

Направления и перспективы в разработке урологических стентов (обзор литературы)

Directions and perspectives of the urological stent development (literature review)

*M.I. Kogan, S.V. Shkodkin,
A.V. Lyubushkin,
O.V. Miroshnichenko*

The impetuous growth of the minimally invasive technologies in the medicine during the last years led to the fact that the modern surgery is very difficult to imagine without drainage devices. The spectrum of the diseases, where the stents could be applied, is widening. Nevertheless, the objective unresolved problems are linked to the stenting, which serve as the force for the development and modernization of the stents, accompanying delivery and removal systems, for the search of new methods of stenting and new materials, which could optimize their usage. This review outlines the main tendencies in the development and optimization of the urological stents. The materials used for the production of the stents are presented with the description of the main advantages and disadvantages in case of polymeric and metallic stents. The biodegradable materials are reviewed as for the modern evidence level. The publications to the construction and the fixation of the stents are also presented. The main complications are outlined: migration, obstruction, bacterial contamination and other. The main research directions are selected in the areas of antibacterial, antiproliferative and antiadhesive coverage, the modern publications are presented.

Drawing a conclusion, the implementation of the urological stents led to their wide acceptance, decreased the operation-related traumatism and the probability of the complications, in selected areas had dramatically changed the tactics of the treatment. Nevertheless, the disadvantages are also there, which warrant the development of constructively new devices and the search of new materials and covering agents.

М.И. Коган¹, С.В. Шкодкин^{2,3}, А.В. Любушкин², О.В. Мирошниченко²

¹ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

²ФГБОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

³ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа»

Бурный рост малоинвазивных технологий в медицине в последние годы привел к тому, что современную хирургию трудно представить без дренирующих вмешательств с использованием стентов [1-3]. Расширяется как спектр заболеваний и патологических состояний, при которых используются данные подходы, так и стратегии лечения. Объективно имеется целый ряд нерешенных проблем, связанных со стентированием [4-7]. Все это подталкивает к разработке и усовершенствованию самих стентов, систем доставки и удаления, поиску эффективных способов установки и контроля за функционированием стента, разработке материалов, обеспечивающих те или иные потребности. Количество исследовательских работ и патентов, зарегистрированных за последние пять лет в русскоязычных базах E-library и ФИПС и англоязычных базах PubMed и Web of Science, составило 35876, что говорит о востребованности этих исследований и нерешенности данной проблемы.

МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ СТЕНТОВ

Для изготовления современных урологических стентов используют металлы и полимеры [1, 8, 9]. К достоинству первых следует отнести высокую торсионную же-

сткость с возможностью поддержания просвета стентированного полового органа в условиях опухолевой компрессии [9, 10], термостабильность при имплантации, высокую коррозионную стойкость, снижающую резорбцию металла окружающими тканями и развитие металлоза, способность к самостоятельному расширению или баллонной дилатации с достижением диаметра в 2-3 раза превосходящего аналогичные показатели полимерных стентов [11, 12].

Полимерные материалы обладают большей, в сравнении с металлами, биоинертностью, стенты из полимеров на один – два порядка дешевле металлических. Отрицательными сторонами, выявленными при их использовании, можно назвать большую вероятность бактериальной колонизации и солевой адгезии, высокий риск миграции, развитие ирритативной симптоматики. Среди полимерных материалов наиболее широкое распространение получили силикон и полиуретан. Первый обладает наилучшей биоинертностью, к его недостаткам следует отнести термолабильность с потерей жесткости и большой коэффициент поверхностного трения, что увеличивает риск миграции, с одной стороны, и вызывает трудности при установке, с другой. Жесткость полиуретана может быть избыточной, поэтому все производители полимерных стентов ведут исследования по созданию комбинированных ма-

териалов, обладающих не только термостабильностью, но и хорошими манипуляционными свойствами. Это привело к разнообразию оригинальных патентованных материалов: Siliteck, C-Flex, Percuflex, Tecoflex и т.д. [13, 14].

Для металлических стентов наиболее часто используются такие материалы как сталь и лигированные сплавы титана, хрома и кобальта. Сплавы титана имеют наилучшие показатели биоинертности, что обусловлено защитным действием быстрообразующейся оксидной пленки. Никелид титана (нитинол) вообще можно назвать идеальным материалом для изготовления саморасширяющихся стентов благодаря эффекту мартенситного превращения [15]. К недостаткам нитинола следует отнести токсичность никеля, входящего в состав сплава, и его способности к диффузии и накоплению в паренхиматозных органах [11, 16]. Для изоляции никеля от тканей предприняты попытки создания защитного слоя из титана на поверхности импланта. В экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследованиях показано, что нанослой титана 20 нм, сформированный ионно- и электронно-лучевыми методами, повышает коррозионную стойкость и биоинертность имплантов по сравнению с нитинолом [16].

Другим вариантом решения этой задачи является использование в качестве лигирующих материалов молибдена и циркония. В литературе эти сплавы титана фигурируют как β -метастабильные титановые сплавы, достоинством последних также является изменяющийся в широких пределах модуль упругости, определяемый условиями термической обработки, и такие свойства как эффект памяти формы и сверхэластичность [17].

Идея удаления материала после выполнения стентом его функции не нова, но не всегда удобна в реализации модели временных удаляемых стентов. Другим способом достижения результата является использование гидролизуемых или

так называемых биodeградируемых материалов. Экспериментальные исследования стентов из полисахаридов бактериального происхождения показали программируемую способность поддерживать просвет мочеточника на протяжении 14 – 60 суток (в зависимости от компонентных соотношений), лучшие показатели биоинертности и меньшую склонность к бактериальной контаминации в сравнении с рыночными аналогами [11, 16, 18-20].

Среди наиболее востребованных для этих целей материалов следует отметить гидролизуемые полимеры в виде изолированных стереоизомеров полигликолид и полилактид или их комбинаций, в частности их используют совместно, например, в соотношении 1:4 [21, 22].

Среди изучаемых биodeградирующих материалов имеются и сплавы металлов, в частности, магния, марганца и железа. В зависимости от состава скорость биodeградации может варьировать от часов до недель и, хотя экспериментальные исследования на сегодняшний день акцентированы на их применении в эндоваскулярной хирургии, использование биodeградирующих стентов из таких материалов в будущем может оказаться полезным и в хирургии мочевыводящих путей [23-25]. В зарубежной литературе приводятся исследования *in vitro*, подтверждающие возможность применения этих сплавов в качестве мочеточниковых стентов. На экспериментальной модели показаны лучшие бактерицидные свойства в отношении *Escherichia coli*, меньшая склонность к солевой адгезии и способность к биodeградации в мочевой среде [26]. Экспериментальные исследования Y. Chen и соавт. показали отсутствие цитотоксичности в отношении *in vitro* культуры эпителиальных клеток мышей и *in vivo* модели при имплантации в печень и почки лабораторных мышей, а так же способность сплавов к биodeградации в среде мочи [27].

СИСТЕМЫ ФИКСАЦИИ

При использовании полимерных стентов трудно найти альтернативу «свиному хвостику» («pig tail»), преимущества в контролируемости фиксации неоспоримы, к недостаткам стоит отнести необходимость наличия полости при его позиционировании.

Совершенно противоположная картина имеется в отношении металлических и плетеных полимерных стентов, где каждый производитель модифицирует фиксирующие устройства. Хотя их также можно свести к двум основным приемам: конусовидные расширения на концах стента и шиповидные или крючковидные выпячивания по наружной поверхности. Для преодоления такого недостатка полимерно покрытых металлических стентов как миграция многие производители выполняют проксимальную фиксирующую систему без полимерного покрытия, что позволило втрое сократить частоту миграции для данных типов стентов [7,9,28,29].

КОНСТРУКТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТЕНТОВ

В литературе дискутируется целесообразность выбора конструкции стента. Так, за последние четыре года на медицинском портале PubMed.com опубликованы результаты не менее 20 рандомизированных экспериментальных и клинических исследований, посвященных сравнительному использованию полиуретановых и металлических стентов, результаты которых неоднозначны и подчеркивают преимущества и недостатки каждого из этих устройств [9, 12, 16, 30].

В урологии рассматривалось использование полиуретановых стентов без внутреннего просвета в виде трехлистника или креста, что по данным одноцентровых исследований имело преимущество в пропускной способности стента. Дальнейшего клинического использования

данная модель не имела ввиду обструкции грануляциями слизистой. В урологической практике применяется стент подобной конструкции, который устанавливают после проведения дистанционной ударно-волновой литотрипсии [16, 21].

При использовании непокрытых металлических стентов имеется большая вероятность обструкции просвета неопластической или грануляционной тканью, которая в первые 6 месяцев может достигать 51,2%. Полимерные покрытия из тефлона, полиуретана и силикона более чем в 2 раза увеличивают сохранность дренажной функции стента, кроме того, эти полимеры могут быть использованы для создания нипельных клапанов и предотвращения рефлюкса [9, 10, 12, 21, 30]. Но, как показывают экспериментальные и клинические исследования, они же увеличивают риск бактериальной колонизации и солевой адгезии к поверхности полимера с образованием биопленок и нарушениям целостности покрытий (особенно тефлоновых) по данным электронной микроскопии [8, 13, 20, 31].

Сегментарное дренирование мочеточника в урологии *jj*-стентом позволяет избежать ирритативной симптоматики (стент-симптомов), рефлюкса и тем самым гидродинамического повреждения почки, несостоятельности анастомоза и риска восходящей инфекции [5, 31-33]. Кроме того, большее соотношение диаметр/длина снижает вероятность солевой адгезии и обструкции стента. Как показывают лабораторные исследования длина стента 10 мм не сопровождается образованием солевой пленки в течение 6 недель перфузии, в то время как 100% стентов длиной 60 мм имеют сплошной слой мочевых солей, который увеличивается от периферии к середине стента [31, 34, 35]. Аналогичные данные в плане лучшей дренажной функции по сравнению с *jj*-стентами большего диаметра получены при экспериментальном и клиническом тестировании сегментарного *Micro-*

*Stent*TM (Percutaneous Systems Inc.) на модели острой обструкции верхних мочевыводящих путей, вызванной уретеролитиазом [36, 37].

С целью снижения ирритативной симптоматики в производстве внутренних мочеточниковых *jj*-стентов также используют материалы различной жесткости. Изготавливая пузырьный завиток из более мягкого материала, удается снизить выраженности ирритативной симптоматики (*Sof-Curl/ACMI* и *Polaris/Microvasive Urology-Boston Scientific*). С этой же целью авторы делают меньше размер пузырьного завитка или заменяют последний тонкой петлей, за которую происходит тракция. Использование такой петли также снижает риск развития пузырно-мочеточникового рефлюкса [5, 7, 31, 36, 38].

Для увеличения внутреннего просвета и повышения эластичности пузырьного конца стента *Boston Scientific Corporation* предложила спиральный *jj*-стент *Percuflex Helical*TM *Ureteral Stent*, спираль которого изготовлена из полимерной ленты. Производители сообщают об улучшении потока мочи по стенту и снижении ирритативной симптоматики [36].

Далеко не новая идея использования магнитных вставок в стент для его удаления без цистоскопии переживает всплеск популярности в работах *W.N. Taylor* и *I.T. McDougall*. Авторы, используя магнит на конце катетера небольшого диаметра, произвели удаление 29 из 30 установленных стентов со стальным шариком на пузырьном конце стента. Причину единственной неудачи они связывают с большой средней долей при доброкачественной гиперплазии предстательной железы [39].

Установка двух параллельных дренажей повышает эффективность дренирования, с этой целью предпринята попытка создания двухпросветного ипсилатерального стента, который исследован при стентировании мочеточника свиньи в сравнении одним и двумя параллельно установленными *jj*-стентами. Авторы

установили статистически достоверные преимущества предлагаемой модели стента по обеспечению как внутри – так и внепросветного потока мочи [40].

Идея создания полностью металлического *jj*-стента реализована в спиральной модели *Resonance stent* фирмы *Cook* (Ирландия). Для обеспечения контролируемого удаления металлических стентов производители предлагают материалы с эффектом мартенситного превращения (нитинол). Охлаждая просвет такого стента физиологическим раствором с температурой 10°C, добиваются уменьшения диаметра стента (восстановления доставочной формы), что позволяет его извлечь. Такое техническое решение реализовано в стентах *Memokath* фирмы *Engineers & Doctors A/S* (Дания). Другим вариантом решения этой проблемы является использование плетеных, в том числе и полимерно покрытых стентов, плетение которых позволяет при подтягивании за петлю собрать стент в доставочное состояние, что нашло свое применение в стенте *UVENTA* фирмы *Taewoong Medical* (Корея) [9, 11, 16, 29].

Идея использования металлических стентов в качестве активного электрода при проведении радиочастотной абляции получила положительные экспериментальные результаты и может по мнению авторов претендовать на клиническое воплощение [41].

АНТИАДГЕЗИВНЫЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫЕ ПОКРЫТИЯ И СТЕНТЫ

Использование биodeградирующих покрытий или так называемых гидрогелей преследует следующие цели: снижение коэффициента трения, что облегчает установку стента; «смывание» со стента с деградируемым слоем биопленок и струвита, что снижает риск обструкции стента и инфекционных осложнений. Производители увеличили сроки гарантируемого функционирования дренажа с 1 до

12 месяцев [31, 37, 42].

Идея самоудаления реализована в биодеградируемых стентах, эффективность которых исследована для лечения доброкачественной обструкции мочеочника, холедоха, пищевода и трахеи, а так же при окклюзирующих поражениях артерий [18, 20, 26, 42]. Морфологические исследования после установки подобных стентов на экспериментальных моделях показали меньшую выраженность лейкоцитарной инфильтрации и склеротических изменений в стенке дренируемого органа. Реализован промышленный выпуск биодеградируемого мочеочничкового стента Uriprene™ degradable ureteral stent (Poly-Med Inc.), рекомендованный к установке после эндопиелотомии [36].

Интересный подход реализован в биодеградируемом покрытии линейных полимеров гидроксипроизводных алкановых кислот (полигидроксиалканоев) бактериального происхождения, полученном биосинтетическим путем с использованием штамма *Cupriavidus eutrophus* ВКПМ В-10646 [42]. Экспериментальное исследование эндобилиарных стентов из полигидроксиалканоев показало их преимущества по сравнению с силиконовыми в плане отсутствия адгезии солей и меньшей воспалительной инфильтрации и склеротических изменений в холедохе на сроках дренирования до 100 суток. В экспериментальных исследованиях *in vitro* кроме гидролитического разрушения полимеров выявлено наличие естественных бактериальных биодеградантов из числа бактерий родов *Variovorax*, *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Bacillus* и *Xanthomonas* и микромицетов – *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Acremonium*, *Verticillium* и *Zygosporium* [43]. Данные свойства материала необходимо учитывать в условиях бактериальной обсемененности в плане скорости потери прочности стента, с другой стороны бактериальная биодеградация снижает вероятность образования биопленок, струвитной обструкции

стентов и инфекционных осложнений.

Способность противостоять адгезии мочевых солей отмечена у покрытия на основе наночастиц дисульфида молибдена. На основании сканирующей электронной микроскопии, рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии и рентгеновской порошковой дифрактометрии авторы сообщают не только о снижении солевой адгезии, но и о способности самоорганизации нанопокртия при дефектах поверхности. Последнее связывают с фуллереноподобными свойствами нанопокртия [44].

АНТИПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ПОКРЫТИЯ

В качестве антипролиферативных агентов с дозируемым высвобождением лекарственного препарата (Drug eluting stents) используются стероиды, таргетные препараты (сиролимус, паклитаксел, зотаролимус, эверолимус, биолимусА9, такролимус, пимекролимус), цитостатики, нестероидные противовоспалительные препараты, радиоактивные изотопы. Такие подходы часто применялись при разработке методов профилактики рестеноза после эндоваскулярного стентирования. В различных исследованиях получены положительные результаты, снижающие частоту рестенозов на 11,8-15,4%, практически не влияя на возникновение острых тромбозов [24, 25]. Имеются экспериментальные одноцентровые клинические исследования по использованию антипролиферативных покрытий в лечении доброкачественных сужений мочеочника и уретры, в которых получены обнадеживающие результаты [11, 15, 16, 20, 27, 45]. Эффективность использования радиоактивных покрытий (по сути дела брахитерапии) опухолевых стриктур мочеочника в литературе оценивается по-разному: в ряде исследований доказан рост общей выживаемости при таком подходе, часть авторов не получили

преимуществ при использовании стентов с радиоактивным покрытием [46].

Экспериментальное изучение стентов с медленным высвобождением паклитаксела (zotarolimus) проведено на экспериментальных моделях уретры собак, мочеочника свиньи и кролика при стентировании в течение 4 - 8 недель [11]. В уретру имплантированы металлические стенты, в мочеочники – полиуретановые и покрытые металлические, группы рандомизированы по наличию 0,4% покрытия паклитаксела. Проведенные ультразвуковые, рентгенологические, спиральное компьютерное и оптикокогерентное томографические и морфологические исследования подтвердили лучшие дренажные свойства стентов, защищенных паклитакселем и меньшие гипертрофические изменения уротелия в сравнении с контрольной группой [11, 16, 21].

С использованием нестероидных противовоспалительных препаратов так же связывают возможность борьбы с ирритативной симптоматикой (стент-симптомами), возникающей после установки внутреннего мочеочничкового стента. В. Chew и соавт. использовали кеторолак в качестве лекарственного покрытия на модели стентированного мочеочника свиньи и изучали распределение препарата. Всего 92 йоркширских свиньи после трансуретрального стентирования мочеочника рандомизированы на 5 групп наблюдения. Три группы стентов с лекарственным покрытием кеторолаком в концентрации 15%, 13% и 7% и две – без покрытия, одна из которых получала орально препарат в средних терапевтических дозах. Резорбция большей части препарата не зависела от его концентрации в покрытии и была завершена к 30 суткам. Содержание препарата в мочеочниках и мочевом пузыре животных экспериментальных групп было дозозависимым и превосходило аналогичную в группе с оральным приемом препарата. Кроме того, в последней

группе отмечены большие концентрации кеторолака в плазме, печени и почках, а так же – ультраогенный эффект. Авторы делают вывод о безопасности и эффективности использования покрытия в терапии стент-симптомов у пациентов [21, 36, 37].

АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПОКРЫТИЯ

Бактериальная контаминация дренажей, в том числе и мочевых стентов, происходит в считанные часы после имплантации, что способствует развитию струвитного литиаза, обструкции стента и манифестации инфекционных осложнений [13, 16, 18]. Идея создания покрытия, способного к программированному высвобождению антибактериального агента не нова и заключается в обеспечении бактерицидной концентрации в течение 4-8 недель после имплантации. Основной проблемой является поддержание бактерицидной концентрации высвобождаемого антибактериального агента [20, 21, 26, 31, 35]. В качестве антибактериальных агентов тестированы практически все антисептические и антибактериальные средства. Причем, в экспериментальных *in vitro* и *in vivo* исследованиях авторы отмечают достаточно хороший эффект, сопровождающийся элиминацией или снижением адгезии возбудителя, но клинические испытания не дали таких хороших результатов. Прорывом в разработке антибактериальных покрытий можно назвать создание American medical system покрытия IngibiZone на основе рифампина и миноциклина, которое прошло все фазы испытаний, доказав снижение риска раневой инфекции, в том числе и у пациентов с сахарным диабетом, и было одобрено управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в качестве покрытия фаллопротезов и искусственного сфинктера мочевого пузыря [47]. Однако имеются и скептические результаты многоцентро-

вых исследований, не показавших преимуществ при использовании имплантов с IngibiZone [48].

Использование серебра как антибактериального агента также имеет неоднозначные результаты, что возможно связано с содержанием, структурным распределением и способностью к деградации последнего в покрытиях [49]. Получены экспериментальные данные антипролиферативного действия наноструктурного покрытия на основе серебра и углерода для эндоваскулярных стентов [25].

Попытка использования стентов с радиоактивным покрытием не предупредило колонизации стентов микроорганизмами, что сопровождалось большей частотой обструкции в сравнении с непокрытыми пластиковыми стентами [41].

СНИЖЕНИЕ РИСКА КОЛОНИЗАЦИИ СТЕНТА МИКРООРГАНИЗМАМИ

Как показывают экспериментальные и клинические исследования эффективность антимикробной терапии при сформированных биопленках близка к нулю, поэтому большая часть исследований направлена на торможение адгезии микроорганизмов на поверхности стента.

Для предупреждения бактериальной адгезии на экспериментальной модели *in vitro* в мочевой среде в присутствии *Proteus mirabilis* использована подача переменного электрического поля на электроды, смонтированные в катетер. Контрольное электронно-микроскопическое и бактериологические исследования регистрировали пятикратное снижение образования биопленок на поверхности катетера по сравнению с контролем [50]. Авторы утверждают, что клиническая реализация данной модели не вызовет технических проблем.

Биоинертные и антиадгезивные свойства гепариновых покрытий исследовались как на лабораторных, так и экспериментальных мо-

делях мочевых стентов. В исследованиях *in vitro* в присутствии *Escherichia coli* на основании электронной микроскопии и бактериологических исследований установлено снижение адгезии как микроорганизма, так и образования солевого налета при использовании гепаринового покрытия [11,16].

БИОИНЕРТНЫЕ ПОКРЫТИЯ

Если не рассматривать возможности тканевой инженерии с покрытием каркаса мочеточника или уретральной пластины аутологичными клетками, то состояние полной биоинертности или биосовместимости импланта практически недостижимо. Вклад первой в хирургическую имплантологию на сегодняшний день «наноразмерен», и в перспективе она не заменит используемые импланты, в том числе и стенты, поэтому разработка биоинертных покрытий и материалов является актуальной проблемой [21, 31, 39].

Беря во внимание то, что перечень материалов, используемых для изготовления стентов достаточно узок, в современных исследованиях придается большое значение изменению поверхностных свойств с нанесением покрытий [11, 21, 31, 45, 48, 49]. За небольшим исключением (биodeградируемые материалы бактериального происхождения) применяемые в медицине материалы и покрытия не имеют стереометрической молекулярной структуры и, соответственно, не могут обладать антигенными свойствами. Реализация иммунных реакций на имплант в организме запускается неспецифическим звеном иммунной системы. Процесс распознавания «свой-чужой» опосредован моноцитарно-макрофагальной системой, а межклеточные (лимфоцитарные, эпителиальные и фибробластные) взаимодействия обеспечиваются секрецией цитокинов [31]. Вокруг импланта (в т.ч. и стента) развивается асептическое воспаление со всеми присущими этому процессу молекулярными и клеточными ре-

акциями, поэтому даже небольшое бактериальное число патогена способно привести к инфекционно-воспалительным изменениям с образованием биопленок на поверхности импланта, которые, в свою очередь, нечувствительны к используемым антибактериальным препаратам [13, 20]. Применительно к стентам наличие экссудата, содержащего большое количество белка, способствует литогенезу и обструкции стента. Таким образом, с понятием биоинертности тесно переплетается не только локальная воспалительная реакция, но и вероятность инфекционных осложнений и обструкции стента солями [13, 18, 26].

Биоинертность материала или покрытия определяется их способностью к биодеградации, а также токсичностью образующихся веществ. Применительно к металлам следует понимать коррозию с развивающимся металлом в окружающих тканях [15, 17, 27]. В отношении полимерных материалов чаще сталкиваются с гидролизом, образующиеся при этом мономерные соединения могут обладать токсическим действием [15,21].

Биоинертность силикона давно известна и превосходит таковую у полиуретана и стиренов, но у первого незначительно выражены тер-

мопластичные свойства, с чем связана большая частота миграции силиконовых стентов, а так же силикон имеет больший коэффициент поверхностного трения, что затрудняет установку таких стентов. Производители силиконовых стентов используют покрытия, снижающие коэффициент поверхностного трения, а для полиуретановых стентов применяют покрытия, обладающие большей биоинертностью [11, 16].

Биоинертность титана обусловлена образующейся на его поверхности оксидной пленкой. Механические свойства титана (хрупкость, отсутствие эффекта памяти формы) ограничивают его использование в качестве материала стента [17]. Перспективным представляется использование титаносодержащих сплавов, которые лишены недостатков чистого титана и их использование обеспечивает более длительные сроки дренирования. Из сплавов титана чаще используется нитинол (никелид титана), последний обладает способностью к мартенситному превращению, т.е. к эффекту «памяти формы» [10, 12, 16]. К сожалению, присутствующий никель обладает токсическим действием на ткани организма.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование внутренних стентов с целью поддержания про света полого органа приобрело широкое распространение в различных разделах хирургии и урологии. Это уменьшило травматичность хирургических вмешательств, вероятность развития послеоперационных осложнений, а в ряде случаев изменило тактику ведения пациентов [8, 49]. Однако, наряду с положительными имеются и негативные стороны использования внутренних дренажей [5, 19, 40, 45, 50]. Объективные недостатки внутренних дренажей подталкивают как к разработке новых конструктивных вариантов, так и к поиску материалов и покрытий минимизирующих описанные недостатки стентов и удовлетворяющих конкретной хирургической ситуации [25, 39, 42]. В перспективе в этом плане рассматривается создание биоинертных, антибактериальных, антиадгезивных и антипролиферативных покрытий и биодеградирующих стентов [11, 15, 16, 20, 21, 26, 27, 31, 35, 42, 43, 45, 48, 49]. Причем от показателей биоинертности материала стента напрямую зависит развитие других осложнений. ■

Резюме:

Бурный рост малоинвазивных технологий в медицине в последние годы привел к тому, что современную хирургию и урологию трудно представить без дренирующих вмешательств с использованием стентов. Расширяется спектр поражений, при которых применяются данные подходы. Объективно имеется целый ряд нерешенных проблем, связанных со стентированием. Все это подталкивает к разработке и усовершенствованию самих стентов, систем доставки и удаления, поиску эффективных способов установки и контроля функции стента, созданию материалов, обеспечивающих те или иные потребности.

В литературном обзоре изложены основные тенденции по разработке и совершенствованию урологических стентов. Рассмотрены материалы используемые для изготовления урологических стентов, показаны преимущества и недостатки полимерных и металлических стентов, а так же последние литературные данные, посвященные исследованиям биодеградируемых материалов. Приведены публикации, в которых освещаются конструкции и способы фиксации стентов. Проведен анализ основных осложнений, развивающихся при использовании урологических стентов: миграция, обструкция, бактериальная контаминация и т.д. Выделены основные направления, в которых ведутся исследования по разработке антибактериальных, антипролиферативных и антиадгезивных материалов и покрытий и представлены опубликованные результаты работ в данной области. Таким образом, использование внутренних стентов приобрело широкое распространение, что сократило травматичность оперативных вмешательств, вероятность развития интра- и послеоперационных осложнений, а в ряде случаев изменило тактику ведения пациентов. Наряду с положительными имеются и негативные стороны использования внутренних дренажей, что подталкивает как к разработке новых конструктивных вариантов, так и к поиску оптимальных материалов и покрытий.

Ключевые слова: мочеточниковый стент, имплант, биоинертность, биофильм, биодеградируемые материалы, лекарственные покрытия.

Key words: ureteral stent implant, bioinertness, biofilm, biodegradable materials, medical coverage.

ЛИТЕРАТУРА

1. Song TJ, Lee SS Endoscopic drainage of pseudocysts. // Clin Endosc. 2014. Vol.47, N 3. P. 222-226.
2. Комяков Б.К., Гулиев Б.Г. Внутреннее дренирование верхних мочевыводящих путей при опухолевых обструкциях мочеточников. // Онкоурология. 2010. N 2. С. 78-84.
3. Дорончук Д.Н., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В. Оценка качества жизни больных мочекаменной болезнью в зависимости от метода дренирования верхних мочевыводящих путей. // Урология. 2010. N 2. С. 14.
4. Шкодкин С.В., Бондарев В.П., Коган М.И., Иванов С.В., Михайлова Е.Ф., Бахтина Н.Г., Идашкин Ю.Б., Мирошниченко О.В., Любушкин А.В. Сегментарное дренирование в профилактике восходящей инфекции. // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер. Медицина. Фармация. 2014, Т. 182, N 11. С. 136 - 146.
5. Мартов А.Г., Ергаков Д.В., Корниенко С.И., Абоян И.А., Павлов С.В., Асфадияров Ф.Р., Калапшников Е.С. Улучшение качества жизни пациентов с внутренними стентами путем изменения их формы. // Урология. 2011. N 2. С. 7-13.
6. Аполихин О.И., Какорина Е.П., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. Состояние урологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики. // Урология. 2008. N 3. С. 3-9.
7. Al-Kandari AM, Al-Shaiji TF, Shaaban H, Ibrahim HM, Elshebiny YH, Shokeir AA. Effects of proximal and distal ends of double-J ureteral stent position on postprocedural symptoms and quality of life: a randomized clinical trial. // J Endourol. 2007. Vol. 21, N 7. P. 698-702.
8. Bang BW, Jeong S, Lee DH, Lee JI, Lee SC, Kang SG. The biodegradability of covering materials for metallic stents in a bile flow phantom. // Dig Dis Sci. 2012. Vol. 57, N 4. P. 1056-1063.
9. Bonniol R, Meria P, Safsaf A, Albouy B, Sibert L. The thermoflexible spiral metallic stents in the treatment of localized ureteral stenosis: an alternative to JJ stent? Prospective multicenter study. // Prog Urol. 2011. Vol. 21, N 6. P. 397-404.
10. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Газимиев М.А., Григорьев Н.А., Винаров А.З., Акопян Г.Н., Руденко В.И., Беженар В.А., Шпоть Е.В., Матюхов И.П. Стенты мемокал (МЕМОКАТН) в лечении обструктивных заболеваний мочевых путей. // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6, N 2. С. 227-231.
11. Kallidonis PS, Georgiopoulos IS, Kyriazis ID, Al-Aown AM, Liatsikos EN. Drug-eluting metallic stents in urology. // Indian J Urol. 2014. Vol. 30, N 1. P. 8-12.
12. Borin JF, Melamud O, Clayman RV. Initial experience with full-length metal stent to relieve malignant ureteral obstruction. // J Endourol. 2006. Vol. 20, N 5. P. 300-304.
13. Venkatesan N, Shroff S, Jeyachandran K, Doble M. Effect of uropathogens on in vitro encrustation of polyurethane double J ureteral stents // Urol Res. 2011. Vol. 39, N 1. P. 29-37.
14. Чепуров А.К., Зенков С.С., Мамаев И.Э., Пронкин Е.А. Влияние длительного дренирования верхних мочевых путей мочеточниковыми стентами на функциональные способности почки. // Андрология и генитальная хирургия. 2009. N 2. С. 172-172.
15. Шкуратов С.И., Фефилов И.В., Гюнтер В.Э., Исаенко В.И. Временные и постоянные никелид-титановые стенты при перкутанных операциях по поводу стриктур лоханочно-мочеточникового сегмента. // Урология. 2007. N 4. С. 31-34.
16. Liatsikos EN, Karnabatidis D, Katsanos K, Kallidonis P, Katsakiori P, Kagadis GC, Christeas N, Papathanassiou Z, Perimenis P, Siablis D. Ureteral metal stents: 10-year experience with malignant ureteral obstruction treatment. // J Urol. 2009. Vol. 182, N 6. P. 2613-2617.
17. Бетехтин В.И., Колобов Ю.Р., Голосова О.А., Кардашев Б.К., Кадомцев А.Г., Нарыкова М.В., Иванов М.Б., Вершинина Т.Н. Упругопластические свойства низкомолекулярного β-сплава на основе титана. // Журнал технической физики. 2013. Т. 83, N 10. С. 38-43.
18. Barros AA, Rita A, Duarte C, Pires RA, Sampaio-Marques B, Ludovico P, Lima E, Mano JF, Reis RL. Bioresorbable ureteral stents from natural origin polymers. // J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2014. doi: 10.1002/jbm.b.33237.
19. Kotsar A, Nieminen R, Isotalo T, Mikkonen J, Uurto I, Kellomäki M, Talja M, Moilanen E, Tammela TL. Preclinical evaluation of new indomethacin-eluting biodegradable urethral stent. // J Endourol. 2012. Vol. 26, N 4. P. 387-392.
20. Rosman BM, Barbosa JA, Passerotti CP, Cendron M, Nguyen HT. Evaluation of a novel gel-based ureteral stent with biofilm-resistant characteristics // Int Urol Nephrol. 2014. Vol. 46, N 6. P. 1053-1058.
21. Al-Aown A, Kyriazis I, Kallidonis P, Kraniotis P, Rigopoulos C, Karnabatidis D, Petsas T, Liatsikos E. Ureteral stents: new ideas, new designs. // Ther Adv Urol. 2010. Vol. 2, N 2. P. 85-92.
22. Talja M, Multanen M, Välimaa T, Törmälä P. Bioabsorbable SR-PLGA horn stent after antegrade endopyelotomy: a case report. // J Endourol. 2002. Vol. 16, N 5. P. 299-302.
23. Mostaed E, Vedani M, Hashempour M, Bestetti M. Influence of ECAP process on mechanical and corrosion properties of pure Mg and ZK60magnesium alloy for biodegradable stent applications. // Biomater. 2014. Vol. 4, N 1.
24. Zhou WR, Zheng YF, Leeflang MA, Zhou J. Mechanical property, biocorrosion and in vitro biocompatibility evaluations of Mg-Li-(Al)-(RE) alloys for future cardiovascular stent application. // Acta Biomater. 2013. Vol. 9, N 10. P. 8488-8498.
25. Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, Peeters N, Verbist J,

- Bosiers M, Deloose K, Heublein B, Rohde R, Kasese V, Ilsley C, Erbel R. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent. // *J Interv Cardiol*. 2004. Vol. 17, N 6. P.391-395.
26. Lock JY, Draganov M, Whall A, Dhillon S, Upadhyayula S, Vullev VI, Liu H. Antimicrobial properties of biodegradable magnesium for next generation ureteral stent applications. // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012. P. 1378-1381.
27. Chen Y, Yan J, Zhao C, Zhang S, Yu S, Wang Z, Wang X, Zhang X, Zheng Q. In vitro and in vivo assessment of the biocompatibility of an Mg-6Zn alloy in the bile. // *J Mater Sci Mater Med*. 2014. Vol. 25, N 2. P. 471-480.
28. Hajdinjak T, Patel M, Papatsoris A, Masood J, Buchholz N, Birch M. In vitro simulation of stent fracture mechanisms in ureteric nitinol wire stents. // *Urol Res*. 2008. Vol. 36, N 5. P. 241-245.
29. Chow PM, Hsu JS, Huang CY, Wang SM, Lee YJ, Huang KH, Yu HJ, Pu YS, Liang PC. Metallic ureteral stents in malignant ureteral obstruction: clinical factors predicting stent failure. // *J Endourol*. 2014. Vol. 28, N 6. P. 729-734.
30. Chung HH, Kim MD, Won JY, Won JH, Cho SB, Seo TS, Park SW, Kang BC. Multicenter experience of the newly designed covered metallic ureteral stent for malignant ureteral occlusion: comparison with double J stent insertion. // *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014. Vol. 37, N 2. P. 463-470.
31. 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. // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012. Т. 14, N 4. С. 65-73.
32. Zoeller C, Lacher M, Ure B, Petersen C, Kuebler JF. Double J or transrenal transanastomotic stent in laparoscopic pyeloplasty in infants and children: a comparative study and our technique. // *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014. Vol. 24, N 3. P. 205-209.
33. Singh A, Bajpai M, Jana M. Pyeloplasty in children by lumbotomy approach using infant feeding tube as single stent. // *Afr J Paediatr Surg*. 2014. Vol. 11, N 1. P. 18-21.
34. Shaheen T, Edirisinghe T, Gabriel M, Bourdounis A, Buchholz N, Knight M. In vitro encrustation of a semi-permanent polymer-covered nitinol ureter stent: an artificial urine model. // *Urolithiasis*. 2014. Vol. 42, N 3. P. 203-207.
35. Hübner WA, Plas EG, Stoller ML. The double-J ureteral stent: in vivo and in vitro flow studies // *J Urol*. 1992. Vol. 148, N 2, Pt 1. P. 278-280.
36. Brotherhood H, Lange D, B.H. Chew BH. Advances in ureteral stents. // *Transl Androl Urol*. 2014. Vol. 3, N 3. P. 314-319
37. Lange D, Hoag NA, Poh BK, Chew BH. Drainage characteristics of the 3F MicroStent using a novel film occlusion anchoring mechanism. // *J Endourol*. 2011. Vol. 25, N 6. P. 1051-1056.
38. Lingeman JE, Preminger GM, Goldfischer ER, Krambeck AE. Assessing the impact of ureteral stent design on patient comfort. // *J Urol*. 2009. Vol. 181, N 6. P. 2581-2587.
39. Taylor WN, McDougall IT. Minimally invasive ureteral stent retrieval. // *J Urol*. 2002. Vol. 168, N 5. P. 2020-2023.
40. Hafron J, Ost MC, Tan BJ. Novel dual-lumen ureteral stents provide better ureteral flow than single ureteral stent in ex vivo porcine kidney model of extrinsic ureteral obstruction. // *Urology*. 2006. Vol. 68, N 4. P. 911-915.
41. LaBerge JM. The 27th annual Charles T. Dotter lecture: Data integration in interventional radiology: the pressing challenge of our time. // *J Vasc Interv Radiol*. 2011. Vol. 22, N 8. P. 1061-1067.
42. Волова Т.Г. Синтез биорезорбируемых полимеров. Структура и свойства. // *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2013. Т. 56, N 12-3. С. 27-32.
43. Бояндин А.Н., Прудникова С.В., Филипенко М.Л., Храпов Е.А., Васильев А.Д., Волова Т.Г. Биодegradация полигидроксилканоатов почвенными микробиоценозами различной структуры и выявление микроорганизмов деструкторов. // *Прикладная биохимия и микробиология*. 2012. Т. 48, N 1. С. 35-44
44. Ron R, Zbaida D, Kafka IZ, Rosentsveig R, Leibovitch I, Tenne R. Attenuation of encrustation by self-assembled inorganic fullerene-like nanoparticles. // *Nanoscale*. 2014. Vol. 6, N 10. P. 5251-5259.
45. Zhang MQ, Zou T, Huang YC, Shang YF, Yang GG, Wang WZ, Zhou JM, Wang L, Chen F, Xie H. Braided thin-walled biodegradable ureteral stent: preliminary evaluation in a canine model. // *Int J Urol*. 2014. Vol. 21, N 4. P. 401-407.
46. Tal AO, Vermehren J, Friedrich-Rust M, Bojunga J, Sarrazin C, Zeuzem S, Trojan J, Albert JG. Intraductal endoscopic radiofrequency ablation for the treatment of hilar non-resectable malignant bile duct obstruction. // *World J Gastrointest Endosc*. 2014. Vol. 6, N 1. P. 13-19.
47. Wilson SK, Salem EA, Costerton W. Anti-infection dip suggestions for the Coloplast Titan Inflatable Penile Prosthesis in the era of the infection retardant coated implant. // *J Sex Med*. 2011. Vol. 8, N 9. P. 2647-2654.
48. de Cógáin MR, Elliott DS. The impact of an antibiotic coating on the artificial urinary sphincter infection rate. // *J Urol*. 2013. Vol. 190, N 1. P. 113-117.
49. Yang J, Linghu E, Wang Y. Development of antibacterial plastic biliary stent coated with nano-silver. // *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*. 2011. Vol. 35, N 5. P. 352-355.
50. Gabi M, Hefermehl L, Lukic D. Electrical microcurrent to prevent conditioning film and bacterial adhesion to urological stents. // *Urol Res*. 2011. Vol. 39, N 2. P. 81-88.