

Билиарный стент с алмазоподобным углеродным покрытием

Д.м.н., проф. В.Ф. КУЛИКОВСКИЙ¹, к.м.н. А.В. СОЛОШЕНКО¹, к.м.н. А.Л. ЯРОШ^{2*},
к.ф.-м.н. А.Я. КОЛПАКОВ², к.м.н. А.А. КАРПАЧЕВ¹, врач О.В. БАЛАКИРЕВА¹, врач Е.П. БИТЕНСКАЯ¹,
асп. Ю.Ю. ВЛАСЮК²

Diamond-like carbon coated biliary stent

V.F. KULIKOVSKII, A.V. SOLOSHENKO, A.L. YAROSH, A.YA. KOLPAKOV, A.A. KARPACHEV, O.V. BALAKIREVA,
E.P. BITENSKAYA, YU.YU. VLASYUK

¹Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа; ²Белгородский государственный национальный исследовательский университет

С целью профилактики ранней дисфункции пластиковых билиарных стентов при длительном внутреннем дренировании желчных протоков у больных с холедохолитиазом нами предложена модификация поверхности пластикового билиарного стента наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (НАУП) («Устройство для длительного внутреннего дренирования желчных протоков», патент РФ №84226). В экспериментальных и клинических исследованиях показана возможность применения пластиковых эндобилиарных стентов с НАУП для длительного внутреннего дренирования желчных протоков при холедохолитиазе, осложненном механической желтухой. В опытах *in vitro* при инкубации экспериментальных образцов стентов в течение 90 сут при температуре 36,6 °C в желчи, полученной от больных с холедохолитиазом, установлено, что НАУП, нанесенное на поверхность билиарного пластикового стента, ограничивает осаждение солей кальция на его поверхности в 6,5 раза (общая весовая доля элемента 1,78%, общая атомная доля элемента — 0,58%, в группе контроля — 11,54 и 10,51% соответственно; $p < 0,05$). Оценка клинической эффективности предложенных эндобилиарных стентов с НАУП у больных с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой и гнойным холангитом, показала, что средний срок их функционирования составил 145,5±32,4 сут (максимально 386 сут), в контрольной группе эти показатели были соответственно 105,3±32,4 и 127 сут ($p < 0,05$).

Ключевые слова: желчные протоки, стент, углеродное покрытие.

To prevent early dysfunction of plastic biliary stents in case of continuous internal biliary drainage in patients with choledocholithiasis we proposed the modification of plastic stent surface with diamond-like carbon covering ("The device for continuous internal biliary drainage", Patent No. 84226, Russian Federation). Feasibility of plastic endobiliary stent with nanosized diamond-like carbon covering for continuous drainage in choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice was substantiated experimentally and clinically. In vitro maturation tests of experimental specimens during 90 days at a temperature 36,6°C in bile from patients with choledocholithiasis it was established that nanosized diamond-like carbon covering applied on the plastic biliary stent terminates precipitation of calcium salts by 6,5 times (total weight fraction of the element—1.78%, total atomic fraction of the element—0.58%, 11.54 and 10.51% in control group, respectively, $p < 0.05$). Evaluation of clinical efficacy of proposed endobiliary stents with nanosized diamond-like carbon covering in patients with choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice and cholangitis demonstrated that average operational life was 145,5±32,4 days (386 days maximum) and 105,3±32,4, 127 days maximum in control group, respectively ($p < 0.05$).

Key words: bile ducts, stent, diamond-like carbon coating.

Основными недостатками существующих методик эндобилиарного стентирования являются необходимость замены стента из-за быстрой (через 3—4 мес для пластиковых и 8—10 мес для металлических) обтурации его просвета солями желчных кислот [1, 2]. В литературе широко обсуждается вопрос эффективности желчеоттока через различающиеся по материалам изготовления и конфигурации металлические саморасширяющиеся стенты. При этом практически не освещаются технологии продления срока службы наиболее распространенных пластиковых эндопротезов [1, 3—7].

Реакция организма на имплантат определяется в основном его поверхностными свойствами: химическим составом, структурой и морфологией [8]. В связи с этим особый интерес представляют способы регулирования биологических свойств медицинских изделий, направленные на изменение физико-химических параметров поверхности [9]. Интересным с этой точки зрения и перспективным нам представляется наноразмерное алмазоподобное углеродное покрытие (НАУП), разработанное в Белгородском государственном национальном исследовательском университете.

Цель исследования — экспериментальное и клиническое обоснование применения стентов с НАУП для длительной декомпрессии желчных протоков при механической желтухе желчнокаменного генеза.

Материал и методы

С целью профилактики ранней дисфункции пластиковых стентов при длительном внутреннем дренировании желчных протоков у больных с холедохолитиазом нами предложена модификация поверхности пластикового билиарного стента НАУП («Устройство для длительного внутреннего дренирования желчных протоков», патент РФ №84226). Выбор данного вида покрытия обусловлен комплексом биофизических свойств углерода.

Углеродные алмазоподобные тонкие покрытия по большинству свойств (высокая твердость, низкий коэффициент трения, химическая инертность, оптические характеристики) подобны алмазу, основное отличие — неупорядоченная (аморфная) структура. При этом они биологически инертны, что и определяет перспективность их использования в медицине [5, 8].

В опытах *in vitro* экспериментальные образцы стентов в течение 90 сут инкубировали при температуре 36,6 °C в желчи, полученной от больных с холедохолитиазом. Каждые 3 сут желчь в колбе меняли на «свежую», при этом образцы стентов извлекали и омывали стерильным изотоническим раствором натрия хлорида. Электронную сканирующую микроскопию поверхности образцов стентов проводили на растровом ионно-электронном микроскопе Quanta 200 3D («Fei», Голландия) с возможностью проведения исследований объектов в режиме естественной среды. Элементный анализ поверхности образцов стентов проводили на приставке для рентгеновского энергодисперсионного микроанализа («EDAX Inc.», США).

Для оценки клинической эффективности предложенных стентов нами была выделена группа из 23 больных с холедохолитиазом. Основным показанием к эндопротезированию общего желчного протока у данных пациентов явилась безуспешность эндоскопического удаления камня и наличие противопоказаний к открытым операциям ввиду пожилого возраста и тяжелой соматической патологии. Больные были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 12 пациентов, которым стентирование проводилось пластиковыми стентами с НАУП, в группу контроля отнесли 11 пациентов, которым стентирование было выполнено традиционными пластиковыми стентами без покрытия. В основной группе было 6 мужчин и 6 женщин, в контрольной — 5 и 6 соответственно. Все больные были пожилого и старческого возраста, т.е. 60—74 и 75—89 лет со-

ответственно, средний возраст при этом составил в основной группе $76,1 \pm 1,2$ года, в контрольной — $76,7 \pm 1,8$ года. Средний срок от начала заболевания до поступления в клинику больных исследуемых групп составил $3,65 \pm 0,54$ сут и колебался от 7 ч до 8 сут. Большинство больных поступали в стационар в сроки до 72 ч от момента начала заболевания. Выявленная закономерность характерна для больных как основной (58,33%), так и контрольной группы (63,63%).

Всем пациентам, как отмечалось ранее, было проведено эндобилиарное стентирование. При этом 4 (33,3%) пациентам основной и 3 (27,27%) контрольной группы дополнительно устанавливали назобилиарный дренаж (НБД) для промывания желчных протоков ввиду наличия «гнойной» желчи с осадком. Длительность нахождения НБД в обеих группах достоверно не различалась и составила $5,42 \pm 0,46$ сут.

Результаты и обсуждение

По сравнению со стентами без покрытия при инкубации разработанных нами стентов *in vitro* при температуре 36,6 °C 90 сут с желчью, полученной от больных с холедохолитиазом, в том числе осложненным холангитом, отмечено достоверно меньшее количество твердых отложений и очагов инкрустации желчными солями на их поверхности (рис. 1).

Результаты рентгеновского энергодисперсионного микроанализа поверхности исследуемых стентов с целью определения элементного состава представлены в таблице.

Рентгеновский элементный микроанализ контрольных и опытных образцов показал, что их составы сопоставимы. При этом установлено, что на поверхности стентов с нанougлеродным покрытием (опытные образцы) содержание кальция достоверно ниже, чем в образцах стентов без покрытия. Выявленную закономерность наглядно демонстрирует графический спектр от испытуемых образцов (рис. 2).

На рис. 2 определяются спектральные пики, соответствующие линиям $K\alpha$ от углерода (C), кислорода (O), серы (S), фосфора (P) и кальция (Ca). При сравнении интенсивности пиков кальция на спектрах определяется более высокое его содержание в образце стента без нанougлеродного покрытия (см. рис. 2, б).

Затем мы провели оценку клинической эффективности стентов с НАУП. Первоначально мы проанализировали температурную реакцию на всем протяжении послеоперационного периода. В среднем повышенная температура тела была зарегистрирована в течение $3,6 \pm 1,5$ сут в контрольной группе и $4,8 \pm 1,4$ сут — в основной. При этом достоверных различий в продолжительности температурной реакции у больных в группах выявлено не было. Су-

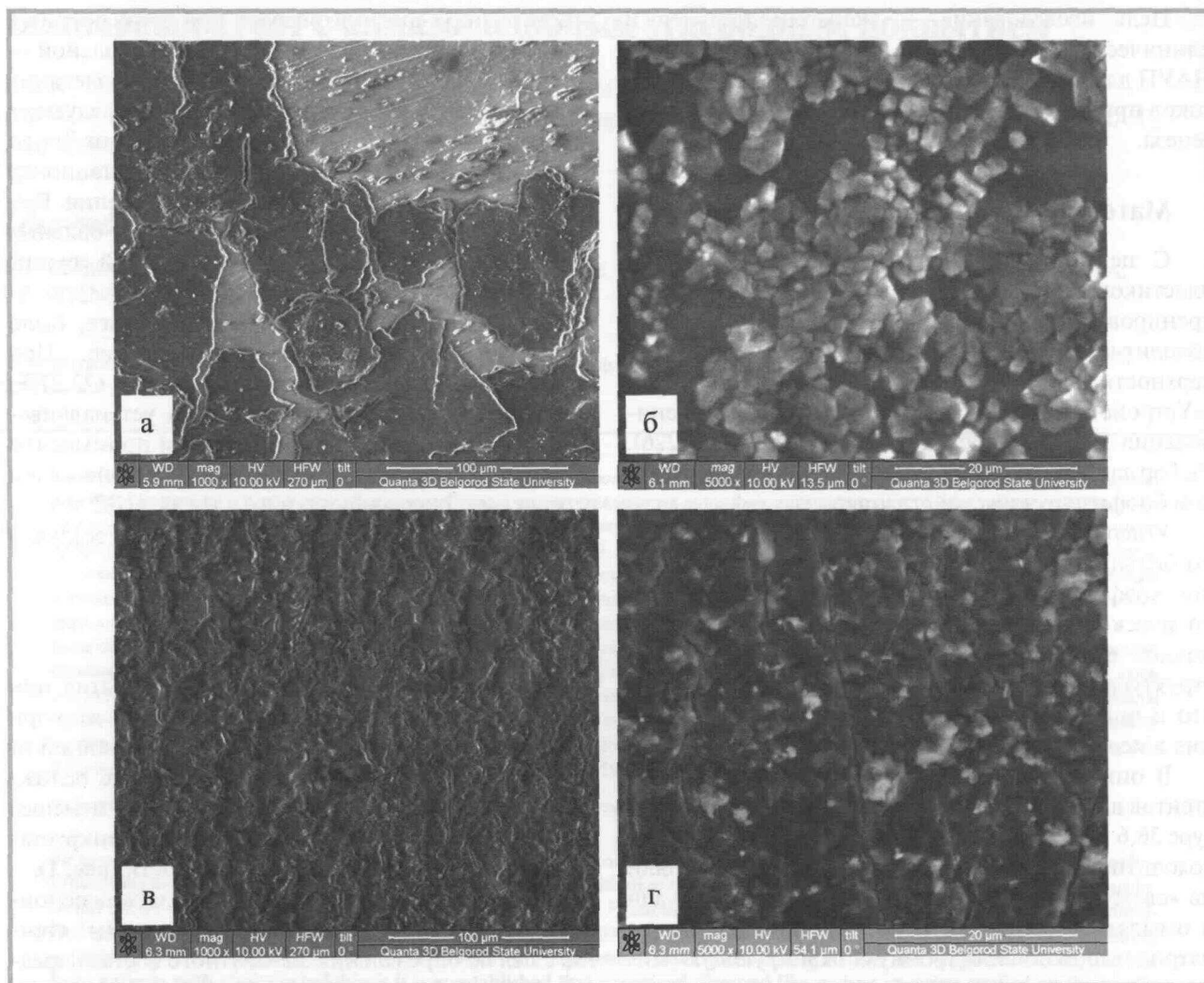


Рис. 1. Растровая электронная микроскопия поверхности исследуемых эндобилиарных стентов.

а — стент без углеродного покрытия, ув. 1000 (определяются множественные твердые отложения в виде пластов); б — стент без углеродного покрытия, ув. 5000 (множественные очаги инкрустации желчными солями), в — стент с углеродным покрытием, ув. 1000 (на поверхности отчетливо видно «сморщивание» нанопокртия, определяются единичные желчные кристаллы белого цвета); г — стент с углеродным нанопокртием, ув. 5000 (определяется незначительное растрескивание углеродного нанопокртия и единичные очаги инкрустации желчными солями).

точный мониторинг температурной реакции у больных исследуемых групп был схожим и также достоверно не различался.

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 $9,7 \pm 1,3 \cdot 10^9/\text{л}$, у больных контрольной группы до $8,7 \cdot 10^9/\text{л}$. К 7-м суткам уровень лейкоцитов в крови у больных обеих групп соответствовал норме и составил в среднем $5,7 \pm 1,3 \cdot 10^9/\text{л}$ в основной и $6,0 \pm 1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ в контрольной группе. При этом следует отметить, что достоверных различий по уровню лейкоцитов в крови больных исследуемых групп не было.

Оценка уровня основных биохимических параметров в крови больных, характеризующих выраженность синдромов холестаза и цитолиза, выявила равномерное постепенное снижение основных маркеров до субнормальных величин. При этом достоверных различий по параметрам между группами в равные промежутки времени нами не выявлено.

Анализ отдаленных результатов стентирования у больных исследуемых групп показал, что средний срок функционирования стентов в основной группе составил $145,5 \pm 32,4$ сут (максимально — 386 сут), тогда как в контрольной группе эти показатели были соответственно $105,3 \pm 32,4$ и 127 сут ($p < 0,05$). При этом основной причиной дисфункции стентов и, соответственно, показанием к их замене явилась обтурация внутреннего просвета желчными солями (рис. 3).

Элементный состав поверхности исследуемых пластиковых стентов после длительной инкубации *in vitro* при температуре 36,6 °C с желчью, полученной от больных с холедохолитиазом, в том числе осложненным холангитом.

Элемент	Wt, %		At, %		K-Ratio		Z		A		F	
	контр	опыт	контр	опыт	контр	опыт	контр	опыт	контр	опыт	контр	опыт
C	59,8	73,35	66,44	79,72	0,398	0,419	1,005	1,005	0,567	0,569	1,000	1,000
O	27,43	23,40	22,55	19,10	0,038	0,031	0,991	0,991	0,141	0,135	1,000	1,000
P	0,24	0,32	0,11	0,13	0,002	0,002	0,926	0,926	0,890	0,903	1,002	1,002
S	0,94	1,15	0,39	0,47	0,008	0,010	0,951	0,951	0,967	0,975	1,001	1,002
Ca	11,54	1,78*	10,51	0,58*	0,015	0,017	0,922	0,922	1,063	1,064	1,000	1,000
Итого	100	100	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. Wt, % — общая весовая доля элемента; At, % — атомная весовая доля элемента; K-Ratio, Z, A, F — программные статистические коэффициенты; контр — группа контроля (стент без покрытия); опыт — опытный образец стента (стент с углеродным покрытием); * — достоверные различия средних величин в исследуемых группах ($p<0,05$).

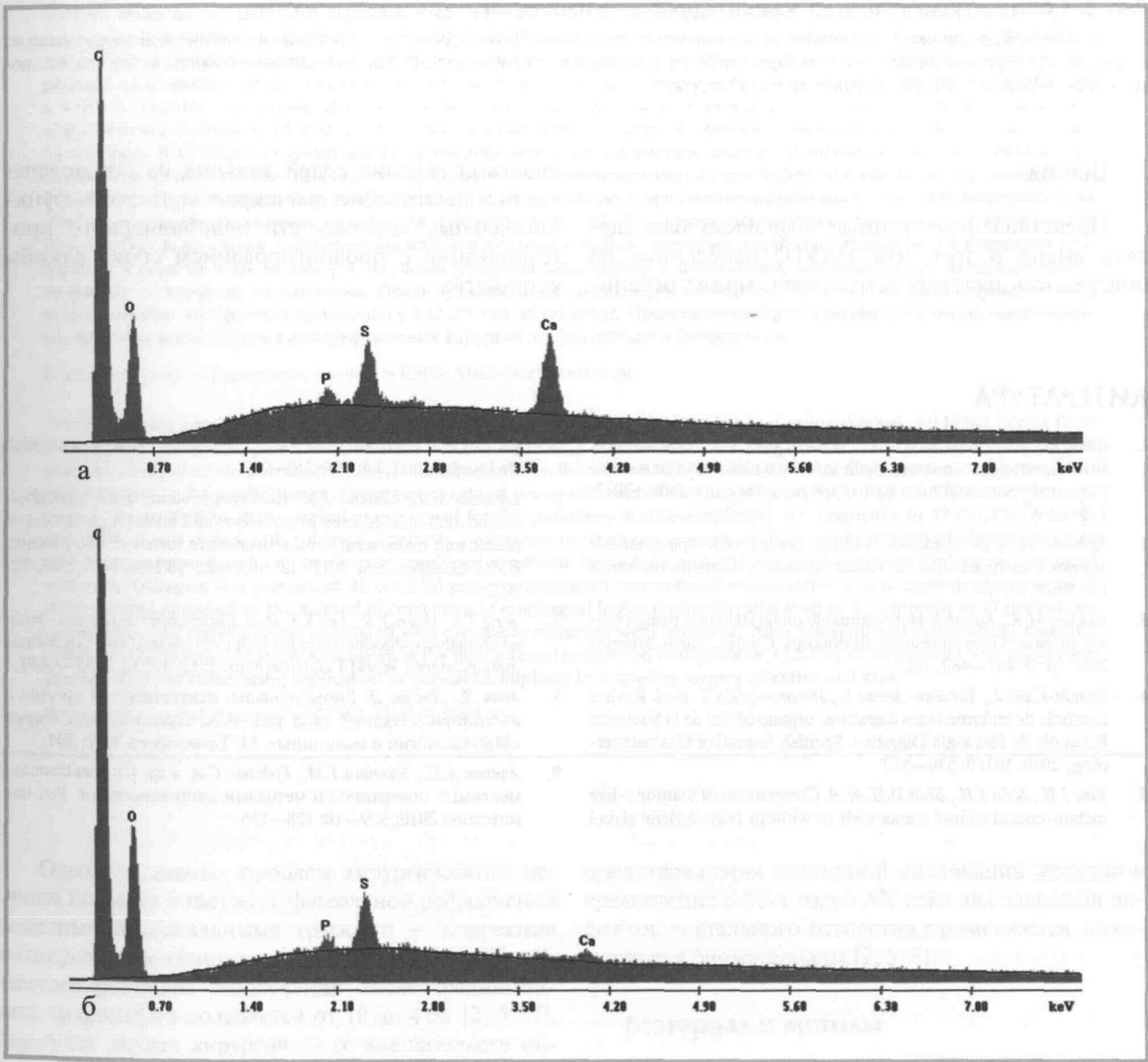


Рис. 2. Графический спектр элементного состава экспериментальных образцов исследуемых стентов.
а — стент без покрытия; б — стент с нанокуглеродным покрытием.

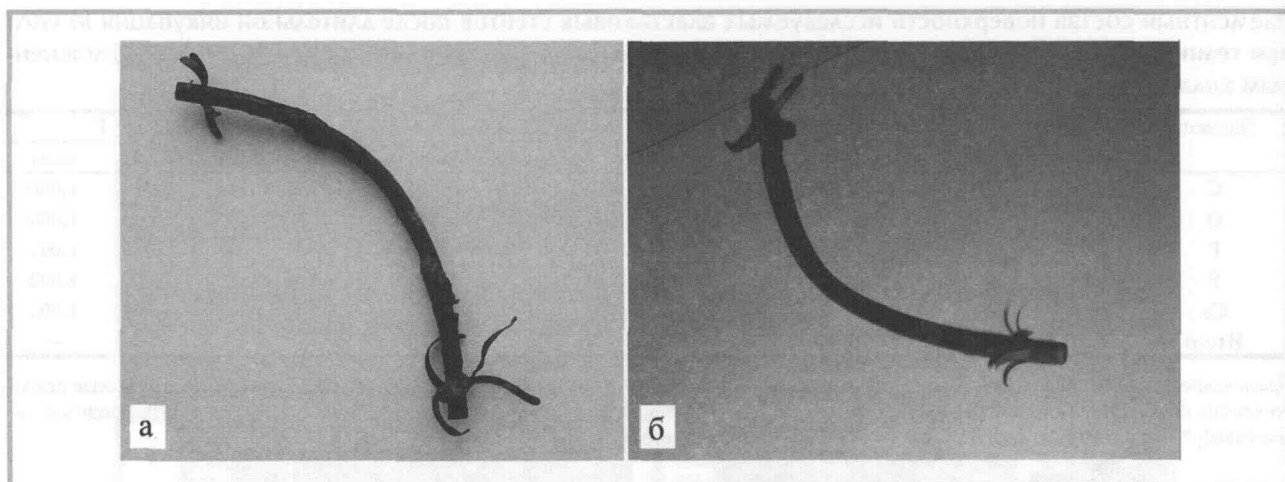


Рис. 3. Стенты, извлеченные из желчных протоков пациентов с холедохолитиазом.

а — стент без покрытия: массивная инкрустация желчными солями, окклюзия просвета с наступлением клинической дисфункции на 87-е сутки; б — оригинальный стент с наноразмерным углеродным покрытием, инкрустация желчными солями не выражена, окклюзия просвета с наступлением дисфункции на 192-е сутки.

Вывод

Представленные данные позволили нам сделать вывод о том, что НАУП, нанесенное на поверхность пластикового стента, может ограни-

чивать осаждение солей кальция на его поверхности, значительно расширяя при этом функциональные возможности эндобилиарного протезирования с пролонгированием срока службы устройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дюжева Т.Г., Савицкая Е.Е., Котовский А.Е., Батин М.А. Биodeградируемые материалы и методы тканевой инженерии в хирургии желчных протоков. *Анналы хир гепатол* 2012; 1: 94—99.
2. Котовский А.Е., Глебов К.Г. Эндоскопическое транспапиллярное стентирование желчных протоков. *Анналы хир гепатол* 2008; 1: 66—71.
3. Bakhru M.R., Kahaleh M. Expandable metal stents for benign biliary disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics North America* 2011; 21: 3: 447—462, viii.
4. García-Cano J., Taberna-Arana L., Jimeno-Ayllón C. et al. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Spanish Journal of Gastroenterology* 2010; 102: 9: 526—532.
5. Kim J.H., Shin J.H., Shin D.H. et al. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and uncoated nitinol stents in a canine iliac artery model. *Br J Radiol* 2011; 84: 999: 210—215.
6. Liberato M.J., Canena J.M. Endoscopic stenting for hilar cholangiocarcinoma: efficacy of unilateral and bilateral placement of plastic and metal stents in a retrospective review of 480 patients. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 103. doi: 10.1186/1471-230X-12-103.
7. Song T.J., Hyun Y.S., Lee S.S. et al. Endoscopic ultrasound-guided choledochoduodenostomies with fully covered self-expandable metallic stents. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 32: 4435—4440.
8. Хенч Д., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей (под ред. А.А. Лушниковой). Серия «Мир биологии и медицины». М: Техносфера 2007; 304.
9. Алехин А.П., Болейко Г.М., Гудкова С.А. и др. Синтез биосовместимых поверхностей методами нанотехнологии. *Рос нанотехнол* 2010; 5: 9—10: 128—136.