

В.Ф. КУЛИКОВСКИЙ¹, С.В. ШКОДКИН¹, Ю.Р. КОЛОБОВ¹, В.П. БОНДАРЕВ²

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ И БИОМЕХАНИЧЕСКОЙ СОВМЕСТИМОСТИ НАНОСТРУКТУРНОГО СПИРАЛЬНОГО СТЕНТА

ФГБОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»¹,
ОГУЗ «Курское областное патологоанатомическое бюро»²

Российская Федерация

Цель. Изучить влияние механических характеристик спирали наноструктурного спирального стента на показатели биологической и биомеханической совместимости и возможность атравматичного его удаления через стенку полого органа.

Материал и методы. Механические свойства кишечной трубки (5 животных) и имплантация пищеводных стентов (40 животных) изучены на крысах линии Wistar. При этом одной половине в пищевод имплантировали спиральный стент из никелида титана, другой – спиральный проленовый стент с аналогичными геометрическими параметрами, имеющий не спиральную часть, за которую производили удаление стента. На 14 и 30 сутки после имплантации стентов изучены микроциркуляторные расстройства в стенке стентированного абдоминального пищевода изучены с помощью лазер доплер-флуометрии, перитонеальная воспалительная реакция и герметичность желудка после удаления стента.

Результаты. Выявлены различия в механических свойствах исследуемых образцов, которые зависели от выраженности подслизистого и циркулярного мышечного слоя. При этом количественные значения модуля упругости Юнга и предела прочности имели стереотипные показатели, последние определялись видом биологического объекта. Цитологическая картина скарификатов висцеральной брюшины на всем протяжении эксперимента характеризовалась большей выраженностью воспалительных изменений в контрольной группе. У всех животных в стенке стентированного пищевода регистрировали нарушения микроциркуляции, но в контроле снижение перфузии достоверно отличалось от основной группы, что составило на 14 сутки эксперимента $371,8 \pm 94,5$ и $606,9 \pm 52,6$ ПЕ соответственно ($p < 0,05$). Морфологическое исследование на обоих контрольных интервалах выявило большую выраженность воспалительной инфильтрации, гипертрофических и склеротических изменений в контроле.

Заключение. Экспериментальное исследование стентированного пищевода лабораторных крыс линии Wistar выявило, что нарушения микроциркуляции, воспалительные изменения и частота перфораций стенки пищевода при идентичных геометрических характеристиках связаны с механической жесткостью спирали стента.

Ключевые слова: медицинский имплант, стент, биосовместимость

Objectives. To study the effect of spiral mechanical properties of nanostructured spiral stent on indicators of biological and biomechanical compatibility and the possibility of its atraumatic removal through the wall of a hollow organ.

Methods. The mechanical properties of the intestinal tube (5 animals) and implantation of the esophageal stents (40 animals) were studied on Wistar rats. Wherein the titanium nickelide spiral stent was implanted in the esophagus in one half, a spiral prolene stent with the same geometrical parameters without spiral part to remove. On the 14th and 30th days after stent implantation the microcirculatory disorders in the wall of the stented abdominal esophagus have been studied using laser Doppler flowmetry as well as the peritoneal inflammatory response and the stomach impermeability after stent removal.

Results. The differences in the mechanical properties of the studied devices depended on the severity of the submucosal and circular muscle layer have been revealed. The quantitative values of Young's elasticity modulus and tensile strength had stereotyped indices; the last was determined by a species of biological object. Cytology of the visceral peritoneum throughout the experiment was characterized by greater severity of inflammatory changes in the control group. The microcirculatory disturbances have been registered in all animals in the wall of the stented esophagus, but up to the 14th day of the experiment in the control group the perfusion reduction significantly differed from the main group: $371,8 \pm 94,5$ and $606,9 \pm 52,6$ PU, respectively ($p < 0,05$). Morphological study on both control intervals showed the greater severity of inflammatory infiltration, hypertrophic and sclerotic changes in the control.

Conclusion. Experimental study of the stented esophagus of the laboratory Wistar rats has revealed microcirculatory disorders, inflammatory changes and the incidence of perforation of the esophageal wall with identical geometric characteristics are considered to be associated with mechanical rigidity of stent spiral.

Keywords: medical implants, stent, biocompatibility

Novosti Khirurgii. 2014 Nov-Dec; Vol 22 (6): 654-664

Experimental study of biological and biomechanical compatibility of nanostructured spiral stent
V.F. Kulikovskiy, S.V. Shkodkin, Y.R. Kolobov, V.P. Bondarev

Введение

Актуальность применения внутренних стентов в хирургии панкреатобилиарной зоны и мочеочника ввиду минимальной травматичности и относительной легкости выполнения манипуляции не вызывает сомнения и в настоящее время рассматривается как приоритетный способ дренирования [1, 2, 3]. Все больше растет интерес к восстановлению с помощью стентов просвета пищевода при доброкачественных и опухолевых стриктурах, а также реканализации иноперабельных blastomatozных поражений толстого кишечника [4, 5].

Наличие стента в просвете полого органа сопровождается микроциркуляторными и воспалительными изменениями его стенки и обструкцией стента. В большей степени данные изменения изучены в отношении мочеочника [6]. Такое состояние вопроса поддерживает высокий научный интерес, направленный на совершенствование медицинских стентов. Большая часть исследований добывается повышения качества поверхности с введением гидрофильных покрытий, импрегнацией лекарственными субстанциями и т.д. [7, 8].

В доступной литературе нами не обнаружено сообщений об изучении биомеханической совместимости материала или конструкции стента применительно к тканям дренируемого органа. Подобные исследования активно проводятся в ортопедии и травматологии [9, 10].

Цель исследования: изучить влияние механических характеристик спирали наноструктурного спирального стента (НСС) на показатели биологической и биомеханической совместимости и возможность атравматичного его удаления через стенку полого органа.

Материал и методы

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с соблюдением правил гуманного обращения с животными соответственно «Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей», принятой Советом Европы (Strasbourg, Франция, 1986) и директивой совета 86/609/ ЕЕС от 24.11.1986 «По согласованию законов, правил и административных распоряжений стран-участниц в отношении защиты животных, используемых в экспериментальных и научных целях».

Исследование механических свойств стенки полого органа выполнено в отношении то-ракального отдела пищевода, проксимального отдела тонкой кишки и дистального отдела

Таблица 1

Количество тестированных образцов различных сегментов желудочно-кишечного тракта крыс

Исследуемый сегмент ЖКТ	Порядковый номер животного					Всего
	1	2	3	4	5	
Пищевод	5	5	5	5	5	25
Токая кишка	5	5	5	5	5	25
Толстая кишка	5	5	5	5	5	25

толстой кишки (по 5 см), изъятых у 5 белых лабораторных крыс линии Wistar мужского пола массой 281-315 грамм после передозировки хлоралгидрата. Количество тестированных образцов приведено в таблице 1.

Исследования механических свойств стенок полых органов при растяжении выполняли на электродинамической испытательной машине Instron ElectroPuls E3000 (производство США), с использованием датчика усилия растяжения/сжатия с диапазоном измеряемых нагрузок 0-250 Н и точностью измерения 0,5%. Растяжение образцов проводили с постоянной скоростью 10 мм/мин, при 100% влажности и температуре 25°C. В ходе испытания образцов проводились построения диаграмм напряжение-деформация.

Исследование биологической и биомеханической совместимости экспериментального НСС, возможность его удаления через стенку полого органа, выполнено при имплантации в пищевод крыс у 40 особей мужского пола массой 268-306 граммов, которых оперировали под хлоралгидратным наркозом. Использование пищевода крыс в качестве экспериментальной модели для изучения биологической и биомеханической совместимости продиктовано тем, что по данным литературы [5, 6] наибольшее число перфораций отмечается именно со стороны стентированного пищевода. Пищевод крысы линии Wistar массой около трехсот граммов обладал приемлемыми морфометрическими параметрами для имплантации стента 8 Ch, что обеспечило техническую простоту и воспроизводимость манипуляций по установке и удалению стента. Кроме того, бактериальная загрязненность начального отдела пищеварительного тракта позволила оценить безопасность способа удаления НСС через стенку полого органа.

Из верхне-срединного лапаротомного доступа мобилизовали желудок (рис. 1 А) и выполняли лазерную доплер-флуометрию (LDF) (рис. 1 Б). Между держалками проводили гастротомию, ретроградно по струне проводнику (рис. 1 В) имплантировали в пи-

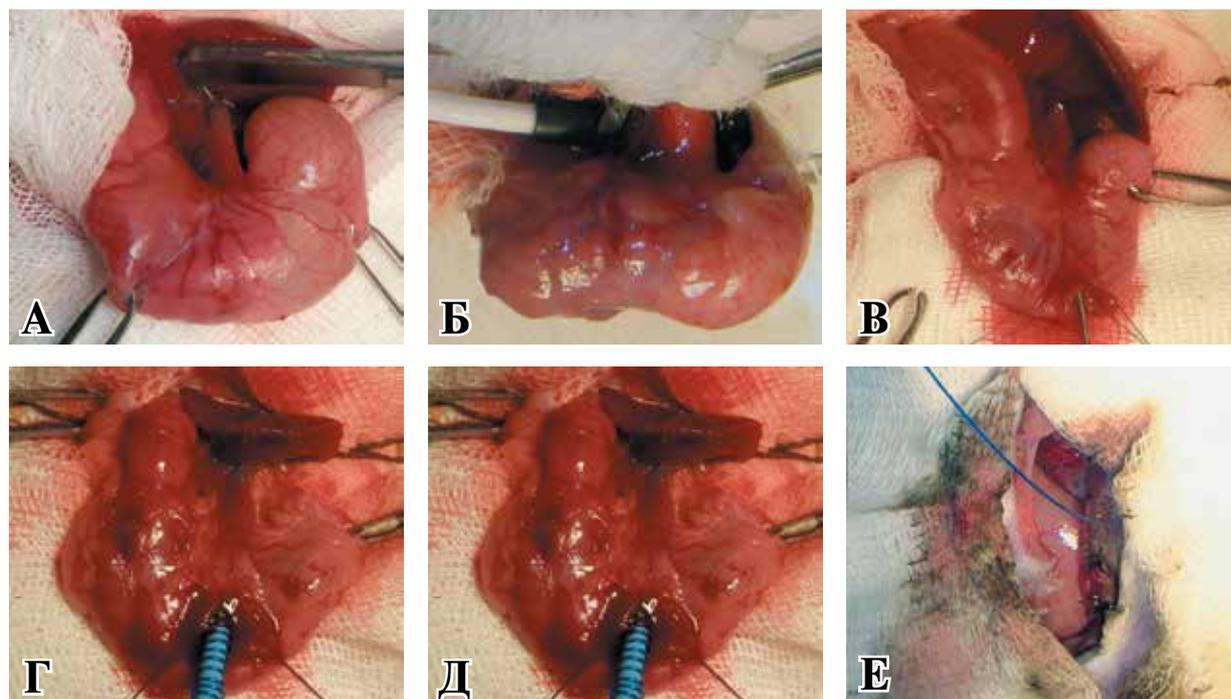


Рис. 1. Имплантация экспериментального НСС в пищевод крысы (пояснения в тексте)

шевод, в первом случае – спиральный стент 8 Ch длиной 4 см из проволоки диаметром 0,25 мм сплава титана с эффектом памяти формы на основе Ti-Ni-(X) – 20 животных составили контрольную группу. Во втором – спиральный стент с идентичными наружными геометрическими параметрами, имеющий неспиральную часть (патент РФ №2300399, патент РФ на полезную модель №112045), изготовленный из проленовой нити диаметром USP 2 (0,6 мм), поверхность которого была защищена оригинальным наноструктурным покрытием на основе аморфного углерода и атомарного серебра («Медицинское покрытие на основе аморфного углерода» свидетельство №44, зарегистрировано в депозитарии «ноу-хау» от 17.06.2011). – 20 животных, включены в основную группу (рис. 1 Г). Для исключения миграции дистальные концы стентов фиксировали узловым швом (полисорб 5-0) через все слои стенки в области кардиального жома, который перитонизировали серозно-мышечным Z-образным швом той же нитью (рис. 1 Д). Неспиральная часть, используемая для извлечения стента в основной группе, выводилась через стенку желудка (рис. 1 Д), мышцы передней брюшной стенки (рис. 1 Е) и свободный конец 2 см имплантировался подкожно («Способ установки спирального стента» свидетельство №74, зарегистрировано в депозитарии «ноу-хау» от 27.04.2012). Животных выводили из эксперимента на 14 и 30 сутки, характеристика групп исследования приведена в таблице 2.

Выбор материала для изготовления стентов в контрольной группе обусловлен тем, что именно такого диаметра проволока из сплава титана с эффектом памяти формы на основе Ti-Ni-(X) используется в производстве мочеточниковых и билиарных стентов. Спираль из материала в основной группе имела меньший коэффициент упругости, что и явилось гипотезой данного исследования – возможности извлечения НСС через стенку желудка.

Показатели микроциркуляторных расстройств в стенке стентированного пищевода изучены с помощью модуля лазерной доплеровской флоуметрии (LDF) LDF100C на аппарате BiopacsystemsMP100 с инвазивным аппликационным датчиком TSD144 на 14 и 30 сутки эксперимента. Запись и обработку данных производили при помощи программного обеспечения AcqKnowledge 3.9.0. (Германия) в сравнении с данными полученными перед имплантацией стента (рис. 1 Б). Уровень микроциркуляции оценивали в перфузионных единицах (ПЕ), после извлечения стента, чтобы исключить компрессию стеки между датчиком и стентом.

Таблица 2

Распределение животных по группам				
Группы наблюдения	Сроки наблюдения	14-е сутки	30-е сутки	Всего
	основная		10	
контрольная		10	10	20
Итого		20	20	40

При выведении из эксперимента животных для оценки перитонеальной воспалительной реакции был произведен скарификационный соскоб с висцеральной брюшины левого подпеченочного пространства с окраской по Романовскому-Гимзе. После удаления стента у животных основной группы для оценки герметичности выполнена рентгеноскопия желудка на давлении 70 мм рт.ст. Для морфологического исследования изъят пищевод. Материал заливали в стандартном режиме в парафин в автомате карусельного типа «STP-120» (Microm International GmbH, Германия) с использованием батареи из этилового спирта и ксилола. Заливку блоков со стандартной ориентацией кусочков осуществляли на станции для заливки биологического материала в парафин «EC 350» (Microm International GmbH, Германия). Для обеспечения стандартизации заливку в парафин осуществляли в виде мультиблоков по 5-6 кусочков. Срезы для гистологического исследования толщиной 5 мкм изготавливали на полуавтоматическом ротационном микротоме с системой транспортировки и расплавления срезов «HM 340E» (Microm International GmbH, Германия). Окраску гематоксилином и эозином осуществляли в автомате для окраски гистологических срезов и мазков (Microm International GmbH, Германия).

Описательное исследование гистологических препаратов выполняли под микроскопом Axio Scope A1 (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия). Основная часть морфологического исследования выполнена после создания электронной галереи изображений с помощью полуавтоматического сканера микропрепаратов Mirax Desk (Carl Zeiss Microimaging GmbH, Германия), что позволяло максимально стандартизовать режимы морфометрического исследования. Увеличение сканирующего объектива $\times 20$. Увеличение на микрофотографиях и изображениях при анализе варьировало от $\times 20$ (при отсутствии программного увеличения) до $\times 800$ (при 40-кратном цифровом увеличении).

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2003 на операционной платформе Windows XP. При анализе данных совокупности рассчитывались средние показатели (средняя арифметическая (\bar{x}_{cp}); медиана (Me); мода (Mo)), абсолютные показатели вариации (размах вариации (R); среднее линейное отклонение (d_{cp}); дисперсия (σ^2); среднее квадратичное отклонение (σ); квантильное отклонение Гальтона ($Q=(Q_3-Q_1)/2$)) и относительные показатели вариации исследуемого признака (коэффициент осцилляции

($VR=R/\bar{x}_{cp}$); линейный коэффициент вариации ($Vd_{cp}=d_{cp}/\bar{x}_{cp}$); коэффициент вариации ($V\sigma=\sigma/\bar{x}_{cp}$); квантильный показатель вариации $KQ=Q/Me$; коэффициент дифференциации $KV=(Q_3-Q_1)/(Q_3+Q_1)$). Оценка характера распределения производилась 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 в показателях основной и контрольной групп рассчитывали вероятность по распределению Стьюдента и Фишера. При вероятности большей 95% различия считали статистически достоверными.

Результаты

Механические испытания различных сегментов ЖКТ лабораторных крыс линии Wistar выявили у них количественные различия показателей механической прочности стенки, которые зависели от выраженности подслизистого и циркулярного мышечного слоя в исследуемых образцах. При этом количественные значения модуля упругости Юнга и предела прочности имели стереотипные показатели, последние определялись видом биологического объекта. Так максимальные величины этих параметров зарегистрированы в стенке пищевода и составили $660,5 \pm 117,1$ и $414,8 \pm 98,1$ кПа соответственно. Наименьшие прочностные характеристики были получены для образцов дистального отдела толстой кишки: $160,8 \pm 22,1$ и $134,5 \pm 22,7$ кПа соответственно ($p < 0,01$). Тем не менее, максимальная деформация при растяжении в образцах толстой кишки была достоверно больше, чем в группах пищевода и тонкой кишки и составила $3,21 \pm 0,15$. Показатели максимальной деформации при растяжении в последних группах также имели статистически достоверные различия: $2,46 \pm 0,12$ и $1,38 \pm 0,09$ соответственно ($p < 0,05$). Данный факт можно объяснить различными функциональными требованиями, предъявляемыми этим сегментам ЖКТ, в частности способностью к дилатации при пищеварении и продвижении химуса и каловых масс. Прочностные характеристики стенки проксимального отдела тонкой кишки имели промежуточное значение модуля упругости Юнга и предела прочности ($395,8 \pm 53,5$, и $241,3 \pm 36,1$ кПа соответственно) и достоверно отличались от аналогичных показателей механической прочности пищевода и дистального отдела толстой кишки ($p < 0,05$).

Коэффициента упругости спирали стента из сплава титана с эффектом памяти формы

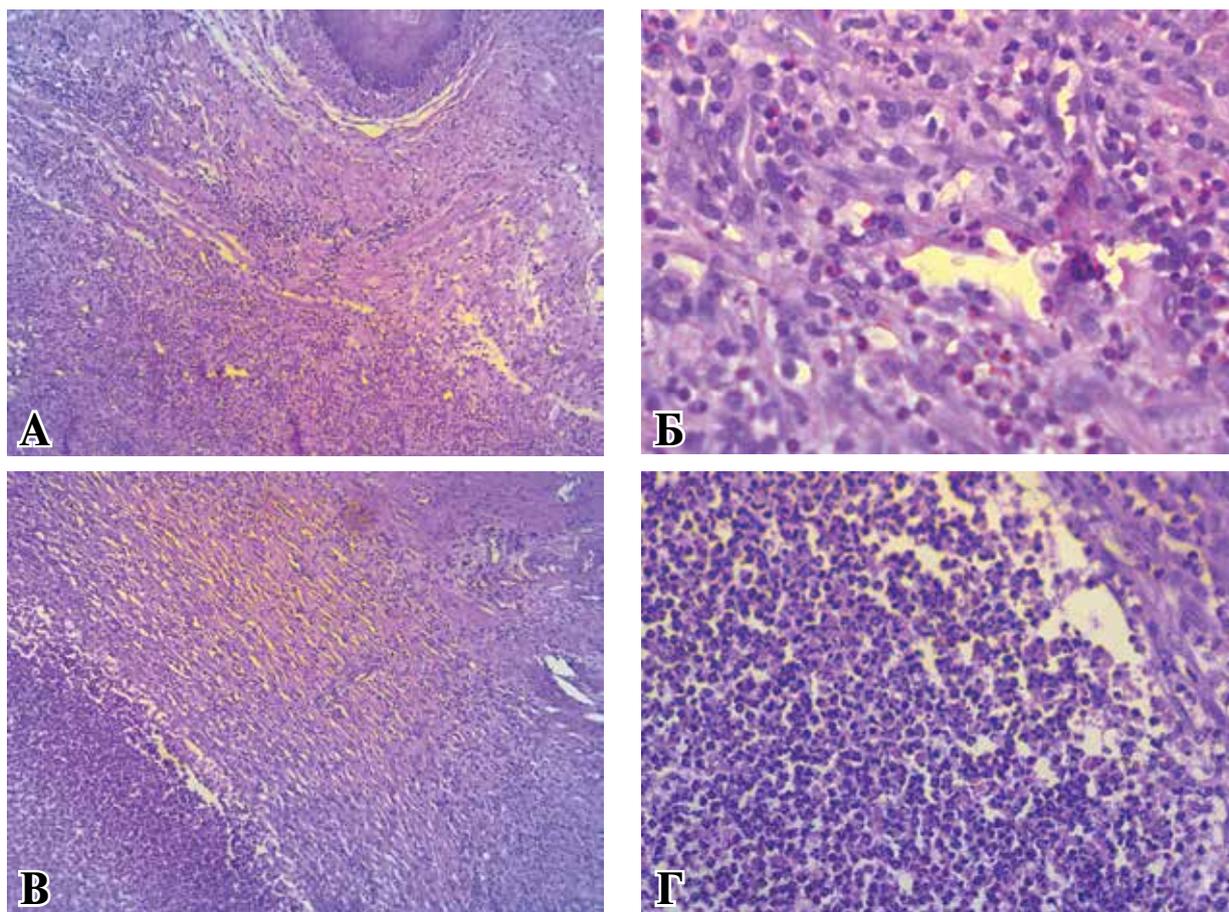


Рис. 2. Стенка пищевода животных контрольной группы наблюдения, 14-е сутки (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином. А – микрофото. Ув.×50; Б – микрофото. Ув.×400; В – микрофото. Ув.×50; Г – микрофото. Ув.×200.

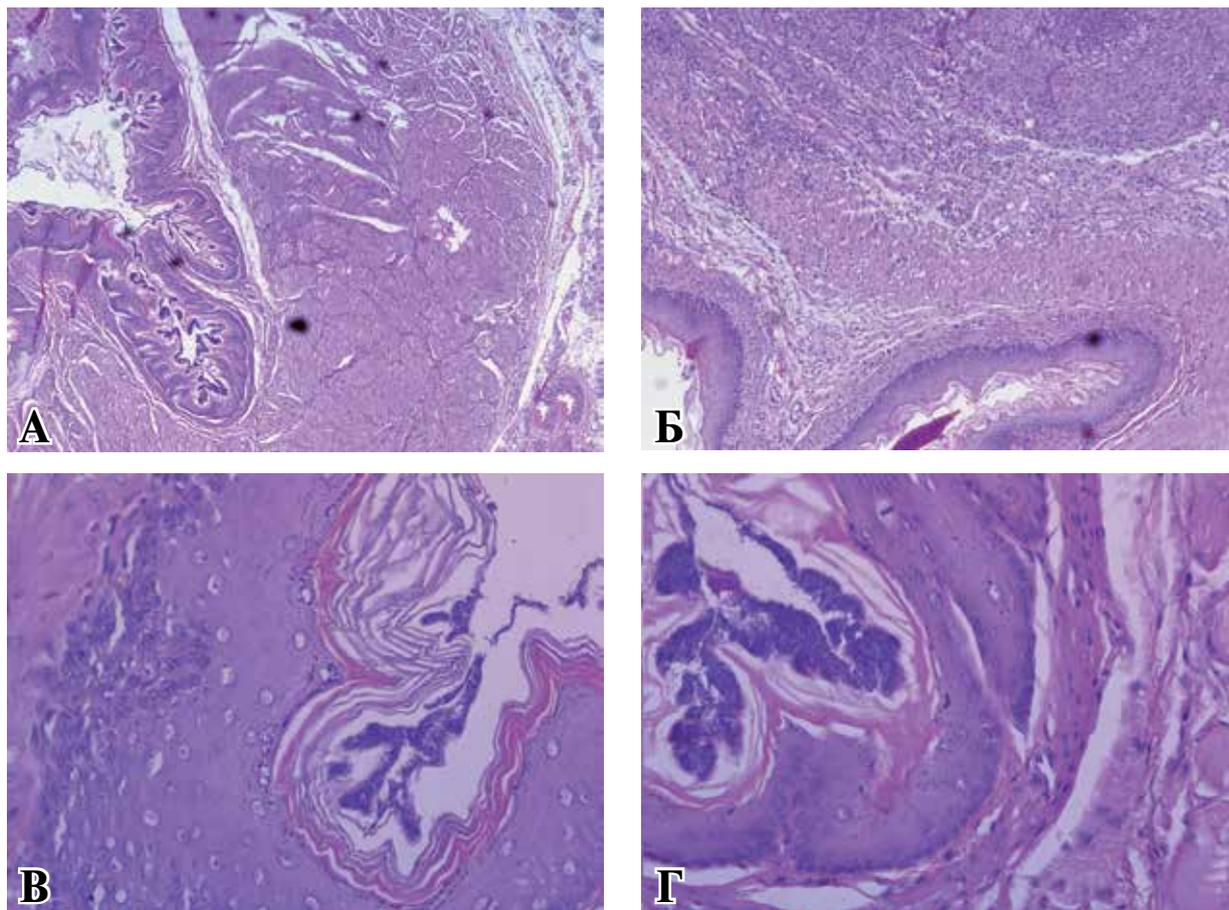
на основе Ti-Ni-(X) при испытании десяти образцов составил $635,6 \pm 23,1$ Н/м. Спираль из проленовой нити диаметром USP 2 (0,6 мм) с геометрическими размерами: диаметр 8 Ш и длина 4 см – при испытании десяти образцов имела коэффициент упругости $58,4 \pm 7,3$ Н/м.

При исследовании биологической и биомеханической совместимости экспериментального НСС при имплантации в пищевод крыс летальных исходов отмечено не было. В контроле погибло пятеро животных на 13-е, 16-е (двое), 17-е и 19-е сутки, что составило 25%. На секции имела место картина гнойного медиастинита, в следствие перфорации пищевода в области проксимального конца стента.

При релапаротомии в обеих группах наблюдения регистрировали спаечный процесс в левом подпеченочном пространстве с максимальной локализацией в области гастротомического рубца. Цитологическая картина скарификатов висцеральной брюшины на 14 сутки эксперимента характеризовалась большей выраженностью воспалительных изменений в контрольной группе: до $73,1 \pm 13,3\%$ клеточного состава представлено полиморфноядерными

лейкоцитами. В основной группе количество гранулоцитов не превышало $38,3 \pm 11,8\%$ от цитограммы ($p < 0,05$). В дальнейшем отмечено стихание воспалительной реакции брюшины в обеих группах наблюдения, но в контроле гранулоцитарная реакция выявлялась до выхода из эксперимента, при этом уровень гранулоцитов достигал $27,1 \pm 8,1\%$, а лимфоцитов до $17,8 \pm 4,7\%$ от клеточного состава. В основной группе лейкоцитарная реакция представлена умеренным содержанием лимфоцитов до $13,7 \pm 4,3\%$ ($p < 0,05$), гранулоциты составили $3,6 \pm 0,8\%$, имели ацидофильную зернистость цитоплазмы

Исходные показатели объемной перфузии кардиального отдела пищевода, измеренные с помощью LDF не отличались в группах наблюдения и составили в основной $927,9 \pm 41,3$ ПЕ, в контрольной – $954,0 \pm 86,5$ ПЕ ($p > 0,05$). У всех животных к 14-м суткам эксперимента в стенке стентированного пищевода регистрировали нарушения микроциркуляции, но в контроле снижение перфузии достоверно отличалось от основной группы, что составило $371,8 \pm 94,5$ и $606,9 \pm 52,6$ ПЕ соответственно



**Рис. 3. Стенка пищевода животных контрольной группы наблюдения, 14-е сутки (пояснения в тексте).
Окраска гематоксилином и эозином. А – микрофото. Ув. $\times 50$; Б – микрофото. Ув. $\times 100$;
В и Г – микрофото. Ув. $\times 400$.**

($p < 0,05$). В дальнейшем в контрольной группе отмечена прогрессия микроциркуляторных нарушений в стенке пищевода, при этом объемная перфузия снизилась до $253,6 \pm 80,7$ ПЕ. В то время, как в основной группе на этом временном интервале зарегистрирована статистически недостоверная тенденция к восстановлению микроциркуляции по сравнению с предыдущим временным интервалом, проявившаяся увеличением объемного кровотока до $652,5 \pm 118,1$ ПЕ ($p > 0,05$).

К 14-м суткам послеоперационного периода при морфологическом исследовании пищевода в контрольной группе были выявлены выраженные гипертрофические и воспалительные изменения всех слоев его стенки. Последние локализовались преимущественно в области проксимального конца стента и кардиального сфинктера желудка, т.е. в местах максимального взаимодействия со стентом. Воспалительная инфильтрация распространялась на все слои стенки пищевода (рис. 2 А), с максимальной локализацией в адвентиции, с развитием параэзофагита и абсцедирования (рис. 2 В). Лейкоцитарные инфильтраты со-

стояли преимущественно из полиморфноядерных лейкоцитов с ацидофильной цитоплазмой 286 ± 51 кл. в п/з (рис. 2 Б, Г). Содержание малых лимфоцитов и гистиоцитов в инфильтратах не превышало 41 ± 20 кл. в п/з и 27 ± 11 кл. в п/з соответственно (рис. 2 Б, Д). Фасция, ограничивающая адвентициальный слой, вследствие выраженной инфильтрации не дифференцировалась, толщина инфильтратов составила $897,4 \pm 171,6$ мкм.

Изменения со стороны слизистой включали дистрофию, гипертрофию с увеличением рядности до 9-11 многослойного ороговевающего эпителия и образование псевдополипов, толщина слизистой при этом достигала $142,5 \pm 20,9$ мкм (рис. 3 А, В). На поверхности слизистой отмечали обильную адгезию микрофлоры с инвазией в ее толщу (рис. 3 В, Г), что, вероятно, и стало причиной воспалительных изменений стенки пищевода и летальности в контрольной группе. Бактериальные клетки в количестве 165 ± 48 кл. в п/з распространялись до уровня росткового слоя и базальной мембраны слизистой с выраженным отеком подслизистого слоя до $251,7 \pm 54,9$ мкм (рис. 3 Б, Г).

Гипертрофия мышечного слоя было более четко дифференцирована вне воспалительных изменений (рис. 3 А), явления дистрофии миоцитов сопровождали лейкоцитарную инфильтрацию (рис. 3 А), толщина мышечного слоя составила $1128,4 \pm 115,1$ мкм.

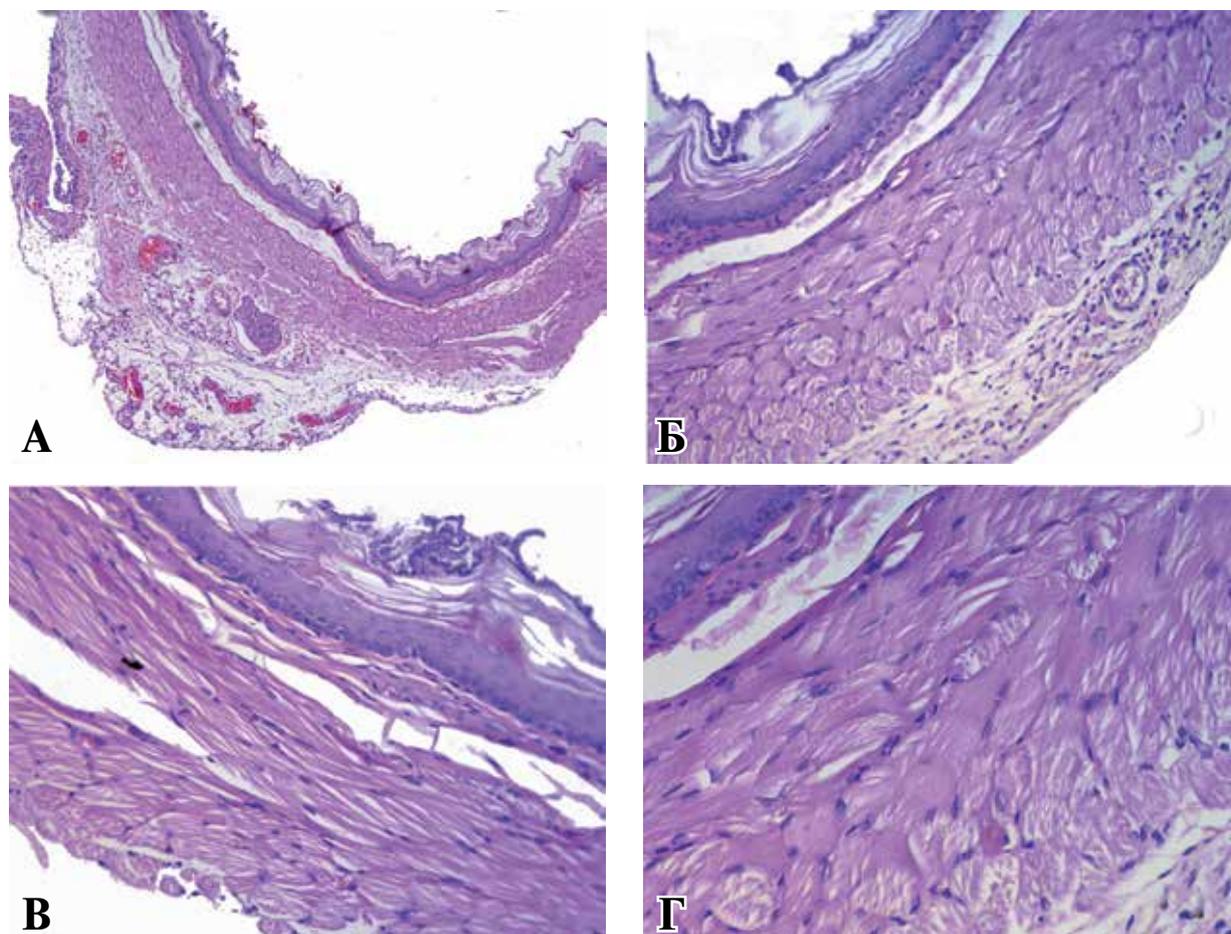
В эти сроки наблюдения в основной группе воспалительные изменения выражены незначительно и были представлены диффузно расположенными, преимущественно в адвентиции и подслизистом слое, малыми лимфоцитами 37 ± 12 кл. в п/з и гистиоцитами 12 ± 5 кл. в п/з ($p < 0,01$, рис. 4 Б, Г). Полиморфноядерные лейкоциты с ацидофильной цитоплазмой были единичными и располагались в медиастиальной клетчатке ($p < 0,01$).

Не отмечено гипертрофических изменений слоев стенки пищевода. Отсутствовал псевдополипоз слизистой, продольная складчатость разглажена, как следствие нахождения стента в просвете пищевода. Слизистая включала 3-5 рядов клеток многослойного ороговевающего эпителия, ее толщина составила $45,1 \pm 14,4$ мкм ($p < 0,01$, рис. 4 А-Г). Бактериальная колонизация рогового слоя было менее

выражена, бактериальные клетки 37 ± 11 кл. в п/з не достигали шиповатого слоя ($p < 0,01$, рис. 4 Б-Г). Умеренный отек подслизистого слоя статистически достоверно меньше контроля $77,1 \pm 24,9$ мкм ($p < 0,05$, рис. 4 Б, Г). Отсутствовали гипертрофия и дистрофические изменения в мышечном слое, толщина которого не превысила $481,3 \pm 73,7$ мкм ($p < 0,01$, рис. 4). Адвентиция не содержала очаговой лейкоцитарной инфильтрации, толщина последней составила $90,5 \pm 10,1$ мкм ($p < 0,01$, рис. 4 А, Б).

На 30-е сутки наблюдения микроскопическая картина пищевода выживших животных контрольной группы характеризовалась снижением выраженности воспалительных клеточных реакций, отека и соответственно толщины стенки пищевода (рис. 5 А), а также развитием склеротических изменений с максимальной распространенностью в подслизистом слое (рис. 5 Б), при этом толщина последнего достоверно не снизилась по сравнению с предыдущим временным интервалом и составила $186,1 \pm 43,6$ мкм ($p > 0,05$). Со стороны слизистой сохранялся псевдополипоз (рис. 5 А), дистрофические изменения с вакуолизацией

Рис. 4. Стенка пищевода животных основной группы наблюдения, 14-е сутки (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином. А – микрофото. Ув. $\times 50$; Б и В – микрофото. Ув. $\times 200$; Г – микрофото. Ув. $\times 400$.



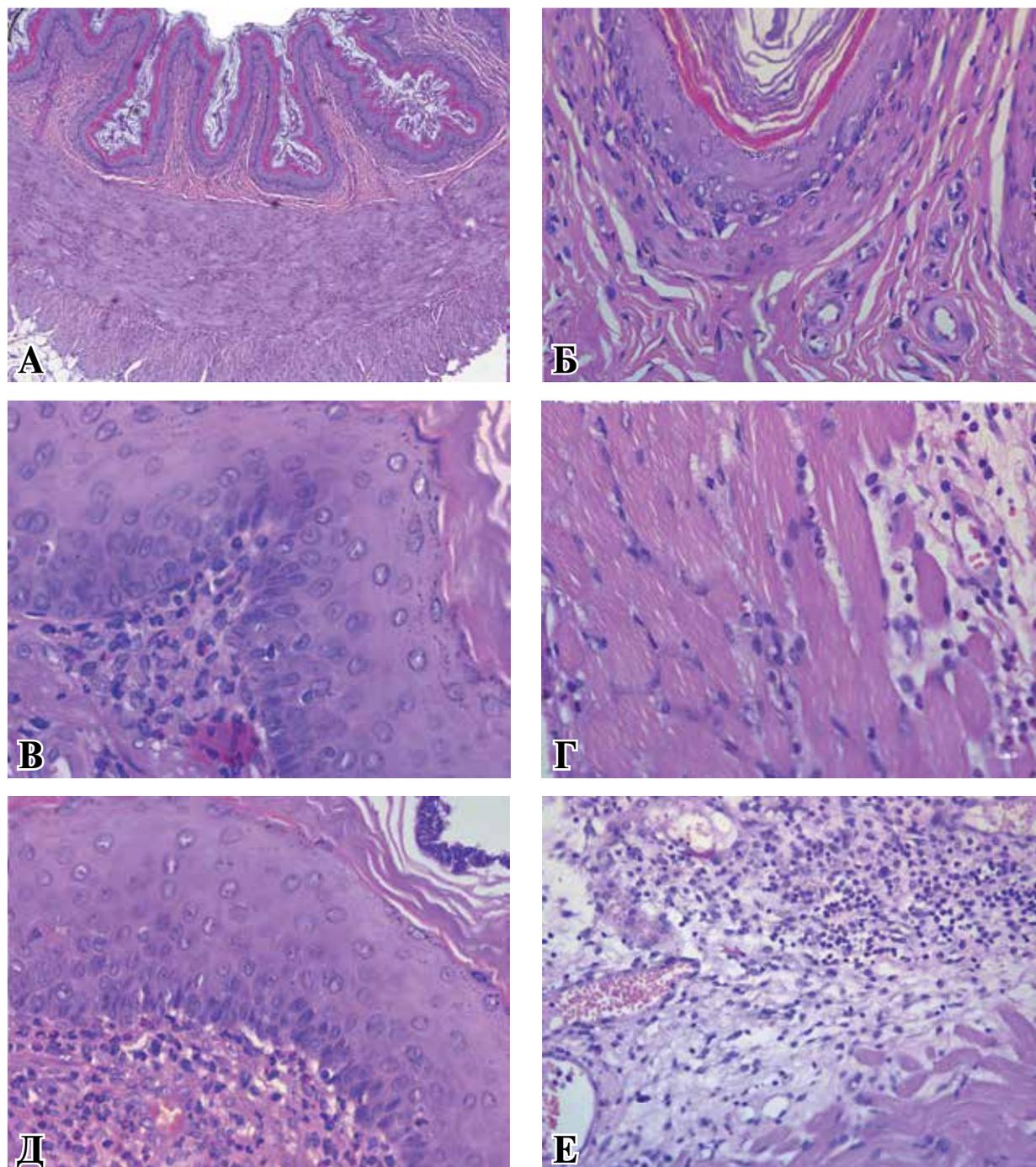


Рис. 5. Стенка пищевода животных контрольной группы наблюдения, 30-е сутки (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином. А – микрофото. Ув. $\times 50$; Б-Д – микрофото. Ув. $\times 400$; Е – микрофото. Ув. $\times 200$.

цитоплазмы клеток росткового слоя (рис. 5 В) и увеличение рядности до 7-8 клеточных пластов, при этом толщина слизистой статистически недостоверно сократилась по сравнению с 14 сутками наблюдения в этой группе до $118,5 \pm 9,8$ мкм ($p > 0,05$). Между криптами псевдополипов сохранялись скопления бактерий, регистрировалась инвазия последних на глубину шиповатого слоя слизистой до 93 ± 26 кл. в п/з, что достоверно меньше предыдущего временного интервала ($p < 0,05$). В мышечном

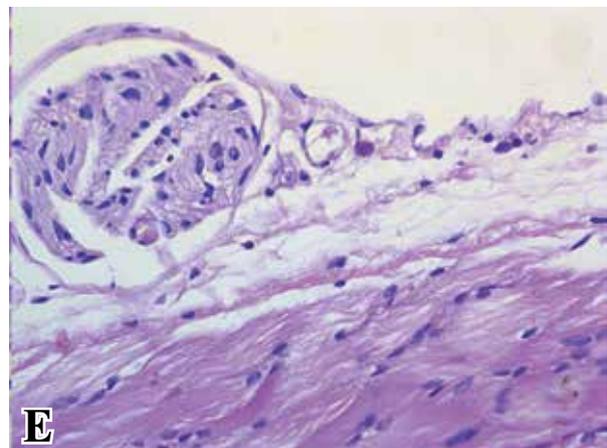
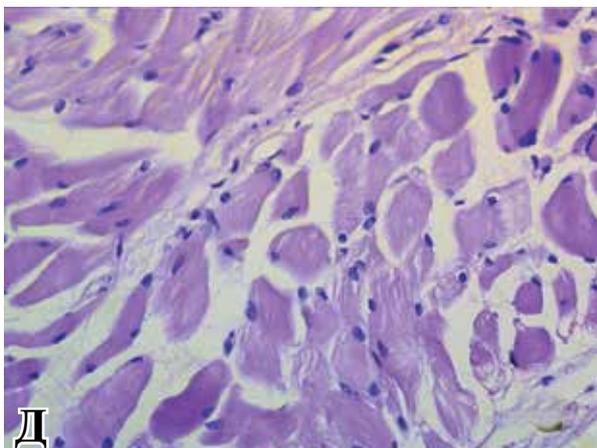
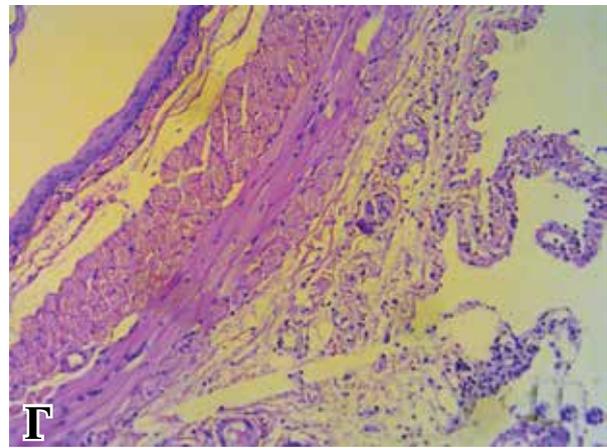
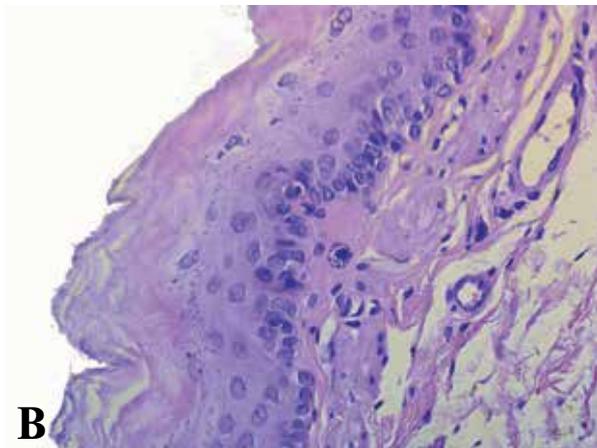
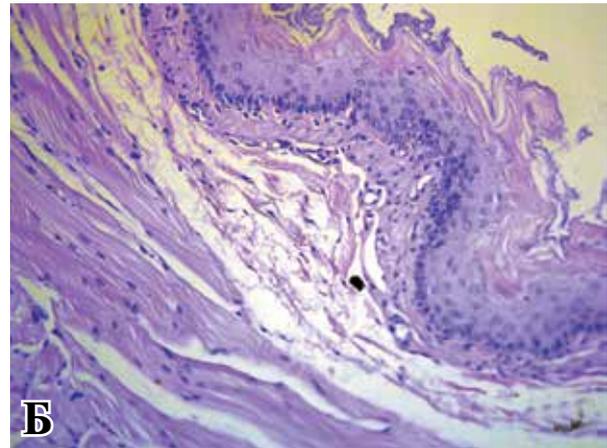
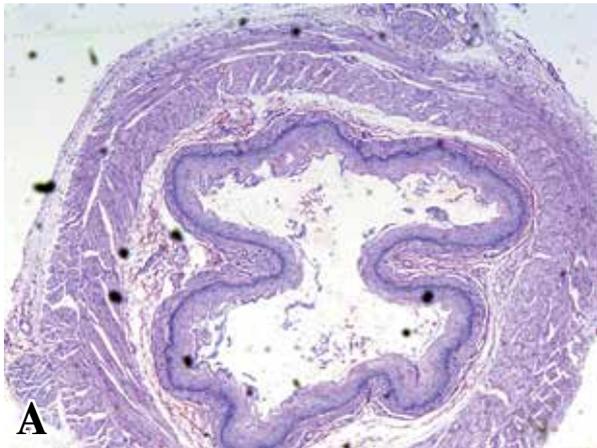
слое отмечались наибольшая степень снижения воспалительной инфильтрации, что сопровождалось достоверным снижением его толщины $793,7 \pm 72,3$ мкм ($p < 0,05$).

Лейкоцитарные инфильтраты смешанные представлены мелкоочаговыми скоплениями или диффузным расположением лейкоцитов (рис. 5 Г). Максимальную выраженность лейкоцитарной инфильтрации регистрировали в подслизистом слое и адвентиции (рис. 5 Д, Е), толщина последней составила $506,5 \pm 77,2$ мкм.

Крупноочаговые и диффузные инфильтраты по-прежнему содержали, главным образом, полиморфноядерные лейкоциты с ацидофильной цитоплазмой 124 ± 37 кл. в п/з. Возросла доля малых лимфоцитов – 89 ± 23 кл. в п/з и гистиоцитов – 44 ± 19 кл. в п/з. Фибробластическая реакция была представлена волокнами рыхлой соединительной ткани, фиброцитами – 55 ± 16 кл. в п/з и фибробластами – 51 ± 22 кл. в п/з.

В основной группе на этом временном интервале, напротив, отметили некоторую прогрессию воспалительных изменений вследствие стояния стента, которая, как и на 14-е сутки, была достоверно меньше контроля и ограничена слизистой и подслизистым слоем. Размеры этих структур составили $57,1 \pm 6,2$ и $115,3 \pm 31,2$ мкм соответственно ($p < 0,05$, рис. 6 Б, В). Изменения в подслизистом слое заключались в накоплении рыхлой соединительной

Рис. 6. Стенка пищевода животных основной группы наблюдения, 30-е сутки (пояснения в тексте). Окраска гематоксилином и эозином. А – микрофото. Ув. $\times 50$; Б – микрофото. Ув. $\times 200$; В, Д, Е – микрофото. Ув. $\times 400$; Г – микрофото. Ув. $\times 100$.



ткани за счет увеличения функциональной активности фиброцитов — 28 ± 9 кл. в п/з и фибробластов — 15 ± 9 кл. в п/з ($p < 0,05$, рис. 7б, с). Лейкоцитарная инфильтрация представлена, главным образом, клетками агранулоцитарного ряда: малыми лейкоцитами — 54 ± 17 кл. в п/з и гистиоцитами — 29 ± 14 кл. в п/з ($p < 0,01$, рис. 6 Б, В), полиморфноядерные лейкоциты были единичными. Данные изменения в слизистой и, в основном, в подслизистом слое стали причиной формирования единичных псевдополипипов (рис. 6 А). Гипертрофические и дистрофические изменения в слизистой менее выражены, чем в контроле, рядность слизистой достигла 4-6, бактериальная инвазия так же как и на предыдущем интервале не распространилась глубже шиповатого слоя и составила — 33 ± 14 кл. в п/з ($p < 0,01$, рис. 6 Б, В). Как и на 14 сутках исследования отсутствовала воспалительная инфильтрация и гипертрофические изменения в мышечном слое, его толщина достоверно меньше контрольной группы и не различалась с предшествующем временным интервалом, составив $389,9 \pm 41,3$ мкм ($p < 0,05$, рис. 6 Г, Д). В адвентиции лейкоцитарная инфильтрация не выражена и представлена диффузно расположенными агранулоцитами (рис. 6 Г, Е).

В основной группе стент удаляли за неспиральную часть, оставленную в подкожной клетчатке. Выполненная рентгенокопия с гидрпрессией в 70 мм рт.ст. не выявила затека контраста, что подтверждает возможность безопасного удаления НСС через стенку полого органа.

Обсуждение

Экспериментальное исследование стентированного пищевода лабораторных крыс линии Wistar выявило, что нарушения микроциркуляции, воспалительные изменения и частота перфораций стенки пищевода при идентичных геометрических характеристиках связаны с механической жесткостью спирали стента.

Оба стента обладали адекватной дренажной функцией, обеспечив проходимость пищевода в течение месяца. Наличие стента явилось причиной нарушений микроциркуляции в стенке пищевода в обеих группах наблюдения в сравнении с исходными данными, но использование спирального стента из проволоки 0,25 мм сплава титана с эффектом памяти формы на основе Ti-Ni-(X) (контрольная группа) приводило к более выраженным прогрессирующим перфузионным нарушениям от 1,6 раза на 14 суток до 2,4 раза через месяц

стентирования, по сравнению со стентом, изготовленным из проленовой нити диаметром USP 2 (основная группа). На низкие показатели биомеханической совместимости стента в контроле указывают гипертрофические изменения мышечного слоя пищевода (в 2,1 — 2,3 раза по сравнению с основной группой), к которым присоединились дистрофия гладкомышечных клеток и склеротические процессы в подслизистом и мышечном слое. Биоинертное покрытие на основе аморфного углерода и атомарного серебра и лучшие показатели биомеханической совместимости в 5,8 раза снизили выраженность воспалительной лейкоцитарной инфильтрации, что исключило наличие перфораций пищевода и летальности в основной группе наблюдения. Неспиральная часть стента, выведенная через стенку желудка у животных основной группы, не явилась причиной воспалительной перитонеальной реакции, которая была более яркой в контроле, превысив показатели цитограммы основной группы в 2,6 раза. Удаление НСС через стенку полого органа не сопровождалось нарушениями механической герметичности стенки желудка.

Выводы

1. Механическая прочность пищевода, проксимального отдела тонкой кишки и дистального отдела толстой кишки зависела от выраженности подслизистого и циркулярного мышечного слоя и определялась величиной модуля Юнга и предела прочности. Значения первого для исследуемых сегментов соотносились как 4,1:2,5:1 соответственно ($p < 0,05$).

2. Стентирование пищевода сопровождалось микроциркуляторными расстройствами в обеих группах наблюдения. В контроле регистрировали достоверные прогрессирующие перфузионные нарушения, которые составили на 14 и 30 сутки $371,8 \pm 94,5$ и $253,6 \pm 80,7$ ПЕ, в аналогичных показателях основной группы зарегистрирован незначимый рост с $606,9 \pm 52,6$ до $652,5 \pm 118,1$ ПЕ ($p < 0,05$).

3. Лучшие показатели биомеханической совместимости НСС препятствовали гипертрофическим изменениям в стенке пищевода более чем в двое по отношению к мышечному слою и снизили суммарную фибробластическую реакцию около 2,5 раз ($p < 0,05$).

4. Воспалительная инфильтрация в основной группе в 5,8 раза менее выражена, чем в контроле, что в совокупности в меньшей жесткостью спирали НСС исключило перфорации пищевода ($p < 0,01$).

5. Выбранный коэффициент упругости

спирали, хорошие поверхностные характеристики нити и покрытия НСС обеспечили минимальные потери на трение и беспрепятственное извлечение НСС через стенку желудка, с сохранением допустимых показателей герметичности.

Авторы выражают благодарность старшему научному сотруднику Центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии», кандидату физ.-мат. наук Кузьменко Ивану Николаевичу за помощь в проведении механических испытаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Топольский А. М. Эндоскопические транспиллярные методы лечения при патологии панкреатобилиарной зоны / А. М. Топольский, А. К. Жане, Ю. В. Каруна // Кубан. науч. мед. вестн. — 2007. — № 4-5. — С. 205–208.
2. Гулиев Б. Г. Результаты эндопротезирования протяженных сужений мочеточника нитиноловыми стентами / Б. Г. Гулиев, А. В. Загазежев // Эндоскоп. хирургия. — 2013. — № 2. — С. 31–35.
3. Management of malignant biliary obstruction: technical and clinical results using an expanded polytetrafluoroethylene fluorinated ethylene propylene (ePTFE/FEP)-covered metallic stent after 6-year experience / F. Fanelli [et al.] // Eur Radiol. — 2008 May. — Vol. 18, N 5. — P. 911–19.
4. Хирургическая тактика при местнораспространенном раке пищевода / А. Плаксин [и др.] // Перм. мед. журн. — 2010. — Т. 27, № 4. — С. 17–22.
5. Александров В. Колоректальный рак (некоторые

вопросы диагностики и лечения) / В. Александров, О. Рахимова // Врач. — 2009. — № 11. — С. 8–10.

6. Комяков Б. К. Паллиативное дренирование верхних мочевых путей при опухолевой обструкции мочеточников / Б. К. Комяков, Б. Г. Гулиев А. Ж. Давранов // Амбулатор. хирургия. Стационарозамещающие технологии. — 2006. — № 2. — С. 17–19.

7. Применение толтеродина в лечении симптомов, связанных с наличием у пациентов внутреннего стента / А. Г. Мартов [и др.] // Урал. мед. журн. — 2012. — № 2. — С. 18–25.

8. Heparin coating on ureteral double J stents prevents encrustations: an in vivo case study / F. Cauda [et al.] // J. Endourol. — 2008 Mar. — Vol. 22, N 3. — P. 465–72.

9. Колобов Ю. Р. Технологии формирования структуры и свойств титановых сплавов для медицинских имплантатов с биоактивными покрытиями / Ю. Р. Колобов // Рос. нанотехнологии. — 2009. — Т. 4, № 11-12. — С. 69–81.

10. Механические свойства наноструктурного титана серийного производства / М. Б. Иванов [и др.] // Рос. нанотехнологии. — 2011. — Т. 6, вып. 5-6. — С. 108–14.

Адрес для корреспонденции

308015, Российская Федерация,
г. Белгород, ул. Победы, д. 85,
Кафедра госпитальной
хирургии ФГАОУ
ВПО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет»,
тел. +7 910 320-70-71,
e-mail: shkodkin-s@mail.ru,
Шкодкин Сергей Валентинович

Сведения об авторах

Куликовский В.Ф., д.м.н., профессор, директор медицинского института, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Шкодкин С.В., к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Колобов Ю.Р., д.ф.м.н., профессор, руководитель Научно-образовательного и инновационного центра «Наноструктурные материалы и нанотехнологии» ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Бондарев В.П., заведующий отделом детской патологии и инфекционной патологии ОГУЗ «Курское областное патологоанатомическое бюро»

Поступила 29.09.2014 г.