

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЭНДОБИЛИАРНЫХ СТЕНТОВ ИЗ БИОРЕЗАРБИРУЕМЫХ ПОЛИГИДРОКСИАЛКАНОАТОВ

**Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Кочетова Л.В., Василеня Е.С., Пахомова Р.А., Карапетян Г.Э., Назарьянц Ю.А., Петрушко С.И., Куликова А.Б.**

*ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия, e-mail: PRA5555@mail.ru*

В последние годы, в связи с успехами в области синтеза полимеров, поиски оптимального материала для конструирования эндобилиарных протезов активизировались. Активно изучаемые в настоящее время линейные полиэфиры полигидроксиалканоаты (ПГА) - биосовместимые и биodeградируемые полимеры микробного происхождения, перспективные для широкого применения в медицине. На ПГА, вызывающих минимальные иммунные реакции при имплантации, возлагают большие надежды в восстановительной хирургии, в том числе для протезирования трупных структур. В статье представлены морфологические исследования, в которых не выявлено данных, свидетельствующих о том, что полимерные изделия (стенды и моножильные волокна) вызывают патологические реакции тканей желчевыводящих путей.

Ключевые слова: полигидроксиалканоаты, биосовместимые и биodeградируемые полимеры микробного происхождения.

## USE ENDOBILIARNYKH STENTOV FROM BIOREZARBIRUYEMYKH POLIGIDROKSIALKANOATOV

**Vinnik Y.S., Markelova N.M., Kochetov L.V., Vasilenya E.S., Pakhomova R. A., Karapetyan G. E., Nazaryants Y.A., Parsley C.I., Kulikova A.B.**

*SEI VPO to KRASGM of the prof. V.F. Voyno-Yasenetskiy of the Russian Ministry of Health, Krasnoyarsk, Russia, e-mail: PRA5555@mail.ru*

In recent years in connection with achievements in area of synthesis of polymers searches of optimum material for designing the endobiliarnykh of artificial limbs became more active. The linear polyair of a poligidroksialkanoata (PGA) which is actively studied now - the biocompatible and biodegraded polymers of a microbic origin, perspective for broad application in medicine. On PGA causing the minimum immune reactions at implantation lay hopes in recovery surgery, including for prosthetics the trunkusnykh of structures. Morphological researches in which it isn't revealed the data testifying that polymeric products (stenta and monovein fibers) cause pathological reactions of fabrics the zhelchevyvodyashchikh of ways are presented in article.

Keywords: the poligidroksialkanoata biocompatible and the biodegraded polymers of a microbic origin.

Заболевания желчевыводящей системы занимают ведущее место в структуре хирургической патологии брюшной полости. Одной из актуальных проблем медицины до настоящего времени остается лечение больных с механической желтухой (МЖ). Благодаря успехам современной хирургии за последние 10 лет удалось значительно улучшить результаты хирургического лечения, уменьшить число осложнений и летальность. Этому способствовало внедрение в клиническую практику дренирующих инструментальных вмешательств, направленных на купирование синдрома холемии и связанных с ним поражений жизнеобеспечивающих органов и систем организма [1, 6, 7].

Несмотря на впечатляющие результаты реконструктивной билиарной хирургии, сохраняется множество ограничивающих моментов, не позволяющих в полной мере решить проблему лечения больных с механической желтухой. Наиболее используемыми

синтетическими материалами для изготовления эндобилиарных стентов являются силикон, тефлон, полиуретан, полиэтилен и перкуфлекс [2, 8, 11]. Клиническое использование синтетических стентов выявило ряд недостатков, основными из которых являются быстрая обтурация в течение 3-6 месяцев, их частая миграция, повышенная травматичность чреспеченочного вмешательства. Более широко применяемые расширяющиеся металлические стенты также выявили ряд ограничений (прорастание сетчатых стентов опухолевыми тканями, сопровождающиеся развитием рецидива МЖ [2, 6, 9], невозможность хирургического удаления стента после прорастания и закупорки [3, 5, 10], явления некроза слизистой желчных протоков). В последние годы, в связи с успехами в области синтеза полимеров, поиски оптимального материала для конструирования эндобилиарных протезов активизировались.

Активно изучаемые в настоящее время линейные полиэфирные полигидроксиалканоаты (ПГА) – биосовместимые и биodeградируемые полимеры микробного происхождения, перспективные для широкого применения в медицине. На ПГА, вызывающих минимальные иммунные реакции при имплантации, возлагают большие надежды в восстановительной хирургии, в том числе для протезирования трупных структур [4, 11].

Целью работы явилось изучение биологических свойств экспериментальных моделей стентов, изготовленных из ПГА, для эндобилиарного протезирования, а также исследование биологических свойств полимерного шовного материала для наложения билиодигестивных анастомозов.

### **Материалы и методы**

В эксперименте на 20 беспородных собаках изучены свойства эндобилиарных стентов, изготовленных из ПГА. Животные были разделены на 2 группы.

После выполнения верхнесрединной лапаротомии верифицирован холедох, произведена холедохотомия; во 2 группе (n-9) стент из ПГА был имплантирован в супрадуоденальную часть холедоха, фиксирован к стенке холедоха одноименным шовным материалом. Волокна получены формованием из расплава ПГА на одношнековом мини-экструдере с круглой фильерой (диаметр 1 мм) фирмы Брабендер (Германия) и имели диаметр 0.15 мм; прочность 320 МПа, модуль упругости 3.5 ГПа. Далее был наложен односторонний холецистодуоденоанастомоз с помощью шовного материала из ПГА. В 1 группе (n-11) (сравнения) животным был имплантирован силиконовый стент, наложен холецистодуоденоанастомоз с помощью распространенного рассасывающегося шовного материала – Викрила. Операцию заканчивали, производя контроль на гемостаз и инородные тела, рана послойно ушивалась наглухо, была наложена асептическая повязка.

В раннем послеоперационном периоде с целью антибиотикопрофилактики был применен препарат Офрамекс (цефтриаксон) в дозе 1,0 г 2 раза в сутки в течение 3-х дней, а также анальгетики, спазмолитики.

В ходе эксперимента до операции, на 7-е, 30-е, 60-е и 100-е сутки проводили развернутый и биохимический анализ крови [4].

В качестве показателя состояния неспецифического звена иммунитета животных служила фагоцитарная активность лимфоцитов, определяемая с использованием НСТ-теста, и спонтанная и стимулированная люминолзависимая хемилюминесценция лимфоцитов - регистрировали время выхода на максимум интенсивности (i-max) и площадь кривой (s-max) хемилюминесценции.

Наблюдение за животным осуществляли в течение 100 суток. После истечения вышеуказанного срока животные были выведены из эксперимента.

Морфологические методы исследования тканей включали макроскопическое описание и морфометрическую характеристику препаратов тканей.

### **Результаты и их обсуждение**

Все животные по истечении 100 суток были живы. Содержались на стандартной диете. На протяжении всего периода наблюдения были активны, имели хороший аппетит. Ежедневно проводилось взвешивание, потери массы тела ни в одном случае не наблюдалось.

Швы удалены на 14-е сутки, заживление послеоперационной раны per prima. Данных за несостоятельность анастомозов, неспецифическую воспалительную реакцию на имплантат выявлено не было.

У животных 1 группы у 3-х животных отмечено незначительное количество серозного выпота в брюшной полости (до 30-40 мл), в подпеченочном пространстве имел место умеренный спаечный процесс. При исследовании холедоха в области установки стента определялась инфильтрация, расширение протока, рубцовые изменения. У 2-х животных этой группы верифицирована миграция стента в область фатерова сосочка. Внешний вид холецистодуоденоанастомоза позволил выявить, что у 2-х животных имел место анастомозит - гиперемия, инфильтрация, рубцовая деформация в области анастомоза и двенадцатиперстной кишки. Печень макроскопически имела обычный вид. У 2-х животных отмечена умеренная гепатомегалия. При вскрытии просвета холедоха у всех животных стенка его была утолщена, отмечалось разрастание соединительной ткани, инфильтрация. Силиконовый стент легко был экстрагирован из просвета. Слизистая холедоха в месте контакта со стентом имела бледно-розовый цвет, отмечались участки атрофии, просвет стента у 3-х животных был сужен на 40% от исходного вследствие отложений сладжа и

компонентов желчи. Стенты были хрупкими, на них имелись отложения солей и пигментов желчи. Холецистодуоденоанастомоз был обтурирован у 2-х животных этой группы. У остальных животных просвет анастомоза был достаточным, не менее 10 мм, отмечено наличие умеренного воспалительного процесса со стороны слизистой, швы, наложенные викрилом, визуализировались, были состоятельными, незначительно инфильтрированы.

После выведения животных 2 группы из эксперимента на аутопсии выпота, спаечных, рубцовых изменений в свободной брюшной полости и подпеченочном пространстве выявлено не было. Холедох в месте установки стента имел обычный вид; расширения, воспалительной реакции, рубцового процесса не визуализировалось. Все имплантированные стенты из ПГА находились там, где были изначально установлены, ни в одном случае миграции стента не отмечено. Холецистодуоденоанастомозы у всех животных были состоятельными, воспалительной реакции, данных за наличие анастомозита не было выявлено. Макроскопических изменений при осмотре печени и двенадцатиперстной кишки не обнаружено.

Просвет холедоха в месте установления стента у всех животных был сохранен, имел обычные размеры (0,4-0,5 мм), деформаций, стриктур, рубцовых и воспалительных изменений в зоне имплантации стентов не отмечено. При извлечении стентов зафиксировано неплотное сращение со слизистой холедоха, при незначительном усилии последние были легко извлечены из просвета холедоха. Стенты сохраняли первичные физические свойства, не были подвержены процессам кальцификации, не отмечено сужения просвета стентов, диаметр их составил  $3,5 \pm 0,1$  мм. Дефектов вследствие биодegradации не обнаружено, имело место лишь уменьшение толщины стенки стента, в среднем она составила 0,05-0,08 мм. Участков сужения просвета стентов не зафиксировано. При макроскопическом исследовании холецистодуоденоанастомозов со стороны слизистой данных за наличие воспалительных, инфильтративных и рубцовых изменений не отмечено, все анастомозы функционировали. Просвет анастомоза в среднем составил  $12,3 \pm 4,3$  мм. Следов шовного материала на основе ПГА в месте наложения однорядного непрерывного шва анастомоза ни в одном случае обнаружено не было, что расценено как следствие его полной биодegradации.

Анализ состава периферической крови в контрольной и исследуемых группах показал, что в основном эти показатели находились в пределах физиологических величин и были в границах физиологической нормы. Незначительное повышение количества лейкоцитов (от 10 до  $12 \cdot 10^9$ /л) и уровня СОЭ (до 10-15 мм/ч) отмечены на 7 сутки после оперативного вмешательства во всех группах у оперированных животных относительно контроля. У животных 1 исследуемой группы к концу периода наблюдения сохранялось умеренное

повышение СОЭ (до  $10,1 \pm 3,3$  мм/ч). Сдвигов в лейкоцитарной формуле крови экспериментальных животных на всех сроках наблюдения также не выявили в них существенных изменений

Анализ результатов определения мочевины, общего белка в сыворотке крови животных свидетельствует об отсутствии негативного влияния имплантированных полимерных изделий из ПГА на показатели азотистого обмена и функцию почек животных. Достоверных различий между группой сравнения и исследуемыми группами среди показателей, характеризующих функцию поджелудочной железы (амилаза крови), также выявлено не было. У животных 1 группы с 30-х суток было зарегистрировано умеренное повышение уровня общего билирубина, которое было обусловлено нарушением оттока желчи. В этой же группе на 100-е было отмечено повышение уровня АЛТ, что свидетельствует о развитии холестаза и нарушении функции печени.

Регистрация показателей функции печени у животных в ходе эксперимента не выявила патологических отклонений в экспериментальной группе животных. Содержание общего билирубина (основной маркер холестаза) у опытных и контрольных животных было в границах физиологической нормы. Активность печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) в динамике эксперимента не выявила отклонений по АСТ. Зарегистрированное в течение первого периода наблюдений повышение активности АЛТ у экспериментальных животных может быть обусловлено как операционной травмой, так и токсическим действием препаратов для наркоза.

Показатели неспецифического иммунитета у животных исследуемых групп характеризуются умеренным повышением активности, о чем свидетельствует незначительное увеличение уровня фагоцитоза и стимулированной хемилюминесценции. Однако, угнетения, снижения фагоцитарной активности не отмечено, что свидетельствует об отсутствии длительной антигенной нагрузки и феномена «иммунологического паралича».

При морфологическом исследовании препаратов холедоха, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки, печени патологических изменений выявлено не было.

У животных 1 исследуемой группы во всех препаратах присутствовали признаки воспалительной клеточной реакции, фиброза. Слизистая холедоха была атрофирована, с участками некрозов. В печени определялись признаки холестаза, разрушение балок, гепатоцитов. В зоне анастомозов также присутствовали признаки воспалительной клеточной реакции, множество лейкоцитов, макрофагов, грубая рубцовая ткань.

Морфологическое исследование участка холедоха животных 2 исследуемой группы, протезированного стентом из ПГА, патологических изменений не выявили. Общий желчный проток выстлан слизистой оболочкой, эпителий которой высокий цилиндрический, каждая

клетка похожа на соседнюю. В просвете его определяются следы желчи. Эпителий снабжен микроворсинками. Поверхностная цитоплазма эпителиальных клеток содержит гранулы. Эпителий образует многочисленные складки, располагается на собственной пластинке слизистой, которая представлена рыхлой соединительной тканью. За мышечной оболочкой видна субсерозная оболочка, представленная рыхлой соединительной тканью, в которой расположены группы жировых клеток, артерии, вены, лимфатические сосуды, нервы. Серозная оболочка холедоха представлена тонким слоем мезотелия. Данная морфологическая картина укладывается в норму, что объясняется отсутствием воспалительной клеточной реакции и пролиферации любой из тканей.

В гистологических препаратах печени, желчного пузыря, двенадцатиперстной кишки животных 2 группы патологических изменений не выявлено. Морфологическое исследование участка анастомоза между двенадцатиперстной кишкой и желчным пузырем (холецистодуоденоанастомоза) соответствовало 100-м суткам формирования анастомоза.

При морфологическом исследовании не выявлено данных, свидетельствующих о том, что полимерные изделия (стенды и моножильные волокна) вызывают патологические реакции тканей желчевыводящих путей.

### Список литературы

1. Абдулжалилов, М. К. Компрессионное узловое соединение тканей в эксперименте и клинике / М. К. Абдулжалилов, Р. Ш. Шамсудинов, М. Ш. Аллахвердиев // Тезисы докладов всероссийской конференции хирургов, посвященной 80-летию Р. П. Аскерханова. – Махачкала, 2000. - С. 261-262.
2. Буянов, В. М. Хирургический шов / В. М. Буянов, В. Н. Егиев, О. А. Удотов. - М.: Репри-принт, 1993. - 102 с.
3. Выбор шовного материала в желудочно-кишечной хирургии / А. В. Тепликов, П. Я. Сандаков, В. В. Шадрин и др. // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов: матер. IV междунар. конф. - М., 2001. - С. 203-204. Бонцевич, Д. Н. Хирургический шовный материал / Д. Н. Бонцевич. – М.: Интеграция, 2005. - 118 с.
4. Егиев, В. Н. Шовный материал / В. Н. Егиев // Хирургия. - 1998. - № 3. - С. 33-38.
5. Мохов, Е.М. О профилактике гнойных осложнений после операций по поводу распространенного перитонита / Е. М. Мохов, С. И. Беганский, Э. М. Аскеров // Тезисы докладов всероссийской конференции хирургов, посвященной 80-летию Р.П. Аскерханова. - Махачкала, 2000. - С. 141-142.

6. Мохов, Е.М. Интраоперационная профилактика гнойных осложнений при лечении острых хирургических заболеваний и повреждений органов брюшной полости / Е. М. Мохов, И. Ф. Конюхов, С. И. Беганский // Теория и практика региональной медицины: сб. науч.-практ. работ. - Тверь, 2000. - С. 171-172.
7. Однорядный непрерывный шов в абдоминальной хирургии / В. М. Буянов, В. Н. Егиев, В. И. Егоров и др. // Хирургия. - 2000. - № 4. - С. 13-18.
8. Опыт и перспективы применения полипропиленовой мононити в гнойной хирургии / В. Т. Сторожук, Т. Н. Калинина, В. А. Жуковский и др. // Клиническая хирургия. - 1990. - № 1. - С. 38-39.
9. Разработка и применение в хирургии желудочно-кишечного тракта новых биологически активных шовных материалов / Е. М. Мохов, П. Г. Великов и др. // Вестн. хирургической гастроэнтерологии. - 2007. - № 3. - С. 122.
10. Сергеев, А. Н. Новый биологически активный шовный материал и перспективы его применения в хирургии: автореф. дис....канд. мед. наук.. - Тверь., 2004. - 19 с.
11. Томнюк, Н. Д. Наиболее частые осложнения в абдоминальной хирургии / Н. Д. Томнюк, Д. Э. Здзитовецкий, Е. П. Данилина // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. - №2. - С. 97-100.

**Рецензенты:**

Черданцев Д.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Дыхно с курсом эндоскопии и эндохирургии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск;

Здзитовецкий Д.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю.М. Лубенского, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.