



**В.Ф. Куликовский,  
А.В. Солошенко, А.Л. Ярош,  
А.А. Карпачев, Ю.Ю. Власюк,  
О.В. Балакирева**

*Белгородский государственный  
национальный  
исследовательский университет*

© Коллектив авторов

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БИЛИАРНЫХ СТЕНТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ**

**Резюме.** Экспериментально и клинически обоснована возможность применения эндобилиарных стентов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием для длительного внутреннего дренирования желчных протоков. Установлено, что углеродное покрытие, нанесенное на поверхность билиарного пластикового стента, ограничивает осаждение солей кальция на поверхности стента в 6,5 раз (общая весовая доля элемента — 1,78%, общая атомная доля элемента — 0,58%, в группе контроля — 11,54% и 10,51% соответственно,  $p < 0,05$ ). При этом, средний срок функционирования стентов с наноуглеродным покрытием у больных с холедохолитиазом составил —  $145,5 \pm 32,4$  суток (максимально — 386 суток), в контрольной группе эти показатели были, соответственно,  $105,3 \pm 32,4$  и 127 суток ( $p < 0,05$ ).

**Ключевые слова:** желчные протоки, стент, углеродное покрытие.

### **Введение**

На сегодняшний день большое внимание уделяется эффективности желчеоттока при использовании различных по материалам и конструкции билиарных стентов, при этом практически не обращается внимание на технологии продления срока службы наиболее распространенных пластиковых эндопротезов [1, 2, 5, 6, 8, 9]. С целью профилактики ранней дисфункции пластиковых стентов при длительном внутреннем дренировании желчных протоков у больных с холедохолитиазом нами предложено следующее решение: модификация поверхности стента наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (АПП). Выбор данного вида покрытия обусловлен комплексом биофизических свойств углерода. Углеродные алмазоподобные тонкие покрытия, биологически инертны, что и определяет перспективность их использования в медицине [3, 4, 7]. Это обстоятельство и предопределило цель нашей работы — экспериментальное и клиническое обоснование применения стентов с АПП для длительной декомпрессии желчных протоков при механической желтухе.

### **Материалы и методы исследований**

В опытах *in vitro* экспериментальные образцы стентов с АПП («Устройство для длительного внутреннего дренирования желчных протоков», Патент РФ № 84226) 90 суток инкубировали при температуре  $36,6 \text{ }^\circ\text{C}$  в желчи, полученной от больных с холедохолитиазом (ХЛ). Электронная сканирующая микроскопия поверхности образцов стентов проводилась на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D (Fei, Голландия). Элементный анализ проводили

на приставке для рентгеновского энергодисперсионного микроанализа (EDAX inc., США).

Для оценки клинической эффективности предложенных стентов, нами была выделена группа из 23 больных с ХЛ, которые были разделены на две группы. В основную ( $n=12$ ) группу вошли пациенты, стентирование которым проводилось пластиковыми стентами с АПП, в группу контроля ( $n=11$ ) отнесли пациентов, стентирование которым было выполнено традиционными пластиковыми стентами без покрытия.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

При инкубации разработанных нами стентов *in vitro* при температуре  $36,6 \text{ }^\circ\text{C}$  90 суток с желчью, полученной от больных с ХЛ, отмечено достоверно меньшее количество твердых отложений и очагов инкрустации желчными солями на их поверхности по сравнению со стентами без покрытия. Результаты рентгеновского энергодисперсионного микроанализа поверхности исследуемых стентов с целью определения элементного состава представлены ниже (табл).

Рентгеновский элементный микроанализ контрольных и опытных образцов показал, что их составы близки между собой. При этом установлено, что на поверхности стентов с АПП (опытные образцы) достоверно ниже содержание кальция, по сравнению с образцами стентов без покрытия. Выявленную закономерность наглядно продемонстрировал графический спектр от испытываемых образцов, где определялись спектральные пики, соответствующие



кислорода (O), серы (S), фосфора (P) и кальция (Ca). Сравнение интенсивности пиков кальция на спектрах показывает более высокое его содержание в образце стента без нанолуглеродного покрытия ( $p < 0,05$ ).

Таблиця

Элементный состав поверхности исследуемых пластиковых стентов.

| Элемент | Wt, %          |                | At, %          |                |
|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|
|         | Контроль       | Опыт           | Контроль       | Опыт           |
| C       | 57,8 ± 0,3985  | 73,35 ± 0,4199 | 68,44 ± 1,0054 | 79,72 ± 1,0052 |
| O       | 24,43 ± 0,0385 | 23,40 ± 0,0385 | 20,55 ± 0,9914 | 19,10 ± 0,9911 |
| P       | 0,24 ± 0,0020  | 0,32 ± 0,0027  | 0,11 ± 0,9264  | 0,13 ± 0,9262  |
| S       | 0,94 ± 0,0086  | 2,15 ± 0,0107  | 0,39 ± 0,9514  | 0,47 ± 0,9512  |
| Ca      | 10,54 ± 0,0151 | 1,78 ± 0,0175* | 12,51 ± 0,9224 | 0,58 ± 0,9221* |

Примечание: Wt, % — общая весовая доля элемента, At, % — атомная весовая доля элемента, Контроль - группа контроля (стент без покрытия), Опыт — опытный образец стента (стент с АПП), \* — достоверность разницы средних величин в исследуемых группах ( $p < 0,05$ ).

Все вышеописанное позволило нам сделать вывод, о том, что наноразмерное алмазоподобное углеродное покрытие, нанесенное на поверхность пластикового стента, при длительной инкубации с протоковой желчью, полученной от больных с холедохолитиазом, осложненным гнойным холангитом, ограничивает осаждение солей кальция на поверхности стента.

Далее мы провели оценку клинической эффективности стентов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием. Первоначально мы проанализировали температурную реакцию на всем протяжении послеоперационного периода. В среднем, повышенная температура тела была зарегистрирована в течение 3,6 ± 1,5 суток в контрольной и 4,8 ± 1,4 суток - в основной группах. При этом, достоверных отличий в продолжительности температурной реакции у больных в группах выявлено не было. Суточный мониторинг температурной реакции у больных исследуемых групп был схожим и также не выявил достоверных отличий. Оценка динамики уровня лейкоцитов показала, что на 1-е

сутки уровень лейкоцитов в периферической крови у пациентов контрольной и основной групп был выше нормы. На 3-е сутки происходило снижение уровня лейкоцитов в крови у больных основной группы до  $9,7 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ , у больных контрольной группы до  $8,7 \pm 1,3 \times 10^9/\text{л}$ . К 7-м суткам уровень лейкоцитов крови больных обеих групп соответствовал норме и составил, в среднем,  $5,7 \pm 1,3 < 10^9/\text{л}$  в основной и  $6,0 \pm 1,8 \times 10^9/\text{л}$  в контрольной группах. При этом, следует отметить, что достоверных различий в уровне лейкоцитов в крови больных исследуемых групп отмечено не было. Оценка уровня основных биохимических параметров в крови больных, характеризующих выраженность синдромов холестаза и цитолиза, выявила постепенное равномерное снижение основных маркеров до субнормальных величин. При этом, достоверных различий в параметрах между группами в равные промежутки времени нами выявлено не было. Анализ отдаленных результатов стентирования у больных исследуемых групп показал, что средний срок функционирования стентов у больных основной группы составил —  $145,5 \pm 32,4$  суток (максимально — 386 суток), тогда как в контрольной группе эти показатели были, соответственно,  $105,3 \pm 32,4$  и 127 суток ( $p < 0,05$ ). При этом, основной причиной дисфункции стентов и, соответственно, показанием к их замене, явилась обтурация внутреннего просвета желчными солями.

### Выводы

Приведенные выше данные свидетельствуют, что разработанный нами оригинальный билиарный стент, поверхность которого модифицирована АПП, значительно расширяет функциональные возможности эндобилиарного стентирования путем ограничения процессов обструкции внутреннего просвета стента содержимым желчных протоков, обеспечивая, при этом, более длительный срок службы устройства.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Биодegradуемые материалы и методы тканевой инженерии в хирургии желчных протоков / Т.Г. Дюжева, Е.Е. Савицкая, А.Е. Котовский, М.А. Батин // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2012. - Т. 17, № 1. - С. 94-99.  
 2. Котовский, А.Е. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование желчных протоков / А.Е. Котов-

кий, К.Г. Глебов // *Анналы хирургической гепатологии*. - 2008. - Т. 13, № 1. - С. 66-71.  
 3. Синтез биосовместимых поверхностей методами нанотехнологии / А.П. Алехин, Е.М. Болейко, С.А. Гудкова [и др.] // *Российские нанотехнологии*. 2010. - Том 5, № 9-10. - С. 128-136.



4. Хенч Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Д. Хенч, Д. Джонс / под ред. А.А. Лушниковой. - М. : Изд-во «Техносфера». Серия «Мир биологии и медицины». — 2007. — 304 с.

5. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование желчных протоков металлическими самораскрывающимися эндопротезами / К.Г. Глебов, Т.Г. Дюжева, Н.А. Петрова [и др.] // Анналы хирургической гепатологии. - 2012. - Т. 17, № 3. - С. 65-74.

6. Bakhru M.R. Expandable metal stents for benign biliary disease / M.R. Bakhru, M. Kahaleh // Gastrointestinal endoscopy clinics of North America. — 2011 — № 21(3). — p. 447-462.

7. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and un-

coated nitinol stents in a canine iliac artery model / J.H. Kim, J.H. Shin, D.H. Shin [et al.] // Br. J. Radiol. - 2011. - № 84 (999). - P. 210-215.

8. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomies with fully covered self-expandable metallic stents / T. J. Song, Y. S. Hyun, S. S. Lee [et al.] // World journal of gastroenterology - 2012. - № 28. - P. 4435-4440.

9. Liberato M. J. Endoscopic stenting for hilar cholangio- carcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients / MJ Liberato, JM. Canena // BMC gastroenterology. — 2012. - № 9; 12:103. doi: 10.1186/1471-230X-12-103.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ БІЛІАРНИХ СТЕНТІВ НОВОГО ПОКОЛІННЯ.

*В.Ф. Куликівський,  
А.В. Солошенко, А.Л. Ярош,  
А.А. Карпачев, Ю.Ю. Власюк,  
О.В. Балакірева.*

#### EXPERIMENTAL AND CLINICAL JUSTIFICATION OF APPLICATION BILIARY STENTS NEW GENERATION

*V.F. Kulikovsky,  
A.V. Soloshenko,  
A.L. Yarosh, A.A. Karpachev,  
Yu.Yu. Vlasyuk,  
O. V. Balakireva.*

**Резюме.** Експериментально і клінічно обгрунтовано можливість застосування ендобіліарних стентів з нанорозмірних алмазоподоним вуглецевим покриттям для тривалого внутрішнього дренивання жовчних проток. Встановлено, що вуглецеве покриття, нанесене на поверхню біліарного пластикового стента, обмежує осадження солей кальцію на поверхні стента в 6,5 разів (загальна вагова частка елемента - 1,78%, загальна атомна частка елемента - 0,58%, в групі контролю - 11,54% і 10,51% відповідно,  $p < 0,05$ ). При цьому, середній термін функціонування стентів з нановуглецевих покриттям у хворих з холедохолітаз склав -  $145,5 \pm 32,4$  діб (максимально - 386 діб), у контрольній групі ці показники були, відповідно,  $105,3 \pm 32,4$  і 127 діб ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** жовчні протоки, стент, вуглецеве покриття

**Summary.** The opportunity of appliance of DLC-coated biliary stents for long-standing internal drainage of biliary ducts was substantiated experimentally and clinically. It was found that DLC coating restricted precipitation of calcium salt on its surface by 6,5 times (total weight fraction of the element — 1,78%, total atomic fraction of the element — 0,58%, in control group — 11,54% and 10.51% respectively,  $p < 0,05$ ). In this case, the average time of functioning of DLC-coated biliary stents in patients with choledocholithiasis was  $145,5 \pm 32,4$  days (maximum — 386 days); in control group these indexes were  $105,3 \pm 32,4$  and 127 days respectively, ( $p < 0,05$ ).

**Key words:** bile duct, stent, dimond-like carbon coating.