

М. И. Коган¹, Я. Г. Мойсюк², С. В. Шкодкин^{3, 4}, Д. А. Сайдулаев², Ю. Б. Идашкин³

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТЕНТОВ С НАНОСТРУКТУРНЫМ ПОКРЫТИЕМ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

¹ Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону; ² ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова; ³ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; ⁴ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород

Автор для связи: С.В. Шкодкин— к.м.н., доцент каф. госпитальной хирургии Белгородского государственного национального исследовательского университета; e-mail: shkodkin-s@mail.ru

Внутренний мочеточниковый jj-стент оперирующими хирургами рассматривается как приоритетный вариант дренирования верхних мочевыводящих путей. В статье отражены предварительные результаты исследования мочеточникового стента с наноструктурным покрытием у реципиентов почки. Наноструктурное покрытие на основе матрицы из аморфного углерода и нанокристаллитов серебра исключило бактериурию к 4-й неделе стентирования в основной группе, что сопровождалось достоверно меньшим содержанием форменных элементов в моче, тогда как в контрольной группе ее регистрировали в 83,3% случаев. Выраженность ирритативной симптоматики определялась конструктивными параметрами стента и не зависела от наличия покрытия.

Ключевые слова: мочеточниковый стент, трансплантация почки, мочевиная инфекция, ирритативные симптомы, пиелонефрит

Введение. Внутренний мочеточниковый jj-стент оперирующими хирургами рассматривается как приоритетный вариант дренирования верхних мочевыводящих путей, кроме того, он лучше воспринимается пациентами, например, по сравнению с нефростомой. Урологические осложнения отмечаются у 3,7–15,5% реципиентов ренальных трансплантатов, из них до 70% составляют нарушения проходимости мочеточника в результате его стриктуры или некроза [1–5]. Частота потери трансплантата в этой группе пациентов достигает 70%, а смертность – 29,4% [4, 6]. В абсолютном большинстве трансплантационных центров с целью профилактики описанных осложнений прибегают к превентивному стентированию трансплантата внутренним jj-стентом в 76–100% наблюдений [1, 2, 7].

К недостаткам внутренних мочеточниковых jj-стентов следует отнести обструкцию просвета, персистенцию мочевиной инфекции за счет образования биофильмов, рефлюкс и развитие ирритативной симптоматики [8–13]. Причем первые два наиболее грозные в плане развития локальных и системных инфекционных осложнений, а также воспалительных стриктур мочеточника и уретероцистоанастомоза. Перспективным способом снижения бактериальной и солевой адгезии к поверхности стента служит использование различных вариантов биодеградирующих и бактерицидных покрытий [3, 12, 14–19].

Материал и методы. Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное в параллельных группах клиническое исследование эффективности и безопасности внутрипросветного дренирования верхних мочевыводящих путей мочеточниковыми стентами с наноструктурным покрытием (протокол № 3/14 заседания Локального неза-

висимого этического комитета ГБОУ ВПО РостГМУ от 13.02.2014; протокол № 2 заседания Локального этического комитета ОГБУЗ «БОКБ Святителя Иоасафа» от 07.02.2014).

Наноструктурное покрытие нанесено на поверхность полиуретановых стентов в НИЛ ионно-плазменных технологий ФГАОУ ВПО НИУ БелГУ. Для получения покрытия использован импульсный вакуумно-дуговой метод. В качестве катода применяли особо чистый графит с добавлением серебра. Исследовали покрытия толщиной 30–50 нм. Для их оценки использованы методики электронной просвечивающей микроскопии (ТЕМ), в том числе электронной просвечивающей микроскопии высокого разрешения (HRTEM) на просвечивающем электронном микроскопе высокого разрешения Тесла G2 F20 S-TWIN. Элементный состав покрытия исследован методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) на том же микроскопе. Анализ результатов электронно-микроскопических исследований показал, что получено наноструктурное покрытие. На рисунке приведено электронно-микроскопическое изображение наноструктурного покрытия на основе углерода с добавлением серебра. Включения более темного цвета представляют собой нанокластеры серебра размером 20–40 нм на более светлом фоне матрицы аморфного углерода. Среднее содержание серебра в покрытии, полученном методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии, составило 3–5%. Покрытие на основе матрицы из аморфного углерода и нанокристаллитов серебра прошло доклинические исследования и независимую токсикологическую экспертизу «Токсикологическое заключение N 169-13 от 13.12.2013». Доклиническое исследова-

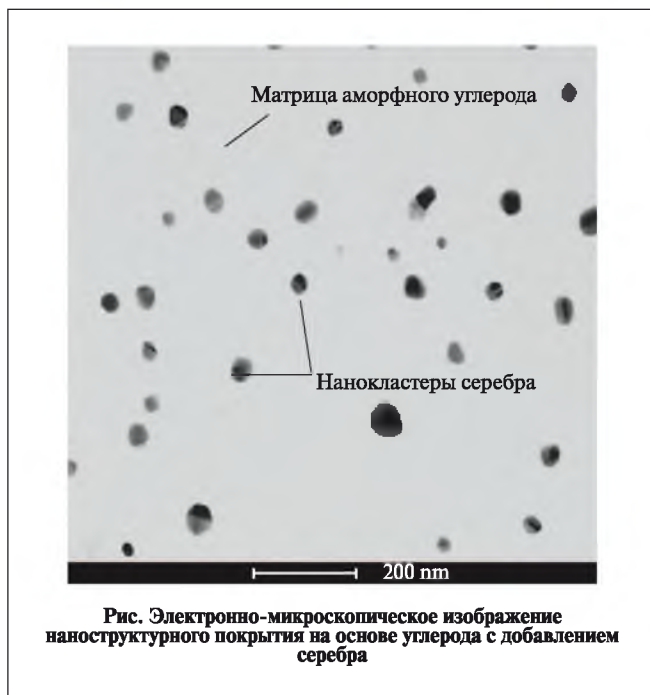
ние выявило преимущества исследуемого покрытия перед непокрытыми стентами, которые выражались в лучших показателях инертности, меньшей солевой адгезии и риске микробной контаминации.

В качестве контрольного использован мочеочниковый стент универсальной длины 6–14 см диаметром 6 Ch. На поверхность аналогичных стентов основной группы нанесено экспериментальное наноструктурное покрытие на основе матрицы из аморфного углерода и нанокристаллитов серебра. Стенты и системы доставки изготовлены, упакованы и стерилизованы в условиях сертифицированного технологического производства ООО «Минимально-инвазивные технологии» (Железнодорожный, Московская обл.).

За период с февраля по июнь 2014 г. имплантировано 12 стентов в ренальные трансплантаты. Из них 8 родственных аллотрансплантаций выполнено пациентам с терминальной стадией ХПН на фоне гломерулонефрита, 3 – после экстракорпоральной резекции опухоли почки и 1 – пациентке с субтотальной травматической стриктурой мочеочника. Распределение пациентов и характеристика групп наблюдения приведены в *табл. 1*. Группы были сопоставимы по возрасту и полу, у больных отсутствовала выраженная кардиопульмональная и эндокринная патология.

Всем больным выполнен экстравезикальный уретероцистоанастомоз по Stazl. В течение 8 нед контролировали лабораторные показатели крови и мочи, выполняли УЗИ трансплантата и бактериологическое исследование мочи (*табл. 2*).

Степень выраженности ирритативной симптоматики, обусловленной наличием стента, оценивали на основании анкетирования по шкалам I-PSS (International Prostatic Symptom Score) с определением индекса качества жизни (QoL) и визуальной аналоговой шкалой интенсивности боли (ВАШ).



Дренирование мочевого пузыря в послеоперационном периоде проведено катетером Фолея 20 Ch в течение 1 нед, стентирование мочеочника трансплантата – на протяжении 4 нед. Антибактериальную терапию – цефалоспорины IV поколения или карбапенемы назначали на срок 7 сут после операции, при наличии клинических показаний ее корригировали и продолжали до нормализации показателей мочи.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel (2003) на операционной платформе Windows XP. При анализе данных совокупности рассчитаны средние показатели (средняя арифмети-

Группа	Нозология			Возраст, годы	Пол, м:ж
	гломерулонефрит	опухоль почки	стриктура мочеочника		
Основная	4	2	—	42±18	1:2
Контрольная	4	1	1	35±13	1:2

Исследование	Сутки											
	-1	0	1	3	5	7	14	21	28	35	42	56
Анализ крови	x	x	x	x		x			x			x
Анализ мочи	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Урокультура	x	x	x			x			x			x
УЗИ	x		x	x		x			x			x
Электронная микроскопия стента	x								x			
Анкета I-PSS с оценкой качества жизни QoL	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x
Визуальная аналоговая шкала интенсивности боли (ВАШ)	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x

Примечание. x – выполнение исследования.

ческая [*xcp*]; медиана [*Me*]; мода [*Mo*]), абсолютные показатели вариации (размах вариации [*R*]; среднее линейное отклонение [*dcp*]; дисперсию [σ^2]; среднее квадратичное отклонение [σ]); квантильное отклонение Гальтона [$Q=(Q_3-Q_1)/2$]). Оценка характера распределения осуществлена по тестам на нормальность. Исследуемые показатели имели нормальное распределение, приведены в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой ($M\pm\sigma$). Для установления статистической достоверности различий показателей основной и контрольной групп рассчитана вероятность по распределению Стьюдента и Фишера. При вероятности, превышающей 95%, различия считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение. Скрининговое дооперационное исследование не выявило инфекции мочевыводящих путей и воспалительных изменений осадка мочи у пациентов обеих групп наблюдения. В послеоперационном периоде не отмечено инфекционно-воспалительных осложнений и таких ранних хирургических осложнений, как некроз мочеочника и несостоятельность пузырно-мочеточникового соустья. Аналгезию обеспечивали продленной перидуральной анестезией на протяжении 3–5 сут. Пациентов активизировали в 1-е сутки после операции. У всех прооперированных констатировали первичную функцию трансплантата, прогрессивное снижение азотемии в течение недели. Стенты в обеих группах наблюдения обеспечили адекватную дренажную функцию на протяжении всего периода стентирования (4 нед). Дилатация ЧЛС, на наш взгляд, обусловленная рефлюксом по стенту, имевшая место в течение 4 нед, была незначительной и статистически значимо в группах не различалась. Переднезадний размер лоханки в основной группе составил $15,2\pm 4,7$, в контрольной – $19,5\pm 5,1$ мм ($p>0,05$). Для исключения гидродинамической нагрузки на пузырно-мочеточниковый анастомоз рентгенологические и ультразвуковые исследования с наполненным мочевым пузырем не проводили. К 8-й неделе исследования аналогичные ретенционные изменения, не сопровождающиеся повышением уровня азотемии, отмечены у 1 (16,7%) пациента основной группы и у 4 (66,7%) – контрольной. Показатели почечной гемодинамики не различались в исследуемых группах.

Показатели гемограммы были неспецифичными для всех пациентов в течение всего периода наблюдения. Аналогичная тенденция отмечена в общих анализах мочи: к 7-м суткам послеоперационного периода выраженность гематурии в основной группе составила $16,8\pm 5,5\cdot 10^6$ /мл, пиурии – $7,9\pm 3,9\cdot 10^6$ /мл, в контрольной – $15,1\pm 6,8\cdot 10^6$ /мл и $11,6\pm 4,7\cdot 10^6$ /мл соответственно ($p>0,05$). На этом сроке наблюдения бактериурия зарегистрирована у 2 (33,3%) пациентов основной и у 4 (66,6%) контрольной групп. В дальнейшем в основной группе отмечено снижение количества форменных элементов в мочевом осадке: к 4-й неделе исследования содержание эритроцитов составило $6,8\pm 2,6\cdot 10^6$ /мл, лейкоцитов – $5,3\pm 1,9\cdot 10^6$ /мл. В контрольной группе на этом сроке регистрировали персистенцию гематурии и пиурии, достоверно превысив показатели основной группы, составив $13,5\pm 3,1\cdot 10^6$ /мл и $15,6\pm 6,1\cdot 10^6$ /мл соответственно

($p<0,05$). Схожая картина к моменту удаления стента выявлена и при бактериологическом исследовании мочи: в основной группе бактериурия отсутствовала у всех пациентов, тогда как в контрольной положительные бактериологические посева имели 5 (83,3%) больных. Все пациенты с сохраняющейся бактериурией получали антибактериальную терапию с учетом чувствительности флоры, что способствовало элиминации возбудителя к 8-й неделе у четырех пациентов контрольной группы, результаты бактериологического исследования в основной группе были отрицательными.

В раннем послеоперационном периоде болевой синдром был умеренным, связан с хирургическим доступом и его выраженность по ВАШ снизилась с $3,7\pm 0,6$ балла на 3-и сутки до $2,4\pm 0,5$ на 5-е сутки послеоперационного периода. К моменту удаления уретрального катетера (7-е сутки) пациенты отмечали лишь чувство дискомфорта в области послеоперационной раны. Основные жалобы были связаны с дизурией, средний балл по ВАШ на этом сроке наблюдения составил в основной и контрольной группах $3,3\pm 0,5$ и $3,8\pm 0,7$ соответственно ($p>0,05$). Статистически значимого снижения выраженности странгурии к 4-й неделе наблюдения (удаление стентов) отмечено не было, показатели по ВАШ составили $2,8\pm 0,4$ и $3,5\pm 0,7$ балла для основной и контрольной групп соответственно ($p>0,05$). Аналогичную тенденцию прослеживали при оценке выраженности симптомов нижних мочевыводящих путей на основании опросника I-PSS. Суммарный балл был высоким на протяжении всего периода стентирования, главным образом за счет ирритативной симптоматики, и составил в контрольных точках: 1-я и 4-я недели – для пациентов основной группы $17,1\pm 3,8$ и $14,2\pm 3,4$, для пациентов контрольной группы – $21,5\pm 4,8$ и $18,6\pm 4,1$ соответственно ($p>0,05$). Индекс качества жизни (QoL) на тех же сроках в основной группе составил $3,2\pm 1,1$ и $3,7\pm 1,5$ балла, в контрольной – $2,8\pm 0,9$ и $3,3\pm 1,4$ соответственно ($p>0,05$). Удаление стента способствовало купированию ирритативных симптомов в обеих группах. К 8-й неделе послеоперационного периода в основной группе суммарный балл по шкале I-PSS составил $3,5\pm 1,9$, по ВАШ – $0,8\pm 0,5$; индекс качества жизни увеличился до $4,2\pm 0,7$ балла, в контроле аналогичные показатели были несколько хуже: $7,3\pm 3,2$; $1,2\pm 0,4$ и $3,5\pm 0,9$ соответственно ($p>0,05$).

Результаты энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (EDX) на просвечивающем электронном микроскопе высокого разрешения Tescna G2 F20 S-TWIN поверхности эксплантированных стентов основной группы свидетельствовали о снижении содержания серебра в среднем до 0,7–1,2%. Определялся рост содержания таких элементов, как кальций, магний и фосфор: их суммарное содержание составило 4,2–6,7%. В контроле зарегистрировано статистически значимое увеличение содержания данных элементов на поверхности стентов: суммарно – 15,6–22,9% ($p<0,05$). Это может указывать на более выраженные процессы солевой адгезии к поверхности полиуретанового стента.

Заключение. Внутренние стенты обеспечивают адекватный дренаж трансплантированной почки на протяжении 4 нед. На фоне наружного дренирова-

ния мочевого пузыря уретральным катетером развитие мочевой инфекции регистрировали в 33,3 и 66,7% случаев в основной и контрольной группах соответственно. Экспериментальное наноструктурное покрытие на основе матрицы из аморфного углерода и нанокристаллитов серебра в основной группе исключило бактериурию к 4-й неделе стентирования, что сопровождалось достоверно меньшим содержанием форменных элементов в моче, тогда как в контроле данный симптом выявлен у 83,3% пациентов. Выраженность ирритативной симптоматики определена лишь конструктивными параметрами стента и не зависела от наличия покрытия. Персистенция дизурических явлений в контрольной группе, вероятно, была связана с мочевой инфекцией. С мочевой инфекцией можно связать атонию верхних мочевыводящих путей у 66,7% пациентов этой группы. За месяц, т.е. за весь период стентирования, произошла значимая биodeградация покрытия – содержание атомарного серебра снизилось в 2,5–4,0 раза, что и является главным фактором бактериопротекции и снижения адгезии мочевых солей в 2,3–5,4 раза. Окончательные выводы об эффективности наноструктурного покрытия можно сделать после увеличения выборки и завершения многоцентрового исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Gabr A.H., Sung R.S., Samaniego-Picota M.D., He C., Wolf J.S.Jr.* Ureteral complications after hand-assisted laparoscopic living donor nephrectomy. *J. Transplantation.* 2014;97(7):788–792.
2. *Wilson C.H., Rix D.A., Manas D.M.* Routine intraoperative ureteric stenting for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD004925.
3. *Шкодкин С.В., Коган М.И., Идашкин Ю.Б., Кобякова Ю.Н., Ничикова Л.Н.* Сравнительный анализ эффективности использования полиуретанового и наноструктурного стентов при дренировании верхних мочевых путей в эксперименте. *Вестн. трансплантологии и искусств. органов.* 2012; 14(4):65–73.
4. *Nie Z.L., Li Q.S., Jin F.S., Zhang K.Q., Zhu F.Q., Huo W.Q., Ma Q.* Urological complications in 1223 kidney transplants. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009;89(18):1269–1271.
5. *Praz V., Leisinger H.J., Pascual M., Jichlinski P.* Urological complications in renal transplantation from cadaveric donor grafts: a retrospective analysis of 20 years. *Urol. Int.* 2005;75(2):144–149.
6. *Ватазин А.В., Зилькарнаев А.Б., Крстич М.* Септические бактериальные осложнения после трансплантации почки. *Академический журнал Западной Сибири.* 2012;1:17–17а.
7. *Павлов А.Ю., Салихар Ш.И., Поляков Н.В., Маслов С.А.* Выбор метода временного дренирования верхних мочевых путей при реконструктивно-пластических операциях на пузырно-мочеточниковом сегменте у детей. *Урология.* 2008;6:66–70.
8. *Шкодкин С.В., Коган М.И., Идашкин Ю.Б., Любушкин А.В., Мирошниченко О.В.* Оценка эффективности различных способов дренирования почки. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2013;8(2):82–85.
9. *Bonkat G., Rieken M., Siegel F.P., Frei R., Steiger J., Gröschl I., Gasser T.C., Dell-Kuster S., Rosenthal R., Gürke L., Wyler S., Bachmann A., Widmer A.F.* Microbial ureteral stent colonization in renal transplant recipients: frequency and influence on the short-time functional outcome. *Transpl. Infect. Dis.* 2012;14(1):57–63.
10. *Мартов А.Г., Ереаков Д.В., Корниенко С.И., Асфандияров Ф.Р., Калашиников Е.С.* Улучшение качества жизни пациентов с

внутренними стентами путем изменения их формы. *Урология.* 2011;2:7–13.

11. *Комяков Б.К., Гулиев Б.Г.* Хирургия протяженных сужений мочеточников. СПб.: Диалект, 2005. 256 с.
12. *Mendez-Probst C.E., Goneau L.W., MacDonald K.W., Nott L., Seney S., Elwood C.N., Lange D., Chew B.H., Denstedt J.D., Cadioux P.A.* The use of triclosan eluting stents effectively reduces ureteral stent symptoms: a prospective randomized trial. *BJU Int.* 2012;110(5):749–754.
13. *Rahman M.A., Alam M.M., Shamsuzzaman S.M., Haque M.E.* Evaluation of bacterial colonization and bacteriuria secondary to internal ureteral stent. *Mymensingh Med. J.* 2010;19(3):366–371.
14. *Cirioni O., Ghiselli R., Silvestri C., Minardi D., Gabrielli E., Orlando F., Rimini M., Brescini L., Muzzonigro G., Guerrieri M., Giacometti A.* Effect of the combination of clarithromycin and amikacin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in an animal model of ureteral stent infection. *J. Antimicrob Chemother.* 2011;66(6): 1318–1323.
15. *Rajendran E.R., Sreekumar V.S., Sudhakar A., Sreekumar J.S.* Biodegradable tocopherol acetate as a drug carrier to prevent ureteral stent-associated infection. *Pak. J. Biol. Sci.* 2011;14(5): 336–343.
16. *Minardi D., Cirioni O., Ghiselli R., Silvestri C., Mocchegiani F., Gabrielli E., d'Anzeo G., Conti A., Orlando F., Rimini M., Brescini L., Guerrieri M., Giacometti A., Muzzonigro G.* Efficacy of tigecycline and rifampin alone and in combination against *Enterococcus faecalis* biofilm infection in a rat model of ureteral stent. *J. Surg. Res.* 2012;176(1):1–6.
17. *Achal V., Pan X.* Characterization of urease and carbonic anhydrase producing bacteria and their role in calcite precipitation. *Curr. Microbiol.* 2011;62(3):894–902.
18. *Чепуров А.К., Зенков С.С., Мамаев И.Э., Пронкин Е.А.* Длительное дренирование мочеточниковыми стентами: современное состояние вопроса и перспективы. *Андрология и генитальная хирургия.* 2009;6/н:32–40.
19. *El-Feky M.A., El-Rehewy M.S., Hassan M.A., Abolella H.A., Abd El-Baky R.M., Gad G.F.* Effect of ciprofloxacin and N-acetylcysteine on bacterial adherence and biofilm formation on ureteral stent surfaces. *Pol. J. Microbiol.* 2009;58(3):261–267.

Поступила 22.09.14.

EFFECTIVENESS OF URETERAL STENTS WITH NANOSTRUCTURED COATING IN RENAL TRANSPLANTATION (PRELIMINARY RESULTS)

M. I. Kogan¹, Ja. G. Mojsjuk², S. V. Shkodkin^{3,4}, D. A. Sajdulaev², Ju. B. Idashkin³

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don; ² Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantation and Artificial Organs; ³ Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Ioasafa, Belgorod; ⁴ Belgorod State University, Belgorod

Corresponding author: S.V. Shkodkina – Ph.D., Associate Professor
Dept. of Hospital Surgery, Belgorod State University;
e-mail: shkodkin-s@mail.ru

From a surgeon's perspective, intraureteral jj-stent is an optimal tool to ensure upper urinary tract drainage. This paper presents preliminary results of our study investigating the use of ureteral stents with nanostructured coating in renal transplant recipients. The use of nanostructured coating based on amorphous carbon and silver nanocrystallites eliminated bacteriuria by week 4 after stenting in the treatment group with significant decrease of urine sediments while in the control group bacteriuria was found in 83,3% cases. Symptoms of bladder irritability depended on stent construction rather than presence of coating.

Key words: *ureteral stent, renal transplantation, urinary infection, irritative symptoms, pyelonephritis*