среднем достаточно 72 дней для формирования внутрипросветной обструкции дренажа [155]. Помимо обструкции внутреннего просвета дренажа, в процессы литогенеза вовлекается и его наружная поверхность, приводя к формированию камней на почечном и мочепузырном концах мочеточникового стента, для удаления которых возникает необходимость в многоэтапных хирургических вмешательствах как эндоскопических, так и открытых [34, 47, 76].

Инициальным этапом в формировании будущих инкрустаций является образование кондиционирующей плёнки, состоящей из кристаллов солей, а также органических компонентов, выпадающих в осадок на поверхности дренажа, в условиях постоянного тока насыщенной или же перенасыщенной жидкости (мочи) [113]. В результате этих отложений формируются рецепторные сайты, создающие предпосылки для бактериальной адгезии.

В работе В.К. Canales et al. на поверхности мочевого дренажа было идентифицировано более 300 специфических белков. Основными из них являлись Igk, Ighg1, α 1-антитрипсин, а также гистоны H2b и H3a. В отношении именно этих субстанций прослеживается наиболее сильная связь с фактом инкрустации. Авторы делают вывод о том, что их положительный заряд способствует агрегации отрицательно заряженных кристаллов, что и стимулирует процессы инкрустации [80, 123].

Не исключено существование другого механизма, действующего в дополнение к вышеописанному. Так, С.Н. Elwood et al. наблюдали образование плёнок, модулированное кальций связывающими белками: уромодулин и белки

S-100. Эти белки позволяют кристаллам, содержащим кальций, непосредственно фиксироваться на поверхности мочевого дренажа [151].

Специфическая адгезия микроорганизмов опосредуется через межмолекулярные взаимодействия адгезинов и рецепторов, сформированных на поверхности катетера. Под адгезинами нужно понимать макромолекулярные комплексы в составе фимбрий микробных клеток, посредством которых происходит фиксация возбудителя на поверхности мочевого дренажа [11, 19].

Совокупность органических компонентов мочи, кристаллов солей и микроорганизмов, осаждённых на поверхности мочевого дренажа, представляет собой единую структуру – биоплёнку. Биоплёнка как микробиом имеет цельную генетическую систему, в которой плазмиды (кольцевые низкомолекулярные ДНК) определяют жизнедеятельность всех компонентов, их взаимодействие между собой и окружающей средой – иммунокомпетентным организмом. Это свойство биоплёнки определено как «чувство кворума» («quorum sensing».) Данное свойство позволяет микроорганизмам действовать подобно клеткам в многоклеточном организме, а также осуществлять обмен информацией посредством химических молекул [10, 44].

Органические вещества, образующиеся в результате жизнедеятельности микроорганизмов, создают еще большее количество рецепторов для фиксации кристаллов солей. Наиболее изучена уреаза, которая катализирует процесс гидролиза мочевины до углекислого газа и аммиака, тем самым способствуя росту уровня pH мочи [12]. Образующаяся щелочная среда опосредует процесс седиментации солей кальция, магния, струвита, тем самым усиливая процесс инкрустации поверхности мочевого дренажа. В результате описанных процессов идет «замыкание» порочного круга, в котором факторы инкрустации мочевого дренажа взаимодействуют и взаимоотягощают друг друга, способствуя формированию биоплёнки на его поверхности [29, 59, 126].

1.3 Выбор материала для изготовления мочевых дренажей как фактор профилактики осложнений дренирования верхних мочевыводящих путей

Для изготовления мочевых дренажей используются металлы и полимеры. К преимуществам металлов следует относить хорошую торсионную жёсткость, которая поддерживает просвет МВП, устойчивость к коррозии, способность достигать диаметра большего, чем у стентов, изготовленных из полимеров [23,108].

К преимуществам применения полимеров относится их биоинертность. Негативными аспектами их применения являются повышенный риск миграции, большая вероятность развития дизурических расстройств [14].

С сожалением приходится констатировать, что, несмотря на использование разных материалов, отличающихся по своим физическим свойствам, все они в большей или меньшей степени подвержены осаждению солей и микроорганизмов на их поверхности [149, 156].

Концепция достижения идеальной биоинертности как способа предотвращения развития инфекционно-воспалительных, адгезивных и, как следствие, обтурационных осложнений, не нова.

1.3.1 Полимерные материалы для изготовления мочевых дренажей, используемых при дренировании верхних мочевыводящих путей

Силикон, полиуретан и их многочисленные модификации являются наиболее распространёнными полимерами, которые используются для изготовления мочевых дренажей [64, 128, 143].

Силиконовые мочеточниковые стенты хуже обеспечивают дренажную функцию, несмотря на прекрасную биосовместимость, инертность и отсутствие токсичности. Стенты из силикона больше подвержены деформации и сжатию под воздействием радиальной компрессии, чем дренажи из других материалов [93]. Силикон обладает высоким коэффициентом трения, эластичностью и растяжимостью, что приводит к значительным трудностям при имплантации мочеточникового стента. К преимуществам силикона следует отнести более низкую подверженность процессу инкрустации [134]. Частота формирования солевых отложений на поверхности мочеточниковых стентов из силикона значительно ниже, чем у таковых из полиуретана. *Enterococcus faecalis* чаще колонизирует поверхность силиконовых стентов, нежели *Escherichia coli*. Современные технологии позволяют минимизировать минусы стентов из силикона при сохранении их преимуществ. Цитрат серебра, лецитин в комбинации с различными полимерными материалами стали основой для изготовления современных мочеточниковых силиконовых стентов (Silitek [«Surgitek»]; Uroguide [«Olympus»]).

В 2019 году опубликованы результаты исследования О. Traxer et al., в котором произведена оценка выраженности болевого синдрома. Пациенты, которым были установлены мочеточниковые стенты из силикона с гидрофильным покрытием, испытывали значительно меньший дискомфорт, чем те, кому были установлены стенты из полиуретана [71]. Группой отечественных исследователей во главе с Н.К. Гаджиевым в 2020 году продемонстрировано преимущество стентов из силикона с позиции возникновения болевого синдрома через 2 недели после имплантации и перед удалением, что несомненно играет большую роль ввиду прямого влияния на уровень качества жизни пациента [60].

Таким образом, широкое внедрение силиконовых стентов в урологическую практику остается лишь вопросом времени.

Полиуретан является более распространенным недорогим материалом. Стенты из полиуретана имеют низкий коэффициент поверхностного трения, даже при наличии нескольких дополнительных отверстий их жёсткость оптимальна для

поддержания каркаса мочевого дренажа. Однако в ходе использования полиуретановые мочеточниковые стенты в скором времени утрачивают свои положительные качества, также отмечено, что их поверхность более склонна к процессам бактериальной колонизации и седиментации кристаллов солей. Полиуретановые стенты способны источать токсины, которые негативно влияют на состояние слизистой МВП. Эти факты лимитируют использование мочеточниковых стентов из полиуретана лишь короткими сроками дренирования верхних МВП [111].

Полиуретан является основным сырьем для производства нефростом ввиду его оптимальной жесткости. Данное свойство позволяет использовать нефростомические трубки из этого материала в больших временных интервалах [58].

1.3.2 Металлические материалы для изготовления мочевых дренажей, используемых при дренировании верхних мочевыводящих путей

Сталь, легированные сплавы титана (Ti), хрома (Cr) и кобальта (Co) являются базовым сырьем для производства металлических стентов. Ввиду быстро формирующейся оксидной пленки на поверхности Ti его сплавы обладают прекрасным показателем биоинертности. Нитинол (никелид титана) обладает свойством перестройки своей кристаллической решетки, поэтому он является отличным материалом для изготовления стентов, способных к самодилатации [4]. Однако склонность никеля (Ni) к процессам диффузии и аккумуляции в паренхиматозных органах обуславливает токсичность его сплавов, что является серьезным недостатком [68, 152]. С целью предотвращения контакта Ni с мягкими тканями проведены эксперименты по формированию на поверхности стента защитного слоя из Ti. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что слой Ti толщиной 20 нм, образованный электронно-лучевым способом, улучшает

биоинертность имплантов и устойчивость металла к процессам коррозии в сравнении с нитинолом [152].

Альтернативным вариантом решения этой проблемы является применение молибдена (Mo) и циркония (Zr) в качестве легирующих материалов. В научных публикациях такие сплавы Ti упоминаются как β -метастабильные. К преимуществам таковых следует относить сверхэластичность, свойство памяти формы, а также изменчивую в больших интервалах упругость, показатель которой зависит от условий термической обработки [25].

Использование металлических материалов для изготовления нефростомических дренажей в мировой литературе не описано.

1.4 Нанесение покрытий на поверхность мочеточниковых стентов как фактор профилактики осложнений дренирования верхних мочевыводящих путей

На сегодняшний день опубликовано большое число исследований, посвящённых поиску новых материалов и созданию покрытий мочевых дренажей, которые уменьшают вероятность прикрепления микроорганизмов и кристаллов солей. Катетер, применяемый для дренирования МВП, должен обладать достаточной биосовместимостью, иметь низкий показатель трения и способность препятствовать формированию биоплёнок при долгосрочном использовании [21,34].

Большинство исследований посвящено разработке биоинертных покрытий для мочеточниковых стентов, в то время как применение данной технологии для нефростомических дренажей не освещено.

1.4.1 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе гепарина

Первоначальный опыт от использования покрытия из гепарина оказался обнадеживающим. Так, в исследовании F. Cauda et al. в 2008 году группе пациентов из 5 человек с билатеральной обструкцией верхних МВП осуществлено двустороннее дренирование с использованием стандартного мочеточникового стента из полиуретана и стента, покрытого гепарином на срок 30 дней. До установки и после извлечения стенты были исследованы методами сканирующей электронной микроскопии, энергодисперсионной спектроскопии и микроинфракрасной спектрофотометрии. Для изучения мочевых катетеров после удаления их случайным образом разрезали на небольшие сегменты как в продольном, так и в поперечном направлении. Исследователи анализировали толщину слоя инкрустаций и его распространённость. В результате выявлена значительная разница в толщине и протяжённости инкрустации. Инкрустации были выявлены и измерены на 26 из 34 поверхностей срезов полиуретановых стентов без покрытия. При анализе поперечных срезов средняя толщина инкрустации на стентах без покрытия составила $17,0 \pm 12,1$ мкм. Средняя степень покрытия инкрустациями площади поверхности срезов стента без покрытия составила 86% (31%) как внутри, так и снаружи. Другая ситуация наблюдалась на поверхности стентов с гепариновым покрытием. Слои инкрустаций, присутствующих на поверхности мочеточниковых стентов с гепариновым покрытием, были тоньше, чем на поверхности полиуретанового дренажа. Инкрустации были выявлены и измерены на 20 из 44 срезах. Средняя толщина инкрустации на стентах без покрытия составила $8,5 \pm 8,6$ мкм. Средняя площадь инкрустации составила 67% от площади поверхности срезов. Помимо этого, катетеры, обработанные гепарином, были изучены по истечении 10 и 12 месяцев с момента их установки. После экстракции на их поверхности отмечено меньшее количество солевых отложений, в сравнении со стандартными полимерными стентами [91].

В работе D. Lange et al. в 2014 году стент с гепариновым покрытием не продемонстрировал убедительной эффективности в отношении устойчивости к бактериальной колонизации. Сравнивали мочеточниковые стенты с покрытием из триклозана «Triumph» и дренажи, на поверхность которых был нанесен гепарин «Radiance». Стенты «Endo-Sof» и «Polaris» служили контрольными, так как на их основе были созданы стенты «Radiance» и «Triumph» соответственно. В течение семи суток фрагменты каждого стента размером 10 мм инкубировали в отдельных пробирках, которые содержали бактериальные штаммы *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*. После недели инкубации с целью визуализации биопленок стенты исследовали методом флуоресцентной микроскопии. На поверхности мочеточникового стента с покрытием из триклозана «Triumph» был обнаружен только штамм *Pseudomonas aeruginosa*. Напротив, на поверхности остальных мочеточниковых стентов, участвовавших в исследовании, были выделены каждая из культур. Кроме того, существенной разницы по количеству штаммов бактерий, выделенных с поверхности мочеточниковых стентов «Radiance» и «Endo-Sof», не обнаружено.

Позитивное представление от применения мочеточниковых стентов с покрытием из гепарина отражено в исследованиях *in vivo*, в которых с профилактической целью для санации мочи были использованы антибактериальные препараты. Исходя из этого, получен вывод о том, что в стерильной среде гепарин способен уменьшать инкрустацию мочеточниковых стентов, но, как продемонстрировало исследование D. Lange et al., он не так эффективен в отношении ингибирования процессов адгезии бактерий и формирования биоплёнок [161].

1.4.2 Мочеточниковые стенты с покрытием из триклозана

Стенты «Triumph» с покрытием из триклозана были разработаны с целью уменьшения риска развития инфекции МВП. Триклозан – это синтетическое органическое соединение с широкой антибактериальной активностью как в отношении грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. В исследовании *in vitro* отражена способность мочеточниковых стентов с покрытием из триклозана ингибировать адгезию штаммов *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* [132]. В исследовании на животных стенты с покрытием из триклозана продемонстрировали снижение концентрации штамма *Proteus mirabilis*, а также способность в значительной степени уменьшать выработку уротелием провоспалительных цитокинов [148]. Однако в ряде маломощных исследований не обнаружено отличий в интенсивности формирования биоплёнок, инкрустаций или развития инфекции у больных, которым установлены внутренние мочевые дренажи с покрытием из триклозана, но зафиксировано выраженное уменьшение ирритативных расстройств мочеиспускания [147, 163]. Кроме того, данные стенты так и не были разрешены для использования в США из-за потенциальных опасений, что это может привести к дальнейшей устойчивости к антибиотикам [109].

1.4.3 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе гидрогелей

Оптимистические ожидания от применения гидрогелевых покрытий связаны с их способностью поглощать воду, образуя слой жидкости на поверхности мочеточникового стента, за счёт чего предполагалось снизить адгезивную способность бактерий и негативное влияние стента на уроэпителий.

С целью оценки антиадгезивной активности покрытые гидрогелем и непокрытые сегменты мочеточниковых стентов длиной 2 см каждый погружали в растворы ципрофлоксацина, гентамицина или цефазолина в концентрации 1 г/л каждый на 30 минут. Контрольные сегменты стентов погружали в физиологический раствор. Затем сегменты стентов инкубировали в течение 4 часов в отдельных пробирках с бактериальными штаммами *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis*. В последующем сегменты стентов помещали на агар и инкубировали в течение 48 часов при температуре 37°C с последующим определением количества колониеобразующих единиц бактерий (КОЕ). В результате было продемонстрировано то, что данный тип покрытия существенно не снизил адгезию бактерий.

Особенность стентов с покрытием из гидрогеля позволяет сочетать его гидрофильный матрикс с гидрофобным лекарством. С целью оценки антибактериальной активности покрытые гидрогелем и непокрытые сегменты стентов длиной 0,5 см каждый погружали в растворы ципрофлоксацина, гентамицина или цефазолина в концентрации 1 г/л. Контрольные сегменты стентов погружали в физиологический раствор. Затем сегменты стентов инкубировали на чашках с агаром Мюллера-Хинтона, содержащих штаммы *Escherichia coli* или *Enterococcus faecalis*, и измеряли зону ингибирования с точностью до миллиметра через 24 часа с помощью штангенциркуля. Фиксировали количество дней, в течение которых каждый сегмент стента сохранял антибактериальную активность. Отмечено увеличение продолжительности антибактериального эффекта гентамицина и ципрофлоксацина, наносимых на поверхность дренажа, а также увеличилась длительность их высвобождения [41].

**1.4.4 Мочеточниковые стенты с покрытием
на основе метоксиполиэтиленгликоля,
конъюгированного с дигидроксифенилаланином**

В работе A. Pechey et al. исследовали метоксиполиэтиленгликоль (МПЭГ), конъюгированный с 3,4-дигидроксифенилаланином (ДОФА), обогащенный соединениями выделяемых морскими мидиями. Завитки мочеточниковых стентов, покрытых МПЭГ-ДОФА и непокрытых трансуретрально, поместили в мочевого пузыря самцов новозеландских белых кроликов с последующей инстилляцией уропатогенного штамма *Escherichia coli* (10^7 КОЕ/мл). Мочу исследовали на наличие бактерий на 0, 1, 3 и 7 день. На 7 день животных умерщвляли. Завитки стентов исследовали методом сканирующей электронной микроскопии. В параллельном эксперименте *in vitro* аналогичные стенты в течение 7 дней инкубировали в моче человека, контаминированной штаммом *Escherichia coli* (10^7 КОЕ/мл). В результате обнаружена устойчивость мочеточниковых стентов с покрытием из МПЭГ-ДОФА как *in vitro*, так и *in vivo* к адгезии микроорганизмов, а также улучшился показатель инфекционного обсеменения по сравнению со стентами без покрытия.

Однако это не уменьшило степени инкрустации поверхности мочевых дренажей. Даже при отсутствии инфекции моча кролика содержит множество осадков, главным образом фосфатов и карбонатов. Уровень инкрустации стентов сильно различался у животных даже в одной и той же группе (от 0,13 до 99,35 мг). В целом, средняя степень инкрустации стента была выше по сравнению с таковой в контрольной группе. Однако различия между группами не были статистически значимыми ($p < 0,15$) [38].

1.4.5 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе фосфорилхолина

Многообещающей была гипотеза J.A. Hayward et al., высказанная в 1984 году. Авторы предположили, что липидное покрытие, подобное внешней поверхности эритроцитов, было бы биосовместимым и пригодным в обсуждаемом в данной работе контексте [90]. С целью моделирования природного дипальмитоилфосфатидилхолина (ДПФХ), который входит в состав мембран клеток, авторы включили в состав полимера фосфорилхолин (ФХ) (основная группа полярных головок на наружной мембране эритроцитов). Структурные и ионные свойства природного ДПФХ достигнуты путем сополимеризации мономера 2-метакрилоилоксиэтилфосфорилхолина (МФХ) с длинноцепочечными алкилметакрилатами. К сожалению, созданные полимеры из-за недостаточных механических свойств оказались непригодными в качестве основного материала для производства мочевых катетеров. Поэтому они были использованы в качестве покрытий, которые наносили на поверхность мочевых дренажей [166]. МФХ, нанесённый на поверхность катетера, формирует гидрофильное поле. Однако в эксперименте *in vitro* данный тип покрытия не снизил колонизацию поверхности латексных и силиконовых катетеров. А также не было выявлено значимой разницы между количеством осаждаемых на поверхности мочевых катетеров солей магния и кальция.

Параллельно проводилось клиническое испытание по изучению обоснованности использования внутренних мочевых дренажей с ФХ-покрытием. Методами сканирующей электронной микроскопии и бактериологического анализа изучены поверхности 44 мочеточниковых стентов с нанесённым ФХ-покрытием и 28 стандартных стентов. В результате выявлено, что данный вид покрытий также подвержен процессам инкрустации и формированию бактериальных биоплёнок, однако в меньшей степени, чем дренажи без него. В результате стенты с покрытием из ФХ также уязвимы для процессов инкрустации и формирования биоплёнок.

1.4.6 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе полиэтиленimina

Известны данные о позитивном эффекте положительно заряженных цепей полиэтиленimina (ПЭИ), использованных в качестве покрытия поверхности мочеточниковых стентов как сдерживающего фактора, препятствующего осаждению бактериальных клеток [45]. ПЭИ – это полимер с первичными, вторичными и третичными аминогруппами, который ввиду своей хорошей биосовместимости очень часто используется в медицинских целях. Lin et al. предположили то, что ПЭИ-щеточки препятствуют адгезии бактериальных клеток вследствие перманентного движения в жидкости. Помимо этого, катионная структура ПЭИ обладает бактерицидным характером, проявляющимся во время контакта с мембраной бактерии, разрушая ее и, таким образом, убивая.

Полиуретановые мочевые дренажи, поверхность которых покрыта ПЭИ-щетками, благодаря вышеописанным свойствам, проиллюстрировали свою эффективность в экспериментальных исследованиях. Катетер с данными модификациями обладает хорошей биосовместимостью и не оказывает цитотоксического эффекта [122]. Однако на сегодняшний день результаты применения данного покрытия нашли отражение лишь в немногочисленных исследованиях, выполненных на экспериментальных моделях. В связи с этим требуются дальнейшие клинические исследования.

1.4.7 Мочеточниковые стенты с покрытием на основе серебра и углерода

Потенциально перспективными в отношении препятствия образованию бактериальных биоплёнок на поверхности мочевых дренажей могут являться покрытия из серебра (Ag). Одним из главных преимуществ Ag является широкий спектр противомикробной активности, не вызывая при этом развития

резистентности у микроорганизмов. Ag после физического контакта с жидкой средой выделяет ионы, которые могут подавлять процесс репликации генома бактериальных клеток. Однако в доступной научной литературе имеется небольшое количество работ с полярными заключениями по поводу использования Ag в обсуждаемых целях. Возможно, это связано с тем, что исследования имеют разнородный дизайн и применяются различные методы очистки и изготовления покрытий из Ag. По словам D.K. Riley, выполнившего обширное рандомизированное исследование, в котором приняло участие 1309 больных с посеребренными мочевыми дренажами, покрытие из Ag недействительно в отношении препятствия бактериальной колонизации, и, напротив, заявляется, что при их применении увеличивается вероятность стафилококковой суперинфекции [30].

В 2017 году С.В. Шкодковым и соавт. были представлены результаты проведённого исследования, в котором мочеточниковые стенты с наноструктурным покрытием из атомарного серебра и аморфного углерода (C_{Ag}) сравнивали с дренажами, покрытыми сплавом Ti на основе Ti-Ni-(X) со способностью памяти формы и β-сплавом Ti. Сегменты стентов вводили интрамочепузырно белым крысам линии Wistar. Каждая группа сравнения состояла из 20 лабораторных животных. У животных из группы сплавов Ti после одного месяца эксперимента наблюдали выраженные процессы инкрустации с формированием конкремента, который полностью занимал ёмкость мочевого пузыря. Масса солевых отложений составила $284,4 \pm 41,5\%$ от начальной массы дренажа, а их толщина в 3-5 раз превышала толщину импланта. В группе стентов с наноструктурным покрытием из C_{Ag} не выявлено интенсивной инкрустации, масса дренажа возросла на $15,2 \pm 4,9\%$, толщина солевого налёта не превышала 100 мкм, кроме того, более 60% от общей площади поверхности было от него свободно [28].

Биосовместимостью высокого уровня отличаются алмазоподобные углеродные покрытия. Такой тип покрытия мочеточникового стента показал хорошую устойчивость к отложению солей в клиническом исследовании, в котором участвовало 10 пациентов, предрасположенных к инкрустации дренажа [155].

1.5 Использование биodeградируемых материалов для изготовления мочеточниковых стентов как фактор профилактики осложнений дренирования верхних мочевыводящих путей

В настоящее время достигнут значительный прогресс в создании биodeградируемых материалов для медицинского использования.

Об успешном применении биodeградируемых материалов имеются сообщения из области сердечно-сосудистой хирургии, хирургии пищевода, желчного дерева [48, 79, 85, 165]. В том числе существуют исследования, свидетельствующие о перспективности применения мочеточниковых стентов из биodeградируемых материалов [56]. Основным импонирующим моментом является тот факт, что стенты из данных материалов после выполнения дренажной функции способны разлагаться на мелкие фрагменты с последующим выведением с естественным потоком мочи.

Положительной стороной использования данной технологии является отсутствие потребности в повторном инвазивном вмешательстве с целью удаления дренажа. Безусловно, это не может не сказаться на улучшении качества жизни пациента, а также снижении нагрузки на систему здравоохранения в экономическом аспекте [104].

Ключом к успешному применению данного вида материалов является программирование сроков их деградации и элиминации [124]. Этот аспект является основным сдерживающим фактором, из-за которого данная технология не так распространена и до сих пор подлежит изучению [97, 131].

Очевидно, что конструкция мочеточникового стента должна соответствовать требованиям биосовместимости, механической прочности и программируемой скорости деградации для обеспечения сохранения дренажной функции на заданный период.

Обычно используемые биоматериалы включают полимеры природного происхождения, синтетические полимеры и металлы.

1.5.1 Биodeградируемые материалы природного происхождения

Источником сырья для изготовления биodeградируемых полимеров природного происхождения являются коллаген, альгинат, фибрин, желатин и шелк, нашедшие широкое распространение в регенеративной медицине и тканевой инженерии [69, 135, 158]. Их биосовместимость удовлетворительна. Считается доказанным тот факт, что мочеточниковые стенты, изготовленные из альгината, желатина и геллановой камеди или их смесей, являются своего рода материалами, благоприятными для уротелия. Продукты их распада также не вызывают альтерации слизистой МВП. Безусловно, это является преимуществом [57, 167].

В.К. Auge et al. в 2002 году сообщили об использовании мочеточникового стента на основе альгината, применение которого оказалось безопасным по данным морфологического исследования тканей верхних МВП. Однако срок его гарантированного сохранения формы и дренажной функции составил не более семи суток [78].

Исследователи из Португалии сообщают о биodeградируемых внутренних мочевых дренажах на основе смеси альгината, геллановой камеди и желатина. В экспериментах *in vitro* продолжительность их деструкции составила от 14 до 60 дней, при этом её скорость можно было контролировать, изменяя соотношение составных компонентов. Тем не менее, авторы делают вывод о том, что *in vivo* скорость разложения оказалась слишком быстрой, чтобы поддержать эффективную механическую прочность и, как следствие, дренажную функцию в течение требуемого периода времени [52, 78, 105].

1.5.2 Биodeградируемые материалы синтетического происхождения

К синтетическим полимерам относят биологически неактивные материалы, практически не оказывающие токсического эффекта на живые ткани

человеческого организма. Их основными преимуществами являются отсутствие канцерогенности, иммуногенности, токсичности и тератогенности [49, 89]. Описаны следующие синтетические полимеры: полидиоксанон (ПДК), поликапролактон (ПКЛ), полигликолевая кислота (ПГК), полимолочная кислота (ПМК), а также их сочетание (ПГМК) и т. д. Скорость разложения ПМК и ПКЛ составляет от нескольких недель до нескольких лет, что позволяет относить их к медленно деградирующим материалам. Скорость деградации ПГК и ПДК выше таковой, чем у ПМК и ПКЛ, и может варьировать от нескольких недель до месяцев [31, 136, 141].

ПМК наиболее полно отвечает требованиям механической прочности при времени деградации от 4 до 6 месяцев, что определяет максимальные сроки его эффективного использования [100, 145]. При использовании различных пропорций лактида и гликолида при полимеризации ПГМК нивелируются недостатки и усиливаются преимущества этих двух компонентов. Это удостоверяет то, что ПГМК-стент может потенциально применяться в качестве временного мочевого дренажа с сохранением опорной и дренажной функции [33, 54, 167].

В 2008 году В.А. Hadaschik et al. сообщили о применении биodeградируемого мочеточникового стента «Uriprene», произведённого из L-лактида, гликолида и сополиэфирных компонентов, аналогичных тем, что используются для изготовления рассасывающегося шовного материала. Изучение его свойств происходило на экспериментальной модели с лабораторными животными. Данное изделие продемонстрировало свою эффективность в течение 7-10 недель. Деградация стентов происходила однородно от дистального конца до проксимального, не вызывая обструкции МВП. Обнаруженным недостатком при использовании данного типа стента являлось низкое сопротивление радиальной компрессионной нагрузке, что значительно усложняло его имплантацию по струне-проводнику. Помимо этого, к клиническим ограничениям следует отнести тот факт, что 7-10 недель – это избыточный период нахождения стента в просвете МВП после большинства урологических операций [101].

Дальнейшее развитие идеи использования последующих поколений мочеточникового стента «Uriprene» не решило проблемы с жесткостью и неудобством его установки по струне-проводнику [98, 113].

О положительных результатах применения биodeградируемых синтетических материалов свидетельствуют исследования отечественных авторов.

В эксперименте проведена оценка морфофункциональных изменений мочеточников у кроликов после имплантации мочеточниковых стентов из комбинации поли-3-гидроксibuтирата с поли-4-гидроксibuтиратом и смеси поли-3-гидроксibuтирата с ПКЛ (экспериментальные группы) и дренажей из полиуретана (контрольная группа). Тканевая реакция на биodeградируемые мочеточниковые стенты, несмотря на различия в их физико-механических свойствах, сопоставима: сохранена продольная складчатость стенки мочеточника, отсутствует гипертрофия мышечных слоев, толщина переходного уроэпителия равномерно сохранена. Однако в контрольной группе отмечается морфологическая картина продуктивного воспаления, склеротических изменений [7].

1.5.3 Биodeградируемые материалы металлического происхождения

Интерес к металлам в данном аспекте предопределён их высокой прочностью по сравнению с природными или синтетическими полимерами, а также достаточными биodeградирующими свойствами [32]. Наиболее перспективны сплавы на основе магния (Mg), так как данный элемент является естественным для биологического объекта и обладает хорошей биосовместимостью, а продукты его разложения нетоксичны. Перспективность использования магниевых сплавов для изготовления биodeградируемых мочеточниковых стентов продемонстрировали в своих работах J. Lock et al. [43, 62]. Однако нерешённой проблемой использования магниевых сплавов

является его низкая антикоррозийная устойчивость, что требует разработки дополнительных составов для покрытия поверхности данных дренажей.

Биоразложение сплавов железа (Fe) и цинка (Zn) является более прогнозируемым, в отличие от неконтролируемой деградации магниевых сплавов [103, 114]. Однако сплавы Fe и Zn не были зарегистрированы в качестве материалов для изготовления биоразлагаемых мочеточниковых стентов, подробных работ по их изучению в широкой международной научной литературе не обнаружено.

1.6 Физические способы воздействия на мочевой дренаж для профилактики инкрустации и формирования биоплёнок на его поверхности

На фоне изучения различных материалов для изготовления мочевых дренажей (силикон, полиуретан, металлы, биodeградируемые материалы и др.), а также нанесения на их поверхности антиадгезивных покрытий (из гепарина, гидрогелей, ФХ, ПЭИ, серебра и др.) особняком стоят немногочисленные работы по изучению физических способов профилактики инкрустации и формирования биоплёнок.

M. Gabi et al. в 2009 году представили результаты оригинального исследования по изучению применения энергии электрических микротоков, подаваемых на электроды из платины, расположенные на поверхности внутреннего мочевого дренажа. Авторы изучали перспективы недопущения образования кондиционирующей плёнки на поверхности мочеточникового стента, а также бактериальной адгезии путём пропуска по поверхности дренажа энергии электрических микротоков. При этом оценивали эффективность предложенной гипотезы при различной плотности платиновых электродов на поверхности катетера. Также проведена оценка способности бактерий к росту и выживанию на электродах с различной плотностью тока. Эксперимент проводили *in vitro*

с использованием искусственной мочи, колонизированной бактериальным штаммом *Proteus mirabilis*. Формирование биоплёнок анализировали с помощью атомно-силовой микроскопии. В результате были получены обнадеживающие данные, которые могут быть учтены при создании катетера для клинического использования. Используя на платиновых электродах переменные плотности микротоков, возможно создать поверхность, которая активно очищает кондиционирующую плёнку и в значительной степени уменьшает адгезию бактериальных клеток [73]. Отрицательной стороной данной технологии является необходимость прямого надёжного физического контакта поверхности дренажа с генератором электрического микротока.

Оригинальным можно признать исследование Z. Hazan et al., опубликованное в 2006 году. Коллеги доказали эффективное недопущение образования биоплёнок на медицинских имплантах путём применения низкоэнергетических поверхностных акустических волн (ПАВ) с частотой от 100 до 300 кГц. В данной работе продемонстрировано, что упругие акустические волны в нанометровом диапазоне эффективно предотвращали рост биоплёнок уропатогенных культур бактерий *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* и грибов *Candida albicans*. Акустическая волна указанных характеристик эффективно «отталкивает» бактерии с поверхности дренажа, а также препятствует адгезии планктонных микроорганизмов, предотвращая тем самым начальную фазу развития микробной биоплёнки. Стоит отметить, что авторы проводили исследование на экспериментальной модели уретрального катетера Фолея, добившись поддержания стерильности мочи в течение 9 суток по сравнению с 2 сутками в контрольной группе. Путем РЭМ выявлено меньшее количество микробных биоплёнок на поверхности катетеров, подвергнутых акустическому воздействию [72]. Данный метод имеет такой же недостаток: необходимость физического контакта с дренажем.

При моделировании похожего эксперимента M. Korpe et al. применили генератор на основе пьезоэлемента, контактно передающего низкочастотные поверхностные акустические волны с частотой 100 кГц на уретральный катетер

Фолея. При этом авторы дополнили методику применением антибактериальных средств. В результате они добились снижения содержания биоплёнок бактерий *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* и *Pseudomonas aeruginosa* на 48,5%. Кроме того, генетическое исследование транскриптомов бактерий продемонстрировало способность ПАВ влиять на процесс транскрипции *Pseudomonas aeruginosa*, что свидетельствует о том, что этот сигнал может специфически определяться бактерией [107].

Перспективность, продемонстрированная применением УЗ акустической энергии для предотвращения формирования и деструкции биоплёнок, предопределила появление большого количества научно-исследовательских работ по изучению этого феномена на биологических объектах, в том числе применительно и к дренированию верхних МВП. Различные научные коллективы используют отличающиеся схемы компоновки генератора и разные параметры УЗ энергии. Безусловно, в такой ситуации приводимые результаты не всегда сопоставимы. Достаточно неожиданной является работа W.G. Pitt et al., опубликованная в 2003 году, в которой обнаружили обратный искомому эффект. В их работе УЗ низкой интенсивности (2 Вт/см^2), подаваемый с низкой частотой (70 кГц) в качестве моновоздействия, наоборот, усиливал рост бактериальной биоплёнки *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis* и *Pseudomonas aeruginosa*. В качестве объяснения результатов своей работы авторы предположили, что УЗ волна с указанными характеристиками усиливает транспорт кислорода бактериям [121]. Такие противоречивые данные лишь иллюстрируют необходимость дальнейшего изучения применения УЗ акустической энергии и определения ее оптимальных параметров для достижения эффекта предотвращения формирования бактериальных биоплёнок.

Интересна работа J.C. Carmen et al., продемонстрировавших другую грань применения энергии УЗ. Так, аксиально распространяемый УЗ с высокими уровнями плотности был эффективен в отношении сформированных бактериальных биоплёнок [150].

УЗ, распространяемый в аксиальном направлении, подаваемый импульсами продолжительностью 30-секунд с мощностью 35-45 Вт или 6-9 Вт, с использованием зондов для частот 350 кГц, 150 кГц и 20 кГц, результативно очищал биоплёнки *Proteus mirabilis* из стеклянных трубок, наполненных водой. В данном исследовании эффективность санации стеклянных трубок от бактериальной контаминации была обратно пропорциональна частоте УЗ воздействия. Наиболее эффективной оказалась частота 20 кГц, которая очистила 87,5% бактерий. Используя частоты 150 кГц и 350 кГц, ликвидировано 66,8% и 31,3% от общего количества биоплёнок соответственно [77].

В целом приходится констатировать, что проработанная в экспериментальных условиях доказательная база имеется только для контактного способа применения акустической энергии.

С целью дистанционной очистки поверхности материалов существуют способы высокочастотного акустического воздействия [8]. При воздействии на глубокозалегающие объекты главной проблемой является потеря эффективности пропорционально глубине проникновения, при этом увеличение мощности акустического сигнала неизбежно приводит к возникновению теплового эффекта в зоне контакта излучателя с поверхностью [15].

В 1982 году С.Н. Chaussey разработал экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию (ЭУВТ) путём создания высокого давления с помощью фокусировки акустической волны [55]. Лечение мочекаменной болезни с помощью экстракорпоральной литотрипсии было первым применением неинвазивных высокоэнергетических ударных волн с медицинской целью. В последующем положительное влияние ударных волн на процессы репарации костной ткани и неоваскуляризации привело к использованию ЭУВТ в травматологии для лечения псевдоартроза, асептического некроза и тендинопатий. Имеются сообщения о бактерицидном воздействии высокоэнергетических экстракорпоральных ударных волн на *Staphylococcus aureus*, но более значимое потенциальное воздействие ударных волн на биоплёнки еще не продемонстрировано [39, 40].

Хотя ударные волны используются в клинической практике в течение многих лет, профиль высокого давления и кавитационные эффекты ударных волн могут привести к повреждению тканей [63]. Экстракорпоральные ударные волны генерируются путём фокусировки в определенном месте, и, следовательно, энергия очень высока в локализованной области, что может привести к повреждению тканей.

Повреждение тканей будет зависеть от плотности энергии ударной волны, количества ударных волн. Следовательно, следует использовать пороговое значение, чтобы избежать любого повреждения тканей или кровотечения [140]. Установлено, что ударно-волновая литотрипсия, проведённая у кроликов, вызывает кровоизлияние, отек, гиперемию, воспаление, потерю нормальной структуры и десквамацию эпителия во всех участках плевральной ткани [142]. В 1987 году у собак наблюдалось легочное кровотечение, когда они подвергались воздействию ударных волн с избыточным давлением 100 бар [51]. Тяжесть повреждения зависит от несколько факторов, таких как плотность энергии ударной волны, тип ткани, количество ударных волн и т. д.

Большая часть недавних исследований, направленных на предотвращение образования биоплёнки, сосредоточена на использовании новых материалов или катетеров, покрытых антибиотиками.

В исследовании Screp et al., опубликованном в 2015 году, сообщается о попытке использования акустических ударных волн с целью разрушения биоплёнок *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* на поверхности мочевых дренажей, выращенных в бычьей и человеческой моче *in vitro*. Когда катетер-ассоциированные биоплёнки обрабатывали ципрофлоксацином, количество бактерий не уменьшалось, в то время как лечение ципрофлоксацином в комбинации с ударно-волновой терапией значительно уменьшало количество жизнеспособных бактерий. Ударные волны не имели антибактериального эффекта. Предполагается, что очень короткое воздействие волны разрывало структуру полисахаридной матрицы, окружающей биоплёнку, высвобождая бактерии и, возможно, увеличивая их чувствительность

к антибиотику. В дальнейшем исследователи провели эксперимент *in vivo* для определения эффекта влияния ударных волн на биоплёнки. У мышей, которым интраназально вводили культуру *Pseudomonas aeruginosa*, через 3 дня в лёгких развились биоплёнки, что подтверждено на изображениях, полученных с помощью сканирующей электронной микроскопии. Когда этих мышей лечили ципрофлоксацином, не наблюдалось снижения количества бактерий в гомогенизированных образцах лёгких, но эта бактериальная нагрузка значительно уменьшалась, если животные получали лечение антибиотиками в сочетании с ударно-волновой терапией. В эксперименте использованы нефокусированные ударные волны, энергия которых распределялась по всему телу животного. При гистологическом исследовании выявлено, что ударно-волновая терапия не вызывала повреждения лёгочной ткани, а также не наблюдалось потери массы тела у животных. Мыши, которые получали как антибиотик, так и ударно-волновую терапию после заражения, выживали, тогда как животные, получавшие только антибактериальный препарат, обычно умирали от инфекции [137].

УЗ также использовался для уничтожения биоплёночной формы инфекции вместе с антибиотиками. В исследовании G.T. Ensing et al., опубликованном в 2005 году, в эксперименте *in vivo* оценивали способность бактерий к жизнедеятельности на поверхности имплантов из костного цемента в присутствии УЗ. В эксперименте задействовано 9 новозеландских кроликов. Образцы костного цемента в форме дисков, которые на своей поверхности содержали биоплёнки *Escherichia coli*, внедрены в организм каждого лабораторного животного параллельно позвоночному столбу. Животных разделили на три равные группы. Первая группа кроликов получала системную монотерапию гентамицином. В других группах антибактериальный препарат входил в состав имплантов: в одной – свежееизготовленный гентамицин, в другой – после нескольких лет выдержки. Экстракорпоральное УЗ воздействие с максимальной акустической интенсивностью 500 мВт/см^2 и с частотой 28-48 кГц в импульсном режиме прикладывали над расположением импланта в интервале от 24 до 72 часов послеоперационного периода, оставляя второй диск интактным. После окончания

эксперимента и удаления бактерий с поверхности дисков определяли количество жизнеспособных бактерий, а также проводили морфологическое исследование образцов мягких тканей. Акустическое воздействие в комбинации с антибактериальным препаратом уменьшало жизнеспособность биоплёнок во всех трех группах в диапазоне от 58 до 69% по сравнению с контролем. В результате морфологического исследования не выявлено повреждений мягких тканей. Экстракорпоральное применение УЗ акустической энергии привело к повышению эффективности гентамицина как при местном, так и при системном его применении. Использование УЗ в этой модели оказалось безопасным [70].

Известен способ экстракорпорального использования УЗ с целью очистки поверхности мочеточниковых стентов. Согласно доступному описанию технологии, акустическое воздействие совершалось неинвазивно. В клиническом исследовании получены провизорные положительные результаты, но детальное описание и разъяснение достигнутого результата отсутствует, а само исследование выполнено с попыткой приспособления авторами устройства, которое разработано с иной целью в другой области применения [18]. К сожалению, проведённая работа не получила дальнейшего развития. Можно предположить, что, исходя из физических характеристик УЗ воздействия, исследователями избрана избыточная частота в 42 кГц, которая не достигает требуемого эффекта на необходимой глубине. Результаты апробации этого метода освещены лишь в единичных публикациях тезисов в материалах региональных конференций [6].

Резюме

Несмотря на непрерывные усилия по разработке катетеров, устойчивых к процессам инкрустации и формированию биоплёнок, в настоящее время, насколько нам известно, такого дренажа не существует.

Бактериальные инфекции, ассоциированные с использованием медицинских имплантов, катетеров и дренажей, представляют серьезную проблему для здоровья. В основном это связано со способностью бактерий образовывать

биоплёнки, чрезвычайно устойчивые к лечению антибиотиками, что заставляет исследователей искать дополнительные методы решения этой проблемы. Нынешние решения по предотвращению развития данных осложнений носят лишь кратковременный характер. В мире проводятся поисковые научные работы по разным направлениям: выбор материала для изготовления мочевого дренажа; нанесение на его поверхность различных покрытий; создание биodeградируемых полимеров. Во многих случаях эффективность наблюдается касательно одного типа микроорганизмов, но не прослеживается по отношению к другим. Масштабы проблемы инкрустации катетеров и формирования биопленок, а также ее влияние на медицинские и финансовые аспекты современной медицины побудили приложить значительные усилия для разработки новых стратегий борьбы с данными осложнениями. Оригинальным подходом к решению данной проблемы является развитие физических способов воздействия на дренаж. Лимитирующим фактором таких вариантов воздействия является их контактный механизм. Использование экстракорпорального акустического воздействия на внутренний мочевого дренаж представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Дизайн исследования: проспективное, контролируемое, открытое, сравнительное, экспериментальное, интервенционное.

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. Безусловно, процессы инкрустации мочеточниковых стентов затрагивают как внутреннюю его поверхность, так и наружную. Полимерный мочеточниковый стент – это в первую очередь трубчатый дренажный катетер с внутренним просветом, устанавливаемый для поддержания адекватного пассажа мочи по верхним мочевыводящим путям. С точки зрения формирования несостоятельности функции дренажа как в хирургии, так и в урологии, следует понимать блок его внутреннего просвета. Блок внутреннего просвета катетера, будь то уретральный катетер, мочеточниковый стент или же нефростома, приводит к нарушению адекватного пассажа мочи с формированием гипертензии в вышележащих отделах. Отталкиваясь от этой позиции, объектом для изучения в нашем исследовании мы выбрали именно внутреннюю поверхность мочеточниковых стентов.

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 на догоспитальном этапе. Для исследования состояния внутренней поверхности стента методами РЭМ и СЗМ производили забор участка в его геометрической середине протяжённостью 10 мм.

Второй этап работы заключался в создании опытного образца генератора низкочастотного УЗ сигнала, а также излучателей для экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент, для чрездренажного акустического воздействия на нефростомический дренаж; выработке методики их использования и верификации 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 её сегментов после УЗ воздействия.

На третьем этапе исследования производили определение оптимальных точек для экстракорпорального воздействия опытным образцом на

мочеточниковый стент. Итогом явилось определение конкретных точек с минимальными потерями интенсивности УЗ на предполагаемой глубине воздействия. В качестве экспериментального животного в эксперименте задействована половозрелая беспородная собака-самка. Животному выполняли лапаротомию, цистотомию, имплантацию мочеточникового стента. Интраоперационно к кожному покрову животного прикладывали излучатель опытного образца по определенным ранее анатомическим точкам. После включения генератора через операционную рану к необходимому уровню мочеточника устанавливали звуковой датчик, сопряжённый с анализатором шума УЗ волн. Замеры показателей интенсивности УЗ в каждой точке выполняли трехкратно в двух режимах работы устройства: постоянном и импульсном, не смещая звуковой датчик.

Четвертый этап исследования посвящён оценке эффективности и безопасности применения экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент в хроническом эксперименте на животных. Данный этап исследования проведён на 10 беспородных собаках-самках. Животные были соматически здоровы, а также по результатам обследования не имели признаков инфекции МВП. Всем животным проведена билатеральная установка мочеточниковых стентов. Экстракорпоральное акустическое воздействие опытным образцом начинали по прошествии семи суток после выполненной операции. Воздействие осуществляли в проекции расположения стента по ранее обозначенным точкам, в которых достигается максимальная интенсивность УЗ волны. Контралатеральный дренаж оставляли нетронутым. По истечении 28 суток эксперимента стенты были извлечены с целью последующего сравнения их массы, а также оценки состояния их внутренней поверхности с помощью РЭМ и СЗМ. Проводили морфологическое исследование мочеточников, толстой кишки, находящейся в проекции экстракорпорального УЗ воздействия.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Общий дизайн исследования

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

2.2 Животные и условия их содержания

В исследовании участвовали 10 половозрелых беспородных собак (самки) без признаков травматических повреждений и соматических заболеваний. Животные предоставлены факультетом ветеринарной медицины и биотехнологии Омского государственного аграрного университета им. П.А. Столыпина из числа содержащихся в виварии беспородных животных. Средний вес животных

составлял $18,64 \pm 1,44$ кг, возраст от 3-х до 4-х лет. Выбор лабораторных животных обусловлен удобством выполнения оперативного вмешательства, а именно сопоставимой анатомией и размерами органов мочевыводящей системы.

Для каждого животного заводили историю заболевания, в которой отмечали массу тела животного, даты и протоколы оперативных вмешательств, дневники наблюдения с указанием показателей витальных функций, а также результаты лабораторных и инструментальных обследований.

Первостепенно животные были осмотрены ветеринаром, а также подвергнуты лабораторным и инструментальным методам обследования на наличие признаков инфекции МВП (общий анализ мочи, бактериологический посев мочи с определением чувствительности к антибактериальным препаратам, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и мочевого пузыря).

Животных содержали в металлических вольерах размером $110 \times 90 \times 80$ см в обособленном помещении с регулируемым искусственным электроосвещением (день/ночь по 12 ч.), средней температурой – 25С, относительной влажностью – 75%. В качестве подстила выступала впитывающая пелёнка (размеры 90×60 см). Собаки получали полнорационный корм (Chappi, Российская Федерация) и питьевую воду без ограничений. Выгул собак осуществляли 2 раза в день, по 60 минут.

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 государственного аграрного университета им. П.А. Столыпина.

2.3 Материал и методы исследования первого этапа

Внутреннюю поверхность стентов исследовали двумя методами: РЭМ на микроскопе JEOL JCM-5700 фирмы JEOL Ltd. (Япония) и СЗМ на зондовой нанолаборатории NTEGRA Prima фирмы NT-MDT (Нидерланды).

По аналогии с оптикой электронно-лучевой трубки при РЭМ изображение моделируется посредством сканирования пучка электронов детектором с последующей передачей полученного импульса на экран.

Для метода РЭМ не характерно исследование диэлектриков, которыми по сути являются полиуретановые мочеточниковые стенты. Исходя из этого, исследование проводилось в режиме высокого вакуума (порядка 10^{-5} Па), а возбуждение электронов образцов осуществлялось пучком электронов низкой энергии (порядка 5 кэВ).

С помощью РЭМ моделируется плоскостное изображение, которое не позволяет описать, оценить и проанализировать в сравнительном аспекте толщину образовавшихся на внутренней поверхности стента отложений солей и биоплёнок.

С целью тщательного исследования морфологии внутренней поверхности мочевых дренажей нами дополнительно использована СЗМ, главной сутью которой является регистрация соприкосновений специального зонда – кантилевера с изучаемым материалом. Необходимый контакт реализуется различными путями. В данном исследовании использован полуконтактный (или прерывисто-контактный) метод. Основным его принципом является фиксация сил межатомного взаимодействия между колеблющейся на резонансной частоте механической иглой (зондовый датчик) и изучаемой поверхностью материала. Колебания кантилевера генерируются пьезокерамическим приводом, а Ам и фаза этих осцилляций регистрируются 4-секционным фотодетектором.

При приближении механической иглы к анализируемой плоскости Ам и фаза колебаний кантилевера меняются посредством силы межатомного взаимодействия. Сохранение постоянства среднего промежутка между

исследуемой поверхностью и зондом обеспечивается системой обратной связи, которая контролирует положение кантилевера, сохраняя неизменной A_m колебаний. В полуконтактном режиме игла вступает в контакт с исследуемой плоскостью в нижней части своей траектории, построчно перемещаясь и постукивая по поверхности. С помощью электронного софта фиксируются вертикальные перемещения кантилевера, тем самым воссоздавая рельеф исследуемого материала.

Полуконтактная СЗМ является очень чувствительным методом исследования, который реконструирует рельеф изучаемого материала в субнанометровом диапазоне благодаря сильной зависимости сил межатомного взаимодействия от расстояния между механической иглой и изучаемой плоскостью. Горизонтальное разрешение методики существенно уступает вертикальному из-за наличия закругления кончика зонда, радиус которого составляет около 10 нм.

Однако к неоспоримым преимуществам данного метода следует отнести его качественное пространственное разрешение, получение данных о горизонтальных и вертикальных размерах дефектов рельефа анализируемой поверхности.

2.4 Материал и методы исследования второго этапа

2.4.1 Материал и методы исследования, используемые в стендовом эксперименте по изучению технологии применения устройства для экстракорпорального акустического ультразвукового воздействия на мочеточниковый стент с целью профилактики инкрустации

С целью исследования распространения УЗ в биологических средах был собран исследовательский стенд, составными элементами которого являлись: УЗ генератор, излучатель, звуковой датчик и анализатор шума «АССИСТЕНТ» S/U30 фирмы ООО «НТМ-Защита» (Российская Федерация) (рисунок 2).

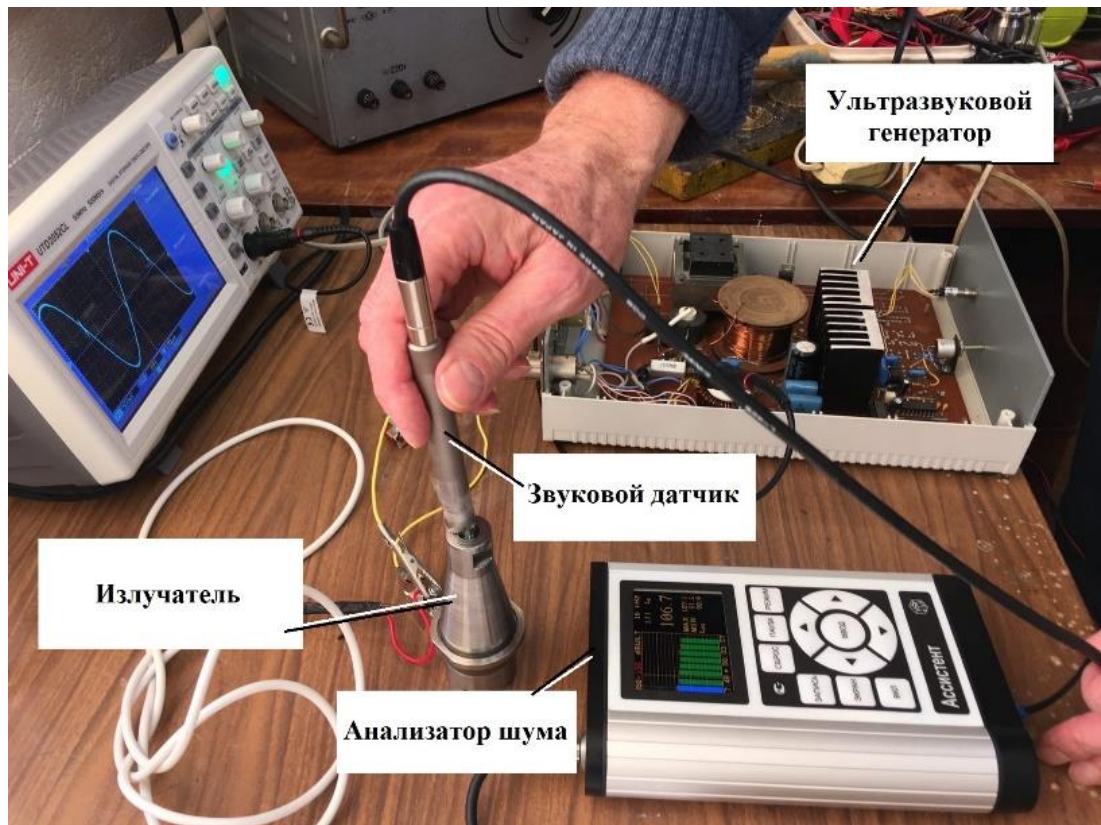


Рисунок 2 – Исследовательский стенд

Исследовательский стенд создан на базе кафедры машиностроения и материаловедения ФГАОУ ВО ОмГТУ Минобрнауки России совместно с сотрудниками кафедры.

Разработанное устройство способно функционировать в двух режимах: импульсном и постоянном. Это сказывается на количестве энергии, доставляемой до мягких тканей.

Был рассчитан, спроектирован и изготовлен УЗ излучатель, активный элемент которого произведён из сплава титана ВТЗ-1 и имеет форму диска (рисунок 3).

В качестве экспериментальных образцов были выбраны блоки биоткани свиньи, содержащие кожу, ПЖК, жировую ткань, мышечную ткань.

Биологический материал накладывали на излучатель для осуществления УЗ воздействия, с противоположной стороны измеряли интенсивность звука посредством звукового датчика, как показано на рисунке 4.



Рисунок 3 – Ультразвуковой излучатель для экстракорпорального акустического ультразвукового воздействия на мочеточниковый стент



Рисунок 4 – Фото проведения эксперимента

**2.4.2 Материал и методы исследования,
используемые в стендовом эксперименте по изучению технологии применения
устройства для чрездренажного акустического ультразвукового воздействия
на нефростомический дренаж с целью профилактики инкрустации**

С целью оценки эффективности способа чрездренажной очистки нефростомических дренажей был сконструирован исследовательский стенд из генератора УЗ волн собственной разработки, пьезокерамического излучателя с волноводом и анализатора шума с звуковым датчиком.

Исследовательский стенд создан на базе кафедры машиностроения и материаловедения ФГАОУ ВО ОмГТУ Минобрнауки России совместно с сотрудниками кафедры.

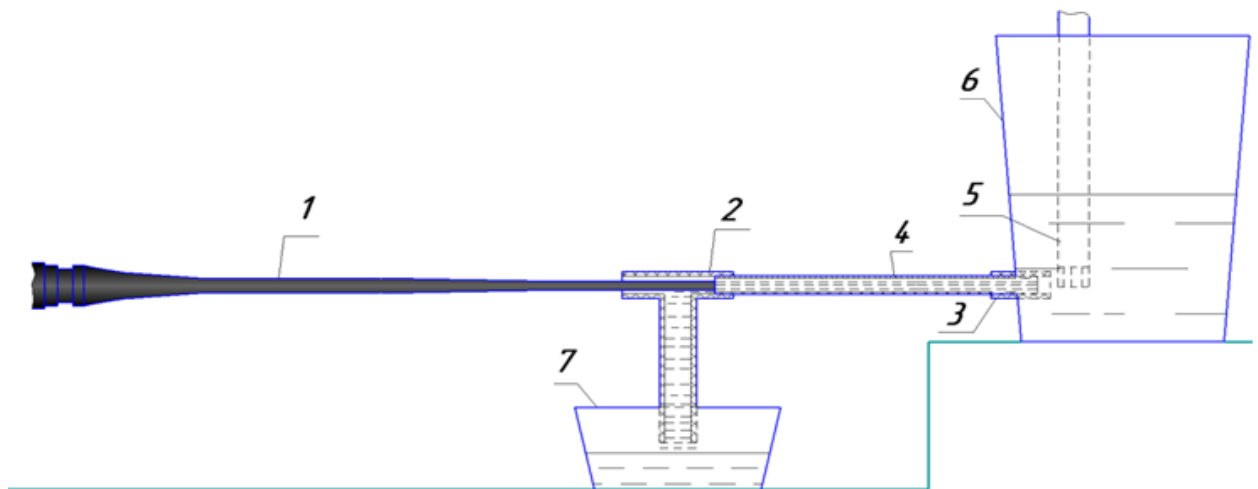
Для реализации стендового исследования был просчитан, смоделирован и произведён УЗ излучатель в форме волновода длиной 103 мм и диаметром 1,8 мм. Данные габариты определены простотой погружения излучателя в трубки с различным внутренним диаметром от 2 мм (рисунок 5).



Рисунок 5 – Ультразвуковой излучатель
для чрездренажной профилактики инкрустации нефростом

Изначально выполнено оценивание изменений интенсивности УЗ при осуществлении воздействия на жидкие среды с различной плотностью в трубке с диаметром 0,4 см и длиной 9 см, с шагом инструмента 1 см (оценка изменения интенсивности звука по длине трубки) (рисунок 6). В каждой контрольной точке

исследования интенсивность УЗ излучения оценивали анализатором шума «АССИСТЕНТ» S/U30 фирмы ООО «НТМ-Защита» (Российская Федерация). Сравнивали интенсивность звука в непосредственной близости к УЗ излучателю и на конце протяжённой полимерной трубки при перемещении волновода внутри неё в направлении выхода. В роли жидких сред различной плотности использовали воду (H_2O) и водные растворы хлорида натрия ($NaCl$) с концентрацией 0%, 9% и 22%.



- 1 – УЗ инструмент; 2 – тройник; 3 – переходник; 4 – трубка;
 5 – микрофон прибора для измерения шума «Ассистент»;
 6 – резервуар подачи жидкости; 7 – резервуар для слива жидкости.

Рисунок 6 – Схема эксперимента

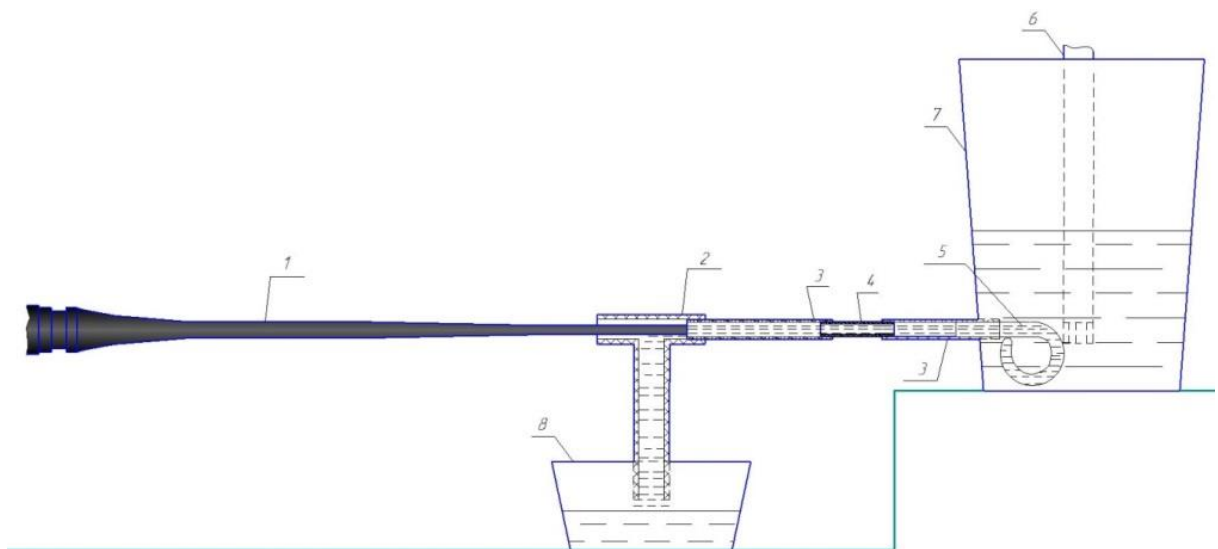
На следующем этапе исследования сравнивали интенсивность звука при воздействии излучателем на трубки с разными диаметрами: 0,2 см, 0,3 см, и 0,4 см, длиной 9 см в воде с шагом инструмента 1 см.

Заключительным этапом оценки эффективности была проведена экспериментальная чистка инкрустированной нефростомы типа «pig-tail» фирмы ООО «Минимально инвазивные технологии» (Российская Федерация) размером 12Ch длиной 28 см (рисунок 7). Экспериментальный материал был дезинтегрирован на 8 сегментов. Участки нефростомических дренажей – 4, как проиллюстрировано на рисунке 8, были расположены согласно их очередности

в исходном дренаже путем позиционирования длины двух переходников – 3. После этого выполняли акустическое воздействие на жидкость в системе. С целью обеспечения контакта УЗ излучателя с жидкой средой обеспечивали постоянный пассаж жидкости по системе сообщающихся сосудов, что схематически отражено на рисунке 8.



Рисунок 7 – Изучаемые образцы нефростомических дренажей типа «pig-tail»



- 1 – УЗ инструмент; 2 – тройник; 3 – переходник; 4 – сегмент нефростомы;
 5 – сегмент пигтеила нефростомы; 6 – микрофон прибора для измерения шума «Ассистент»;
 7 – резервуар подачи жидкости; 8 – резервуар для слива жидкости.

Рисунок 8 – Схема эксперимента

После экспериментального чрездренажного воздействия на сегменты нефростомы эффективность чистки определялась путём измерения их массы. Вес сегментов нефростомы определяли с помощью аналитических весов ViBRA HTR-220CE фирмы «Shinko Denshi Co., Ltd.» (Япония).

2.5 Материал и методы исследования третьего этапа

С использованием разработанного на втором этапе устройства проведён эксперимент по определению оптимальных топографо-анатомических ориентиров для экстракорпорального воздействия на мочеточниковый стент.

В части технического оснащения на данном этапе были использованы УЗ генератор, излучатель, звуковой датчик и анализатор шума, такие же, как и на втором этапе исследования.

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 обследовано на отсутствие соматических заболеваний и травм.

Предварительно животному в грудную конечность устанавливали периферический внутривенный катетер размером 20G (25 мм), фиксировали его к кожному покрову. В условиях премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) и внутривенного обезболивания (Propofol 1%, 10 мг/кг, в/в; Zoletil 100, 8 мг/кг, в/в) животного укладывали на спину с разведёнными лапами. Зону операционного поля подвергали бритью, трижды 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» размером 5Ch фирмы ООО «Минимально инвазивные технологии» (Российская Федерация). Выполняли пальпаторный контроль адекватной установки стента в просвете мочеточника и полостной системы почки.

Предварительно с целью унификации проводимого исследования на лабораторных животных эмпирическим путем были определены топографо-анатомические ориентиры, к которым относились передняя (ПП), средняя (СП) и задняя (ЗП) подмышечные линии. УЗ излучатель прикладывали к поверхности кожи в точках перпендикулярной проекции верхней (В/З), средней (С/З) и нижней (Н/З) третей мочеточника, предварительно нанося акустический гель на область воздействия (рисунок 9).

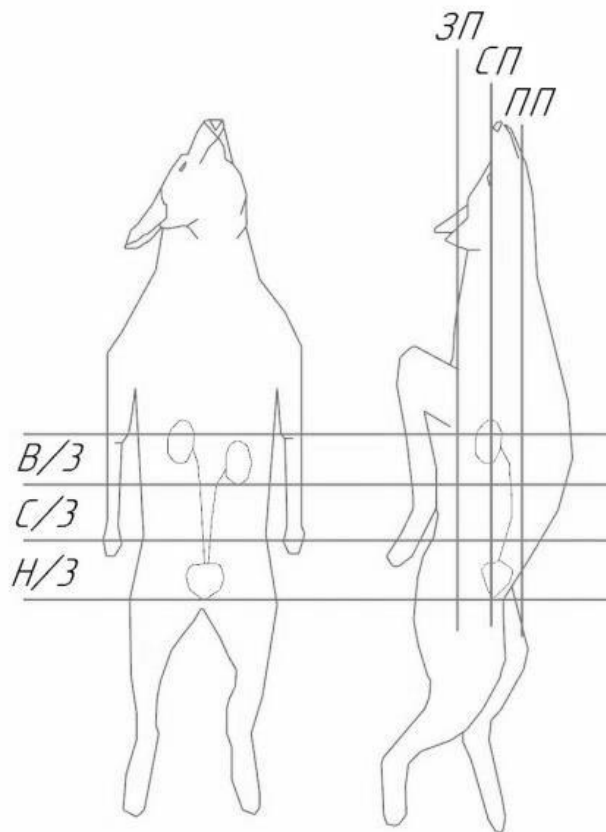


Рисунок 9 – Условные топографические ориентиры проекции мочеточника

К каждому сегменту мочеточника через лапаротомную рану прикладывали звуковой датчик анализатора шума «АССИСТЕНТ» S/U30 фирмы ООО «НТМ-

Защита», помещённый в стерильную латексную перчатку. В каждой точке акустическое воздействие осуществляли трёхкратно с перерывом в 60 секунд, параллельно фиксируя интенсивность УЗ волн (рисунок 10).

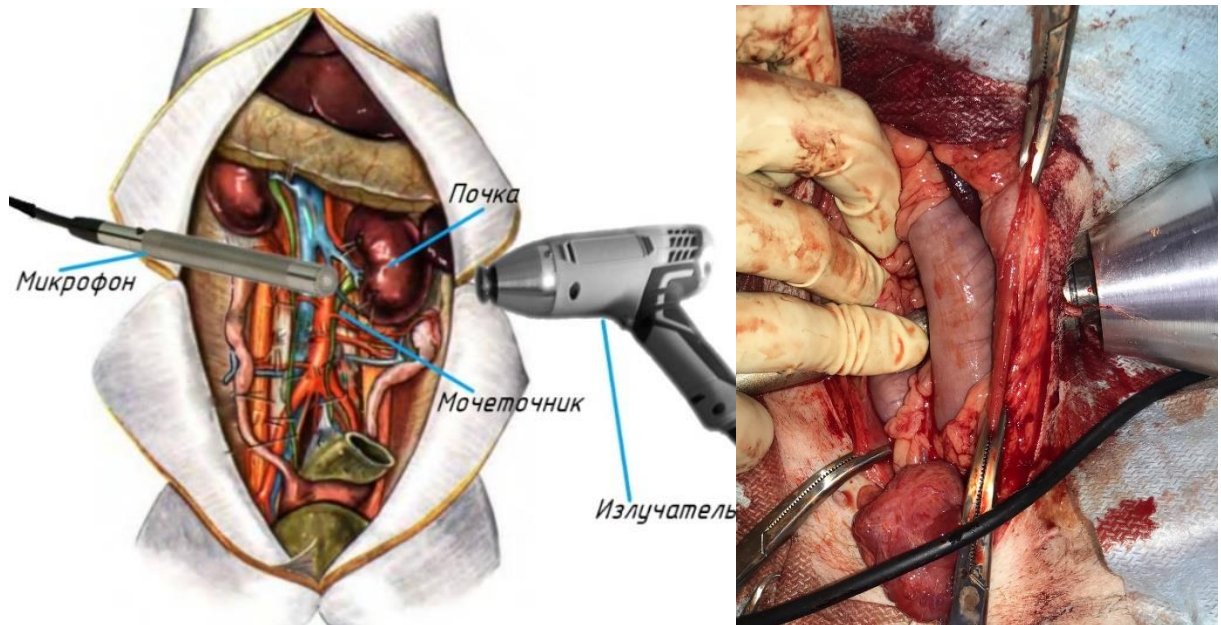


Рисунок 10 – Схема эксперимента

После завершения замеров дефект передней стенки мочевого пузыря устраняли наложением непрерывного двурядного шва. Брюшинную полость ирригировали стерильным физиологическим раствором. Послойно ушивали операционную рану. Накладывали стерильную марлевую повязку и бандаж.

Для импульсного и постоянного режимов работы устройства определена интенсивность акустического воздействия на глубине залегания мочеточника в ранее выделенных топографо-анатомических ориентирах.

2.6 Материал и методы исследования четвертого этапа

Лабораторными животными являлись десять беспородных половозрелых собак (самки) в возрасте от трёх до четырёх лет, средний вес которых составлял $18,64 \pm 1,44$ кг, без симптомов каких-либо заболеваний и травм.

Каждому животному выполнено оперативное вмешательство – двустороннее стентирование мочеточников. Протокол вмешательства аналогичен описанному в разделе 2.4, операция дополнена двусторонним стентированием мочеточников (рисунок 11).

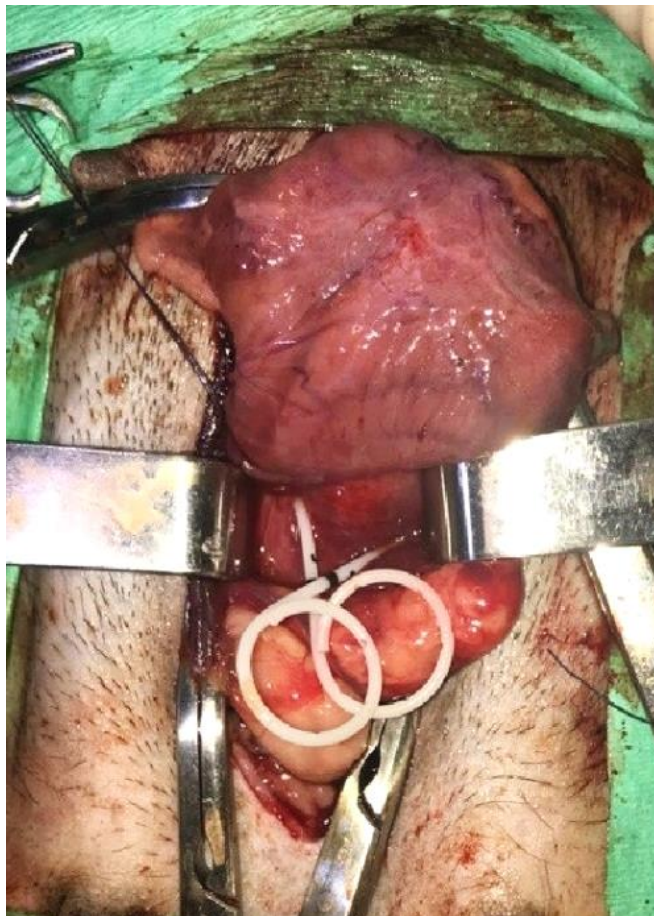


Рисунок 11 – Стентирование мочеточников

В исследовании использованы стандартные мочеточниковые стенты из полиуретана типа «double pig-tail» с открытым концом (ООО «Минимально инвазивные технологии», Российская Федерация). Размеры стентов: 5Ch, длина 20 см, ширина почечного и мочепузырного колец 1 см. Для установки стента использовали прямой проводник с фиксированным сердечником размером 0,032 дюйма (0,82 мм).

Оперативные вмешательства выполнены на базе факультета ветеринарной медицины и биотехнологии ФГБОУ ВО Омский ГАУ Минсельхоза России.

Предоперационная антимикробная профилактика: внутривенное введение раствора цефтриаксона 40 мг/кг за 30 минут до оперативного пособия. После выполненной операции животные находились под ежедневным наблюдением. В послеоперационном периоде проводился курс консервативной терапии: вводили раствор цефтриаксона 40 мг/кг внутривенно 1 раз в день в течение 7-ми суток, раствор этамзилата 12 мг/кг внутримышечно 3 раза в день до купирования макрогематурии. перевязки послеоперационной раны проводили ежедневно.

На 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки проводили забор контрольных анализов: общий и биохимический анализы крови (ОАК, БАК), общий анализ мочи (ОАМ); выполняли УЗИ МВП. Для проведения УЗИ диагностики использовали УЗИ аппарат SonoScape S2N (конвексный датчик) (США). На 10-е и 28-е сутки проводили забор мочи для бактериологического анализа. Все лабораторные исследования выполнены в ветеринарной клинике «Ёжик кот».

Начиная с 7-ых суток послеоперационного периода всем животным проводили экстракорпоральное акустическое воздействие низкочастотным амплитудно-модулированным УЗ сигналом с помощью разработанных оригинальных генератора и излучателя. Воздействие проводили в точках, обеспечивающих минимальную потерю интенсивности УЗ волны в соответствии с результатами, полученными на предыдущем этапе исследования. Предварительно места приложения излучателя были выбраны, наносили акустический гель. Всем животным УЗ воздействие осуществляли в анатомической проекции стента, установленного в левом мочеточнике. Режим работы устройства – импульсный. Продолжительность работы 15 минут 3 раза в неделю. Контралатеральный дренаж оставляли без УЗ воздействия.

На 28-е сутки выполняли повторную операцию с целью удаления мочеточниковых стентов. Выполняли лапаротомию, цистотомию, удаляли оба мочеточниковых стента. После удаления стентов резецировали участки обоих мочеточников длиной 10 мм для гистологического исследования с дальнейшим формированием анастомоза по типу «конец в конец». Далее резецировали отрезок нисходящей ободочной кишки, которая располагалась в проекции УЗ

воздействия, длиной 5 см, с последующим формированием энтеро-энтеро анастомоза по типу «бок в бок». Послойно ушивали лапаротомную рану. Бриллиантовой зеленью обрабатывали послеоперационные швы. Накладывали асептическую повязку, бандаж.

Далее проводили замеры массы извлечённых дренажей. Вес стентов определяли с помощью аналитических весов ViBRA HTR-220CE фирмы «Shinko Denshi Co., Ltd.» (Япония).

В последующем стенты укладывали в стерильные контейнеры, для дальнейшего анализа состояния их внутренней поверхности методами СЗМ и РЭМ с помощью описанного на первом этапе оборудования.

Для анализа изображений, полученных при СЗМ, использовали программу Gwyddion 2.60 (Чехия).

Фиксацию материала для гистологического исследования осуществляли в 10% р-ре формалина в 0,1М фосфатном буфере при pH 7,2-7,4. Заливку в парафин проводили с использованием станции гистологической проводки STP-120 фирмы Microm (Германия) и заливки EC-350 фирмы Microm (Германия). Гистологические срезы толщиной 1-4-7 мкм, подготовленные на микротоме HM-340 фирмы Microm (Германия), подвергали окраске гематоксилином и эозином (Shendon Instant hematoxylin kit, Shandon, США, No412600). Микропрепараты фотографировали при помощи светового микроскопа Leica DM4000B с использованием фотокамеры Leica DFC295 и программного софта Leica Application Suite version 3.8 фирмы Leica (Германия).

2.7 Статистика

Для всех полученных данных применена описательная статистика с использованием подходящих критериев, которые представлены в итоговых таблицах Microsoft Excel. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя

величина, m – доверительный интервал. 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.

Глава 3

ВЛИЯНИЕ ВУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ МОЧЕТОЧНИКОВОГО СТЕНТА НА ИНКРУСТАЦИЮ И ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЁНОК

Мочевые дренажи исследовали двумя методами: РЭМ на микроскопе JEOL JCM-5700 фирмы JEOL Ltd. (Япония) и СЗМ на зондовой нанолaborатории NTEGRA Prima фирмы NT-MDT (Нидерланды).

При изучении образцов мочеточниковых стентов двух разных производителей, новых и бывших в употреблении в течение 3-х недель, получены следующие результаты.

3.1 Исследованием внутренней поверхности стентов методом растровой электронной микроскопии

При методе РЭМ изображение образуется на экране путем трансляции сигнала от детектора, сканирующего электронные пучки подобно растру электронно-лучевой трубки.

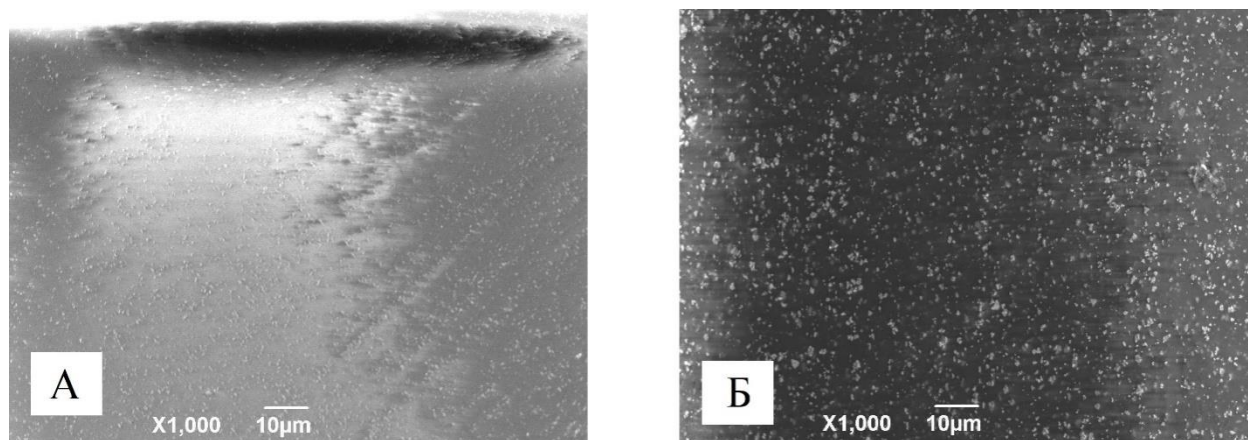
С поверхности изучаемых материалов высвобождаются только электроны, которые генерируются в непосредственной ее близости. Это свидетельствует о том, что данный метод исследования поверхности очень восприимчив к её морфологии. Помимо этого, распространение вторичных электронов усиливается, когда нисходящие электроны контактируют с поверхностью исследуемых материалов под углом, нежели в перпендикулярном направлении.

Края неровностей на поверхности исследуемого материала выглядят как яркие участки, ширина которых в некоторой степени больше, чем на самом деле. Данный феномен именуется краевым эффектом. Когда край неровности попадает под излучение электронного зонда, вторичные электроны, испускаемые в области

диффузии первичных электронов, интенсивнее высвобождаются из зоны, расположенной ближе к границе раздела сред.

При изучении морфологии внутренней поверхности полиуретановых мочеточниковых стентов двух образцов методом РЭМ у каждого из производителей обнаружена характерная специфика строения рельефа (рисунок 12).

Внутренняя поверхность полиуретанового мочеточникового стента «Образец №1Н» содержит структурированный строй неровностей (рисунок 12, А). В то время как при идентичной кратности увеличения на внутренней поверхности «Образца № 2Н» выявленная рельефность не имела тенденции к упорядоченности, неровности располагались хаотично. Помимо этого, при визуальной оценке не возникает сомнений, что их размеры больше, чем таковые у «Образца №1Н» (рисунок 12, Б). Данные дефекты рельефа явно носят технологический характер.

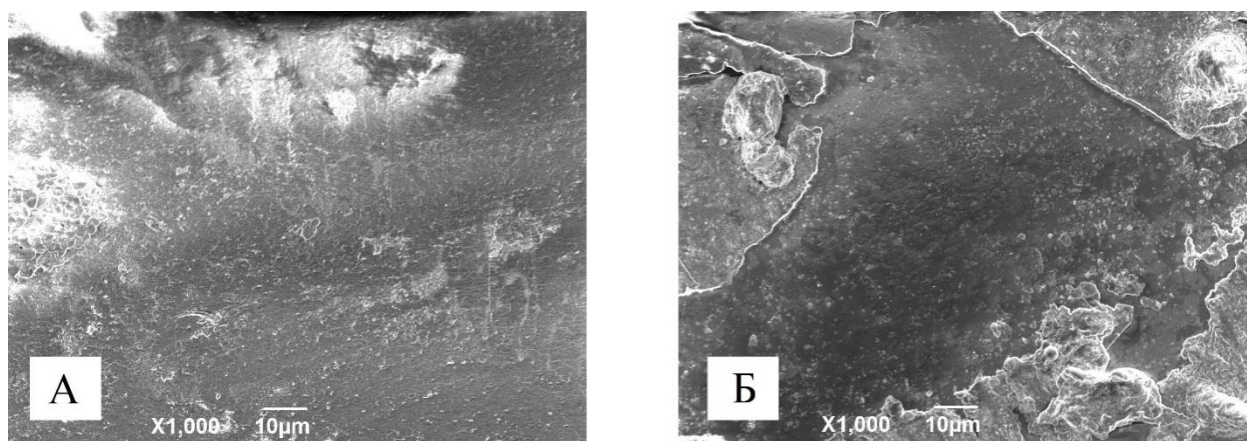


А – Образец № 1Н; Б – Образец № 2Н (увеличение $\times 1000$).

Рисунок 12 – РЭМ внутренней поверхности новых стентов

При исследовании морфологии внутренней поверхности полиуретановых мочеточниковых стентов бывших в употреблении, обращает на себя внимание тот факт, что в случае с «Образцом № 1Б/У» отложения кристаллов солей сгруппированы в «рыхлые» структуры, без формирования цельного монолитного пласта (рисунок 13, А).

В противоположность этому на внутренней поверхности «Образца № 2Б/У» процесс отложения солей привёл к образованию монолитной формации с чётко наблюдаемой биоплёнкой, единым слоем покрывающей поверхность мочеточникового стента, что свидетельствует об интенсивной инкрустации (рисунок 13, Б).



А – Образец № 1Б/У; Б – Образец № 2Б/У (увеличение $\times 1000$).

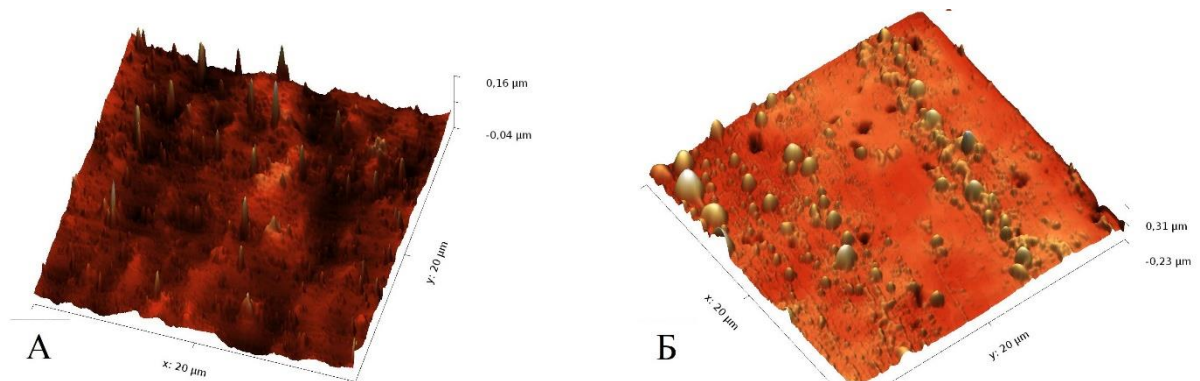
Рисунок 13 – РЭМ внутренней поверхности бывших в употреблении стентов

3.2 Исследование внутренней поверхности стентов методом сканирующей зондовой микроскопии

При данном методе исследования обнаружено, что внутренняя поверхность мочевого дренажа «Образца № 1Н» содержит большое количество образований в форме «пирамид» с очевидной тенденцией к секвенции через одинаковые промежутки. Их средняя высота составила $0,15 \pm 0,02$ мкм. Плотность распространения неровностей составила 2,67 на 10 мкм^2 (рисунок 14, А).

Примечателен тот факт, что обнаруженная закономерность расположения технологического рельефа на внутренней поверхности нового стента «Образца № 1Н», нашла отражение в характере осаждения солей на внутренней поверхности «Образца № 1Б/У». Высота технологических неровностей увеличилась

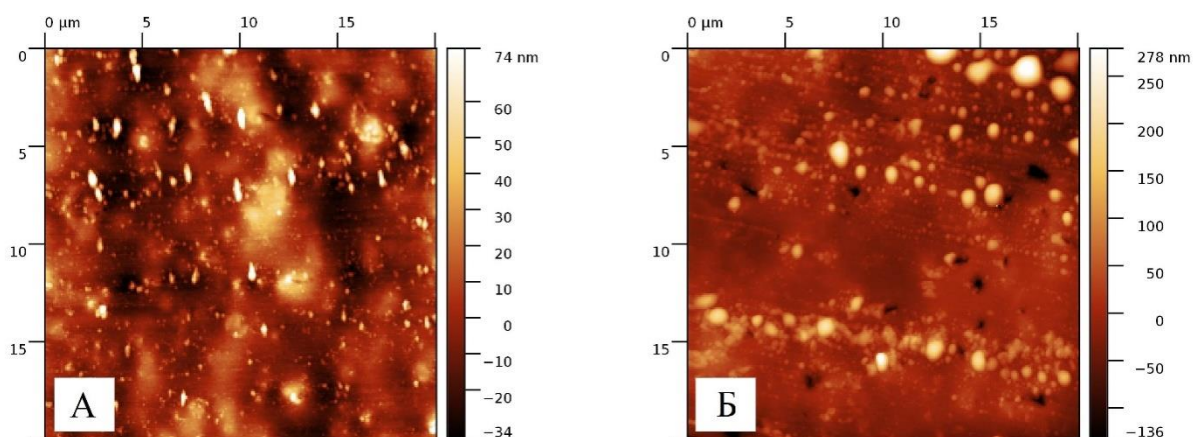
с $0,15 \pm 0,02$ до $0,29 \pm 0,03$ мкм (рисунок 14, Б). Таким образом, высота «пирамид» после использования на 94% превосходила исходные размеры ($p < 0,001$).



А – Образец № 1Н; Б – Образец № 1Б/У (трёхмерная реконструкция).

Рисунок 14 – СЗМ внутренней поверхности стентов

При исследовании двухмерной проекции внутренней поверхности стента «Образец № 1Н» «пирамиды» имели неправильные очертания, средние размеры которых составили: длина – $0,71 \pm 0,07$ мкм, ширина – $0,36 \pm 0,04$ мкм (рисунок 15, А). На внутренней поверхности «Образца № 1Б/У» произошло увеличение ширины до $0,66 \pm 0,08$ мкм (прирост до 83,3%, $p < 0,001$). Между тем значение длины изменилось не так очевидно, но на значимую величину с $0,71 \pm 0,07$ до $0,79 \pm 0,08$ мкм (прирост до 11,3%, $p < 0,01$) (рисунок 15, Б).



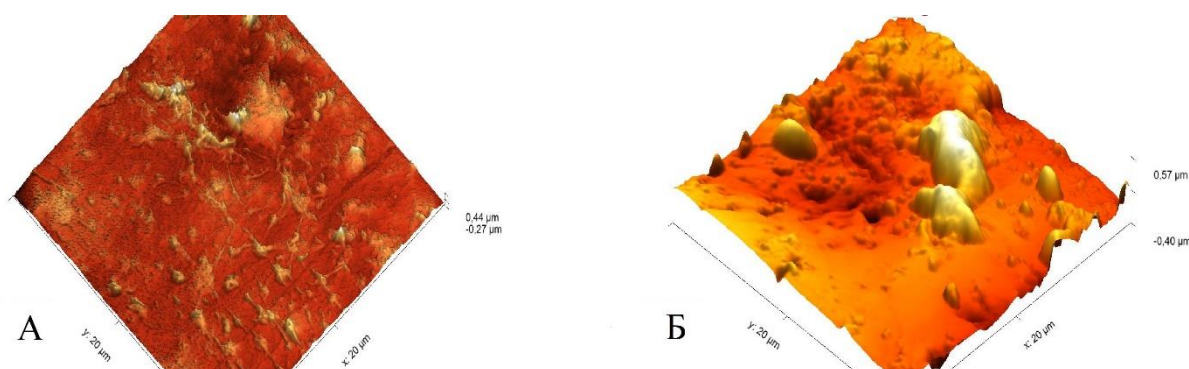
А – Образец № 1Н; Б – Образец № 1Б/У (двухмерное изображение).

Рисунок 15 – СЗМ внутренней поверхности стентов

Полученные сведения демонстрируют то, что вследствие процесса инкрустации изменение размеров «пирамид» происходило преимущественно за счёт увеличения их ширины.

«Образец № 2Н» несёт на себе больше неровностей различных форм и размеров, чем на внутренней поверхности «Образца № 1Н». Высота «пирамид» составляла $0,39 \pm 0,03$ мкм (против $0,15 \pm 0,02$ мкм, $p < 0,001$) без закономерности в их положении. Обращает на себя внимание и большая плотность расположения этих дефектов – 3,31 на 10 мкм^2 (рисунок 14, А; 16, А).

В целом не вызывает сомнений, что инкрустация внутренней поверхности мочеточникового стента «Образец № 2Б/У» оказалась значительнее (рисунок 16, Б). По сравнению с исходной высотой «пирамид» $0,39 \pm 0,03$ мкм, после извлечения дренажа она равнялась $0,51 \pm 0,04$ мкм ($p < 0,001$). Прирост показателя высоты составил 30,8% относительно нового уровня плоскости. Данное уточнение важно с той позиции, что, исходя из особенностей методики СЗМ, эти пики измерены относительно нового базального пласта. Однако первоначально в данном случае неровности были выше, а после использования выглядели как сливающиеся конгломераты солей огромных размеров.

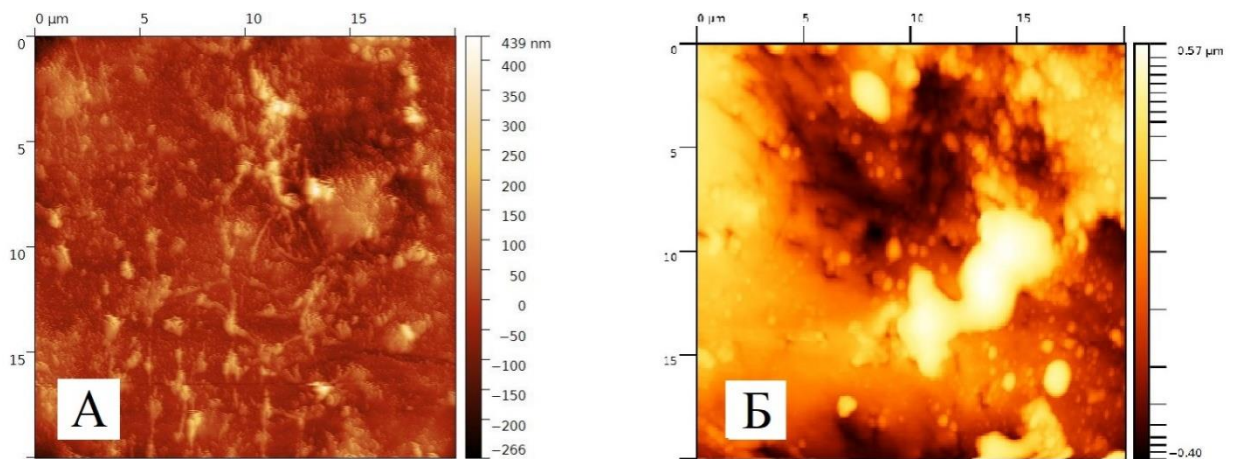


А – Образец № 2Н; Б – Образец № 2Б/У (трёхмерная реконструкция).

Рисунок 16 – СЗМ внутренней поверхности стентов

При анализе двухмерного изображения обращает на себя внимание тот факт, что у «Образца № 2Н» неровности поверхности соединены перемычками. При этом образовалась некая сетчатая формация с «пирамидами», средняя

ширина которых составляла – $0,97 \pm 0,08$ мкм, а средняя длина – $0,94 \pm 0,08$ мкм (рисунок 17, А), что крупнее «Образца № 1Н» ($p < 0,001$). При этом на внутренней поверхности «Образца № 2Б/У» зафиксировано формирование единого полигонального конгломерата площадью $27,7$ мкм² (рисунок 17, Б), чего не произошло на внутренней поверхности «Образца № 1Б/У». Эта разница процессов инкрустации, по нашему мнению, объясняется меньшим объёмом солевых отложений на внутренней поверхности «Образца № 1Б/У».



А – Образец № 2Н; Б – Образец № 2Б/У (двухмерное изображение).

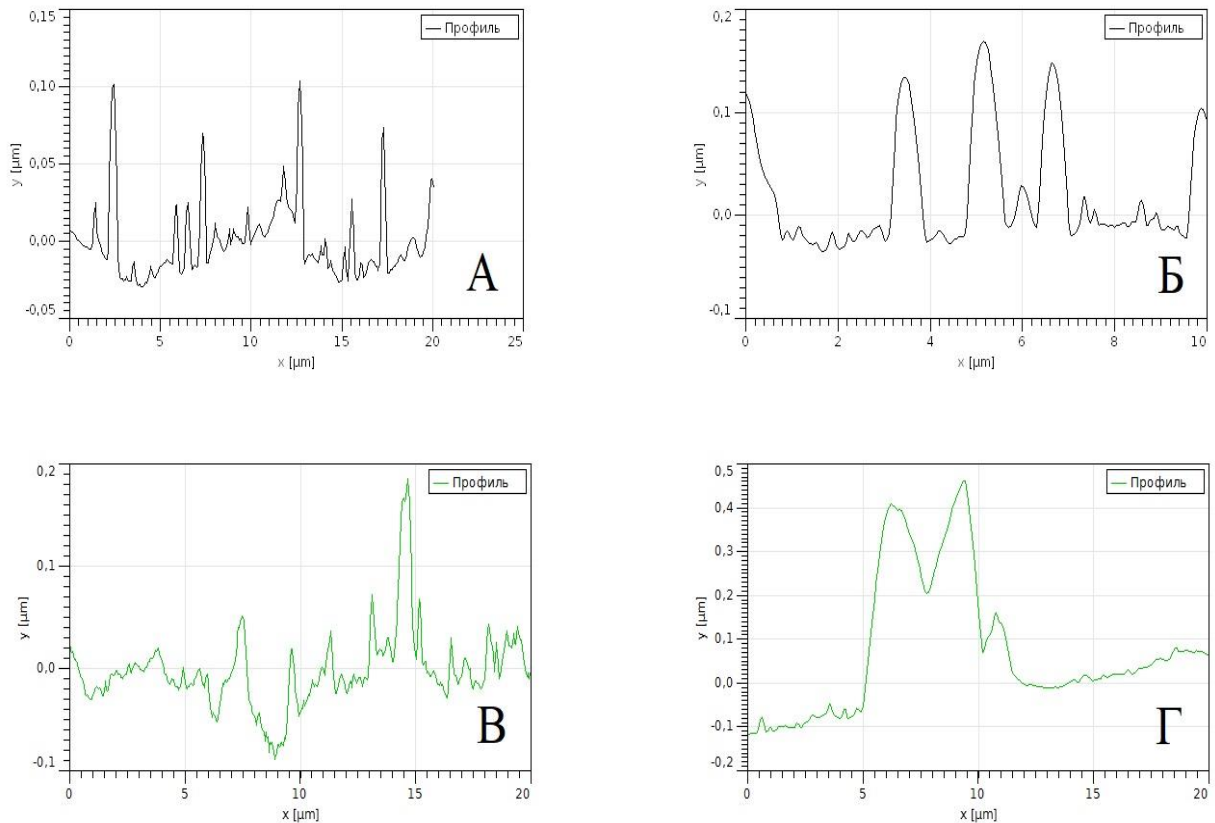
Рисунок 17 – СЗМ внутренней поверхности стентов

Безусловно, интересные данные получены при изучении профилограмм шероховатостей на внутренней поверхности мочеточниковых стентов (рисунок 18).

У «Образца № 1Н» площадь поперечного сечения неровностей в направлении перемещения кантилевера составила $1,015$ мкм² (рисунок 18, А). У «Образца № 1Б/У» тот же показатель оказался равен $1,271$ мкм² (рисунок 18, Б). Прирост площади составил $25,2\%$.

У «Образца № 2Н» данный параметр составил $1,158$ мкм². Из чего можно заключить, что его внутренняя поверхность более шероховатая, чем у «Образца № 1Н» (рисунок 18, В). У «Образца № 2Б/У» – $2,29$ мкм² (рисунок 18, Г),

прирост площади составил 97,8%, что значительно больше, чем у «Образца № 1Б/У» (25,2%).



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

Рисунок 18 – Профилограммы внутренней поверхности стентов

Резюме

В исследовании проведена оценка состояния внутренней поверхности полиуретановых мочеточниковых дренажей, используемых для дренирования верхних МВП разных изготовителей. Мочеточниковые стенты были имплантированы пациентам по идентичным показаниям на срок 3 недели. Важными критериями исключения были клинико-лабораторные признаки инфекции МВП и наличие мочекаменной болезни в анамнезе. Методами РЭМ и СЗМ на поверхности новых дренажей выявлены технологические неровности с характерными отличиями. Так, внутренняя поверхность стентов одного изготовителя содержит дефекты рельефа в виде незначительных возвышений,

которые располагаются 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. Высоты «пирамид» Образцов № 1Н и № 2Н составили $0,15 \pm 0,02$ мкм и $0,39 \pm 0,03$ 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.

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

Глава 4

СОЗДАНИЕ МОДЕЛИ ОПЫТНОГО ОБРАЗЦА, ИЗУЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ СТЕНДОВОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

В техническом аспекте очистка поверхности материалов является результатом совокупности сложных химических и физических процессов. УЗ очистка – это очистка поверхности твердых тел любого материала изготовления от загрязнений посредством возбуждения колебаний УЗ частоты.

Наиболее широко распространена УЗ очистка поверхности материалов с использованием специальных моющих сред. Такие среды обладают высокой химической активностью, которая позволяет синергично разрушать и растворять плёнки загрязнений из нежелательных веществ, осаждённых на поверхности очищаемого материала.

В медицинском аспекте УЗ санация реализуется исключительно в нативных средах, ввиду невозможности применения химически активных веществ.

После проведения обзора мировой научно-медицинской литературы по данной тематике в базах данных Pubmed, Web of Science, Science Direct, Scopus, Cyberleninka, elibrary.ru, обнаружена перспективность применения энергии УЗ с целью профилактики инкрустации и формирования биоплёнок на поверхности мочевых дренажей, используемых как для наружного, так и для внутреннего дренирования верхних МВП.

Механизм УЗ очистки поверхности мочевого дренажа обусловлен эффектом аннигиляции кавитационных пузырьков, который приводит к возникновению ударной волны. Ударная волна, в свою очередь, разрушает плёнку загрязнения механическим путём. Пузырьки под действием УЗ колебаний проникают в поры, щели и зазоры между плёнкой загрязнения и поверхностью мочевого катетера.

4.1 Устройство для экстракорпорального акустического ультразвукового воздействия на мочеточниковый стент с целью профилактики инкрустации

Попытка использования энергии УЗ с целью экстракорпоральной санации костных имплантов описана в исследовании G.T. Ensing et al. Использование низкочастотной энергии УЗ (28-48 кГц) продемонстрировало свою эффективность и безопасность в отношении выживаемости бактерий на костных имплантах в сочетании с использованием антибактериального препарата [70].

Известна попытка осуществления воздействия на внутренние мочевые дренажи с целью их санации, реализованная на основе использования энергии УЗ. Устройство состоит из пьезокерамического излучателя с волноводом и генератора УЗ волн, комплектующими которого являются силовой выпрямитель, фильтр и высокочастотный инвертор с выходным трансформатором [6].

Информация о данном устройстве взята из открытых источников. Исследователи осуществляют попытку реализации неинвазивного акустического воздействия с целью санации мочеточниковых стентов от биоплёнок.

После проведения физико-аналитического исследования характера распространения УЗ волны и обзора литературы по данной тематике, выдвинута гипотеза о том, что из-за высокой частоты воздействия (42 кГц) и ограничений по амплитуде воздействия с поверхности тела эффективность процесса санации существенно снижается.

Совместно с сотрудниками кафедры машиностроения и материаловедения ФГАОУ ВО ОмГТУ Минобрнауки России экспериментальным путем нами воспроизведена схема описанного устройства. Учитывая его недостатки, разработан новый генератор и излучатель низкочастотного амплитудно-модулированного УЗ сигнала. В условиях стендового эксперимента выполнена корректировка параметров работы генератора и излучателя УЗ волн с целью повышения эффективности бесконтактной очистки мочеточниковых стентов,

снижения их солевой обструкции и создание условий для профилактики осложнений внутреннего дренирования верхних МВП.

Указанный технический результат профилактики инкрустации поверхности мочеточниковых стентов достигается тем, что предлагаемое устройство дополнительно содержит диод, сдвоенный переключатель и дополнительную обмотку выходного трансформатора. При этом анод дополнительного диода связан с одной из шин питания генератора, а катод подключён к одному из первой группы контактов сдвоенного переключателя. Другой контакт этой группы связан с выходом фильтра, а общий контакт подсоединён к положительной шине питания высокочастотного инвертора, дополнительная обмотка выходного трансформатора которого через вторую группу контактов сдвоенного переключателя подсоединена последовательно с основной и через общий контакт подключена к входу пьезокерамического излучателя.

На рисунке 19 приведена функциональная схема предлагаемого устройства, которое состоит из силового выпрямителя – 1, дополнительного диода – 2, LC-фильтра 3-4 на выходе выпрямителя – 1, сдвоенного переключателя 5-8, первая половина которого – 5 через контакт 5-1 связывает катод диода – 2 и положительную шину питания инвертора – 6, а через контакт 5-2 выход LC-фильтра 3-4 с инвертором – 6. Выходной трансформатор – 7 инвертора – 6 содержит дополнительную обмотку – 7 (1-2), которая включена последовательно с основной и через вторую половину сдвоенного переключателя – 8 через контакт 8-1 подсоединяется ко входу пьезокерамического излучателя – 9.

Благодаря запитыванию высокочастотного генератора от однополупериодного выпрямителя на диоде – 2 обеспечивается эффект амплитудной модуляции выходного сигнала. С помощью дополнительного переключателя – 5 в режиме работы 1 отключаются силовой выпрямитель и сглаживающий фильтр 3-4, при этом через диод – 2 питающее напряжение поступает на вход высокочастотного инвертора – 6. Параллельно переключатель – 8 переводит функционирование выходного высокочастотного трансформатора в режим повышенной мощности, обеспечивая тем самым увеличение амплитуды

колебаний рабочего торца УЗ инструмента на пиках питающего напряжения по сравнению с непрерывным режимом работы генератора.

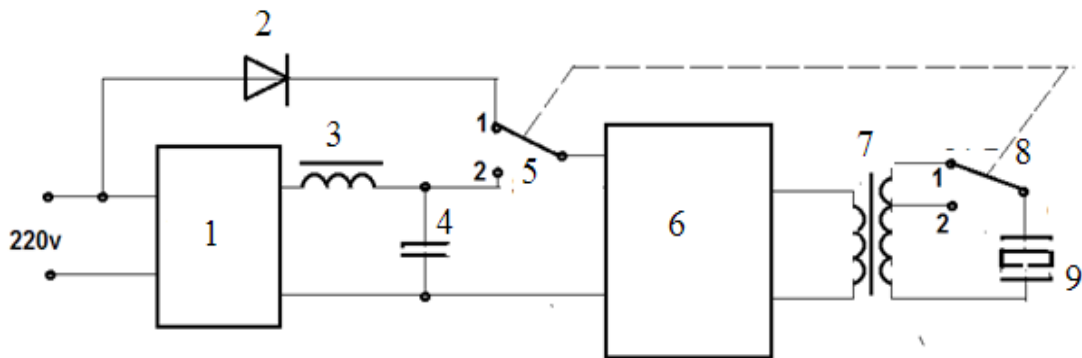


Рисунок 19 – Схема устройства

Для осуществления эффективного использования сконструированного устройства в данном медико-технологическом аспекте ключевыми позициями являются:

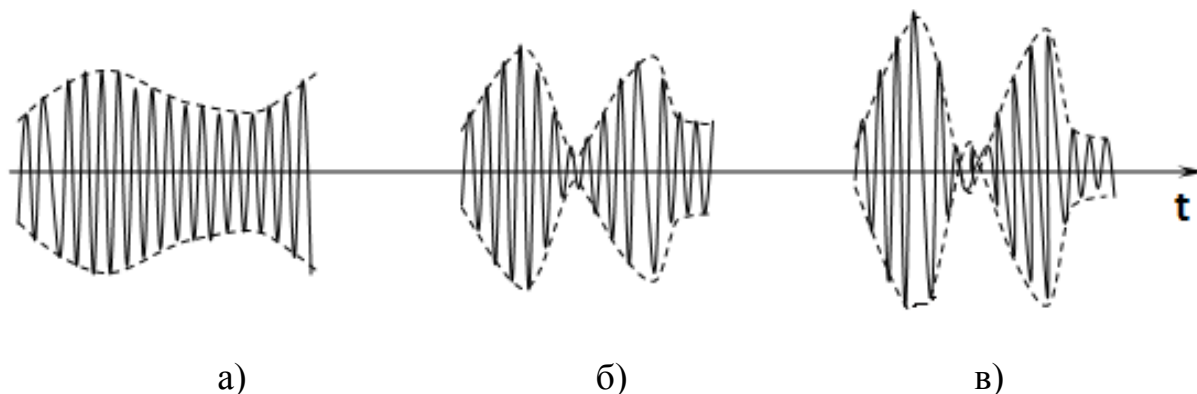
- гарантия эффективной доставки УЗ сигнала на требуемую глубину через разнородные среды при экстракорпоральном воздействии;
- обеспечение минимального термического эффекта на кожу с целью нивелирования травматического повреждения и лучшей переносимости процедуры.

Вышеперечисленное возможно при:

- значительном наращивании A_m УЗ волны на рабочем торце инструмента;
- расширении эффективной площади поверхности излучателя.

Для сведения воедино перечисленных выше требований, являющихся конфликтными по своей сути, для питания УЗ излучателя нами использован амплитудно-модулированный сигнал, приближенный к импульсному режиму работы. Для облегчения практической реализации обсуждаемого прибора была принята частота модуляции, кратная частоте сетевого питающего напряжения в 50 Гц. Описанный принцип (рисунок 20) обеспечивает возможность, с одной стороны, повысить пиковую A_m УЗ волны почти в 1,5 раза, а с другой –

обеспечить снижение теплового поверхностного эффекта при работе излучателя на кожный покров. Получен патент РФ № 2693002, 28.06.2019 на изобретение «Устройство неинвазивной санации мочеточниковых стентов» (приложение А).



а) – неполная модуляция; б) – полная модуляция; в) – перемодуляция.

Рисунок 20 – Варианты амплитудной модуляции несущего сигнала

Совокупный эффект УЗ воздействия с использованием амплитудной модуляции сигнала обеспечивает его глубокое проникновение в разнородной среде с минимальным отражением и угасанием на границах раздела биологических сред, а также за счёт высокочастотного компонента тормозит или, по меньшей мере, значительно замедляет формирование солевых отложений и биоплёнок на поверхности мочеточникового стента, что является его отличительной чертой.

Для исследования прохождения УЗ колебаний через биологические среды был собран исследовательский стенд, состоящий из УЗ генератора, излучателя, звукового датчика и анализатора шума «Ассистент» (рисунок 2). Физические характеристики УЗ воздействия выбраны в соответствии с рекомендуемыми для УЗ чистки [22, 26] $A_m - 15 \text{ мкм}$, $f - 26 \text{ кГц}$, $P - 30 \text{ Вт}$.

В качестве экспериментальных образцов были выбраны сегменты биоткани свиньи: кожа, жировая ткань, мышечная ткань.

Экспериментальный материал накладывался на излучатель для осуществления УЗ воздействия, с противоположной стороны измерялась интенсивность звука с помощью звукового датчика, как показано на рисунке 4.

Результаты исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменение интенсивности ультразвука в зависимости от глубины распространения сигнала

Ткань	Толщина ткани (мм)	Интенсивность звука (дБ)	Границы	Интенсивность звука (дБ)
Кожа	2,5	95	Кожа/Жировая ткань	88
Жировая ткань	4	99	Жировая ткань/Мышечная ткань	82
Мышечная ткань	7	101	—	—

Отметим, что интенсивность звука в непосредственной близости к излучателю составляет 107 дБ. Так, можно сделать вывод, что при прохождении УЗ колебаний через неоднородные биологические среды интенсивность падает незначительно. Однако выбранные параметры УЗ воздействия весьма травматичны для тканей (рисунок 21).

В связи с этим потребность в уменьшении термического эффекта акустического воздействия на мягкие ткани в комбинации с высоким уровнем Ам УЗ колебаний на рабочем торце излучателя требует учитывания эффекта угасания акустических волн в процессе их распространения. Первостепенно не стоит пренебрегать квадратичной зависимостью угасания акустических волн от частоты, а также разными коэффициентами затухания УЗ в мягких тканях. Исходя из этих особенностей, выбор максимально низкой несущей частоты УЗ

из допустимых к применению является наиболее рациональным. Поэтому, с целью улучшения эффективности процесса очистки и снижения травмоопасности, частота акустического воздействия избирается в нижней части УЗ диапазона f – 20 кГц, A_m – 10мкм, P – 30 Вт.



Рисунок 21 – Ожог на мышечной ткани от ультразвукового излучателя

Снижения теплового эффекта также можно достичь за счёт увеличения рабочего торца инструмента. Так был рассчитан, спроектирован и изготовлен УЗ инструмент, рабочая часть которого выполнена в виде плоского диска из титанового сплава ВТЗ-1. Для удобства осуществления неинвазивного УЗ воздействия излучатель конструктивно размещён в корпусе типа «пистолет». Рабочий торец излучателя представляет собой относительно тонкий диск со сглаженными краями. Диаметр диска для удобства работы с аппаратом составляет 30 мм (рисунок 3), что делает устройство неприхотливым в отношении точной установки по отношению к анатомической проекции расположения мочеточникового стента, а также не перегружает излучатель.

4.2 Устройство для чрездренажного акустического ультразвукового воздействия на нефростомический дренаж с целью профилактики инкрустации

С целью оценки эффективности метода чрездренажной очистки нефростомических дренажей был сконструирован исследовательский стенд из генератора УЗ волн собственной разработки, пьезокерамического излучателя с волноводом и анализатора шума с звуковым датчиком.

Для реализации стендового исследования был просчитан, смоделирован и произведен УЗ излучатель в форме волновода длиной 103 мм и диаметром 1,8 мм (рисунок 22). Данные габариты определены простотой погружения излучателя в трубки с различным внутренним диаметром от 2 мм.

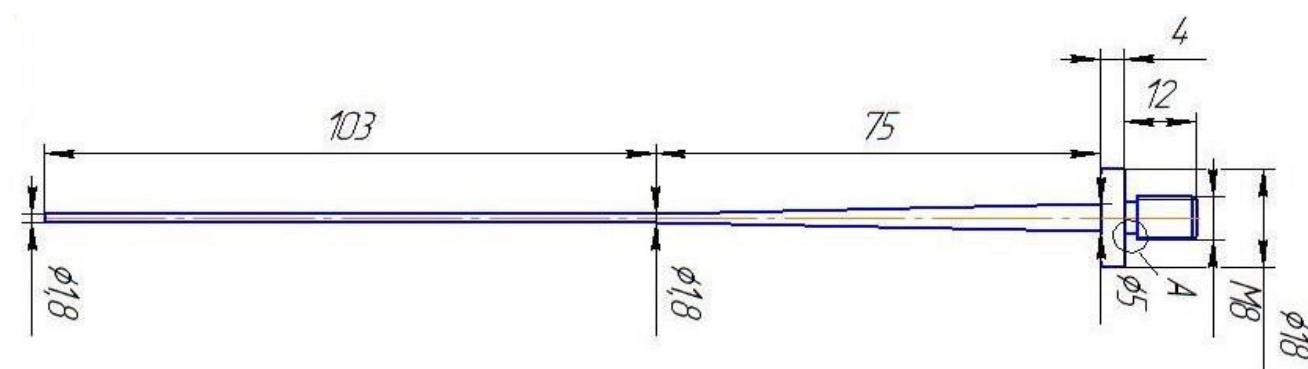


Рисунок 22 – Ультразвуковой излучатель для чрездренажного акустического
ультразвукового воздействия на нефростомический дренаж

Излучатель конструктивно размещён в корпусе типа «пистолет».

Физические параметры УЗ воздействия: A_m – 10 мкм, f – 20 кГц, P – 30 Вт. При данном типе воздействия отсутствует потребность в добавочном изменении A_m акустической волны с целью обеспечения безвредного использования устройства с позиции поверхностного термического эффекта.

4.2.1 Оценка изменения интенсивности ультразвука при воздействии на жидкость разной плотности в капельной трубке

Интенсивность УЗ измерена в условиях приложения акустического воздействия на текучие среды с отличающимися плотностными характеристиками в трубе с диаметром внутреннего сечения 0,4 см и длиной 9 см, с шагом инструмента 1 см (оценка изменения интенсивности звука по длине трубки) (рисунок 6). Для этого использовали дистиллированную воду (H_2O) и растворы хлорида натрия ($NaCl$) в концентрациях: 0%, 9% и 22%.

Результаты измерений представлены в графической форме (рисунки 23, 24).

Специфика прохождения УЗ в трубке с жидкостью, сопряжённая с формированием узлов и пучностей аудиоволны на отрезках, кратных длине полуволны колебания в описанных условиях, дает возможность сделать заключение о значительной разнородности интенсивности УЗ воздействия по длине капельной трубки (рисунок 23).

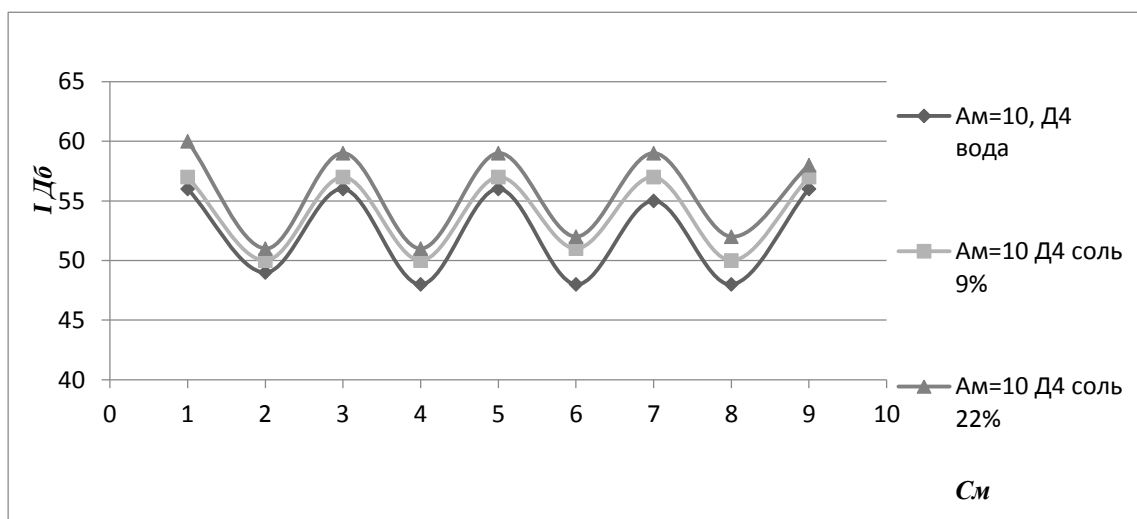


Рисунок 23 – Сравнительный анализ зависимости интенсивности звука
от плотности среды

Для задействованной в исследовании частоты в 20 кГц и стандартной скорости звука в воде (1450 м/с) мы сделали вывод, что минимизация размера столба жидкости значительно уменьшает скоростные показатели распределения УЗ волны. Длина полуволны, исходя из расчётов, составляет 56 мм, а по полученным данным – 20 мм. Данный факт обусловлен формирующейся турбулентностью при возникающей кавитации пузырьков жидкости, что, в свою очередь, повышает потери при распространении УЗ колебаний и, как следствие, замедляет прохождение УЗ волны.

Из полученных результатов следует, что плотностные показатели жидкости, в которой происходит акустическое воздействие, коррелируют с уровнем интенсивности УЗ в трубке. Интенсивность акустического воздействия в 22% растворе NaCl на 4% выше, чем в 9% растворе NaCl, и на 8% выше, чем в H₂O (рисунок 24).

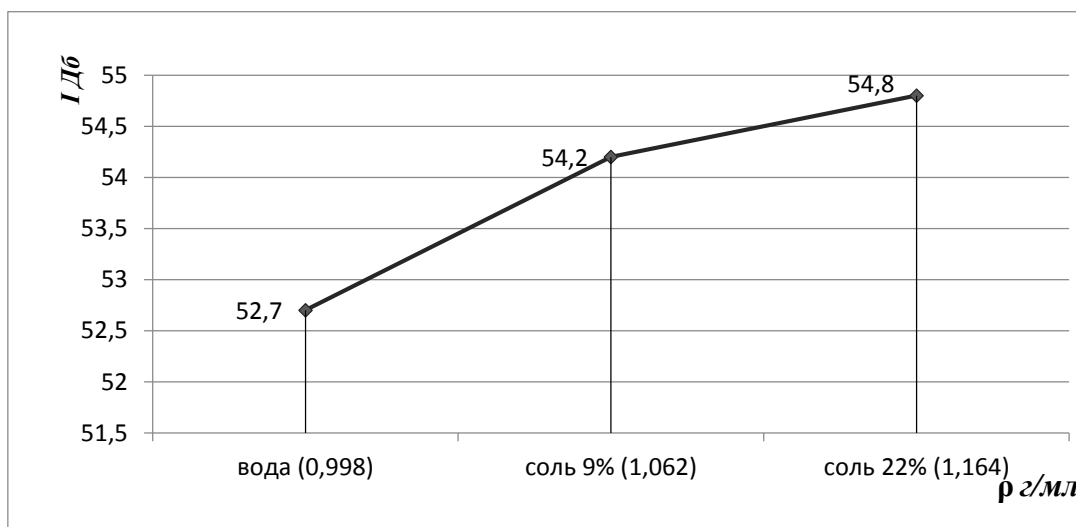


Рисунок 24 – Зависимость среднего значения интенсивности звука от плотности среды

4.2.2 Сравнительная оценка интенсивности ультразвука при воздействии на трубки с различными внутренними диаметрами

Проведены измерения интенсивности УЗ в тубах с диаметрами внутреннего сечения: 0,2 см, 0,3 см и 0,4 см, длиной 9 см в Н₂О с шагом инструмента 1 см (аналогичная оценка изменения интенсивности по длине).

Итог данного этапа стендового эксперимента отражен на графиках (рисунки 25, 26). Подобно зависимости, отражённой на рисунке 23, график, проиллюстрированный на рисунке 25, демонстрирует волнообразную разнородность показателя интенсивности акустического воздействия по длине трубки, что свидетельствует о значительном уменьшении скорости распространения УЗ внутри трубки.

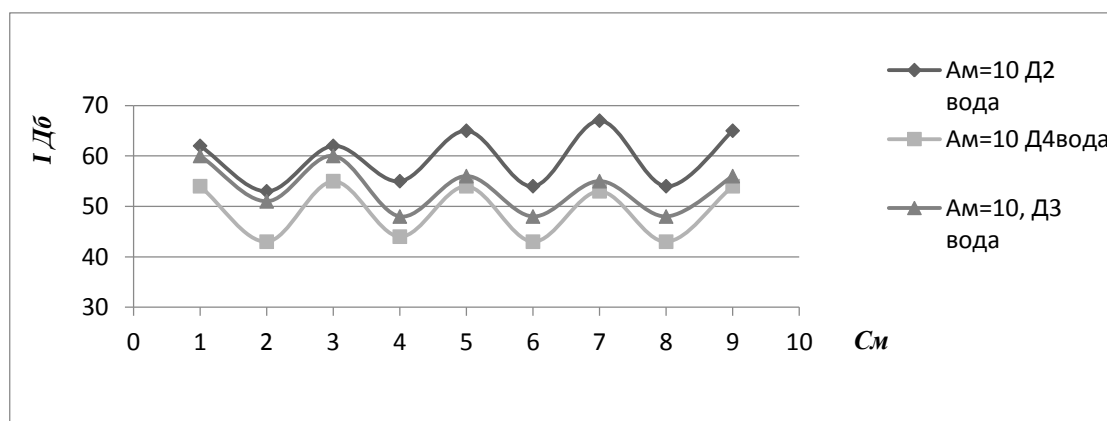


Рисунок 25 – Зависимость интенсивности звука от диаметра сечения трубки

Наращивание внутреннего диаметра тубы не оказывает существенного влияния на скорость распространения УЗ. Этот факт объясняется тем, что длина волны значительно превышает внутренний диаметр трубки даже при его максимальном значении. Однако при наращивании диаметра трубки разнородность интенсивности УЗ уменьшается.

Исследуя график, отражающий зависимость интенсивности УЗ от диаметра трубки (рисунок 26), мы сделали заключение, что уровень мощности

акустической волны в трубке снижается при увеличении её диаметра. Следует логичное предположение о том, что при увеличении диаметра сечения трубки требуется увеличение мощности излучателя во избежание потери интенсивности УЗ. Однако в данном эксперименте это не предусмотрено.

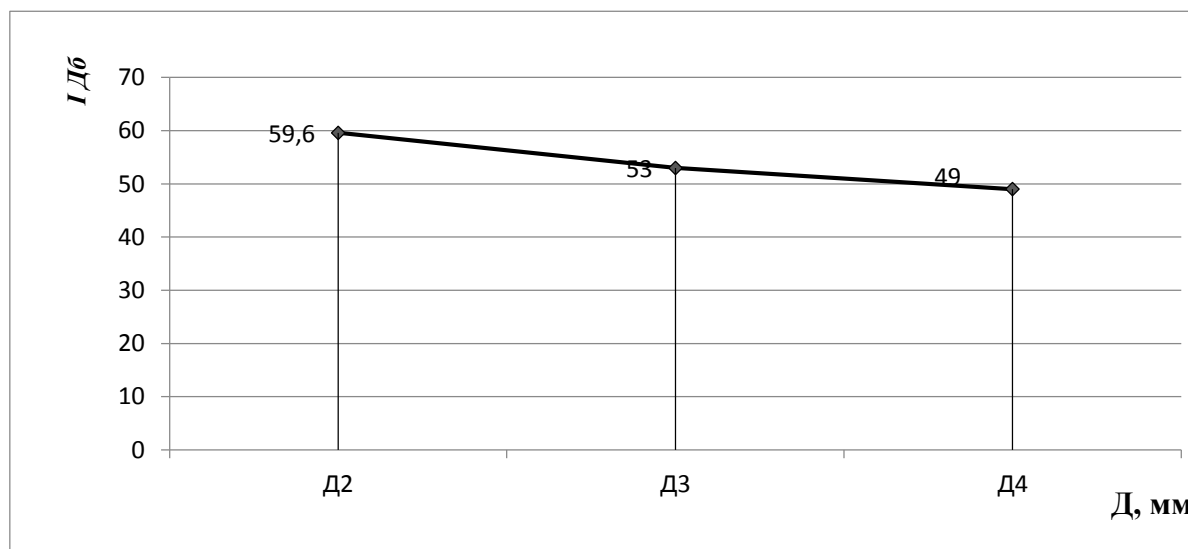


Рисунок 26 – Зависимость среднего значения интенсивности звука от диаметра сечения трубки

4.2.3 Оценка эффективности экспериментальной очистки инкрустированного нефростомического дренажа

Использована нефростома типа «свиной хвост» 12СН длиной 28 см (рисунок 7). Схема выполнения эксперимента отражена на рисунке 8.

Физические характеристики УЗ воздействия: A_m – 10 мкм, f – 20 кГц, P – 30 Вт. Время воздействия – 60 секунд.

После экспериментальной чрездренажной очистки сегментов нефростомы эффективность чистки определялась по изменению их веса. Результаты измерения веса сегментов дренажа, указанные в таблице 2, свидетельствуют о том, что после

чрездренажного УЗ воздействия очистка происходит по всей длине нефростомы, но наиболее эффективно на 6, 7 и 8 участках (рисунок 27).

Таблица 2 – Экспериментальное взвешивание образцов

№ п/п	Вес сегмента чистой нефростомы (до использования) (гр)	Вес сегмента инкрустированной нефростомы (гр)	Вес сегмента нефростомы после УЗ чистки (гр)
1 (коннектор)	0,9503	1,1352	1,1309
2	0,2577	0,3110	0,3032
3	0,2493	0,3102	0,3066
4	0,257	0,3106	0,3024
5	0,2577	0,3006	0,3001
6	0,2545	0,3931	0,3085
7	0,2624	0,4494	0,3594
8 (пигтеил)	0,6722	1,2917	0,9244

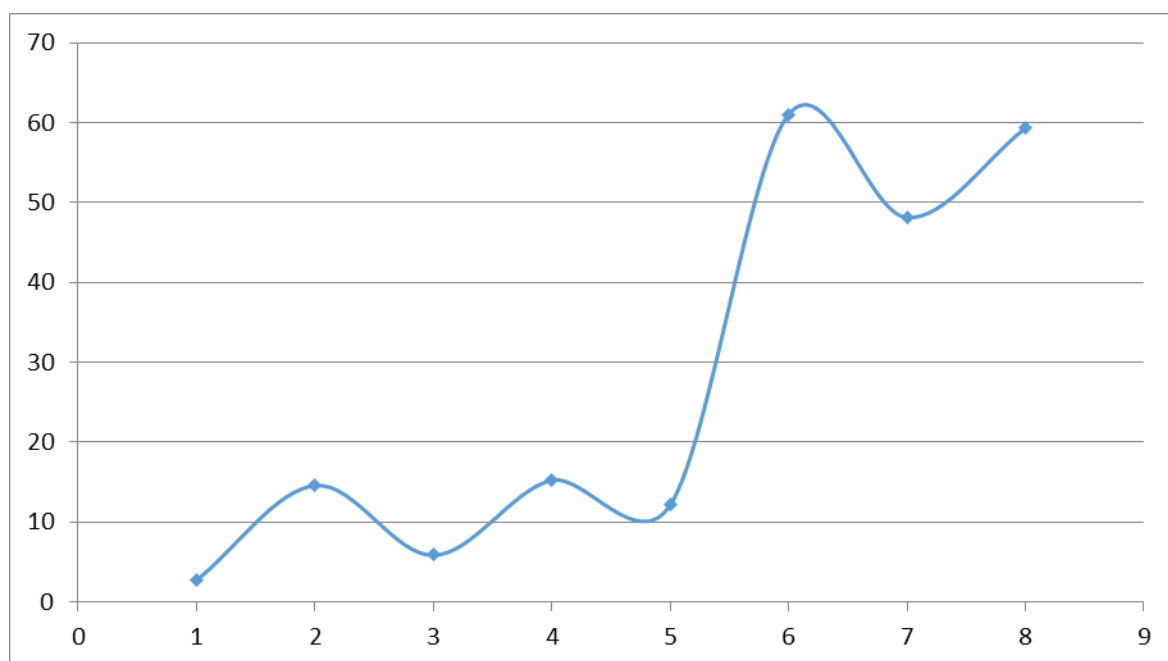


Рисунок 27 – Процент удаленных солевых депозитов после УЗ чистки

Резюме

Скорость распространения акустической волны в жидкости снижается при прохождении УЗ колебаний через протяжённые трубки малого диаметра.

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.

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.

Кратковременное чрездренажное УЗ воздействие (60 секунд) на жидкую среду в инкрустированном катетере позволяет удалить до 50% загрязнений, что говорит об эффективности данного способа.

Глава 5

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНЫХ ТОЧЕК
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО АКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
УЛЬТРАЗВУКОВЫМ АМПЛИТУДНО-МОДУЛИРОВАННЫМ
СИГНАЛОМ НА МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ СТЕНТ
С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ЕГО ИНКРУСТАЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

В результате вышеописанных этапов коллективом авторов было рассчитано, разработано и сконструировано устройство, составными элементами которого являются УЗ генератор и излучатель. Принципом его работы является генерация низкочастотного амплитудно-модулированного УЗ сигнала. Разработанное устройство конструктивно имеет возможность функционирования в двух режимах: импульсном и постоянном. Режимы отличаются по количеству и способу передаваемой энергии мягким тканям.

УЗ волна, направленная с уровня кожного покрова животного, при своем распространении встречает множество тканей, различных по плотности и проводимости: кожу и ее придатки, ПЖК, мышцы, фасции, полые и паренхиматозные органы и т.д. При этом, с точки зрения характера распространения этой волны, важны не только свойства тканей, но и границы раздела биологических сред. Граница между тканями с разной плотностью влияет на интенсивность УЗ волны, так как часть ее проходит в глубже лежащий слой, другая же отражается, приводя к потере энергии (рисунок 28.)

Интенсивность звука – средняя по времени энергия, переносимая звуковой волной через единичную площадку, перпендикулярную к направлению распространения волны, в единицу времени [8]. Интенсивность УЗ – величина, которая выражает мощность акустического поля в точке.

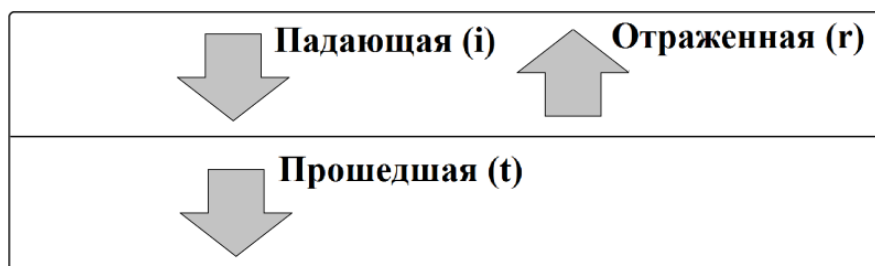


Рисунок 28 – Схема передачи (прохождения) и отражения звуковой волны на границе раздела сред

Перед оценкой эффективности прохождения УЗ волны в определённых ранее точках проведён анатомо-физиологический анализ особенностей расположения биологических сред на пути ее распространения. На каждом из трёх анатомических уровней мочеочника (В/3, С/3, Н/3), по каждой из трёх условных топографических линий (ПП, СП, ЗП), на пути УЗ волны расположены следующие органы и ткани (таблица 3).

Таблица 3 – Органы и ткани, расположенные на пути распространения ультразвуковой волны

Топографическая линия	В/3	С/3	Н/3
	слои		
ПП	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, брюшина, кишечник, околопочечный жир	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, брюшина, кишечник	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, брюшина, кишечник мочевой пузырь
СП	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, брюшина, кишечник, околопочечный жир, почка	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, брюшина, кишечник	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, брюшина, кишечник

Продолжение таблицы 3

Топографическая линия	В/З	С/З	Н/З
	слои		
ЗП	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, околопочечный жир	кожа и придатки, ПЖК, мышцы	кожа и придатки, ПЖК, мышцы, кости таза, брюшина, кишечник

При помощи звукового датчика и анализатора шума измерена интенсивность УЗ волн, которые достигают мочеочника в ранее обозначенных топографо-анатомических ориентирах как для импульсного, так и для постоянного режимов работы устройства.

В организованном нами эксперименте в качестве эталонной среды распространения УЗ выбрана дистиллированная H_2O . Опытным путём определена интенсивность волн в H_2O , генерируемых разработанным УЗ инструментом в импульсном и постоянном режимах. Получены следующие значения: $I_{имп}$ в воде = 120 dB, $I_{пост}$ в воде = 134 dB.

5.1 Определение интенсивности ультразвуковой волны в импульсном режиме работы устройства

При активации импульсного режима работы генератора в В/З мочеочника наибольшая интенсивность УЗ волны – 123,67 dB зафиксирована по ЗП линии.

Для С/З мочеочника максимальный уровень интенсивности УЗ достигается по СП и ЗП линиям – 115 dB. Важно отметить, что при выполнении трёхкратных замеров наиболее стабильные показатели достигнуты по ЗП линии, в то время как по СП линии отмечена разница в показателях интенсивности УЗ до 6 dB.

Для Н/З мочеточника наибольшая интенсивность УЗ – 113,67 dB отмечена по СП линии.

Результаты измерения интенсивности УЗ волны, прошедшей через биологические среды, представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Интенсивность УЗ при работе устройства в импульсном режиме

Топографическая линия	В/З				С/З				Н/З			
	I ₁ , dB	I ₂ , dB	I ₃ , dB	I _{ср.} , dB	I ₁ , dB	I ₂ , dB	I ₃ , dB	I _{ср.} , dB	I ₁ , dB	I ₂ , dB	I ₃ , dB	I _{ср.} , dB
ПП	93	107	116	105,33	92	98	103	97,67	61	70	69	66,67
СП	102	104	98	101,33	118	112	115	115	114	114	113	113,67
ЗП	124	123	124	123,67	115	115	115	115	91	92	96	93

5.2 Определение интенсивности ультразвуковой волны в постоянном режиме работы устройства

Постоянный режим работы генератора имеет свои особенности, которые отражаются в большем количестве энергии, передаваемой излучателем. В частности, это отразилось на том, что в аналогичных анатомических точках уровень интенсивности УЗ волны, прошедшей через биологические среды, при функционировании устройства в постоянном режиме оказался выше, чем при его работе в импульсном режиме. Зафиксировано следующее: в случае работы генератора в постоянном режиме на всем протяжении мочеточника наилучшие показатели интенсивности УЗ волны отмечены по ЗП линии, они составили 118,67 dB, 117 dB и 116,67 dB соответственно.

Результаты измерения интенсивности УЗ волны, прошедшей через биологические среды, представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Интенсивность УЗ при работе устройства в постоянном режиме

Топографическая линия	В/З				С/З				Н/З			
	I ₁ dB	I ₂ dB	I ₃ dB	I _{ср.} dB	I ₁ dB	I ₂ dB	I ₃ dB	I _{ср.} dB	I ₁ dB	I ₂ dB	I ₃ dB	I _{ср.} dB
ПП	108	108	107	107,67	94	94	93	93,67	110	101	118	109,67
СП	109	113	113	111,67	113	112	116	113,67	98	93	102	97,67
ЗП	121	114	121	118,67	117	117	117	117	118	119	113	116,67

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 отмечали фасцикуляции мышц боковой поверхности брюшной стенки. При активации импульсного режима работы генератора нежелательных эффектов не наблюдалось. При экстраполяции полученных данных на организм человека закономерен вывод о потенциально низкой переносимости процедуры при функционировании устройства в постоянном режиме.

Резюме

В результате проведённого эксперимента определены показатели интенсивности УЗ волн, достигаемых глубины залегания мочеточникового стента при экстракорпоральном акустическом воздействии. Исходя из этих данных, определены оптимальные анатомические точки для проведения экстракорпорального акустического воздействия с минимальной потерей интенсивности УЗ волны.

Сопоставляя полученные данные с таблицей 3, можно утверждать то, что 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.

Глава 6

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО АКУСТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАЗВУКОВЫМ АМПЛИТУДНО-МОДУЛИРОВАННЫМ СИГНАЛОМ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ИНКРУСТАЦИИ ВНУТРЕННЕЙ ПОВЕРХНОСТИ МОЧЕТОЧНИКОВЫХ СТЕНТОВ В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

6.1 Оценка эффективности профилактики инкрустации внутренней поверхности мочеточниковых стентов

Во время предоперационного обследования лабораторных животных отклонений при физикальном осмотре и в результатах лабораторно-инструментальных методов обследования не выявлено.

Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдали. При проведении термометрии животных отмечено, что к третьим суткам послеоперационного периода субфебрильная температура тела животных приходила к нормальным значениям. При визуальной оценке мочи животных макрогематурию различной степени выраженности наблюдали не более первых пяти суток, что являлось реакцией организма животного на оперативное вмешательство, в частности на цистотомию. Также в рамках реакции лабораторного животного на оперативное вмешательство отмечено снижение аппетита животных в раннем послеоперационном периоде, однако клинически значимого дефицита массы тела не наблюдали.

В части лабораторных методов обследования: в ОАК к седьмым суткам послеоперационного периода отмечен рост лейкоцитоза в пределах 15% от видовой нормы, без сдвига лейкоцитарной формулы; в ОАМ лейкоцитурия и микрогематурия присутствовали на протяжении всего времени наблюдения.

Считаем важным подчеркнуть, что на фоне акустического воздействия разработанным устройством предложенным способом изменения в общем анализе мочи не усугублялись. Данные изменения расценены как проявления постоянного нахождения инородного тела (стента) в просвете МВП. На фоне данных отклонений эпизодов пиелонефрита не наблюдали. При УЗИ расширения полостных систем почек как проявления несостоятельности дренажной функции стента на протяжении всего эксперимента не отмечено. Культуры бактерий в бактериологическом исследовании мочи высеяно не было.

После удаления стентов при бактериологическом исследовании материала, полученного с поверхности дренажей, подвергнутых УЗ воздействию разработанным устройством, ни в одном случае культуры бактерий не выделено. В то время как с поверхности интактных стентов в двух случаях высеяны культуры *Escherichia coli* 10^2 КОЕ/мл и *Enterococcus faecalis* 10^2 КОЕ/мл.

6.1.1 Оценка эффективности профилактики инкрустации поверхности мочеточниковых стентов путем измерения массы дренажей

После извлечения внешний вид стентов претерпел существенные различия. Правый стент (интактный) оказался темнее, нежели левый (рисунок 29).

По результатам измерения массы стентов после их извлечения обнаружено: средний вес стентов, подвергнутых УЗ воздействию, составлял $0,5711 \pm 0,0264$ г, что на 13% больше массы нового дренажа ($p < 0,01$), но на 8% ($p < 0,01$) меньше, чем средний вес интактных стентов, величина которого составляла $0,6218 \pm 0,0296$ г, что превышает массу нового дренажа на 23 % ($p < 0,01$) (таблица 6).



1 – новый; 2 – левый (подвергнутый ультразвуковому воздействию); 3 – правый (интактный).

Рисунок 29 – Внешний вид стентов

Таблица 6 – Масса стентов

Масса нового стента, г	Масса стента, подвергнутого ультразвуковому воздействию, г	Масса интактногостента, г
0,5049±0,0002	0,5845	0,6108
	0,5854	0,6318
	0,5337	0,5430
	0,5992	0,6341
	0,6187	0,6191
	0,5711	0,6427
	0,5487	0,6342
	0,5691	0,6438
	0,5553	0,6214
	0,5452	0,6372

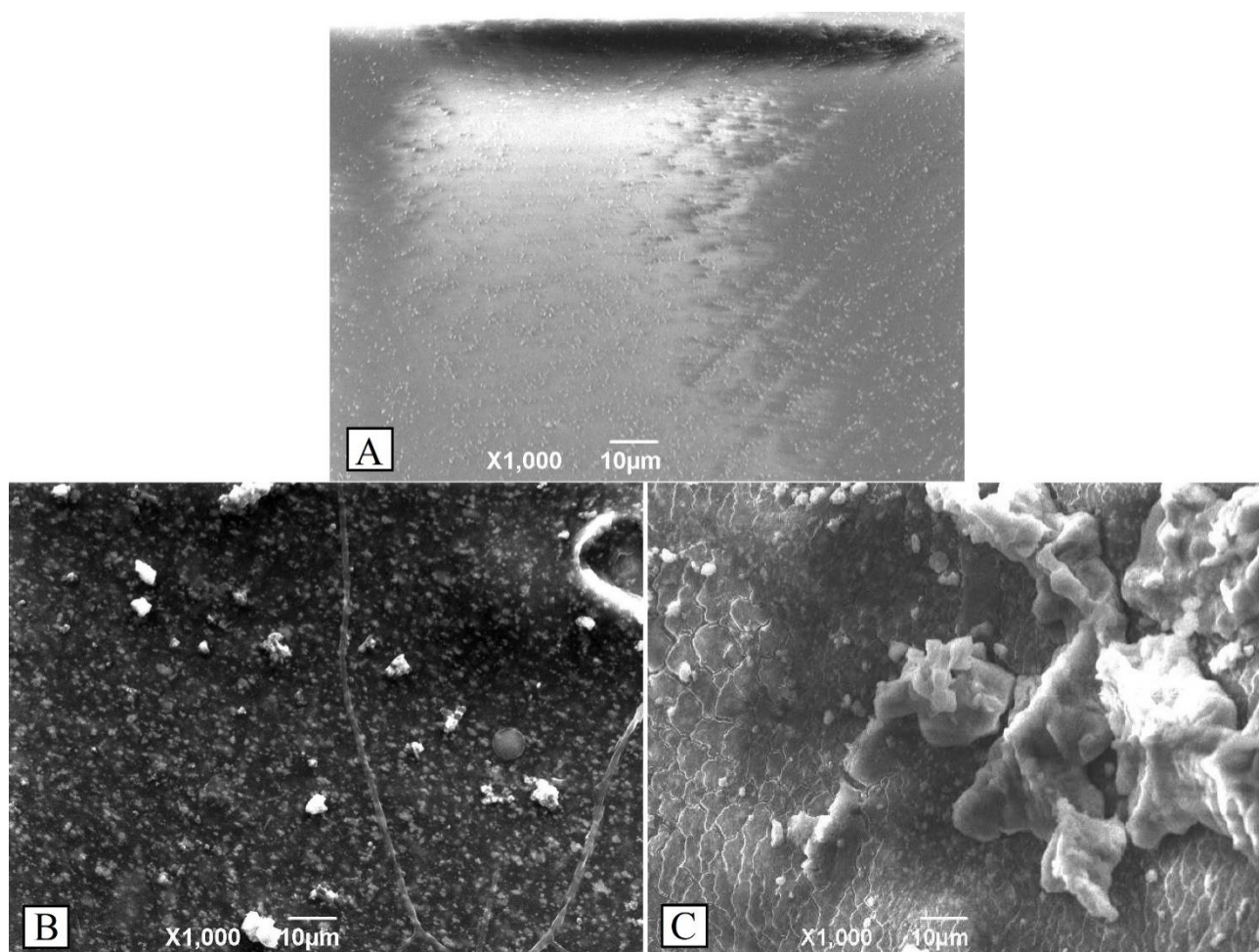
Продолжение таблицы 6

Масса нового стента, г	Масса стента, подвергнутого ультразвуковому воздействию, г	Масса интактного стента, г
Среднее значение, $M \pm m$	$0,5711 \pm 0,0264$	$0,6218 \pm 0,0296$
p, value	$p < 0,01$ в сравнении между группами	

**6.1.2 Оценка эффективности профилактики инкрустации
мочеточниковых стентов путем исследования внутренней поверхности
методом растровой электронной микроскопии**

Как указано в третьей главе исследования, новые стенты в любом случае исходно на своей внутренней поверхности имеют дефекты рельефа, которые связаны с технологическими особенностями изготовления изделия (рисунок 30, А). [2]. В данном разделе нашего исследования мы использовали стенты, на внутренней поверхности которых технологические неровности небольшого размера расположены стройными рядами, как показано на рисунках 30, А; 31, А.

На внутренней поверхности стентов, подвергнутых УЗ воздействию, отмечены формирования кристаллических депозитов, но эти отложения относительно «рыхлые», «нежные», частично повторяют технологический рельеф нового стента, что говорит о малой толщине инкрустации (рисунок 30, В). В свою очередь, на внутренней поверхности интактных дренажей отчётливо визуализируются крупные монолитные инкрустации (рисунок 30, С).

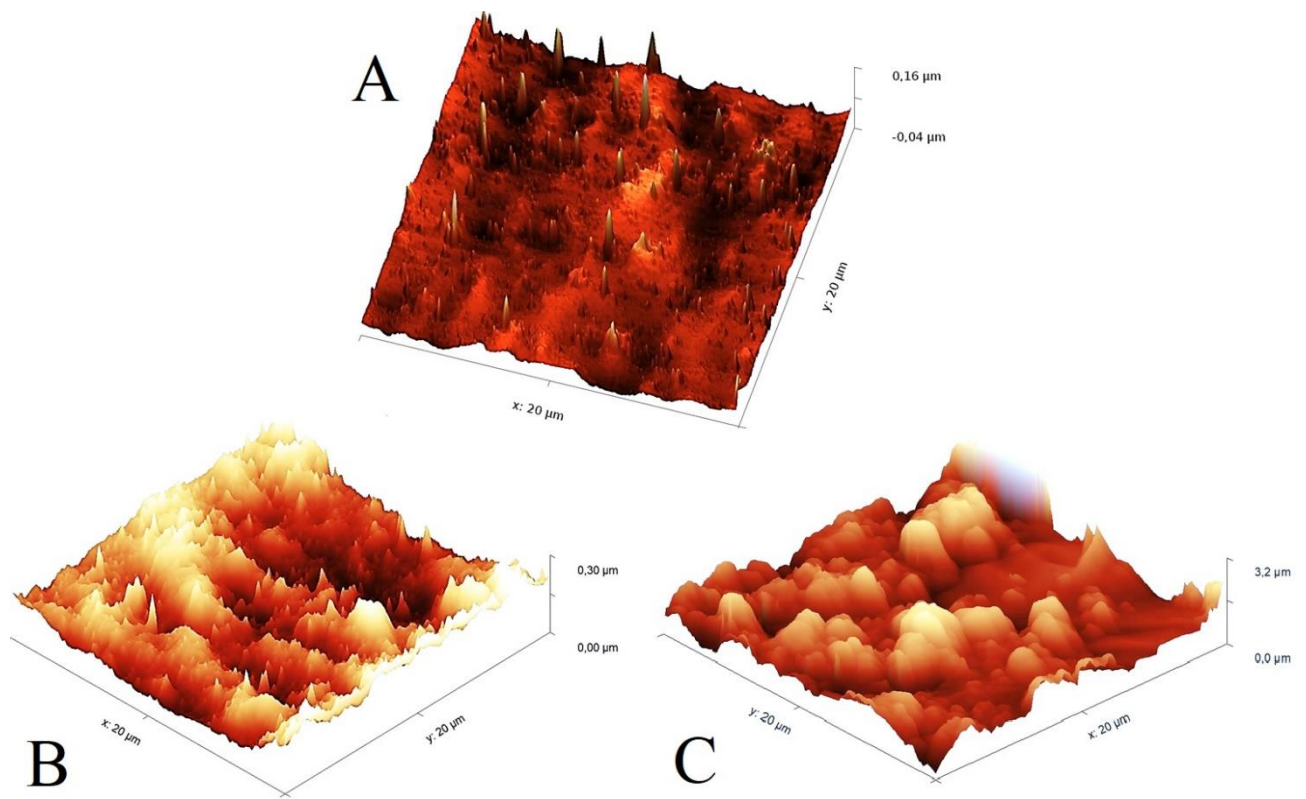


А – новый; В – левый (подвергнутый ультразвуковому воздействию); С – правый (интактный).

Рисунок 30 – РЭМ внутренней поверхности стентов

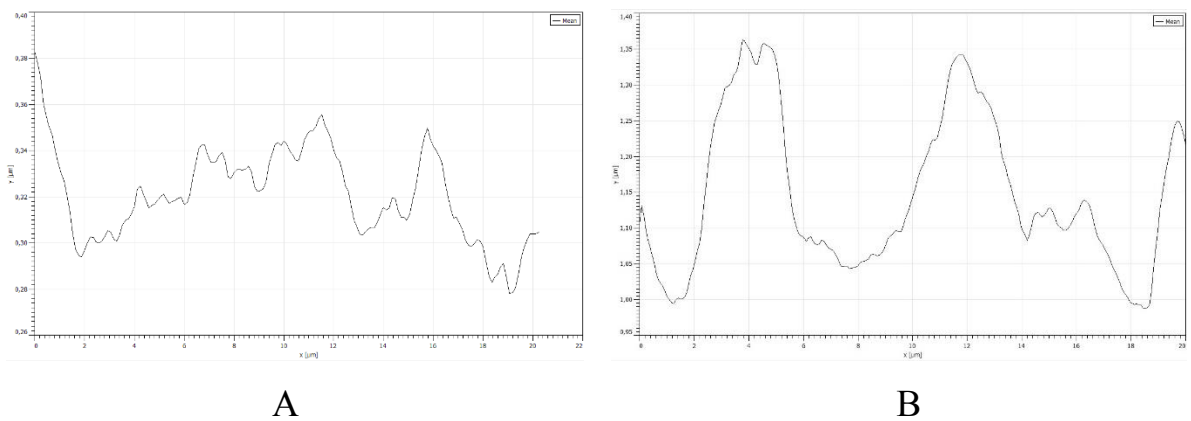
6.1.3 Оценка эффективности профилактики инкрустации мочеточниковых стентов путем исследования внутренней поверхности методом сканирующей зондовой микроскопии

При СЗМ на внутренней поверхности нового стента высота технологических неровностей составляла $0,15 \pm 0,02$ мкм (рисунок 31, А). На внутренней поверхности стентов, подвергнутых УЗ воздействию, средняя высота наложений составила $0,2382 \pm 0,0988$ мкм, что на 59% ($p < 0,05$) выше высоты технологического рельефа (рисунки 31, В; 32, А).



A – новый; B – левый (подвергнутый ультразвуковому воздействию); C – правый (интактный).

Рисунок 31 – СЗМ внутренней поверхности стентов



A – левый (подвергнутый ультразвуковому воздействию); B – правый (интактный).

Рисунок 32 – Профилограммы средних высот солевых отложений на внутренней поверхности стентов

На интактных дренажах средняя высота солевых отложений была значительно больше, превышая почти в 8 раз высоту дефектов внутренней

поверхности нового стента, и в 5 раз – высоту инкрустаций стентов, подвергнутых акустическому воздействию, и достигала $1,2470 \pm 0,6559$ мкм ($p < 0,05$) (рисунок 31С, 32Б) (таблица 7).

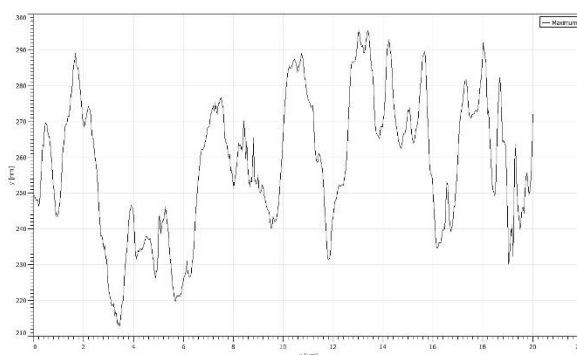
Таблица 7 – Средняя высота солевых отложений на внутренней поверхности стентов

Порядковый номер лабораторного животного	Подвергнутые ультразвуковому воздействию, мкм	Интактные, мкм
1	0,234808	2,51641
2	0,253235	1,29013
3	0,20968	0,37383
4	0,127696	1,96073
5	0,247212	1,0466
6	0,320895	0,36749
7	0,209711	0,9691
8	0,45364	1,14665
9	0,095694	1,53891
10	0,229472	1,26024
Среднее значение, $M \pm m$	$0,2382 \pm 0,0988$	$1,2470 \pm 0,6559$
p, value	$p < 0,05$ в сравнении между группами	

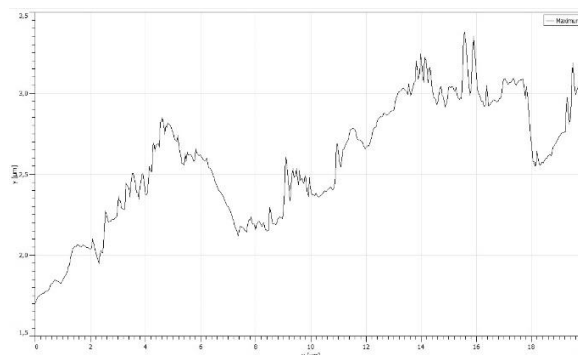
Проведя сравнительный анализ тяжести инкрустации, стоит упомянуть о том, что увеличилась не только средняя высота наложений, но и средняя высота максимальных пиков: на внутренней поверхности стентов, подвергнутых УЗ воздействию, составила $0,8564 \pm 0,5013$ мкм, в то время как на интактных – $3,1021 \pm 1,3844$ мкм ($p < 0,05$) (таблица 8, рисунок 33).

Таблица 8 – Средняя высота максимальных пиков солевых отложений на внутренней поверхности стентов

Порядковый номер лабораторного животного	Подвергнутые ультразвуковому воздействию, нм	Интактные, мкм
1	0,903391	5,22181
2	0,91166	5,44079
3	1,42344	1,20012
4	0,295478	3,37545
5	0,685961	2,06873
6	0,89419	1,62538
7	0,610857	3,25332
8	1,92479	3,24517
9	0,271055	3,03308
10	0,642709	2,55693
Среднее значение, $M \pm m$	$0,8564 \pm 0,5013$	$3,1021 \pm 1,3844$
p, value	p<0,05 в сравнении между группами	



А



В

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

Рисунок 33 – Профилограммы средних высот максимальных пиков солевых отложений на внутренней поверхности стентов

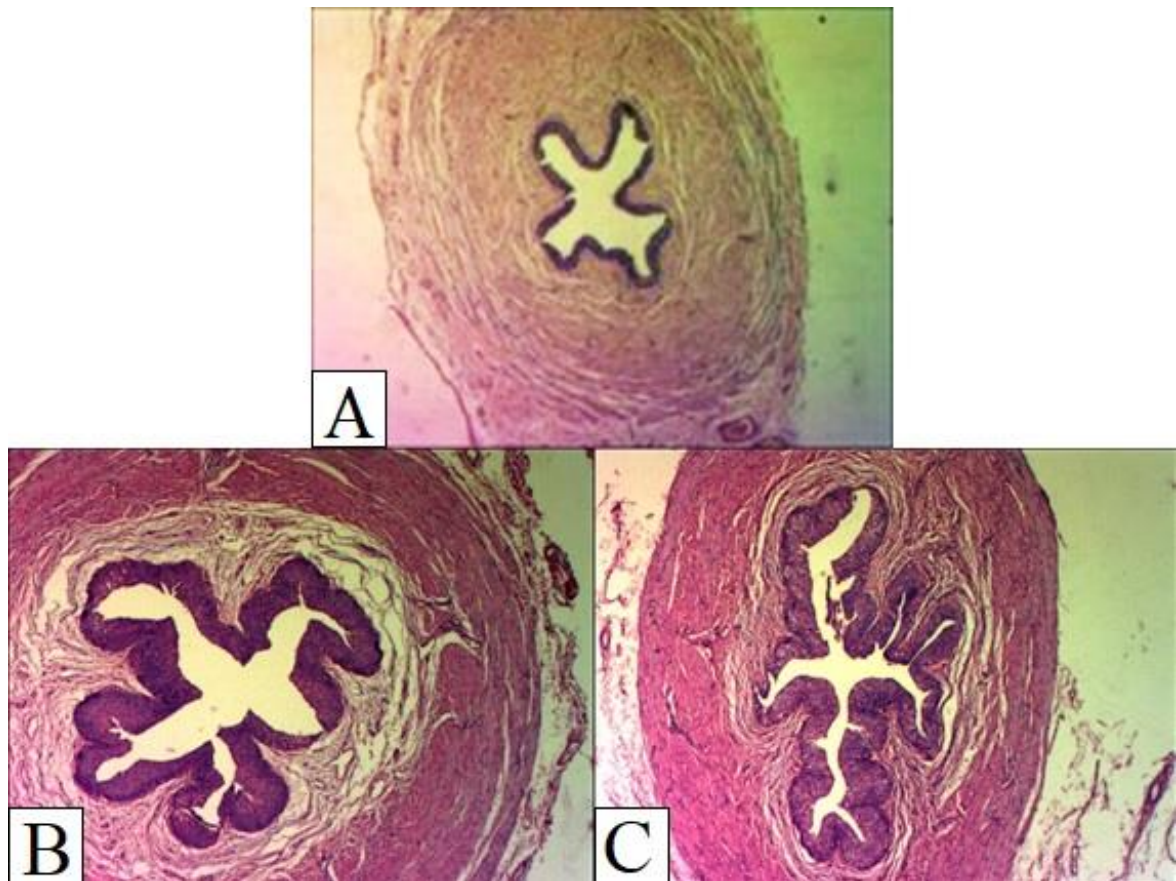
6.2 Оценка безопасности применения экстракорпорального акустического ультразвукового амплитудно-модулированного сигнала с целью профилактики инкрустации внутренней поверхности мочеточниковых стентов

В гистологических срезах мочеточника на стороне воздействия зафиксированы очаги пролиферации и слабо выраженные дистрофические изменения эпителия с немногочисленными участками десквамации. Однако архитектура тканей сохранена, а слои стенки мочеточника подлежат чёткой дифференцировке. Наличие локусов с геморрагиями в дефектах уроэпителия, в отсутствии признаков воспаления в данных зонах свидетельствует о том, что генез этих альтеративных изменений носит, вероятнее всего, травматический интраоперационный характер. В подслизистом слое вдоль собственной пластики слизистой оболочки определяется скудная лимфоцитарная инфильтрация в виде единичных малых лимфоцитов. В кровеносных сосудах капиллярного типа зафиксировано наличие немногочисленных лейкоцитов (рисунок 34, В).

В гистологических срезах интактных мочеточников выявлены более выраженные дистрофические изменения, пролиферация, участки десквамации уротелия с эрозивными дефектами. Зафиксированы очаги с признаками хронического воспалительного процесса, единичными макрофагами, зрелыми и пролиферирующими фибробластами (рисунок 34, С).

Тяжесть повреждений эпителия в обеих группах оказалась соизмерима, что обусловлено наличием инородного тела в просвете МВП и не может не отразиться на состоянии эпителиальной выстилки, однако на фоне акустического воздействия обнаруженные изменения не усиливались.

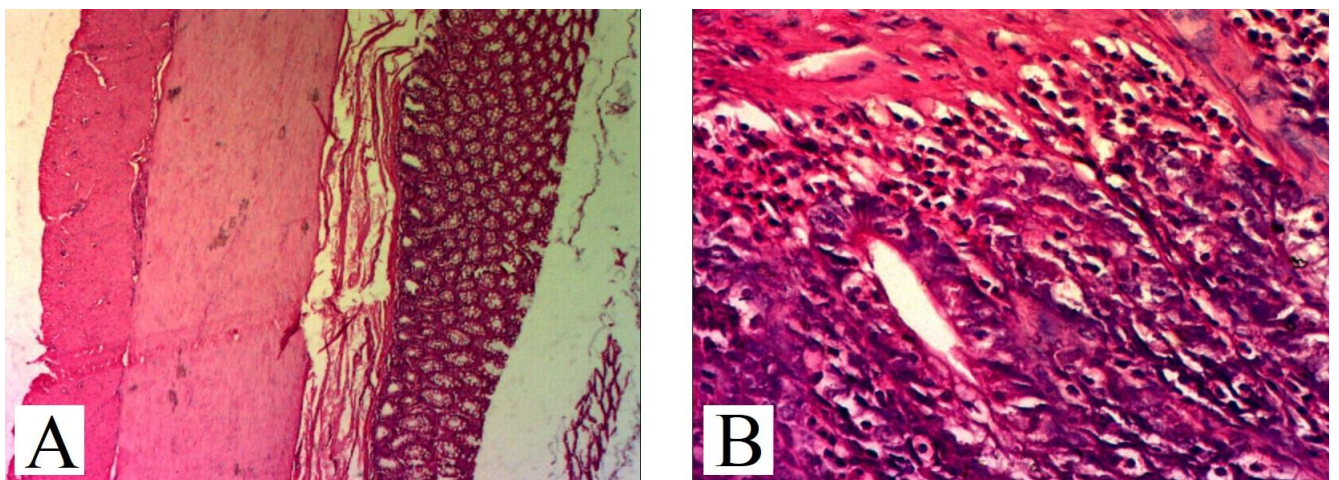
Отдельный интерес вызывает неравномерное утолщение стенок мочеточников, расположенных в проекции распространения акустических волн, за счёт гипертрофии продольных и циркулярных гладкомышечных волокон.



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

Рисунок 34 – Морфологическое исследование мочеточников

При гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки морфологических проявлений травматического повреждения на фоне проводимого УЗ воздействия выявлено не было (рисунок 35).



А – стенка толстой кишки ($\times 4$); В – слизистый + подслизистый слой ($\times 40$).

Рисунок 35 – Морфологическое исследование толстой кишки

Резюме

Перспективность использования энергии УЗ для профилактики инкрустации мочевых дренажей проиллюстрирована в немногочисленных экспериментальных исследованиях. Объект, расположенный в звукопроводящей среде под действием УЗ волны, подвергается попеременно сначала сжатию, а следом разрежению. Давление в такой среде в момент сжатия является положительным, а в момент разрежения становится отрицательным. Транзит из зон с различным давлением обуславливает возникновение феномена кавитации – «взрыва» вакуумных пузырьков микронного размера в большом количестве, который генерирует ударную волну. Ударная волна, в свою очередь, разрушает плёнку загрязнения механическим путем. Механизм УЗ очистки поверхности мочевого дренажа обусловлен эффектом аннигиляции кавитационных пузырьков. Пузырьки под действием УЗ колебаний проникают в поры, щели и зазоры между плёнкой загрязнения и поверхностью мочевого катетера. Объектом большинства опубликованных экспериментальных работ является контактное воздействие на уретральный катетер. Применительно к мочеточниковому стенту реализация контактного воздействия является более инвазивным и трудоёмким, что оказывается серьёзным лимитирующим фактором.

Эффективность применения разработанного устройства для экстракорпорального акустического воздействия УЗ амплитудно-модулированным сигналом на поверхность мочеточникового стента подтверждается их меньшей массой, по сравнению с теми образцами, которые остались интактными. По результатам РЭМ интенсивность процесса инкрустации внутренней поверхности интактных мочеточниковых стентов оказалась более выраженной, что нашло свое отражение в различиях массы дренажей. Стенты, подвергнутые акустическому воздействию УЗ амплитудно-модулированным сигналом, на своей внутренней поверхности содержали меньшее количество солевых отложений. Кроме того, по результатам СЗМ, их высота была ниже, чем высота инкрустаций на внутренней поверхности интактных стентов.

Помимо эффективности, важным аспектом применения экстракорпорального акустического воздействия УЗ амплитудно-модулированным сигналом является изучение его безопасности. По итогам гистологического исследования зафиксировано, что, за исключением слабо выраженной десквамации и дистрофии эпителия (связываем с фактом наличия мочеточникового стента в просвете МВП), тяжелых повреждений мочеточника не выявлено. В определённой мере для исследователей было неожиданным обнаружение гипертрофии мышечных волокон мочеточников на стороне акустического воздействия. Эту метаморфозу связываем с рефлекторным усилением перистальтики при вибрации инородного тела в просвете мочеточника под действием УЗ амплитудно-модулированного сигнала. Из чего считаем возможным предположить, что обнаруженная гипертрофия мышечных волокон является дополнительным фактором для улучшения пассажа мочи по МВП, что также может способствовать санации мочеточникового стента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мочевые дренажи являются неотъемлемой частью арсенала уролога. Частота развития осложнений, ассоциированных с использованием катетеров в урологической практике, отражена в многочисленных зарубежных и отечественных публикациях. Ни установка мочеточникового стента, ни чрескожная пункционная нефростомия не исключают возможности развития жизнеугрожающих осложнений, таких как инфекция МВП, сепсис, инфекционно-токсический шок, которые являются следствием несостоятельной функции как внутреннего, так и наружного дренажа. Несостоятельность дренажной функции катетера требует внеочередной его замены.

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. Самым распространёнными методами профилактики являются: создание новых материалов для изготовления катетеров, в том числе биodeградируемых; использование антибактериальных препаратов как системно, так и в составе полимеров для изготовления дренажа; создание биоинертных покрытий поверхности дренажа. Малоосвещённым остается применение физических методов воздействия на мочевой дренаж.

Эффективность применения энергии УЗ 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 УЗ, 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 малочисленны, поскольку практическое внедрение данной методики представляется малоперспективным в отношении дренажей верхних мочевыводящих путей. Таким образом, считаем обоснованным проведение дальнейшего поиска метода, обеспечивающего бесконтактное воздействие на мочевой дренаж посредством акустических низкочастотных УЗ волн, а также оценки его эффективности и безопасности в хроническом эксперименте на животных.

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. Исследовали рентген-контрастные полиуретановые стенты типа «double pig-tail» 6Ch двух производителей методами РЭМ и СЗМ. Внутренние поверхности новых изделий имели характерные специфические различия. Так, «Образец № 1» имел небольшие дефекты рельефа в виде пирамид, расположенных рядами. Напротив, на внутренней поверхности «Образца № 2» выявлены практически в два раза более крупные элементы, расположенные хаотично, соединённые перемычками, формируя сетевидную структуру. Выступающие дефекты рельефа стали центрами отложения солей, величина которых напрямую зависела от размеров самих дефектов. Высота технологических неровностей на внутренней поверхности Образцов № 1 и № 2 составила $0,15 \pm 0,02$ мкм и $0,39 \pm 0,03$ мкм соответственно ($p < 0,001$). Логично предположить, что следствием этого явился гораздо больший (в 4,4 раза) объём солевых наложений на внутренней поверхности дренажа, чей технологический рельеф оказался выше. Такое различие в объёме наложения солей нашло своё отражение и в характере формирования биоплёнок. Последние на «Образце № 2Б/У» имели вид чётко оформленных массивных пластов, в то время как на «Образце № 1Б/У» – разрозненных «рыхлых» образований.

Второй этап работы посвящён созданию опытного образца генератора низкочастотного УЗ сигнала, а также излучателей для экстракорпорального акустического воздействия на мочеточниковый стент и для чрездренажного

акустического воздействия на нефростомический дренаж. Главной технической проблемой 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.

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. Опытным путем 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 акустическими волнами требуемой глубины 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.

Для оценки эффективности метода чрездренажной санации нефростомических дренажей был разработан исследовательский стенд из разработанного генератора УЗ волн и рабочего элемента с пьезокерамическим излучателем с волноводом, звукового датчика и анализатора шума. Осуществлялось чрездренажное УЗ воздействие на нефростому в жидкой среде для оценивания интенсивности звука в каждой точке шага инструмента, а также

веса сегментов нефростомы до и после УЗ воздействия. Так, непродолжительное УЗ воздействие (1 мин.) на жидкую среду в инкрустированном катетере позволяет удалить до 50% загрязнений, что говорит об эффективности данного способа.

На третьем этапе исследования проводили определение оптимальных точек для экстракорпорального воздействия опытным образцом на мочеточниковый стент у лабораторного животного (беспородная собака-самка). Животному выполняли лапаротомию, цистотомию, имплантацию мочеточникового стента. 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. 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.

В ходе завершающего этапа исследования задействовано 10 беспородных собак-самок, соматически здоровых, без признаков инфекции МВП и травматических повреждений. Животным выполняли двустороннее стентирование мочеточников 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. По завершении эксперимента стенты извлекали, 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. Эффективность разработанного способа экстракорпорального акустического воздействия УЗ амплитудно-

модулированным сигналом на поверхность мочеточникового стента продемонстрирована большей массой интактных стентов $0,6218 \pm 0,0296$ г, по сравнению с теми образцами, которые подвергались акустическому воздействию $0,5711 \pm 0,0264$ г ($p < 0,01$). Кроме того, по результатам СЗМ высота технологических неровностей на внутренней поверхности озвученных стентов увеличилась с $0,15 \pm 0,02$ мкм до $0,2382 \pm 0,0988$ мкм ($p < 0,05$). На интактном стенте средняя высота инкрустации была значительно больше и достигала $1,2470 \pm 0,6559$ мкм ($p < 0,05$). Выраженные различия в массе стентов объясняем тем, что на внутренней поверхности интактных образцов происходит формирование более грубых инкрустаций, отчётливо продемонстрированных результатами РЭМ. 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 рефлексорным усилением перистальтики при вибрации инородного тела в просвете МВП под действием УЗ амплитудно-модулированного сигнала, что может являться дополнительным фактором для улучшения пассажа мочи.

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 учёта 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 СОКРАЩЕНИЙ

Б/У	– бывший в употреблении
БАК	– биохимический анализ крови
В/3	– верхняя треть
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ДОФА	– дигидроксифенилаланин
ДПФХ	– дипальмитоилфосфатидилхолина
ЗП	– задняя подмышечная линия
КОЕ	– колониеобразующие единицы
МВП	– мочевыводящие пути
МПЭГ	– метоксиполиэтиленгликоль
МФХ	– метакрилоилоксиэтилфосфорилхолина
Н	– новый
Н/3	– нижняя треть
ОАК	– общий анализ крови
ОАМ	– общий анализ мочи
ПАВ	– поверхностные акустические волны
ПГК	– полигликолевая кислота
ПДК	– полидиоксанон
ПЖК	– подкожно-жировая клетчатка
ПКЛ	– поликапролактон
ПМК	– полимолочная кислота
ПП	– передняя подмышечная линия
ПЭИ	– полиэтиленimina
РЭМ	– растровая электронная микроскопия
С/3	– средняя треть
СЗМ	– сканирующая зондовая микроскопия
СП	– средняя подмышечная линия

США	– Соединенные Штаты Америки
УЗ	– ультразвук
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФХ	– фосфорилхолин
ЭУВТ	– экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия
М	– средняя величина
m	– средняя ошибка средней величины
p	– показатель доверительного интервала

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев, Ю.Г. Внутреннее дренирование мочевых путей у больных нефролитиазом / Ю.Г. Аляев, Л.М. Рапопорт, В.И. Руденко. – Москва: ООО «МТК плюс», 2004. – 90 с.
2. Влияние поверхности мочеточникового стента на инкрустацию и формирование биопленок / А.Ю. Цуканов, Д.С. Ахметов, А.И. Блесман, Е.А. Рогачев // Урология. – 2018. – № 2. – С. 40-45.
3. Внутреннее дренирование у онкологических пациентов: оптимизация терапии стентзависимых симптомов / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, А.Б. Новиков [и др.] // Урология. – 2016. – № 2. – С. 49-57.
4. Временные и постоянные никелид-титановые стенты при перкутанных операциях по поводу стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента / С.И. Шкуратов, И.В. Феофилов, В.Э. Гюнтер, В.И. Исаенко // Урология. – 2007. – № 4. – С. 31-34.
5. Выбор оптимального метода дренирования верхних мочевых путей при остром обструктивном пиелонефрите / В.Ю. Иванов, В.А. Малхасян, И.В. Семенякин [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – № 1. – С. 58-67.
6. Изменения ультраструктуры биопленок и гидродинамических показателей при неинвазивной ультразвуковой санации мочеточниковых стентов / П.И. Шустер, А.А. Новиков, Я.Б. Шустер, О.Г. Новикова // Материалы XVI Конгресса Российского Общества Урологов «Урология в XXI веке». – Уфа, 2016. – С. 393.
7. Исследование эффективности применения биodeградируемых стентов на основе полигидроксиалканоатов при пластике пиелоуретерального сегмента / М.П. Мылтыгашев, А.Н. Бояндин, А.А. Шумилова [и др.] // Урология. – 2017. – № 1. – С. 16-23.

8. Келлер, О.К. Ультразвуковая очистка / О.К. Келлер, Г.С. Кратыш, Г.Д. Лубяницкий. – Ленинград: Машиностроение, 1977. – 184 с.
9. Комяков, Б.К. Реканализация верхних мочевых путей / Б.К. Комяков, Б.Г. Гулиев. – Санкт-Петербург: Диалект, 2011. – 224 с.
10. Лагун, Л.В. Бактериальные биопленки и их роль в развитии инфекций мочевыводящих путей / Л.В. Лагун, С.В. Жаворонок // Медицинский журнал. – 2013. – Т. 46, № 4. – С. 21-27.
11. Мальцев, С.В. Что такое биопленка? / С.В. Мальцев, Г.Ш. Мансурова // Практическая медицина. – 2011. – Т. 53, № 5. – С. 7-10.
12. Метафилактика мочекаменной болезни. Часть 2. Факторы роста заболеваемости МКБ. Современный взгляд на механизмы камнеобразования (продолжение) / В.С. Саенко, М.А. Газимиев, С.В. Песегов, Ю.Г. Аляев // Урология. – 2018. – № 6. – С. 131-138.
13. Мочекаменная болезнь. Часть 5. Лекарственные средства, применяемые в медикаментозной метафилактике мочекаменной болезни / В.С. Саенко, М.А. Газимиев, С.В. Песегов, Ю.Г. Аляев // Урология. – 2019. – № 3. – С. 156-165.
14. Направления и перспективы в разработке урологических стентов (обзор литературы) / М.И. Коган, С.В. Шкодкин, А.В. Любушкин, О.В. Мирошниченко // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 64-71.
15. Основы физики и техники ультразвука: учебное пособие для вузов / Б.А. Агранат, М.Н. Дубровин, Н.Н. Хавский [и др.]. – Москва: Высшая школа, 1987. – 352 с.
16. Оценка заболеваемости катетер-ассоциированными инфекциями мочевыводящих путей у пациентов урологического отделения многопрофильного стационара / И.А. Касьянова, Д.В. Квашнина, О.В. Ковалишена, О. М. Сутырина // Молодой ученый. – 2018. – Т. 213, № 27. – С. 49-54.

17. Оценка эффективности способов дренирования почки при остром обструктивном пиелонефрите / С.В. Шкодкин, Ю.В. Идашкин, В.В. Фентисов [и др.] // Вестник урологии. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 27-35.
18. Патент № 2601858 Российская Федерация, МПК А61В 17/56 (2006.01). Способ активации репаративного остеогенеза : № 2015124669/14 : заявл. 23.06.2015 : опубл. 10.11.2016 // Новиков А.А., Резник Л.Б., Негров Д.А. [и др.]; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омский государственный технический университет» (RU). – Бюл. № 31. – 7 с.
19. Перепанова, Т.С. Значение инфекций, обусловленных образованием биопленок, в урологической практике / Т.С. Перепанова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 37. – С. 18-27.
20. Романова, Ю.М. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина / Ю.М. Романова, А.Л. Гинцбург // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 99-109.
21. Силиконовый или полиуретановый мочеточниковый стент: оценка интенсивности стент-ассоциированных симптомов / Н.К. Гаджиев, С.Б.Петров, А. О. Иванов [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. – 2020. – № 5-6. – С. 125-131.
22. Сиротюк, М.Г. Акустическая кавитация / М.Г. Сиротюк; отв. ред. В. А. Акуличев, Л.Р. Гаврилов; Российская акад. наук, Дальневосточное отделение, Тихоокеанский океанологический ин-т им. В.И. Ильичева. – Москва: Наука, 2008. – 271 с.
23. Стенты Мемокат (Memokath) в лечении обструктивных заболеваний мочевых путей / П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, М.А. Газимиев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 227-231.
24. Улучшение качества жизни пациентов с внутренними стентами путем изменения их формы / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, С.И. Корниенко [и др.] // Урология. – 2011. – № 2. – С. 7-13.

25. Упругопластические свойства низкомодульного beta-сплава на основе титана / В.И. Бетехтин, Ю.Р. Колобов, О.А. Голосова [и др.] // Журнал технической физики. – 2013. – Т. 83, № 10. – С. 38-43.
26. Фатюхин, Д.С. Экспериментальные исследования влияния параметров ультразвуковой очистки на величину кавитационной эрозии / Д.С. Фатюхин // Вестник Московского автомобильно-дорожного государственного технического университета (МАДИ). – 2011. – Т. 27, № 4. – С. 38а-42.
27. Чернышева, Д.Ю. Выбор метода и длительности дренирования чашечно-лоханочной системы почки после эндоуретеротомии у пациентов с ранее установленным нефростомическим дренажом и без такового / Д.Ю. Чернышева, С.В. Попов, И.Н. Орлов // Экспериментальная и клиническая урология. – 2018. – № 1. – С. 60-65.
28. Эффективность использования стентов с наноструктурным покрытием при трансплантации почки (предварительные результаты) / М.И. Коган, Я.Г. Мойсюк, С.В. Шкодкин [и др.] // Урология. – 2015. – № 1. – С. 58-61.
29. A High Throughput, Minimally Invasive, Ultrasound Guided Model for the Study of Catheter Associated Urinary Tract Infections and Device Encrustation in Mice / C. Janssen, J. Lo, W. Jäger [et al.] // The Journal of Urology. – 2014. – Vol. 192, № 6. – P. 1856-1863.
30. A large randomized clinical trial of a silver-impregnated urinary catheter: Lack of efficacy and staphylococcal superinfection / D.K. Riley, D.C. Classen, L. Stevens [et al.] // The American Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 98, № 4. – P. 349-356.
31. A Nanostructured Degradable Ureteral Stent Fabricated by Electrospinning for Upper Urinary Tract Reconstruction / X. Wang, L. Zhang, Q. Chen [et al.] // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. – 2015. – Vol. 15, № 12. – P. 9899-9904.
32. A promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application / L. Mao, L. Shen, J. Chen [et al.] // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 46343.

33. A resorbable bicomponent braided ureteral stent with improved mechanical performance / T. Zou, L. Wang, W. Li [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2014. – Vol. 38. – P. 17-25.
34. Acosta-Miranda, A.M. The FECal Double-J: a simplified approach in the management of encrusted and retained ureteral stents / A.M. Acosta-Miranda, J. Milner, T.M. Turk // *Journal of Endourology*. – 2009. – Vol. 23, № 3. – P. 409-415.
35. Adhesion to medical device materials and biofilm formation capability of some species of enterococci in different physiological states / M. Lleo, B. Bonato, M.C. Tafi [et al.] // *FEMS Microbiology Letters*. – 2007. – Vol. 274, № 2. – P. 232-237.
36. Advances in microbial biofilm prevention on indwelling medical devices with emphasis on usage of acoustic energy / N. Dror, M. Mandel, Z. Hazan [et al.] // *Sensors*. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 2538-2554.
37. Advances in Ureteral Stent Design and Materials / A. Mosayyebi, C. Manes, D. Carugo, B.K. Somani // *Current Urology Reports*. – 2018. – Vol. 19, № 5. – P. 35.
38. Anti-Adhesive Coating and Clearance of Device Associated Uropathogenic *Escherichia coli* Cystitis / A. Pechey, C.N. Elwood, G.R. Wignall [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2009. – Vol. 182, № 4. – P. 1628-1636.
39. Antibacterial effectiveness of high-energetic extracorporeal shock waves: an in vitro verification / H. Gollwitzer, C. Horn, C. Von Eiff [et al.] // *Zeitschrift Für Orthopädie Und Ihre Grenzgebiete*. – 2004. – Vol. 142. – P. 462-466 (in German).
40. Antibacterial effects of extracorporeal shock waves / L. Gerdesmeyer, C. von Eiff, C. Horn [et al.] // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2005. – Vol. 31, № 1. – P. 115-119.
41. Antibiotic Pretreatment of Hydrogel Ureteral Stent / T. John, A. Rajpurkar, G. Smith [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2007. – Vol. 21, № 10. – P. 1211-1216.

42. Anti-infective efficacy of antiseptic-coated intramedullary nails / R.O. Darouiche, J. Farmer, C. Chaput [et al.] // Journal of Bone & Joint Surgery. Br. – 1998. – Vol. 80, № 9. – P. 1336-1340.
43. Antimicrobial properties of biodegradable magnesium for next generation ureteral stent applications / J.Y. Lock, M. Draganov, A. Whall [et al.] // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2012. – Vol. 2012. – P. 1378-1381.
44. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention / Z. Khatoun, C.D. McTiernan, E.J. Suuronen [et al.] // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 12. – P. e01067.
45. Bactericidal Properties of Flat Surfaces and Nanoparticles Derivatized with Alkylated Polyethylenimines / J. Lin, S. Qiu, K. Lewis [et al.] // Biotechnology Progress. – 2002. – Vol. 18, № 5. – P. 1082-1086.
46. Beysens, M. Ureteral stents in urolithiasis / M. Beysens, T.O. Tailly // Asian Journal of Urology. – 2018. – Vol. 5, № 4. – P. 274-286.
47. Bhansali, M. Laparoscopic management of a retained heavily encrusted ureteral stent / M. Bhansali, S. Patankar, S. Dobhada // International Journal of Urology. – 2006. – Vol. 13. – P. 1141-1143.
48. Biodegradable biliary stents: a new approach for the management of hepaticojijunostomy strictures following bile duct injury / M.E. Gimenez, M. Palermo, E. Houghton [et al.] // Arquivos Brasileiros De Cirurgia Digestiva. – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 112-116.
49. Biodegradation of Absorbable Sutures in Body Fluids and pH Buffers / S. Freudenberg, S. Rewerk, M. Kaess [et al.] // European Surgical Research. – 2004. – Vol. 36, № 6. – P. 376-385.
50. Biofilm formation in medical device-related infection / D. Mack, H. Rohde, L.G. Harris [et al.] // The International Journal of Artificial Organs. – 2006. – Vol. 29, № 4. – P. 343-359.

51. Biological effects of shock waves: Lung hemorrhage by shock waves in dogs – pressure dependence / M. Delius, G. Enders, G. Heine [et al.] // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 1987. – Vol. 13. – P. 61-67.
52. Bioresorbable ureteral stents from natural origin polymers / A.A. Barros, A. Rita, C. Duarte [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2014. – Vol. 103, № 3. – P. 608-617.
53. Bryers, J.D. Medical biofilms / J.D. Bryers // *Biotechnology and Bioengineering*. – 2008. – Vol. 100, № 1. – P. 1-18.
54. Characterization of nanostructured ureteral stent with gradient degradation in a porcine model / X. Wang, H. Shan, J. Wang [et al.] // *International Journal of Nanomedicine*. – 2015. – Vol. 10. – P. 3055-3064.
55. Chaussy, C.H. Extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves / C.H. Chaussy, W. Brendel, E. Schmiedt // *The Lancet*. – 1980. – Vol. 316. – P. 1265-1268.
56. Chew, B.H. Advances in ureteral stent development / B.H. Chew, D. Lange // *Current Opinion in Urology*. – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 277-282.
57. Chitosan/gelatin blends for biomedical applications / E. Pulieri, V. Chiono, G. Ciardelli [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2008. – Vol. 86A, № 2. – P. 311-322.
58. Choosing the ideal nephrostomy tube / E.M. Paul, R. Marcovich, B.R. Lee, A.D. Smith // *BJU International*. – 2003. – Vol. 92, № 7. – P. 672-677.
59. Comparative assessment of ureteral stent biomaterial encrustation / M.M. Tunney, P.F. Keane, D.S. Jones [et al.] // *Biomaterials*. – 1996. – Vol. 17, № 15. – P. 1541-1546.
60. Comparison of silicone versus polyurethane ureteral stents: A prospective controlled study / N. Gadzhiev, D. Gorelov, V. Malkhasyan [et al.] // *BMC Urology*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 10.
61. Darouiche, R.O. Treatment of infections associated with surgical implants / R.O. Darouiche // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 350, № 14. – P. 1422-1429.

62. Degradation and antibacterial properties of magnesium alloys in artificial urine for potential resorbable ureteral stent applications / J.Y. Lock, E. Wyatt, S. Upadhyayula [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2013. – Vol. 102, № 3. – P. 781-792.
63. Delius, M. Medical applications and bioeffects of extracorporeal shock waves / M. Delius // *Shock Waves*. – 1994. – Vol. 4. – P. 55-72.
64. Denstedt, J.D. Biomaterials used in urology: current issues of biocompatibility, infection, and encrustation / J.D. Denstedt, T.A. Wollin, G. Reid // *Journal of Endourology*. – 1998. – Vol. 12, № 6. – P. 493-500.
65. Diamond-Like Carbon Coatings on Ureteral Stents – A New Strategy for Decreasing the Formation of Crystalline Bacterial Biofilms? / N. Laube, L. Kleinen, J. Bradenahl [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2007. – Vol. 177, № 5. – P. 1923-1927.
66. Donat, S.M. Ureteral decompression in advanced nonurologic malignancies / S.M. Donat, P. Russo // *Annals of Surgical Oncology*. – 1996. – Vol. 3, № 4. – P. 393-399.
67. Double J catheter migrated to the bladder and encrusted. Case report and bibliographic review / D. Gallego, J. Beltran Persiva, M. Perez Mestre [et al.] // *Archivos espanoles de urologia*. – 2012. – Vol. 65, № 2. – P. 251-255.
68. Drug-eluting metallic stents in urology / P.S. Kallidonis, I.S. Georgiopoulos, I.D. Kyriazis [et al.] // *Indian Journal of Urology*. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 8-12.
69. 3D bioprinted glioma stem cells for brain tumor model and applications of drug susceptibility / X. Dai, C. Ma, Q. Lan [et al.] // *Biofabrication*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 045005.
70. Effect of pulsed ultrasound in combination with gentamicin on bacterial viability in biofilms on bone cements in vivo / G.T. Ensing, B.L. Roeder, J.L. Nelson [et al.] // *Journal of Applied Microbiology*. – 2005. – Vol. 99, № 3. – P. 443-448.
71. Effects of silicone hydrocoated double loop ureteral stent (DJ) on symptoms and quality of life in patients undergoing F-URS for kidney stone: Final results of a

- prospective randomized multicentre clinical study / O. Traxer, J. Letendre, J. Cloutier [et al.] // *European Urology Supplements*. – 2019. – Vol. 18, № 1. – P. e198-e199.
72. Effective Prevention of Microbial Biofilm Formation on Medical Devices by Low-Energy Surface Acoustic Waves / Z. Hazan, J. Zumeris, H. Jacob [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, № 12. – P. 4144-4152.
 73. Electrical microcurrent to prevent conditioning film and bacterial adhesion to urological stents / M. Gabi, L. Hefermehl, D. Lukic [et al.] // *Urological Research*. – 2010. – Vol. 39, № 2. – P. 81-88.
 74. Emergent ureteric stent vs percutaneous nephrostomy for obstructive urolithiasis with sepsis: patterns of use and outcomes from a 15-year experience / Z.G. Goldsmith, O. Oredein-McCoy, L. Gerber [et al.] // *BJU International*. – 2013. – Vol. 112, № 2. – P. E122-E128.
 75. Encrusted urinary stents: evaluation and endourologic management / B.A. Vanderbrink, A.R. Rastinehad, M.C. Ost [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2008. – Vol. 22, № 5. – P. 905-912.
 76. Endourological management of severely encrusted ureteral stents / K. Mohan-Pillai, F.X. Feely, S.A. Moussa [et al.] // *Journal of Endourology*. – 1999. – Vol. 13, № 5. – P. 377-379.
 77. "Escherichia coli-milk" biofilm removal from stainless steel surfaces: Synergism between ultrasonic waves and enzymes / N. Oulahal-Lagsir, A. Martial-Gros, M. Bonneau [et al.] // *Biofouling*. – 2003. – Vol. 19, № 3. – P. 159-168.
 78. Evaluation Of A Dissolvable Ureteral Drainage Stent In A Swine Model / B.K. Auge, R.F. Ferraro, A.R. Madenjian [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2002. – Vol. 168, № 2. – P. 808-812.
 79. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes / P.W. Serruys, Y. Onuma, J.A. Ormiston [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122, № 22. – P. 2301-2312.

80. Evaluation of the use of a biodegradable ureteral stent after retrograde endopyelotomy in a porcine model / E.O. Olweny, J. Landman, C. Andreoni [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2002. – Vol. 167, № 5. – P. 2198-2202.
81. Fallon, B. Nephrostomy in cancer patients: to do or not to do? / B. Fallon, L. Olney, D.A. Culp // *British Journal of Urology*. – 1980. – Vol. 52, № 4. – P. 237-242.
82. Farooq, A. Safe Removal of an Encrusted Nephrostomy Tube Using a Vascular Sheath: A Technique Revisited / A. Farooq, S. Agarwal, V. Jones // *CardioVascular and Interventional Radiology*. – 2013. – Vol. 36, № 3. – P. 820-823.
83. Feng, M.I. Management of ureteral obstruction secondary to pelvic malignancies / M.I. Feng, G.C. Bellman, C.E. Shapiro // *Journal of Endourology*. – 1999. – Vol. 13, № 7. – P. 521-524.
84. Finney, R.P. Experience with new double J ureteral catheter stent / R.P. Finney // *The Journal of Urology*. – 1978. – Vol. 120, № 6. – P. 678-681.
85. First Experience With Biodegradable Airway Stents in Children / D. Vondrys, M.J. Elliott, C.A. McLaren [et al.] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2011. – Vol. 92, № 5. – P. 1870-1874.
86. Fluid Structural Analysis of Urine Flow in a Stented Ureter / J.C. Gómez-Blanco, F.J. Martínez-Reina, D. Cruz [et al.] // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-7.
87. Francolini, I. Prevention and control of biofilm-based medical-device-related infections / I. Francolini, G. Donelli // *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. – 2010. – Vol. 59, № 3. – P. 227-238.
88. Ganatra, A.M. The management of malignant ureteral obstruction treated with ureteral stents / A.M. Ganatra, K.R. Loughlin // *The Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174, № 6. – P. 2125-2128.
89. Gunatillake, P. Recent developments in biodegradable synthetic polymers / P. Gunatillake, R. Mayadunne, R. Adhikari // *Biotechnology Annual Review*. – 2006. – Vol. 12. – P. 301-347.

90. Hayward, J.A. Biomembrane surfaces as models for polymer design: the potential for haemocompatibility / J.A. Hayward, D. Chapman // *Biomaterials*. – 1984. – Vol. 5, № 3. – P. 135-142.
91. Heparin coating on ureteral double J stents prevents encrustations: an in vivo case study / F. Cauda, V. Cauda, C. Fiori [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2008. – Vol. 22, № 3. – P. 465-472.
92. Hiibner, W.A. The double-J ureteral stent: in vivo and in vitro flow studies / W.A. Hiibner, E.G. Plas, M.L. Stoller // *The Journal of Urology*. – 1992. – Vol. 148, № 2. – P. 278-280.
93. Hofmann, R. Ureteral stents – materials and new forms / R. Hofmann, R. Hartung // *World Journal of Urology*. – 1989. – Vol. 7, № 3. – P. 154-157.
94. Holden, S. The rationale of urinary diversion in cancer patients / S. Holden, M. McPhee, H. Grabstald // *The Journal of Urology*. – 1979. – Vol. 121, № 1. – P. 19-21.
95. Hyams, E.S. Malignant extrinsic ureteral obstruction: a survey of urologists and medical oncologists regarding treatment patterns and preferences / E.S. Hyams, O. Shah // *Urology*. – 2008. – Vol. 72, № 1. – P. 51-56.
96. Immersed multilayer biodegradable ureteral stent with reformed biodegradation: An in vitro experiment / G. Yang, H. Xie, Y. Huang [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. – 2017. – Vol. 31, № 8. – P. 1235-1244.
97. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent / A.A. Barros, C. Oliveira, A.J. Ribeiro [et al.] // *World Journal of Urology*. – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 277-283.
98. In Vivo Evaluation of the Third Generation Biodegradable Stent: A Novel Approach to Avoiding the Forgotten Stent Syndrome / B.H. Chew, R.F. Paterson, K.W. Clinkscales [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 189, № 2. – P. 719-725.
99. Innovations in Ureteral Stent Technology / C. Forbes, K.B. Scotland, D. Lange, B.H. Chew // *Urologic Clinics of North America*. – 2019. – Vol. 46, № 2. – P. 245-255.

100. Introduction to biodegradable polylactic acid ureteral stent application for treatment of ureteral war injury / G. Li, Z.X. Wang, W.J. Fu [et al.] // *BJU International*. – 2011. – Vol. 108, № 6. – P. 901-906.
101. Investigation of a Novel Degradable Ureteral Stent in a Porcine Model / B.A. Hadaschik, R.F. Paterson, L. Fazli [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2008. – Vol. 180, № 3. – P. 1161-1166.
102. Invitro activity of vancomycin, quinupristin/dalfopristin, and linezolid against intact and disrupted biofilms of staphylococci / M. El-Azizi, S. Rao, T. Kanchanapoom [et al.] // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2005. – Vol. 4, № 1. – P. 2.
103. Iron and iron-based alloys for temporary cardiovascular applications / A. Francis, Y. Yang, S. Virtanen [et al.] // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. – 2015. – Vol. 26, № 3. – P. 138.
104. Janssen, C. Ureteral stents – future developments / C. Janssen, D. Lange, B.H. Chew // *British Journal of Medical and Surgical Urology*. – 2012. – Vol. 5. – P. S11-S17.
105. Ketoprofen-eluting biodegradable ureteral stents by CO2 impregnation: In vitro study / A.A. Barros, C. Oliveira, R.L. Reis [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2015. – Vol. 495, № 2. – P. 651-659.
106. Kohler-Ockmore, J. Long-term catheterisation of the bladder: prevalence and morbidity / J. Kohler-Ockmore, R.C.L. Feneley // *British Journal of Urology*. – 1996. – Vol. 77, № 3. – P. 347- 351.
107. Kopel, M. Surface acoustic waves increase the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to antibiotic treatment / M. Kopel, E. Degtyar, E. Banin // *Biofouling*. – 2011. – Vol. 27, № 7. – P. 701-711.
108. Les endoprothèses métalliques spiralées thermoformables dans le traitement des sténoses urétérales localisées: une alternative aux sondes double J? Étude prospective multicentrique / R. Bonniol, P. Meria, A. Safsaf [et al.] // *Progrès En Urologie*. – 2011. – Vol. 21, № 6. – P. 397-404.

109. Lo, J. Ureteral Stents and Foley Catheters-Associated Urinary Tract Infections / J. Lo, D. Lange, B. Chew // The Role of Coatings and Materials in Infection Prevention. *Antibiotics*. – 2014. – Vol. 3, № 1. – P. 87-97.
110. Management of Kidney Stones in 2020 / A.D. Rule, J.C. Lieske, V.M. Pais [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2020. – Vol. 323, № 19. – P. 1961-1962.
111. Mechanical performance of polyurethane ureteral stents in vitro and ex vivo / S.P. Gorman, D.S. Jones, M.C. Bonner [et al.] // *Biomaterials*. – 1997. – Vol. 18, № 20. – P. 1379-1383.
112. Nephrostomy Tube or ‘JJ’ Ureteric Stent in Ureteric Obstruction: Assessment of Patient Perspectives Using Quality-of-Life Survey and Utility Analysis / H.B. Joshi, S. Adams, O.O. Obadeyi, P.N. Rao // *European Urology*. – 2001. – Vol. 39, № 6. – P. 695-701.
113. Next Generation Biodegradable Ureteral Stent in a Yucatan Pig Model / B.H. Chew, D. Lange, R.F. Paterson [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2010. – Vol. 183, № 2. – P. 765-771.
114. Novel Zn-based alloys for biodegradable stent applications: Design, development and in vitro degradation / E. Mostaed, M. Sikora-Jasinska, A. Mostaed [et al.] // *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. – 2016. – Vol. 60. – P. 581-602.
115. Obstructive nephropathy and chronic kidney disease secondary to uterine leiomyomas / T. Bansal, P. Mehrotra, D. Jayasena [et al.] // *Archives of Gynecology and Obstetrics*. – 2009. – Vol. 279. – P. 785-788.
116. Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi / M.S. Pearle, H.L. Pierce, G.L. Miller [et al.] // *The Journal of Urology*. – 1998. – Vol. 160, № 4. – P. 1260-1264.
117. Ormond, J.K. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: an established clinical entity / J.K. Ormond // *Journal of the American Medical Association*. – 1960. – Vol. 174, № 12. – P. 1561-1568.

118. Percutaneous nephrostomy versus indwelling ureteral stents in the management of extrinsic ureteral obstruction in advanced malignancies: are there differences? / J.H. Ku, S.W. Lee, H.G. Jeon [et al.] // *Urology*. – 2004. – Vol. 64, № 5. – P. 895-899.
119. Percutaneous nephrostomy versus ureteral stents for diversion of hydronephrosis caused by stones: a prospective, randomized clinical trial / H. Mokhmalji, P.M. Braun, F.J. Martinez Portillo [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2001. – Vol. 165, № 4. – P. 1088-1092.
120. Pilot study of ureteral movement in stented patients: First step in understanding dynamic ureteral anatomy to improve stent discomfort / B.H. Chew, B.E. Knudsen, L. Nott [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2007. – Vol. 21. – P. 1069-1075.
121. Pitt, W.G. Ultrasound Increases the Rate of Bacterial Cell Growth / W.G. Pitt, S.A. Ross // *Biotechnology Progress*. – 2003. – Vol. 19, № 3. – P. 1038-1044.
122. Polyethyleneimine brushes effectively inhibit encrustation on polyurethane ureteral stents both in dynamic bioreactor and in vivo / M. Gultekinoglu, B. Kurum, S. Karahan [et al.] // *Materials Science and Engineering: C*. – 2017. – Vol. 71. – P. 1166-1174.
123. Presence of Five Conditioning Film Proteins Are Highly Associated with Early Stent Encrustation / B.K. Canales, L. Higgins, T. Markowski [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2009. – Vol. 23, № 9. – P. 1437-1442.
124. Prospects for the research and application of biodegradable ureteral stents: From bench to bedside / L. Wang, G. Yang, H. Xie [et al.] // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. – 2018. – Vol. 29, № 14. – P. 1657-1666.
125. Rate of positive urine culture and double-J catheters colonization on the basis of microorganism DNA analysis / R. Klis, S. Szymkowiak, A. Made [et al.] // *Central European Journal of Urology*. – 2014. – Vol. 67, № 1. – P. 81-85.
126. Real-Time Monitoring of Urinary Encrustation Using a Quartz Crystal Microbalance / P.N. Abadian, P.J. Buch, E.D. Goluch [et al.] // *Analytical Chemistry*. – 2018. – Vol. 90, № 3. – P. 1531-1535.

127. Renal impairment as a complication of uterine fibroids: a retrospective hospital-based study / H.M. Fletcher, G. Wharfe, N.P. Williams [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2013. – Vol. 33, № 4. – P. 394-398.
128. Roemer, F.D. There isn't an ideal smooth-surface material - yet: the history and future of urologic materials / F.D. Roemer // *Journal of Endourology*. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 1-4.
129. Role of biofilms in neurosurgical device-related infections / E.E. Braxton Jr., G.D. Ehrlich, L. Hall-Stoodley [et al.] // *Neurosurgical Review*. – 2005. – Vol. 28. – P. 249-255.
130. Sali, G.M. Ureteric stents: Overview of current clinical applications and economic implications / G.M. Sali, H.B. Joshi // *International Journal of Urology*. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 7-15.
131. Schlick, R.W. Potentially useful materials for biodegradable ureteric stents / R.W. Schlick, K. Planz // *BJU International*. – 1997. – Vol. 80, № 6. – P. 908-910.
132. Second Prize: In-Vitro Activity of Triclosan-Eluting Ureteral Stents against Common Bacterial Uropathogens / B.H. Chew, P.A. Cadieux, G. Reid [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2006. – Vol. 20, № 11. – P. 949-958.
133. Sharer, W. Palliative urinary diversion for malignant ureteral obstruction / W. Sharer, J.T. Grayhack, J. Graham // *The Journal of Urology*. – 1978. – Vol. 120, № 2. – P. 162-164.
134. Silicone-hydrocoated ureteral stents encrustation and biofilm formation after 3-week dwell time: results of a prospective randomized multicenter clinical study / Y. Barghouthy, O. Wiseman, E. Ventimiglia [et al.] // *World Journal of Urology*. – 2021. – Vol. 39, № 9. – P. 3623-3629.
135. Structural and functional evaluation of oxygenating keratin/silk fibroin scaffold and initial assessment of their potential for urethral tissue engineering / X. Lv, Z. Li, S. Chen [et al.] // *Biomaterials*. – 2016. – Vol. 84. – P. 99-110.
136. Structure and Morphology Changes during in Vitro Degradation of Electrospun Poly(glycolide-co-lactide) Nanofiber Membrane / X. Zong, S. Ran, K.S. Kim [et al.] // *Biomacromolecules*. – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 416-423.

137. Successful treatment of biofilm infections using shock waves combined with antibiotic therapy / D.P. Gnanadhas, M. Elango, S. Janardhanraj [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 17440.
138. Surgical Management of Stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline, PART II / D. Assimos, A. Krambeck, N.L. Miller [et al.] // The Journal of Urology. – 2016. – Vol. 196, № 4. – P. 1161-1169.
139. Targeting cardiovascular implant infection: multimodality and molecular imaging / J.M. Sohns, U. Bavendiek, T.L. Ross, F.M. Bengel // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 10, № 12. – P. e005376.
140. The cavitation threshold of human tissue exposed to 0.2-MHz pulsed ultrasound: Preliminary measurements based on a study of clinical lithotripsy / A.J. Coleman, T. Kodama, M.J. Choi [et al.] // Ultrasound in Medicine & Biology. – 1995. – Vol. 21. – P. 405-417.
141. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease / Y. Zhu, K. Yang, R. Cheng [et al.] // Materials Today. – 2017. – Vol. 20, № 9. – P. 516-529.
142. The effects of shock waves on lung tissue in acute period: an in vivo study / M. Eroglu, E. Cimentepe, F. Demirag [et al.] // Urological Research. – 2007. – Vol. 35, № 3. – P. 155-160.
143. The effects of various indwelling ureteral catheter materials on the normal canine ureter / M. Marx, M.A. Bettmann, S. Bridge [et al.] // The Journal of Urology. – 1988. – Vol. 139, № 1. – P. 180-185.
144. The management of ureteric obstruction secondary to malignant pelvic disease / S.V. Chitale, S. Scott-Barrett, E.T. Ho, N.A. Burgess // Clinical Radiology. – 2002. – Vol. 57. – P. 1118-1121.
145. The morphological, in situ effects of a self-reinforced bioabsorbable polylactide (SR-PLA 96) ureteric stent; an experimental study / J. Lumiaho, A. Heino, T. Pietiläinen [et al.] // The Journal of Urology. – 2000. – Vol. 164, № 4. – P. 1360-1363.

146. The role of biofilm infection in urology / P. Tenke, B. Kovacs, M. Jäckel, E. Nagy // *World Journal of Urology*. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 13-20.
147. The use of triclosan eluting stents effectively reduces ureteral stent symptoms: a prospective randomized trial / C.E. Mendez-Probst, L.W. Gonneau, K.W. MacDonald [et al.] // *BJU International*. – 2012. – Vol. 110, № 5. – P. 749-754.
148. Triclosan loaded ureteral stents decrease proteusmirabilis 296 infection in a rabbit urinary tract infection model / P.A. Cadieux, B.H. Chew, B.E. Knudsen [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2006. – Vol. 175, № 6. – P. 2331-2335.
149. Tunney, M.M. Biofilm and biofilm-related encrustation of urinary tract devices / M.M. Tunney, D.S. Jones, S.P. Gorman // *Methods in Enzymology*. – 1999. – Vop. 310. – Vol. 558-566.
150. Ultrasonically enhanced vancomycin activity against staphylococcus epidermidis biofilms in vivo / J.C. Carmen, B.L. Roeder, J.L. Nelson [et al.] // *Journal of Biomaterials Applications*. – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 237-245.
151. Understanding urinary conditioning film components on ureteral stents: profiling protein components and evaluating their role in bacterial colonization / C.N. Elwood, J. Lo, E. Chou [et al.] // *Biofouling*. – 2013. – Vol. 29, № 9. – P. 1115-1122.
152. Ureteral metal stents: 10-year experience with malignant ureteral obstruction treatment / E.N. Liatsikos, D. Karnabatidis, K. Katsanos [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2009. – Vol. 182, № 6. – P. 2613-2617.
153. Ureteral stent-associated infection and sepsis: pathogenesis and prevention: a review / K.B. Scotland, J. Lo, T. Grgic, D. Lange // *Biofouling*. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 117-127.
154. Ureteral stent encrustation: epidemiology, pathophysiology, management and current technology / N. Tomer, E. Garden, A. Small, M. Palese // *The Journal of Urology*. – 2021. – Vol. 205, № 1. – P. 68-77.

155. Ureteral stent encrustation, incrustation and coloring: morbidity related to indwelling times / T. Kawahara, H. Ito, H. Terao [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 178-182.
156. Ureteral stents: the good the bad and the ugly / C.J. Lundeen, C.M. Forbes, V.K.F. Wong [et al.] // *Current Opinion in Urology*. – 2020. – Vol. 30, № 2. – P. 166-170.
157. Ureteric stent versus percutaneous nephrostomy for acute ureteral obstruction - clinical outcome and quality of life: a bi-center prospective study / O. Shoshany, T. Erlich, S. Golan [et al.] // *BMC Urology*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 79.
158. Urethral reconstruction with a 3D porous bacterial cellulose scaffold seeded with lingual keratinocytes in a rabbit model / J.W. Huang, X.G. Lv, Z. Li [et al.] // *Biomedical Materials*. – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 055005.
159. Urinary catheters: history, current status, adverse events and research agenda / R.C.L. Feneley, I.B. Hopley, P.N. Wells // *Journal of Medical Engineering & Technology*. – 2015. – Vol. 39, № 8. – P. 459-470.
160. Urinary tract biomaterials / D.T. Beiko, B.E. knudsen, J.D. watterson [et al.] // *The journal of urology*. – 2004. – Vol. 171, № 6. – P. 2438-2444.
161. Uropathogen interaction with the surface of urological stents using different surface properties / D. Lange, C.N. Elwood, K. Choi [et al.] // *The Journal of Urology*. – 2009. – Vol. 182, № 3. – P. 1194-1200.
162. Use of percutaneous nephrostomy and ureteral stenting in management of ureteral obstruction / L. Hsu, H. Li, D. Pucheril [et al.] // *World Journal of Nephrology*. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 172-181.
163. Use of triclosan-eluting ureteral stents in patients with long-term stents / P.A. Cadieux, B.H. Chew, L. Nott [et al.] // *Journal of Endourology*. – 2009. – Vol. 23, № 7. – P. 1187-1194.
164. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-l-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis / Y. Saito, T. Tanaka, A. Andoh [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 13, № 29. – P. 3977-3980.

165. Van Epps, J.S. Implantable device-related infection / J.S. Van Epps, J.G. Younger // Shock. – 2016. – Vol. 46, № 6. – P. 597-608.
166. Williams, D. Biomimetic surfaces: how man-made become manlike / D. Williams // Medical Device Technology. – 1995. – Vol. 6, № 1. – P. 6-10.
167. Włodarczyk-Biegun, M.K. 3D bioprinting of structural proteins / M.K. Włodarczyk-Biegun, A. del Campo // Biomaterials. – 2017. – Vol. 134. – P. 180-201.
168. Zimskind, P.D. Clinical use of long-term indwelling silicone rubber ureteral splints inserted cystoscopically / P.D. Zimskind, T.R. Fetter, J.L. Wilkerson // The Journal of Urology. – 1967. – Vol. 97, № 5. – P. 840-844.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение А

(справочное)

Патент № 2693002

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2693002**УСТРОЙСТВО НЕИНВАЗИВНОЙ САНАЦИИ
МОЧЕТОЧНИКОВЫХ СТЕНТОВ**

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный технический университет" (RU),
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Омский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Новиков Алексей Алексеевич (RU), Цуканов Антон Юрьевич (RU), Путинцева Александра Рустамовна (RU),
Ахметов Данияр Сарсенбаевич (RU)*

Заявка № 2018119633

Приоритет изобретения 28 мая 2018 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 28 июня 2019 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 28 мая 2038 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев