

ВОПРОСЫ реконструктивной и пластической ХИРУРГИИ

**ISSUES OF
RECONSTRUCTIVE
AND PLASTIC
SURGERY**



*Члену-корреспонденту Российской академии наук
Георгию Цыреновичу Дамбаеву –
80 лет*





научно-практический журнал
Вопросы реконструктивной
и пластической
Хирургии

Том 25, № 2 (81)
2022

УЧРЕДИТЕЛИ:

АНО «Научно-исследовательский институт микрохирургии» (г. Томск)
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Ясенецкого» Минздрава России (г. Красноярск)

ПРИ УЧАСТИИ:

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»
ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (г. Томск)

*Распространение знаний – это распространение благополучия.
Альфред Бернхард Нобель (1833–1896)*

Журнал основан в 2001 г.

Зарегистрирован
в Министерстве по делам печати,
телерадиовещания и средств
массовой коммуникации РФ
Св-во ПИ № 77-9259 от 22.06.2001

Перерегистрирован в связи
с изменением состава учредителей
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
Рег. № ПИ-№ФС77-78515
от 15.06.2020

Журнал включен в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов
и изданий, выпускаемых в РФ, в ко-
торых должны быть опубликованы
основные результаты диссертаций
на соискание ученой степени
доктора и кандидата наук
(редакция от 01.12.2015)

Индексируется в РИНЦ

Выходит 4 раза в год

Территория распространения:
Российская Федерация, страны СНГ

Подписной индекс
в объединенном каталоге
«Пресса России» – 36751

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

В.Ф. Байтингер, профессор (Томск)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

К.В. Селянинов, д-р мед. наук (Томск)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ВЫПУСКА:

Г.Ц. Дамбаев, член-корреспондент РАН (Томск)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ВЫПУСКА:

О.А. Фатюшина, канд. мед. наук (Томск)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Р.Т. Адамян, профессор (Москва)
С.А. Васильев, профессор (Челябинск)
Ю.С. Винник, профессор (Красноярск)
М.А. Волох, профессор (Санкт-Петербург)
А.А. Воробьев, профессор (Волгоград)
И.О. Голубев, профессор (Москва)
С.С. Дыдыкин, профессор (Москва)
А.Ю. Кочиш, профессор (Санкт-Петербург)
Н.Е. Мантурова, д-р мед. наук (Москва)
Н.В. Островский, профессор (Саратов)
А.П. Поляков, д-р мед. наук (Москва)
К.П. Пшениснов, профессор (Москва)
Ю.Р. Скворцов, профессор (Санкт-Петербург)
А.Н. Солдатов, профессор (Томск)
Н.Ф. Фомин, профессор (Санкт-Петербург)
М.А. Ходорковский, профессор (Воронеж)
И.В. Шведовченко, профессор (Санкт-Петербург)
Massimo Ceruso (Италия)
Isao Koshima (Япония)
Wayne A. Morrison (Австралия)
Dragos Pieptu (Румыния)
Г.М. Верега (Молдова)
А.А. Каюмходжаев (Узбекистан)

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

634041, г. Томск, ул. Белинского, 31/2-5.
Тел.: 8 (382-2) 64-53-78, 53-26-30, 51-41-53
Тел./факс: 8 (382-2) 64-57-53, 56-44-78
Сайт: <https://plasur.elpub.ru>
e-mail: microhirurgia@yandex.ru

При перепечатке ссылка на журнал «Вопросы реконструктивной и пластической хирургии» обязательна.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Редактор А.В. Базавлук
Корректор Н.В. Кравченко
Технический редактор О.А. Турчинович
Переводчик Т.К. Борзых
Формат 60 × 84/8. Печ. л. 18,75.
Тираж 500 экз. Заказ 2207. Цена свободная
Подписано в печать 14.06.2022
Дата выхода в свет 17.06.2022
Оригинал-макет издательства
«Печатная мануфактура»
634055, г. Томск, ул. Королёва, д. 4, оф. 81
Отпечатано в ООО «Печатная мануфактура»
634055, г. Томск, ул. Королёва, д. 4, оф. 81
Тел. / WhatsApp: 8 913-801-5025
e-mail: pechat-tomsk@yandex.ru



Scientific-practical journal
Issues of reconstructive
and plastic
Surgery

**Volume 25, No. 2 (81)
2022**

FOUNDED by

Institute of Microsurgery (Tomsk, Russia)
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky
(Krasnoyarsk, Russia)

PARTICIPATION of:

National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia)
Tomsk Regional Oncology Center (Tomsk, Russia)

*Dissemination of knowledge – is a spread of prosperity
Alfred Bernhard Nobel (1833–1896)*

The Journal was founded in 2001

**The Journal is registered
in the Ministry of Press, Broadcasting
and Mass Communications
of Russian Federation
Certificate PI № 7-9259 (22.06.2001)**

**The Journal is re-registered
with a change in the composition
of the founders
in the Federal Service for Supervision
of the Communications, Information
Technologies and Mass
Communications (Roskomnadzor)
Reg. No. PI-No. FS77-78515
(15.06. 2020)**

**The Journal is included in the List
of Leading Peer-Reviewed Scientific
Journals published in Russia, which
publish main scientific results of Doc-
tor's and Candidate's theses
(edition of 01.12.2015)**

Indexed in RSCI

Issued 4 times a year

**Distribution:
Russia and CIS**

**Subscription Index
in the Combined Directory
"Press of Russia" - 36751**

EDITOR-IN CHIEF:

V.F. Baytinger, Professor (Tomsk)

DEPUTY-EDITOR-IN-CHIEF:

K.V. Selianinov, Doctor of Medical Sciences (Tomsk)

SCIENTIFIC EDITOR OF THE ISSUE:

G.Ts. Dambayev, Corresponding Member of RAS (Tomsk)

EXECUTIVE SECRETARY OF THE ISSUE:

O.A. Fatyushina, Candidate of Medical Sciences (Tomsk)

EDITORIAL BOARD:

R.T. Adamyan, Professor (Moscow)
S.A. Vasilyev, Professor (Chelyabinsk)
Yu.S. Vinnik, Professor (Krasnoyarsk)
M.A. Volokh, Professor (St. Petersburg)
A.A. Vorobiyov, Professor (Volgograd)
I.O. Golubev, Professor (Moscow)
S.S. Dydykin, Professor (Moscow)
A.Yu. Kochish, Professor (St. Petersburg)
N.E. Manturova, Doctor of Medical Sciences (Moscow)
N.V. Ostrovsky, Professor (Saratov)
A.P. Polyakov, Doctor of Medical Sciences (Moscow)
K.P. Pshenishnov, Professor (Moscow)
Yu.R. Skvortsov, Professor (St. Petersburg)
A.N. Soldatov, Professor (Tomsk)
N.F. Fomin, Professor (St. Petersburg)
M.A. Khodorkovskiy, Professor (Voronezh)
I.V. Shvedovchenko, Professor (St. Petersburg)
Massimo Ceruso (Italy)
Isao Koshima (Japan)
Wayne A. Morrison (Australia)
Dragos Pieptu (Romania)
G.M. Verega (Moldova)
A.A. Kayumhodzhaev (Uzbekistan)

EDITORIAL BOARD OFFICE:

31/2, Belinsky st., Tomsk, 634041, Russia
Tel.: +7 (382-2) 64-53-78, 53-26-30, 51-41-53
Tel./fax: +7 (382-2) 64-57-53, 56-44-78
<https://plasur.elpub.ru>
e-mail: microhirurgia@yandex.ru

When reprinting a link to the Journal "Issues of Reconstructive and Plastic Surgery" is required.

Advertisers are responsible for the accuracy of the information contained in the advertising materials.

**Editor A.V. Bazavluk
Corrector N.V. Kravtchenko
Technical editor O.A. Turchinovich
Translator T.K. Borzykh**

Format 60 × 84/8.
500 copies. Order 2207. Price free.
Signed print 14.06.2022
Date of publication 17.06.2022
Makeup page and printed
by Print Manufacture Publishers
4, Korolyov st., Tomsk, 634055, Russia
Phone number. / WhatsApp: +7-913-801-5025
e-mail: pechat-tomsk@yandex.ru

Вопросы Хирургии

научно-практический журнал
реконструктивной
и пластической

Том 25, № 2 (81)
2022

СОДЕРЖАНИЕ

Слово главного редактора 5

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Антипина Л.С., Твердохлебова Т.С., Дамбаев Г.Ц.,
Болбасов Е.Н., Васильченко Д.В., Соловьёв М.М.,
Куртсеитов Н.Э.

Применение композитных сегнетоэлектрических поли-
мерных мембран для лечения гнойных ранв эксперименте ... 7
Дамбаев Г.Ц., Нагайцев А.А., Гидалевиц В.Я., Анике-
ев С.Г., Ходоренко В.Н., Скиданенко В.В.

Сравнительная оценка эффективности формирования
культы бронха с использованием шруновидного имплан-
тата из никелида титана и лавсановой нити 15

Кокорев О.В., Дамбаев Г.Ц., Марченко Е.С., Гюн-
тер С.В., Зайцев К.В., Ковалёва М.А., Гюнтер В.Э.

Регенеративное действие тканеинженерных конструкций
на основе волокнисто-проницаемого никелида титана 25
Саганов В.П., Хитрикеев В.Е.

Применение имплантатов с памятью формы при форми-
ровании межкишечных анастомозов в эксперименте 38

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н.

Разработка биосовместимых сверхэластичных материалов
и имплантатов с памятью формы на основе никелида
титана для создания высокоэффективных медицинских
технологий 45

Дамбаев Г.Ц., Хлусов И.А., Кокорев О.В., Гюнтер В.Э.

Разработка и пилотное исследование 3D-вакцин для онко-
терапии 57

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

Марченко Е.С., Ясенчук Ю.Ф., Гюнтер С.В., Козулин А.А.,
Ветрова А.В., Полонянкин А.С., Фатюшина О.А.,
Вусик А.Н.

Клиническое применение металлотрикотажа из никелида
титана на основе количественной оценки реологического
подобия мягким биологическим тканям 68

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Григорьев Е.Г., Панасюк А.И., Аюшинова Н.И.,

Иноземцев Е.О. Лечение послеоперационных несформи-
рованных кишечных свищей и распространенного пери-
тонита. Диагностические, тактические и технические
ошибки (клиническое наблюдение) 82

Комкова Т.Б., Мерзликин Н.В., Штофин С.Г., Што-
фин Г.С., След Н.Ю.

Криовоздействие как метод лечения заболеваний поджелу-
дочной железы 88

CONTENT

From the Editor-in-Chief 5

EXPERIMENTAL SURGERY

Antipina L.S., Tverdokhlebova T.S., Dambayev G.Ts.,
Bolbasov E.N., Vasilchenko D.V., Soloviyov M. M.,
Kurtseitov N.E.

Usage composite ferroelectric membranes for healing
of purulent wounds in the experiment 7
Dambayev G.Ts., Nagaitsev A.A., Gidalevich V.Ya.,
Anikeyev S.G., Khodorenko V.N., Skidanenko V.V.

Comparative evaluation of the effectiveness of bronchial
stump formation using titanium nickelide and lavsan
thread implant 15

Kokorev O.V., Dambayev G.Ts., Marchenko E.S., Gun-
ther S.V., Zaitsev K.V., Kovalyova M.A. Gunther V.E.

Regenerative effect tissue engineering scaffold based on
fibrous permeable TiNi-based alloy 25
Saganov V.P., Khitrikheev V.Ye.

Usage of shape memory implants in the formation of inter-
stitial anastomoses in the experiment 38

NEW TECHNOLOGIES

Gunther V.E., Khodorenko V.N.

Development of biocompatible superelastic materials
and shape memory implants based on titanium nickelide
for the creation of highly effective medical
technologies 45

Dambayev G.Ts., Khlusov I.A., Kokorev O.V.,
Gunther V.E.

Elaboration and pilot study of 3D vaccines for oncoterapy .. 57

FROM SCIENCE TO THE PRACTICE

Marchenko E.S., Yassenchuk Yu.F., Gunther S.V., Kozu-
lin A.A., Vetrova A.V., Polonyankin A.S., Fatyushina O.A., Vusik A.N.

Clinical application of titanium nickelide knitwear
based on the quantitative assessment of rheological
similarity to soft biological tissues 68

AID TO THE PHYSICIAN

Grigoriyev E.G., Panasyuk A.I., Ayushinova N.I., Ino-
zemtsev E.O.

Treatment of postoperative unformed intestinal
fistulae and general peritonitis. Diagnostic, tactical and
technical errors (case report) 82

Komkova T.B., Merzlikin N.V., Shtofin S.G., Shto-
fin G.S., Sled N.Yu.

Cryotherapy as a method of treating diseases of the
pancreas 88

**Куртсеитов Н.Э., Соловьёв М.М., Скиданенко В.В.,
Фатюшина О.А., Авдошина Е.А., Антипина Л.С.,
Полонянкин А.С.**

Реконструктивно-восстановительные технологии
в лечении пациентов с болезнью оперированного
желудка 95

**Мерзликин Н.В., Саруева А.П., Петров Л.Ю., Цхай В.Ф.,
Сало В.Н., Бушланов П.С., Максимов М.А., Марьи-
на М.Е., Нороева Т.А., Толкаева М.В.**

Применение криодеструкторов из никелида титана
в хирургии кист и гемангиом печени 102

**Полонянкин А.С., Петлин Г.Ф., Скиданенко В.В.,
Куртсеитов Н.Э.**

Сравнительный анализ результатов реконструкции
кардиоэзофагеального перехода круглой связкой печени
и фундопликации по методике Nissen–Rosetti при
лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы 112

**Фатюшина О.А., Соловьёв М.М., Авдошина Е.А.,
Томова Т.А., Фатюшина А.М.**

Компрессионные анастомозы в хирургическом лечении
больных с заболеваниями органов желудочно-кишечного
тракта 120

Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б.

Особенности оказания хирургической помощи больным
раком легкого в условиях пандемии новой коронавир-
усной инфекции COVID-19 128

**Ярошук С.А., Баранов А.И., Короткевич А.Г., Ката-
шева Л.Ю.**

Роль обструктивной резекции в лечении острой кишеч-
ной непроходимости, осложненной некрозом кишки 135

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Васильев И.В., Беляев Г.С., Весельский А.Б., Гаври-
лов П.В., Соколов Е.Г., Яблонский П.К.**

Современные эндобронхиальные технологии в диагно-
стике округлых образований легких 142

ЮБИЛЕЙ

Куртсеитов Н.Э., Вусик А.Н., Соловьёв М.М.

Георгий Цыренович Дамбаев – хирург, ученый, новатор,
наставник (к 80-летию со дня рождения) 148

**Kurtseitov N.E., Soloviev M.M., Skidanenko V.V.,
Fatyushina O.A., Avdoshina E.A., Antipina L.S.,
Polonyankin A.S.**

Reconstructive and recovery technologies in the
treatment of patients with disease the operated
stomach 95

**Merzlikin N.V., Sarueva A.P., Petrov L.Yu., Tskhai V.F.,
Salo V.N., Bushlanov P.S., Maksimov M.A.,
Mariyina M.E., Noroeva T.A., Tolkaeva M.V.**

The application of titanium nickelide cryodestructors in
the surgery of cysts and hemangiomas of the liver 102

**Polonyankin A.S., Petlin G.F., Skidanenko V.V.,
Kurtseitov N.E.**

Comparative analysis of the results of reconstruction of
the cardioesophageal transition of the liver round con-
nection and fundoplication by the Nissen–Rosetti
method in treatment of hernias 112

**Fatyushina O.A., Soloviev M.M., Avdoshina E.A.,
Tomova T.A., Fatyushina A.M.**

Compression anastomoses in the surgical treatment
of patients with diseases of the gastrointestinal
tract 120

Shefer N.A., Topolnitskiy Ye.B.

Peculiarities of providing surgical care to patients with
lung cancer in the conditions of the pandemic of new
coronavirus infection COVID-19 128

**Yaroshchuk S.A., Baranov A.I., Korotkevich A.G.,
Katasheva L.Yu.**

The role of obstructive resection in the treatment of acute
intestinal obstruction complicated by bowel necrosis 135

LITERATURE REVIEW

**Vasiliev I.V., Belyaev G.S., Veselsky A.B., Gavrilo P.V.,
Sokolovich E.G., Yablonsky P.K.**

Modern endobronchial technologies in the diagnosis of
peripheral pulmonary nodules 142

JUBILEE

Kurtseitov N.E., Vusik A.N., Soloviev M.M.

Georgiy Tsyrenovich Dambayev – surgeon, scientist, inno-
vator, mentor (on the 80th anniversary) 148

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!



Вы держите в руках новый номер нашего журнала, посвященный 80-летию выдающегося хирурга и ученого России заслуженного деятеля науки Российской Федерации, члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Сибирского государственного медицинского университета профессора Георгия Цыреновича Дамбаева. Знаю его хорошо, высоко ценю его хирургическую и научную деятельность.

На страницах этого номера журнала представлены результаты многолетних исследований не только самого Георгия Цыреновича, но также его многочисленных учеников. Несколько поколений врачей-хирургов прошли хирургическую школу профессора Г.Ц. Дамбаева и очень высоко ее ценят. Я специально попросил врачей и средний медицинский персонал его клиники поделиться своими мыслями в части оценки труда этого неординарного человека, великолепного хирурга-«многоостаночника». И все они заявили, что он – великий хирург, честный и порядочный человек! Никогда не поддерживал склочных. Прямота – в его характере! Его помощники отмечают важную, с их точки зрения, особенность Георгия Цыреновича – его безотказность в отношении просьб пациентов. Их всех удивляет великолепная техника оперирования, когда он делает все сам – от разреза до ушивания кожной раны. Заживление первичным натяжением – его визитная карточка.

Дорогой Георгий Цыренович! От имени редакционной коллегии нашего журнала, от себя лично поздравляю Вас со знаменательным юбилеем! Мы гордимся своим знакомством с Вами! Желаем Вам крепкого здоровья, любви близких людей и новых научных открытий!

*С уважением, главный редактор,
заслуженный врач РФ, профессор В.Ф. Байтингер*

ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ!



Материал для этого номера журнала «Вопросы реконструктивной и пластической хирургии» был составлен при активном участии сотрудников кафедры госпитальной хирургии с кур-

сом сердечно-сосудистой хирургии и клиники госпитальной хирургии им. А.Г. Савиных Сибирского государственного медицинского университета, которые на протяжении многих лет занимаются реконструктивной хирургией брюшной полости и органов малого таза с использованием имплантатов с памятью формы, разработанных на базе НИИ материалов и имплантатов с памятью формы под руководством члена-корреспондента РАЕН, академика Международной академии SME профессора В.Э. Гюнтера.

Работы в основном посвящены физиологическому направлению реконструктивных операций, позволяющих воссоздать естественные условия пищеварения. Особое значение имеют работы по клеточной хирургии, которые открывают возможность замещения функции утраченных или атипично функционирующих органов.

*С уважением, заслуженный деятель науки РФ,
член-корреспондент РАН
профессор Г.И. Дамбаев*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИТНЫХ СЕГНЕТОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПОЛИМЕРНЫХ МЕМБРАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.С. Антипина¹✉, Т.С. Твердохлебова², Г.Ц. Дамбаев¹, Е.Н. Больбасов²,
Д.В. Васильченко¹, М.М. Соловьёв¹, Н.Э. Куртсеитов¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

В статье представлены результаты экспериментального исследования действия композитных сегнетоэлектрических полимерных мембран на процесс заживления гнойных ран. Мембраны были получены методом электроспиннинга. В качестве исходного сырья использовались сополимер винилиденфторида с терафторэтиленом, поливинилпирролидона К17 (ПВП) и наночастицы оксида цинка (ZnO). Было изготовлено пять образцов с различным содержанием ПВП: 0, 5, 10, 20 и 40 масс %. Проводилась оценка действия мембран в зависимости от содержания ПВП. Определяли проводимость и вязкость прядильных растворов. Была изучена структура мембран. Методом сканирующей электронной микроскопии определяли диаметр волокон, формирующих мембраны. Была оценена антибактериальная активность мембран. Исследована способность мембран заживлять гнойную рану в экспериментах на лабораторных животных.

Ключевые слова: перевязочный материал, нановолоконные полимеры, заживление ран, сегнетоэлектрики, композитные мембраны

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов (гранты №20-03-00171 и №20-33-90159).

Для цитирования: Антипина А.С., Твердохлебова Т.С., Дамбаев Г.Ц., Больбасов Е.Н., Васильченко Д.В., Соловьёв М.М., Куртсеитов Н.Э. Применение композитных сегнетоэлектрических полимерных мембран для лечения гнойных ран в эксперименте // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 7–14. doi 10.52581/1814-1471/81/01

EXPERIMENTAL SURGERY

USAGE COMPOSITE FERROELECTRIC MEMBRANES FOR HEALING OF PURULENT WOUNDS IN THE EXPERIMENT

L.S. Antipina¹✉, T.S. Tverdokhlebova², G.Ts. Dambayev¹, E.N. Bolbasov²,
D.V. Vasilchenko¹, M.M. Soloviov¹, N.E. Kurtseitov¹

¹ Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

The paper contains the results of an experimental study of the effect of ferroelectric composite polymer membranes on the healing process of purulent wounds. The membranes were formed by electrospinning based on vinylidene fluoride-terafluoroethylene copolymer, polyvinylpyrrolidone K17 (PVP) polymer, zinc oxide nanoparticles (ZnO). Five spinning solutions with different contents of PVP were prepared: 0, 5, 10, 20 and 40 mass %. The effect of the membranes was evaluated depending on the content of PVP. The conductivity and viscosity of the spinning solutions were determined. The structure of the formed membranes was studied. The diameter of the fibers forming the membranes was determined by scanning electron microscopy. The antibacterial activity of the membranes was evaluated. The ability of the developed membranes to heal a purulent wound was studied in experiments on laboratory animals.

Keywords: wound dressings, nanofiber polymers, wound healing, ferroelectrics, composite membranes.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: the study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research within framework of scientific projects (grants No. 20-03-00171 and No. 20-33-90159).

For citation: Antipina L.S., Tverdokhlebova T.S., Dambayev G.Ts., Bolbasov E.N., Vasilchenko D.V., Soloviov M.M., Kurtseitov N.E. Usage composite ferroelectric membranes for healing of purulent wounds in the experiment. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):7-14. doi 10.52581/1814-1471/81/01

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на активное развитие современной хирургии, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей занимают одно из ведущих мест в структуре всех общехирургических заболеваний, составляя 35–45% от общего количества. Данный тип заболеваний преобладает и в структуре амбулаторно-поликлинической помощи [1].

Безусловно, с развитием медицины в практику внедрялись новые методы лечения гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, как на местном (растворы, мази, эмульсии, кремы, вакуумирование, лазеры, гидрогели, губки и т.д.), так и на общем уровне – использование антибактериальной терапии, что значительно улучшило результаты хирургического пособия. Применение антибактериальной терапии не всегда приводит к ожидаемому результату из-за высоких темпов развития резистентности микрофлоры. Для создания адекватной концентрации антибактериального агента в очаге инфекции и преодоления резистентности приходится увеличивать дозы препаратов, что негативно влияет на организм больного [2].

В последние годы были достигнуты большие успехи в разработке новых материалов для местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний. Привычные марлевые повязки в основном защищают рану от внешних факторов, но не создают адекватную среду, позволяющую протекать процессу репарации в оптимальной среде. Жидкие и полутвердые средства, несмотря на удобство нанесения на поверхность, могут обеспе-

чить только краткосрочное действие из-за их вымывания с поверхности экссудатом и нарушения газообмена раны [3].

Основным остается лечение ран повязками ввиду простоты и удобства их использования. К повязкам предъявляется ряд требований: атравматичность, защита от неблагоприятных воздействий внешней среды, абсорбция экссудата с поверхности раны, отсутствие отрицательного воздействия на течение раневого процесса, наличие антибактериального эффекта и благоприятное воздействие на процесс регенерации тканей [4].

Нановолоконные полимерные материалы, изготовленные методом электроспиннинга, представляют интерес как многофункциональные перевязочные материалы, обеспечивающие контролируемое высвобождение антибактериального вещества в установленных терапевтических дозах, абсорбцию раневого экссудата, газообмена в ране.

Цель исследования: на экспериментальной модели изучить эффективность применения композитных сегнетоэлектрических мембран на основе сополимера винилиденфторида с терафторэтиленом, поливинилпирролидона K17 и наночастиц ZnO.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Композитные сегнетоэлектрические мембраны были сформированы методом электроспиннинга на основе сополимера винилиденфторида с терафторэтиленом (ВДФ-ТеФЭ) в

качестве основного сегнетоэлектрического фтор-полимера, поливинилпирролидона K17 (ПВП) – в качестве гидрофильного компонента, также осуществляющего транспорт антибактериального агента к очагу воспаления, с добавлением наночастиц ZnO. Смесь ацетона (C_3H_6O), изопропилового спирта (C_3H_8O) и демитилформамида (ДМФА, C_3H_7NO) использовали в качестве растворителя. Диметилформамид добавляли во избежание кластеризации наночастиц ZnO и для обеспечения равномерного его распределения по всему объему прядильного раствора и, следовательно, в нановолокнистых мембранах. Приготовление растворов осуществляли в герметичном стеклянном реакторе при температуре 40 °C и постоянном перемешивании до получения однородной прозрачной вязкой жидкости.

Для формирования нетканых материалов использовали коммерчески доступную установку NANON-01A (MECC Co., Япония), оснащенную цилиндрическим сборочным коллектором диаметром 100 мм и длиной 200 мм. Расстояние между инжектором прядильного раствора (игла 20G) и сборочным коллектором составляло 150 мм. Напряжение на инжекторе – 20 кВ. Скорость подачи прядильного раствора – 4 мл/ч. Частота вращения сборочного коллектора – 50 об/мин.

Вязкость прядильных растворов измеряли с помощью вискозиметра SV-10 (AND, Япония) по протоколу изготовителя оборудования. Проводимость прядильных растворов измеряли, используя кондуктометр InoLab Cond 7319 (WTW, Германия), оснащенный измерительной ячейкой TetraCon 325 (WTW, Германия). Измерение вязкости и проводимости прядильных растворов проводили при температуре окружающей среды 24 °C.

Исследование структуры сформированных мембран выполняли методом сканирующей электронной микроскопии (JEOL JSM-6000, Япония). Для улучшения качества изображения перед исследованием на поверхность образцов течение 2 мин наносили тонкий слой золота, используя магнетронную распылительную систему SC7640 (Quorum Technologies Ltd, Великобритания).

Диаметр волокон определяли по изображениям сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в пяти различных полях зрения с использованием плагина DiameterJ, программного обеспечения Image J 1.38 (National Institutes of Health, США).

Смачивание поверхности материалов водой до растворения исследовали методом «сидячей капли» с использованием оптического гониометра (Easy Drop-100, Германия). Для этого на поверхность мембраны помещали каплю деионизированной воды объемом 3 мкл. Измерения

краевого угла проводили через 3 мин после контакта жидкости и мембраны.

Исследование способности композитных мембран восстанавливать кожные покровы в случае инфицированной раны проводили на 30 белых половозрелых крысах стока Вистар массой тела 200–220 г. Экспериментальные животные были разделены на 6 групп по 5 крыс в каждой группе. У всех животных была сформирована плоскостная полнослойная кожно-мышечная гнойная рана по методике, разработанной в лаборатории экспериментальной хирургии и патофизиологии ЦНИИ Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова в модификации М.П. Толстых [1].

Эксперименты выполняли в соответствии с принципами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.84 «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Приказом № 48 от 23.01.85 «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Исследование основано на положениях Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской ассоциации от 1964 г., дополненной в 1975, 1983 и 2000 гг. Все оперативные вмешательства и выведение животных из опытов проводились в асептических условиях под общей анестезией.

Для формирования ран у животных в межлопаточной области удаляли лоскут кожи прямоугольной формы размерами 20 × 20 мм вместе с подкожно-жировой клетчаткой, а края ран и подлежащие мышцы раздавливали зажимом Кохера. Полученную рану инфицировали микробной взвесью, содержащей 10^6 КОЕ *Staphylococcus aureus*, затем поверхность инфицированной раны на 72 ч укрывали полиэтиленовой пленкой для формирования очага острого воспаления (рис. 1, 2).



Рис. 1. Формирование плоскостной полнослойной кожно-мышечной раны у экспериментального животного

Fig. 1. Formation of a planar full-thickness musculoskeletal wound in an experimental animal



Рис. 2. Сформированная плоскостная полнослойная кожно-мышечная гнойная рана

Fig. 3. Formed planar full-thickness skin-muscle purulent wound

Животным контрольной группы на поверхность раны накладывали марлевую повязку, пропитанную водным раствором хлоргексидина. Крысам пяти основных групп поверхность раны укрывали мембраной. Смену повязок (мембран) осуществляли на 3-и, 7-е и 10-е сут эксперимента.

Животных содержали в стандартных условиях вивария, руководствуясь следующими документами, регламентирующими работу с лабораторными животными: СанПиН 1045-73 «Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», «Положение о контроле качества лабораторных животных, питомников экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (2003), Правила лабораторной практики в РФ (Приказ МЗ РФ № 708 Н от 28.08.2010); Приказ № 1179 от 10.10.1983 «Об утверждении нормативов затрат кормов для лабораторных животных в учреждениях здравоохранения»; Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Оценку течения раневого процесса в эксперименте при лечении с использованием композитных сегнетоэлектрических мембран на основе сополимера винилиденфторида с терафторэтиленом и поливинилпирролидоном проводили по результатам локальных данных (определение сроков клинических проявлений фаз раневого процесса и скорости заживления за счет изменения периметра раны), определения антибактериальной активности композитной мембраны, гистологического исследования.

Антибактериальная активность исследуемых мембран оценивалась на *Staphylococcus aureus*. На образцы наносили суспензию, содержащую от $0,93 \times 10^4$ до $1,93 \times 10^4$ колониеобразующих единиц (КОЕ). Количество колониеобразующих единиц, скорость роста бактерий и антибактери-

альную активность для каждого образца оценивали в момент начала проведения эксперимента (0 ч) и после 24 ч инкубирования. В составе мембран в роли антибактериального агента выступает ZnO , его концентрация остается неизменной и, соответственно, антибактериальная активность изменяется за счет разного содержания полимера ПВП и сополимера. Антибактериальную активность определяли по формуле:

$$A = (\log C_{24} - \log C_0) - (\log T_{24} - \log T_0) = F - G,$$

где $\log C_{24}$ – логарифм количества бактерий, обнаруженных на контрольном образце через 24 ч; $\log C_0$ – логарифм количества бактерий, обнаруженных на контрольном образце на начало испытаний; $\log T_{24}$ – логарифм количества бактерий, обнаруженных на образцах с добавлением ПВП через 24 ч; $\log T_0$ – логарифм количества бактерий, обнаруженных на образцах с добавлением ПВП на начало испытаний [5].

В контрольные сроки выполняли забор тканей кожно-мышечной раны для гистологического исследования. Фрагменты мягких тканей забирали из центра гнойной раны, так как заживление шло от периферии к центру. Исследования гистологических препаратов производили методом СЭМ (Axioscop40, Carl Zeiss, Германия). Оценивали следующие показатели: отек тканей, кровоизлияния, полнокровие сосудов, воспалительная инфильтрация, регенерация.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Структура сформированных мембран с развитой пористостью представлена волокнами различного диаметра (рис. 3). Была выявлена тенденция к уменьшению диаметра волокон при повышении содержания ПВП, что в свою очередь приводило к уменьшению краевого угла смачиваемости. Краевой угол смачиваемости при содержании ПВП 5 масс % составлял $(127,82 \pm 0,96)^\circ$, а при 40 масс % – $(118,92 \pm 1,81)^\circ$. Уменьшение данного показателя свидетельствует об улучшении гидрофильных свойств мембран.

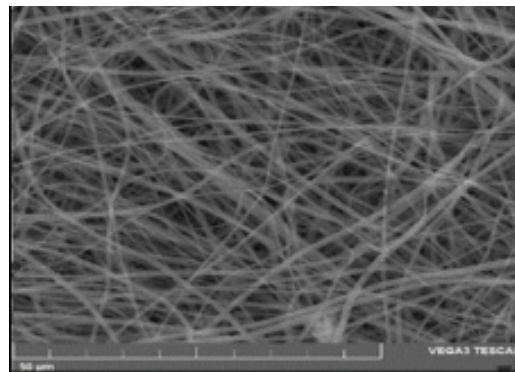


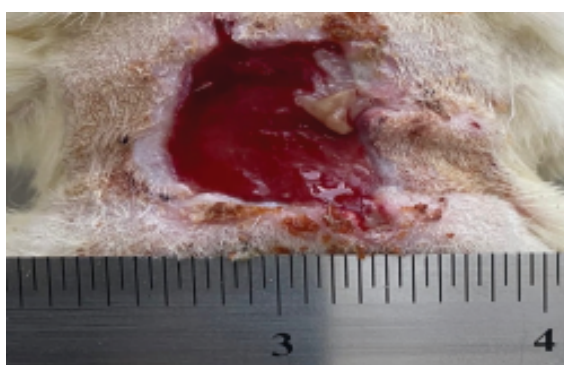
Рис. 3. Структура мембран

Fig. 3. Structure of membranes

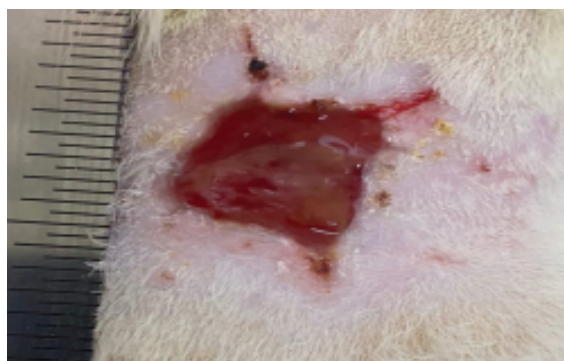
При увеличении содержания ПВП антибактериальная активность мембран повышалась, при ПВП 5 масс % она соответствовала 0,618; при ПВП 10 масс % – была равна 0,869, а при 40 масс % – 1,586 считалась значительной.

У экспериментальных животных проводили оценку течения раневого процесса при использовании композитных сегнетоэлектрических полимерных мембран с различным содержанием ПВП: 0, 5, 10, 20 и 40 масс % в сравнении с показателями контрольной группы.

Макроскопически оценивались травматизация мягких тканей при смене материалов, абсорбция экссудата и активность регенерации. Мембраны с содержанием ПВП 5 масс % показали лучшие результаты заживления раны (рис. 4).



а



б

Рис. 4. ВДФ-ТеФЭ/ПВП/ЗnО мембрана с содержанием ПВП 5 масс %. Область оперативного вмешательства, 7-е (а) и 10-е (б) сут лечения

Fig. 4. VDF-TeFE/PVP/ZnO membrane with a polyvinylpyrrolidone K17 content of 5 wt %. Surgical area, 7th (a) and 10th (b) days of treatment

На 10-е сут длина периметра раны с содержанием ПВП 5 масс % (см. рис. 4, б) составила $(23,3 \pm 2,0)$ мм, а в контроле – $(35,3 \pm 4,0)$ мм (рис. 5), с содержанием ПВП 10 масс % значение этого показателя составило (31 ± 6) мм, при использовании мембраны, содержащей 20 масс % ПВП – $(42,0 \pm 5,0)$ мм, с ПВП 40 масс % – $(46,0 \pm 4,0)$ мм (рис. 6–8). Таким образом, уменьшение длины периметра при использовании

полимерной мембраны с ПВП 5 масс % составило $(73,0 \pm 2,1)$ %, тогда как в контрольной группе – $(51,0 \pm 2,3)$ %.



Рис. 5. Марлевая повязка. Область оперативного вмешательства, 10-е сут лечения

Fig. 5. Gauze bandage. Surgical area, 10th day of treatment

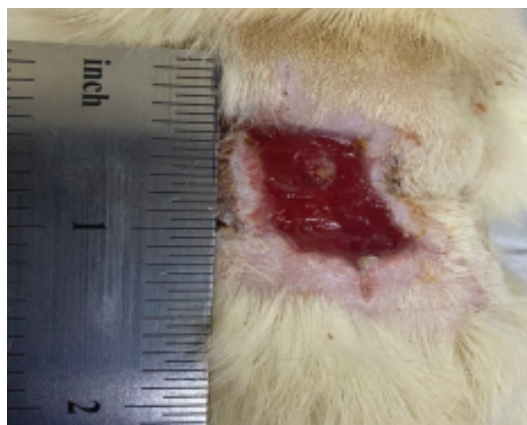


Рис. 6. ВДФ-ТеФЭ/ПВП/ЗnО мембрана с содержанием ПВП 10 масс %. Область оперативного вмешательства, 10-е сут лечения

Fig. 6. VDF-TeFE/PVP/ZnO membrane with a polyvinylpyrrolidone K17 content of 10 wt %. Surgical area, 10th (б) days of treatment



Рис. 7. ВДФ-ТеФЭ/ПВП/ЗnО мембрана с содержанием ПВП 20 масс %. Область оперативного вмешательства, 10-е сут лечения

Fig. 7. VDF-TeFE/PVP/ZnO membrane with a polyvinylpyrrolidone K17 content of 20 wt %. Surgical area, 10th (б) days of treatment

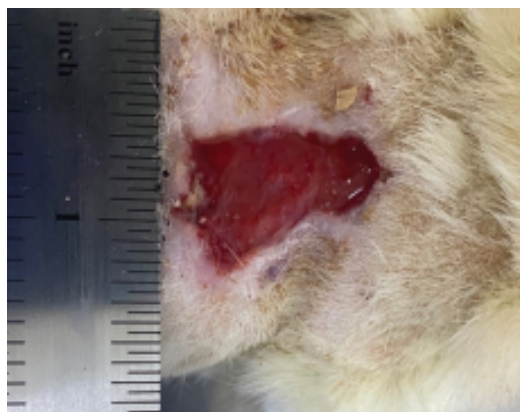


Рис. 8. ВДФ-ТеФЭ/ПВП/ZnO мембрана с содержанием ПВП 40 масс %. Область оперативного вмешательства, 10-е сут лечения

Fig. 8. VDF-TeFE/PVP/ZnO membrane with a polyvinylpyrrolidone K17 content of 40 wt %. Surgical area, 10th (6) days of treatment

При оценке сроков заживления с ПВП 5 масс % было обнаружено, что очищение раны от гнойно-некротических тканей происходило на $(8,67 \pm 0,58)$ сут, появление грануляций и начало эпителизации – на $(7,33 \pm 0,58)$ сут. Сроки полного заживления составили $(23,33 \pm 0,58)$ сут.

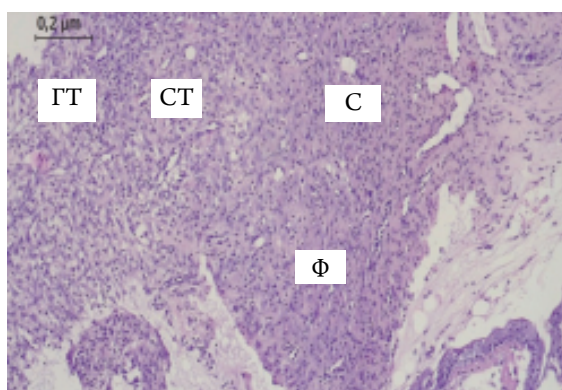


Рис. 9. Экспериментальное исследование, 10-е сут, группа ПВП 5 масс %: Ф – фибрин, С – сосуды, СТ – соединительная ткань, ГТ – грануляционная ткань. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$.

Fig. 9. Experimental study, 10th day, a polyvinylpyrrolidone K17 group 5 wt %: Ф – fibrin, С – vessels, СТ – connective tissue, ГТ – granulation tissue. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Старичков И.Г. Лечение экспериментальных гнойных ран микроволокнистыми раневыми покрытиями: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 21 с.
2. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Тюрюмин В.С. Современные методы лечения гнойных ран // Сибирское медицинское обозрение. 2013. № 1. С. 18–24.
3. Wang J., Windbergs M. Functional electrospun fibers for the treatment of human skin wounds // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2017. Vol. 199. P. 283–299. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.07.001
4. Andrian D., Bombin J., Dunne N.J., McCarthy H.O. Electrospinning of natural polymers for the production of nanofibers for wound healing applications // Materials Science & Engineering C. 2020. Vol. 114. P. 110994. doi: 10.1016/j.msec.2020.110994
5. Hoefler D., Hammer T.R. Antimicrobial Active Clothes Display No Adverse Effects on the Ecological Balance of the Healthy Human Skin Microflora // ISRN Dermatol. 2011. Vol. 2011/ – P. 1–8. doi:10.5402/2011/369603

При микроскопической картине в основных группах, в которых использовались мембраны с содержанием ПВП, равным 5 масс %, наблюдался более активный процесс регенерации, чем в других группах. Отмечалось активное формирование молодой соединительной ткани и фиброзной ткани с большим количеством фибробластов с переходом в васкуляризованную грануляционную ткань. Определялся небольшой фрагмент фиброзной клеточной ткани, по периферии которого отмечается небольшая инфильтрация нейтрофилами. В фиброзной ткани в большом количестве регистрировались капилляры и фибробластоподобные клетки (рис. 9).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мембраны на основе сополимера ВДФ-ТеФ, ПВП с добавлением наночастиц ZnO получены методом электроспиннинга. Установлено, что, вне зависимости от содержания ПВП, все фторполимерные мембраны сформированы переплетающимися волокнами. При повышении содержания ПВП в мембране имела место тенденция к уменьшению диаметра волокон и повышению гидрофильности за счет снижения вязкости и проводимости прядильных растворов. Выполнено сравнение в эксперименте композитных полимерных мембран с различным содержанием ПВП, полученных методом электроспиннинга, в качестве повязки и марлевой повязки. Показано, что при постоянной концентрации наночастиц ZnO и увеличении содержания ПВП повышается антибактериальная активность. Проведенные исследования по восстановлению кожных покровов на половозрелых лабораторных крысах показывают, что по сравнению со стандартными марлевыми повязками, композиты с содержанием ПВП 5 масс % демонстрируют лучший эффект заживления кожных покровов за счет гидрофильных свойств и стимуляции процесса регенерации. Полученные в эксперименте данные позволили сделать вывод о возможности использования предложенных композитных сегнетоэлектрических полимерных мембран для лечения гнойных ран.

REFERENCES

1. Starichkov I.G. *Lecheniye eksperimental'nyh gnoynyh ran mikrovoloknistymi ranevymi pokrytiyami: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Treatment of experimental purulent wounds with microfiber wound dressings: Author. ... Diss. Cand. Med. sci.]. Moscow, 2011. 21 p. (In Russ.).
2. Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Tyuryumin V.S. *Sovremennyye metody lecheniya gnoynyh ran* [Modern methods of septic wounds treatment]. *Sibirskoye medicinskoye obozreniye – Siberian Medical Review*. 2013;1:18-24 (In Russ.).
3. Wang J., Windbergs M. Functional electrospun fibers for the treatment of human skin wounds. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2017;199:283-299. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.07.001
4. Andrian D., Bombin J., Dunne N.J., McCarthy H.O. *Electrospinning of natural polymers for the production of nanofibers for wound healing applications*. *Materials Science & Engineering C*. 2020;114:110994, doi: 10.1016/j.msec.2020.110994
5. Hoefer D., Hammer T.R. Antimicrobial Active Clothes Display No Adverse Effects on the Ecological Balance of the Healthy Human Skin Microflora. *ISRN Dermatol*. 2011;2011:1–8. doi:10.5402/2011/369603

Сведения об авторах

Антипина Людмила Сергеевна [✉] – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0001-5344-4471>

e-mail: ant_sv@mail.ru

Тел.: 8-923-417-5076

Твердохлебова Тамара Сергеевна – инженер-исследователь лаборатории плазменных гибридных систем научного образовательного центра Б.П. Вейнберга ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 30).

<https://orcid.org/0000-0003-2071-7781>

Дамбаев Георгий Цыренович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Большасов Евгений Николаевич – канд. техн. наук, научн. сотрудник лаборатории плазменных гибридных систем научного образовательного центра Б.П. Вейнберга ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 30).

<https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>

Васильченко Дмитрий Владимирович – канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-9780-0770>

Соловьёв Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-9497-1013>

e-mail: sol.tomsk@qmail.com

Куртсеитов Нариман Энверович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-1540-7949>

e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Information about the authors

Lyudmila S. Antipina [✉], postgraduate student, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-5344-4471>

e-mail: ant_sv@mail.ru

Phone number: +7-923-417-5076

Tamara S. Tverdokhlebova, Research Engineer, the Laboratory of Plasma Hybrid Systems, the Scientific Educational Center of B.P. Weinberg, National Research Tomsk Polytechnic University (30, Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-2071-7781>

Georgiy Ts. Dambayev, Honored Worker of Science of Russia, Dr. Med. sci., Professor, Corresponding member of RAS, head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Evgeniy N. Bolbasov, Cand. Techn. sci., Researcher, the Laboratory of Plasma Hybrid Systems, the Scientific Educational Center of B.P. Weinberg, National Research Tomsk Polytechnic University (30, Lenin Ave., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-9789-2185>

Dmitriy V. Vasilchenko, Cand. Med. sci., Assistant, the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-9780-0770>

Mikhail M. Soloviev, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-9497-1013>

e-mail: sol.tomsk@qmail.com

Nariman E. Kurtseitov, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-1540-7949>

e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Поступила в редакцию 18.12.2021; одобрена после рецензирования 28.01.2022; принята к публикации 25.02.2022

The paper was submitted 18.12.2021; approved after reviewing 28.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ КУЛЬТИ БРОНХА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШНУРОВИДНОГО ИМПЛАНТАТА ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА И ЛАВСАНОВОЙ НИТИ

Г.Ц. Дамбаев¹, А.А. Нагайцев¹ ✉, В.Я. Гидаевич¹, С.Г. Аникеев²,
В.Н. Ходоренко², В.В. Скиданенко¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Сибирский физико-технический институт им. акад. В.Д. Кузнецова
Национального исследовательского Томского государственного университета,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Никелид титана является перспективным материалом для использования в хирургической практике от пластики грыжевых ворот с использованием сетчатого имплантата до применения данного материала при оперативных вмешательствах на внутренних органах. Учитывая, что при использовании данного материала происходит заживление раны первичным натяжением, этот материал является оптимальным для формирования культи бронха. Исследование проведено на 18 крысах, у 9 из которых была выполнена лобэктомия и формирование культи бронха с использованием имплантата из никелида титана, также у 9 животных осуществлено формирование культи бронха с использованием лавсановой нити. Описаны результаты макроскопического, рентгенологического, барометрического, гистологического исследований и результаты электронной микроскопии.

Ключевые слова: никелид титана, лавсановая нить, несостоятельность швов культи бронха, закрытие культи бронха, пульмонэктомия, резекция легких

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Дамбаев Г.Ц., Нагайцев А.А., Гидаевич В.Я., Аникеев С.Г., Ходоренко В.Н., Скиданенко В.В. Сравнительная оценка эффективности формирования культи бронха с использованием шнуровидного имплантата из никелида титана и лавсановой нити // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 15–24. doi 10.52581/1814-1471/81/02

COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF BRONCHIAL STUMP FORMATION USING TITANIUM NICKELIDE AND LAVSAN THREAD IMPLANT

G.Ts. Dambayev¹, A.A. Nagaitsev¹ ✉, V.Ya. Gidalevich¹, S.G. Anikeev²,
V.N. Khodorenko², V.V. Skidanenko¹

¹ Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

² Siberian Physical-Technical Institute named after Acad. V.D. Kuznetsov,
National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

Titanium nickelide is a promising material for use in surgical practice, starting from hernia gate plasty with the use of mesh implant, including the use of this material in surgical interventions of internal organs. Considering that the wound healing by primary tension occurs when using this material, this material is suitable for the formation of a bronchial stump. The results of the study are presented in this paper. 18 operated rats underwent lobectomy and formation of the bronchial stump using the titanium nickelide implant in 9 rats and formation of the bronchial stump using the lavsan thread. The results of macroscopic, radiological, barometric, histological studies and the results of electron microscopy are described and demonstrated.

Keywords: *titanium nickelide, lavsan thread, bronchial stump suture failure, bronchial stump closure, pneumonectomy, lung resection*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Dambayev G.Ts., Nagaitsev A.A., Gidalevich V.Ya., Anikeev S.G., Khodorenko V.N., Skidanenko V.V. Comparative evaluation of the effectiveness of bronchial stump formation using titanium nickelide and lavsan thread implant. *Issuer of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):15–24. doi 10.52581/1814-1471/81/02

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время частота оперативных вмешательств на органах дыхательной системы не только не снижается, а напротив, наблюдается рост оперативной активности, что связано с ростом распространенности злокачественных образований. Злокачественные новообразования легких являются самой распространенной онкологической патологией [1]. Кроме того, ситуация усложнилась в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. Как правило, необходимость оперативных вмешательств при новой коронавирусной инфекции возникает при таких осложнениях вирусного поражения легких, как пневмоторакс, пиопневмоторакс и пневмомедиастинум [2].

Пневмонэктомия и резекция легких относятся к самым сложным операциям в торакальной хирургии. Данные вмешательства могут сопровождаться многими осложнениями. Наиболее частым и тяжелым осложнением является несостоятельность швов культи бронха, приводящая к развитию эмпиемы плевры и медиастинита [3–5]. Профилактика и лечение несостоятельности культи бронха и формирования бронхоплевральных свищей в настоящее время представляют сложную задачу [4].

В настоящее время ведутся поиски новых методов профилактики несостоятельности культи бронха. Одними из наиболее перспективных являются методы закрытия культи бронха путем сдавливания извне. Эти методы лишены недостатков наиболее распространенных способов формирования культи бронха – применения ручного и механического швов, а именно проникающего характера этих швов [6]. Никелид ти-

тана обладает таким необходимым свойством, как высокая биосовместимость с тканями организма, которое обеспечивает минимальную воспалительную реакцию в области культи бронха. На базе госпитальных клиник Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ, г. Томск) совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института (СФТИ) им. акад. В.Д. Кузнецова Национального исследовательского Томского государственного университета (НИ ТГУ, г. Томск) разработан новый метод обработки культи бронха при пневмонэктомии и анатомических резекциях легких с использованием шнуровидного имплантата из никелида титана, с толщиной нити 50 мкм. Никелид титана обладает высокой биосовместимостью с тканями организма, что обеспечивает заживление раны по типу первичного натяжения с минимальной воспалительной реакцией [7].

Цель исследования: провести сравнительную оценку эффективности закрытия культи бронха «чулком» из никелида титана и лавсановой нитью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе госпитальных клиник СибГМУ совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы СФТИ им. акад. В.Д. Кузнецова НИ ТГУ был выполнен сравнительный анализ двух методов обработки культи бронха извне, при которых у основания бронха накладывалась лигатура с использованием шнуровидного имплантата из никелида титана либо имплантата из лавсановой нити.

При осуществлении обоих методов, на бронх оказывается давление извне лигатурным мате-

риалом, при котором мембранозная часть бронха прогибается в сторону его просвета, а сам бронх скручивается по типу улитки до сведения хрящевых концов и образования герметичности, затем на культю накладывали 2–3 витка лигатурного материала, после чего выполняется лобэктомия.

В ходе эксперимента было прооперировано 18 крыс стока Wistar массой тела 150–200 г. У девяти животных была сформирована культя бронха с использованием шнуровидного имплантата из никелида титана (1-я группа), у остальных девяти она формировалась с использованием лавсановой нити (2-я группа). При оперативном приеме выполнялась передне-боковая торакотомия справа, ревизия органов грудной клетки, лобэктомия, формирование культи бронха – наложение лигатуры в область долевого бронха, послойное ушивание раны, восстановление отрицательного давления с использованием периферического катетера. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 14-е и 30-е сут.

При проведении вмешательства, после подготовки и обработки операционного поля кожными антисептиками, осуществлялся доступ к органам грудной клетки за счет выполнения передне-боковой торакотомии и вскрытия париетального листка плевры. После ревизии органов грудной клетки определялась нижняя доля правого легкого. В 1-й группе крыс ($n = 9$) в проксимальном отделе бронха накладывалась лигатура из никелид-титанового «чулка», а во 2-й группе ($n = 9$) – лигатура из лавсановой нити, после чего выполнялись лобэктомия, контроль на гемостаз и инородные тела, после чего легкое погружалось в грудную клетку, рану ушивали послойно нитью Vicryl 5/0 на атравматической игле (Ethicon, Шотландия). Вследствие нарушения герметичности в грудной клетке в ходе операции, ятрогенно возникал пневмоторакс. Поскольку длительное дренирование плевральной полости у животных невозможно, выполнялась пункция в межреберье справа периферическим катетером, с помощью которого осуществлялись аспирация воздуха и восстановление отрицательного давления в плевральной полости.

Все болезненные процедуры выполняли под анестезией, которую проводили однократным внутримышечным введением препарата Zoletil-100 (Virbac, Франция) в дозе 0,03 мл с последующим однократным внутримышечным введением препарата XylaVET (Pharmamagist Ltd., Венгрия) 0,01 мл. Дыхание животного во время оперативного вмешательства осуществляли за счет искусственной вентиляции легких.

Животных выводили из эксперимента при помощи CO_2 -асфиксии в специализированной камере.

Содержание, питание животных, уход за ними и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986) и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977).

Для оценки эффективности формирования культи бронха применяли следующие методы.

1. *Макроскопическое описание органов грудной клетки*: наличие участков воспаления на висцеральном и париетальном листках плевры; описание культи бронха и легочной ткани; наличие гидроторакса; оценка характера жидкости в плевральной полости.

2. *Барометрическое испытание культи бронха*. Одним из самых необходимых и основных условий при органоуносящих операциях на органах легочной системы является возможность сформированной культи бронха выдерживать естественное максимальное давление в бронхиальном дереве, например, при кашле. Для оценки данного условия после выведения животного из эксперимента извлекали органокомплекс грудной клетки. Если культя бронха была фиксирована к стенке грудной клетки, то органокомплекс извлекали с фрагментом стенки грудной клетки и помещали в сосуд с водой и нагнетали воздух в систему бронхиального дерева, после чего определяли максимальное давление, которое может выдержать культя бронха, а затем ткань легкого.

3. *Рентгенологическое исследование – бронхография*. Учитывая тот факт, что лигатура накладывается на культю бронха в условиях первой стадии раневого процесса (ткани отечные, увеличены в объеме), в послеоперационном периоде после уменьшения отека возможна миграция лигатуры. Имплантат может прорезать стенку бронха под давлением. Вследствие давления, которое имплантат может оказать на стенку бронха, может произойти нарушение кровоснабжения последнего с развитием некроза. Все перечисленное выше способно сформировать несостоятельность культи бронха с развитием патологического сообщения бронха с близлежащими органами и внешней средой. Для исключения данного патологического процесса выполняли бронхографию.

После выведения животного из эксперимента накладывали трахеостому, которую фиксировали лигатурой для обеспечения герметичности в области доступа в трахею. Затем в полость бронхиального дерева вводили 1–2 мл водорастворимого контрастного вещества – урографина и определяли наличие патологических бронхиальных

сообщений – бронхопульмональных, бронхоплевральных свищей и т.д.

4. *Макроскопическое исследование с использованием электронной микроскопии.* Для оценки скорости и степени прорастания тканями организма имплантов применяли метод электронной микроскопии, где под увеличением до 3000 крат проводили исследование фрагментов культи бронха в косом и косо-поперечном срезе. Данный метод помог оценить степень прорастания имплантата тканями организма не только снаружи, но и внутри, что указывает на степень вероятности миграции имплантата и развития несостоятельности культи бронха.

5. *Гистологическое исследование.* Культию бронха с фрагментами легкого окрашивали гематоксилином и эозином. При данном методе оценивали степень некроза клеток на разных этапах выведения животных из эксперимента. Определяли сроки восстановления респираторного эпителия, степень развития рубцового процесса в стенке бронха и наличие метаплазии.

Макроскопическое описание

У животных, выведенных из эксперимента на 3-и сут, в обеих группах определялся в плевральной полости геморрагический транссудат в количестве 0,2–0,5 мл. Отмечалась типичная картина 1-й стадии раневого процесса: инъекция сосудов в области париетального и висцерального листков плевры, увеличение в объеме и отечность тканей в области культи бронха. У 2 (66%) крыс 1-й группы, у которых использовался шнуровидный имплантат из никелида титана, в области культи определялся геморрагический сгусток, во 2-й группе у всех 3 крыс (100%) определялся геморрагический сгусток в области культи бронха. Необходимо отметить, что в обеих группах имплантаты хорошо визуализировались, поэтому их удаление не вызывало технических сложностей.

К 14-м сут транссудат в плевральной полости не определялся, выраженной инъекции сосудов в области плевральных листков не было. В области культи бронха у крыс 1-й группы шнуровидный имплантат определялся с трудом, а его удаление вызывало травматизацию тканей, во 2-й группе лавсановая нить определялась четко, и удаление ее было возможно без нарушения целостности тканей.

К 30-м сут у животных 1-й группы культия бронха представляла собой округлый участок соединительной ткани диаметром от 2 до 4 мм, имплантат не визуализировался, а удаление его было невозможным без нарушения структуры тканей (рис. 1). Во 2-й группе, где использовали лавсановую нить, культия бронха представляла

собой дистальный участок бронха, в котором свободно определялся лигатурный материал, покрытый тонким слоем соединительной ткани (рис. 2). После пересечения лигатуры ее можно было свободно удалить.

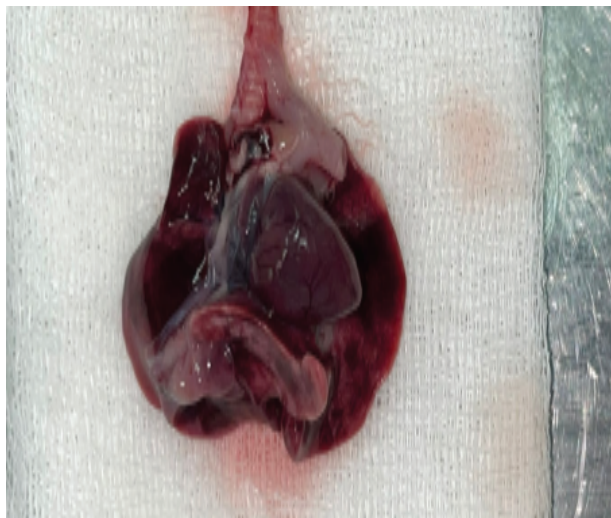


Рис. 1. Органокomплекс грудной клетки. Животное выведено из эксперимента на 30-е сут. Культия сформирована с использованием имплантата из никелида титана

Fig. 1. Organocomplex of the chest. The animal was taken out of the experiment on the 30th day. The stump is formed using a titanium nickelide implant



Рис. 2. Органокomплекс грудной клетки. Животное выведено из эксперимента на 30-е сут. Культия сформирована с использованием лавсановой нити

Fig. 2. Organocomplex of the chest. The animal was taken out of the experiment on the 30th day. The stump is formed using lavsan thread

Барометрические исследования

У животных 1-й группы, в которой использовался имплантат в виде чулка из никелида титана, культия бронха выдерживала максимально возможное для легочной ткани давление, раное 0,02 кПа. На всех этапах выведения крыс из экс-

перимента, при достижении в бронхиальном дереве давления 0,02 кПа, происходило повреждение легочной ткани, о чем свидетельствовало поступление в сосуд с водой воздуха из области ткани легкого. В культе бронха отмечалась герметичность.

Во 2-й группе, при достижении давления в 0,075 кПа у одного животного из трех, выведенных из эксперимента на 3-и сут, отмечалась несостоятельность культи бронха, которая определялась поступлением воздуха из трахеобронхиального дерева в области культи бронха в сосуд с жидкостью. На последующих сроках культи бронха была состоятельна и выдерживала давление, равное 0,02 кПа.



Рис. 3. Демонстрация барометрических испытаний культи бронха

Fig. 3. Demonstration of barometric tests of the bronchial stump

Электронная микроскопия

В группе животных с формированием культи бронха при помощи лигатуры из никелида титана на 3-и сут препарат был представлен большим количеством эритроцитов. Учитывая высокую биосовместимость никелид-титановой нити, высокую смачиваемость имплантата за счет пористо-проницаемой оболочки, наблюдалась миграция фибробластов с образованием мостиков соединительной ткани в областях ячеек имплантата. Во 2-й группе крыс на поверхности лавсановой нити в этот же срок определялись единичные фибробласты, но мостиков соединительной ткани обнаружено не было. Прорастание тканями организма у животных 1-й группы достигало 2%, 2-й – менее 0,1%.

К 14-м сут у крыс 1-й группы имплантат из никелида титана прорастал соединительной тканью не только снаружи, но и внутри своей структуры, образование ткани организма в области культи достигало 80%. Во 2-й группе значение данного показателя в этот срок исследования не превышало 20%.

К 30-м сут имплантат из никелида титана прорастал на 99%, как по наружной поверхности, так и внутри своей структуры (рис. 4). Лавсановая нить покрывалась тонким слоем соединительной ткани, свободно удалялась с поверхности имплантата. Образование соединительной ткани организма снаружи имплантата оценивалось как 99%, при этом внутри структуры нити инвазия соединительной ткани была минимальной – 1–2% (рис. 5).

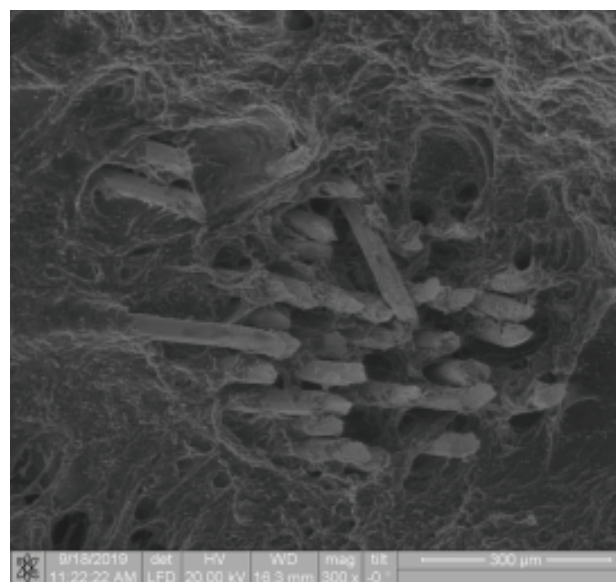


Рис. 4. Фрагмент культи бронха с лигатурой из никелид-титанового «чулка». Животное выведено на 30-е сут. Ув. $\times 300$

Fig. 4. Fragment of a bronchial stump with a titanium nickelide stocking ligature. The animal was taken out of the experiment on the 30th day. Magn. $\times 300$

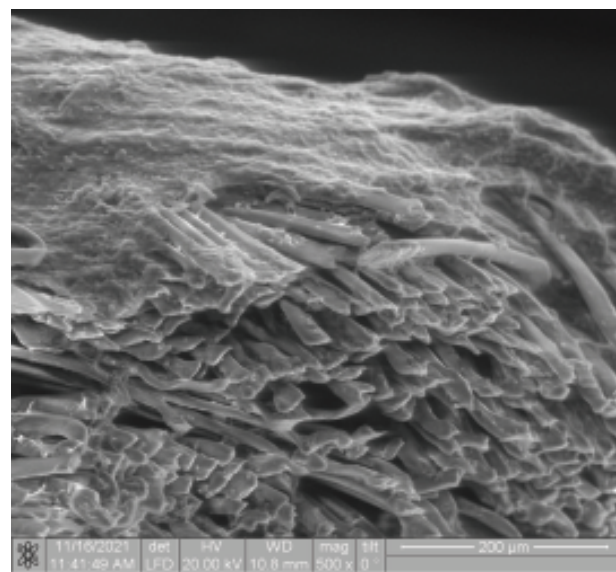


Рис. 5. Фрагмент культи бронха с лигатурой из лавсановой нити. Животное выведено на 30-е сут. Ув. $\times 500$

Fig. 5. Fragment of a bronchus stump with a ligature of lavsan thread. The animal was taken out of the experiment on the 30th day. Magn. $\times 500$

Рентгенологическое исследование

У крыс 1-й группы развития патологических бронхиальных сообщений не было выявлено ни на одном из этапов исследования (рис. 6). Во 2-й группе у одного животного на 14-е сут определялся бронхо-пищеводный свищ, в остальные сроки образования патологических сообщений не обнаружено.



а



б

Рис. 6. Рентгенограмма (а) и бронхограмма (б) органов грудной клетки крысы с имплантатом из никелида титана. 3-й сут эксперимента

Fig. 6. X-ray (a) and bronchogram (б) of the thoracic organs of a rat with a titanium nickelide implant. 3rd day of the experiment

На бронхограммах после введения 1–2 мл урографина через трахеостомическую трубку определяется контрастирование обоих легких, справа контрастировались верхняя и средняя

доли. Дефектов заполнения затеков контрастного вещества, которые указали бы на формирование бронхоплеврального свища, эмпиемы плевры или развитие медиастинита не определялось (рис. 6).

Гистологическое исследование

На 3-и сут эксперимента у животных обеих групп в ткани легкого был обнаружен геморрагический инфаркт со стертым альвеолярным рисунком, полями кровоизлияний с примесью нейтрофилов и масс фибрина. По периферии инфаркта отмечалось наличие полей грануляционной ткани с ангиоматозом и густой лимфогистиоцитарной инфильтрацией. В просвете бронха определялся частично слущенный респираторный эпителий с примесью нейтрофилов. На остальном протяжении респираторный эпителий был сохранен, отмечались явления бокаловидноклеточной метаплазии. В других полях зрения регистрировались явления альвеолярного отека легких в виде наличия гомогенной розовой жидкости в просвете альвеол.

При исследовании фрагментов ткани легкого на 14-е сут было установлено, что альвеолярный рисунок сохранялся, ткань легкого имела типичное гистологическое строение с очаговым пневмофиброзом. В бронхах отмечалась картина хронического воспаления в виде густой лимфогистиоцитарной инфильтрации с перибронхиальным фиброзом. Респираторный эпителий слущен в просвет с некробиотическими изменениями.

У животных в 1-й группы, выведенных из эксперимента на 30-е сут, ткань легкого имела типичное гистологическое строение. Альвеолярный рисунок был сохранен на всем протяжении. Капилляры и сосуды межалвеолярных перегородок – с явлением неравномерного кровенаполнения. Сосуды крупного диаметра – без особенностей. Стенки бронхов не утолщены, мышечно-фиброзный каркас типичного строения. Респираторный эпителий типичного строения, эпителий сохранен во всех исследованных бронхах. По периферии бронхов выявлялись фолликулоподобные лимфоидные инфильтраты без светлых центров. В препаратах из области культи определялся шовный материал, вокруг которого имелось разрастание соединительной ткани с явлением ангиоматоза и неспецифического хронического воспаления с примесью гигантских многоядерных клеток. Кроме того, в указанной зоне отмечалось наличие гемосидерофагов (рис. 7).

На гистологических препаратах ткань крыс 2-й группы имела типичное гистологическое строение. Альвеолярный рисунок был сохранен на всем протяжении, в просвете альвеол субтотально определялись свежие эритроциты.

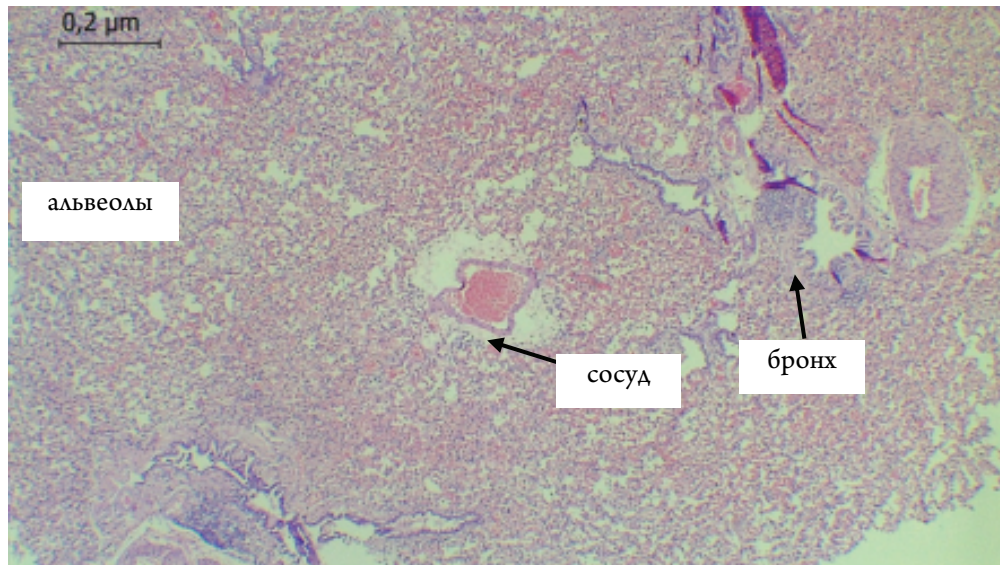


Рис. 7. Фрагмент культи бронха с тканями легкого крысы 1-й группы. Животное выведено из эксперимента на 30-е сут. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

Fig. 7. Fragment of bronchial stump with lung tissues. The animal was taken out of the experiment on the 30th day. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 40$

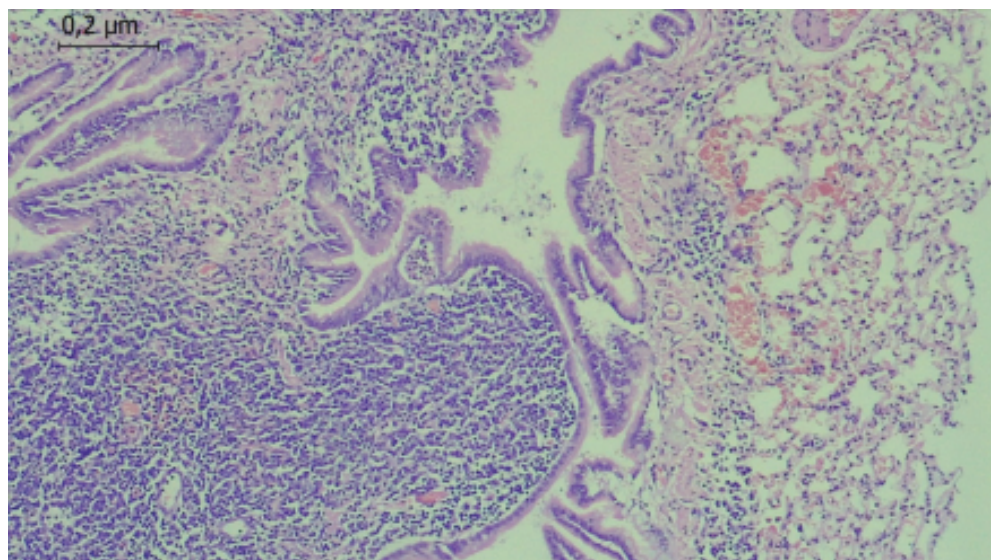


Рис. 8. Фрагмент культи бронха с тканями легкого крысы 2-й группы. Животное выведено из эксперимента на 30-е сут. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Fig. 8. Fragment of bronchial stump with lung tissues. The animal was taken out of the experiment on the 30th day. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. $\times 100$

Капилляры и сосуды межальвеолярных перегородок – с явлением неравномерного кровенаполнения. Сосуды крупного диаметра без особенностей. Стенки бронхов не утолщены, мышечно-фиброзный каркас имел типичное строение. Респираторный эпителий также типичного строения, был сохранен во всех исследованных бронхах. По периферии бронхов выявлялись фолликулоподобные лимфоидные инфильтраты без светлых центров (рис. 8).

В препаратах из области наложения клипсы отмечалось разрастание фиброзной ткани с ангиоматозом и слабо выраженной лимфоидной

инфильтрацией и фрагмент поперечнополосатой мускулатуры.

ОБСУЖДЕНИЕ

На раннем этапе (3-и сут) послеоперационного периода в обеих группах наблюдалась стадия альтерации, о чем свидетельствуют такие признаки, как наличие транссудата в плевральной полости, инъекция сосудов в пределах плевральных листков, наличие геморрагического сгустка в области культи бронха у двух крыс из трех 1-й группы и у 100% животных во 2-й группе.

Имплантат визуализировался и удалялся без технических трудностей у крыс обеих групп.

Начиная с 14-х сут скопления жидкости в плевральной полости не наблюдалось, признаков воспаления также не отмечалось. Необходимо отметить, что на втором этапе выведения крыс из эксперимента удаление имплантата из никелида титана вызывало травматизацию тканей и нарушение целостности культи бронха, что позволяет сделать вывод о максимальной гарантии фиксации лигатуры в пределах культи бронха и исключении миграции имплантата в последующем. Лигатура из лавсановой нити после пересечения может быть удалена без технических сложностей на 3-м этапе выведения животных.

Образование соединительно-тканых мостиков у животных 1-й группы регистрировалось уже на 3-и сут эксперимента (за счет высокой биодоступности), в то время у крыс 2-й группы определялись лишь единичные фибробласты на поверхности лавсановой нити. Ячеистая структура «чулка» из никелида титана позволяет ему прорасти тканями организма на 99% к 30-м сут, в это время имплантат из лавсановой нити имел

склонность к миграции в пределах культи бронха и способен интегрироваться в организм преимущественно за счет своей внешней поверхности.

При барометрическом исследовании культи бронха, сформированная с помощью имплантата из никелида титана, максимально возможное давление в бронхиальном дереве, равное 0,02 кПа, при этом во 2-й группе наблюдалась несостоятельность культи у одного животного.

Гистологическое исследование культи бронха в группе животных с лигатурой из никелида титана, выведенных на 30-е сут, в совокупности с указанными выше методами исследования подтверждает, что в этой области преобладают процессы адекватной регенерации.

ВЫВОД

Таким образом, применение шнуровидного имплантата в виде чулка является более эффективным методом формирования культи бронха при оргоуносящих операциях на легких, чем использование лавсановой нити в качестве лигатурного материала.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *Cancer Journal for Clinicians*. 2021. Vol. 71, № 3. P. 209–219.
2. Сушко А.А., Прокончик Н.И., Кропа Ю.С. Возможности диагностики и хирургического лечения осложнений вирусного поражения легких при COVID-19 // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2021. Т. 19, № 1. С. 112–118.
3. Печетов А.А., Грицута А.Ю. Осложнения после анатомических резекций легких. Современное состояние проблемы (обзор литературы) // *Поволжский онкологический вестник*. 2017. № 4. С. 90–98.
4. Грубник В.В., Душко Н.Е. Комбинированный метод лечения постпневмонэктомических бронхиальных свищей: новое звучание старой проблемы // *Клінічна онкологія*. 2020. Т. 10, № 1 (37). С. 1–8.
5. Порханов В.А., Поляков И.С., Кононенко В.Б. и др. Трансстернальная окклюзия свища главного бронха после пневмонэктомии // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020. № 10. С. 11–22.
6. Бармин В.В., Пикин О.В., Рябов А.Б., Амиридзе А.М. Методы закрытия культи бронха после анатомических резекций легких // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2018. Т. 7, № 4. С. 58–63.
7. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Шефер Н.А., Нагайцев А.А., Аникеев С.Г., Ходоренко В.Н., Моногенов А.Н. Способ закрытия культи бронха: Патент РФ № 2743611. Патентообладатель ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет». 2021. Бюл. № 5.

REFERENCES

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3):209-219.
2. Sushko A.A., Prokopchik N.I., Kropa Yu.S. Vozmozhnosti diagnostiki i hirurgicheskogo lecheniya oslozhneniy virusnogo porazheniya legkih pri COVID-19 [Possibilities of diagnostics and surgical treatment of complications of viral lung injury in COVID-19]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta – Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(1):112-118 (In Russ.).
3. Pechetov A.A., Gritsyuta A.Yu. Oslozhneniya posle anatomicheskikh rezekciy legkih. Sovremennoye sostoyaniye problemy (obzor literatury) [Surgical complications after anatomical lungs resections. The current state of the problem (review of literature)]. *Povolzhskiy onkologicheskii vestnik – Oncology Bulletin of the Volga Region*. 2017;4:90-98 (In Russ.).

4. Grubnik V.V., Dushko N.Ye. Kombinirovannyi metod lecheniya postpnevmonektomicheskikh bronkhial'nykh svishchev: novoye zvuchaniye staroy problem [Combined method for post-pneumonectomy bronchial fistula treatment: a new sound of the old problem]. *Klinichna onkologiya*. 2020;10(1 (37)):1-8 (In Russ.).
5. Porkhanov V.A., Polyakov I.S., Kononenko V.B. et al. Transsternal'naya okklyuziya svishcha glavnogo bronha posle pnevmonektomii [Transsternal occlusion of main bronchi fistulae after pneumonectomy]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;10:11-22 (In Russ.).
6. Barmin V.V., Pikin O.V., Ryabov A.B., Amiraliyev A.M. Metody zakrytiya kul'ti bronha posle anatomicheskikh rezektsiy legkih [Bronchial stump closure techniques after anatomical lung resections]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena – P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2018;7(4):58–63 (In Russ.).
7. Dambayev G.Ts., Gyunter V.E., Shefer N.A., Nagaytsev A.A., Anikeyev S.G., Khodorenko V.N., Monogenov A.N. Sposob zakrytiya kul'ti bronkha. Patent RF No. 2743611. Patentoobladatel' FGAOU VO "Natsional'nyy issledovatel'skiy Tomskiy gosudarstvennyy universitet" [The method of closing the stump of the bronchus // Patent of the Russian Federation No. 2743611. Patentee FGAOU VO "National Research Tomsk State University"]. 2021. Byul. No. 5 (In Russ.).

Сведения об авторах

Дамбаев Георгий Цыренович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Нагайцев Александр Александрович ✉ – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0001-8556-6967>

e-mail: debbler11@mail.ru

Тел.: 8-953-911-5576

Гидаев Владимир Яковлевич – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

e-mail: vlagid@gmail.ru

Аникеев Сергей Геннадьевич – канд. физ.-мат. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института им. акад. В.Д. Кузнецова Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, 634050, г. Томск, пл. Новособорная, д. 1).

<https://orcid.org/0000-0001-9323-5973>

e-mail: anikeev_sergey@mail.ru

Ходоренко Валентина Николаевна – канд. физ.-мат. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института им. акад. В.Д. Кузнецова Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, 634050, г. Томск, пл. Новособорная, д. 1).

<https://orcid.org/0000-0002-5705-4072>

e-mail: hodor_val@mail.ru

Скиданенко Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. клиникой госпитальной хирургии им. акад. А.Г. Савиных, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

e-mail: skidanenko.tomsk@gmail.ru

Information about authors

Georgiy Ts. Dambayev, Honored Worker of Science of Russia, Dr. Med. sci., Professor, Corresponding member of RAS, head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Alexander A. Nagaitsev✉, postgraduate student, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-8556-6967>

e-mail: debbler11@mail.ru

Phone number: +7-953-911-5576

Vladimir Ya. Gidalevich, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

e-mail: vlagid@gmail.ru

Sergey G. Anikeev, Cand. Phys.-Math. sci., Senior Researcher, the Laboratory of Medical Materials and Implants with Memory of the Form, Siberian Physical-Technical Institute named after acad. V.D. Kuznetsov, National Research Tomsk State University (1, Novosobornaya Sq., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-9323-5973>

e-mail: anikeev_sergey@mail.ru

Valentina N. Khodorenko✉, Cand. Phys.-Math. sci., Senior Researcher, the Laboratory of Medical Materials and Implants with Memory of the Form, Siberian Physical-Technical Institute named after acad. V.D. Kuznetsov, National Research Tomsk State University (1, Novosobornaya Sq., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-5705-4072>

e-mail: hodor_val@mail.ru

Vasiliy V. Skidanenko, Cand. Med. sci., head of the Clinic of Hospital Surgery named after Acad. A.G. Savinykh; Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

e-mail: skidanenko.tomsk@gmail.ru

Поступила в редакцию 26.01.2022; одобрена после рецензирования 07.02.2022.; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 26.01.2022; approved after reviewing 07.02.2022; accepted for publication 25.02.2022

РЕГЕНЕРАТИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫХ КОНСТРУКЦИЙ НА ОСНОВЕ ВОЛОКНИСТО-ПРОНИЦАЕМОГО НИКЕЛИДА ТИТАНА

О.В. Кокорев^{1,2} ✉, Г.Ц. Дамбаев², Е.С. Марченко¹, С.В. Гюнтер¹,
К.В. Зайцев³, М.А. Ковалёва¹, В.Э. Гюнтер¹

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

³ Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии
Федерального медико-биологического агентства России,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Целью исследования *in vivo* было изучение возможности применения интракорпоральных конструкций с гепатоцитами, культивируемыми на волокнисто-проницаемом матриксе из никелида титана (ВПМНТ). Мы стремились определить, превосходит ли применение гепатоцитов, культивированных в ВПМНТ, простую инъекцию гепатоцитов с точки зрения восстановления функций печени и времени выживания на модели крыс с CCl₄-индуцированным гепатитом.

В исследовании было использовано 200 животных следующих экспериментальных групп: I группа – контрольная; II группа – животные с токсическим гепатитом; III группа – животные с токсическим гепатитом с последующей имплантацией бесклеточных ВПМНТ (фиктивная хирургия); IV группа – животные с токсическим гепатитом с последующей инфузией только гепатоцитов (20×10^6 клеток / мл); V группа – животные с токсическим гепатитом с последующей имплантацией гепатоцитов, культивированных в ВПМНТ. На пяти животных с помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) проведен анализ эволюции гепатоцитов *in vivo* в ВПМНТ. В анализе СЭМ гепатоциты продемонстрировали хорошую адгезию и пролиферацию в поровом пространстве ВПМНТ. Более того, зрелая ткань, содержащая как коллоидные, так и волокнистые компоненты, заполнила поры матрикса на 95% за 28 дней. Что касается восстановления функции печени, V группа показала значительное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке по сравнению с II группой. У животных IV группы также наблюдалось существенное снижение уровня АЛТ через 15 дней, который, однако, повысился через 30 дней и был аналогичным значениям этого показателя в II группе. Вероятно, этот факт был вызван только кратковременным эффектом инъекции гепатоцитов. Характер изменения сывороточного белка, лактата, альбумина, фибриногена и общего билирубина был аналогичен изменению динамики АЛТ. Продолжительность жизни животных оказалась значительно больше в V группе.

Полученные результаты показали возможные способности ВПМНТ в качестве матрикса для гепатоцитов с целью поддержки гепатоцеллюлярного метаболизма. В целом, проведенное исследование показывает, как «вспомогательная печень» путем имплантации культивированных гепатоцитов в ВПМНТ замещает функции поврежденной печени без необходимости замены всей печени.

Ключевые слова: биосовместимость, тканевая инженерия, скаффолд из волокнисто-проницаемого никелида титана, CCl₄-индуцированный цирроз, аллогенные гепатоциты, регенеративная терапия печени

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Кокорев О.В., Дамбаев Г.Ц., Марченко Е.С., Гюнтер С.В., Зайцев К.В., Ковалёва М.А., Гюнтер В.Э. Регенеративное действие тканеинженерных конструкций на основе волокнисто-проницаемого никелида титана // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 25–37.
doi 10.52581/1814-1471/81/03

REGENERATIVE EFFECT TISSUE ENGINEERING SCAFFOLD BASED ON FIBROUS PERMEABLE TINI-BASED ALLOY

O.V. Kokorev^{1,2} ✉, G.Ts. Dambayev², E.S. Marchenko¹, S.V. Gunther¹,
K.V. Zaitsev³, M.A. Kovalyova¹, V.E. Gunther¹

¹ National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation

² Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

³ Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology,
Federal Medical and Biological Agency of Russia,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

The aim of this study was to explore the *in vivo* applicability of intracorporeal constructions with hepatocytes cultured in the fiber TiNi-based scaffold (FTNS). We also sought to determine whether application of hepatocytes cultured in the FTNS was superior to simple hepatocyte injection in terms of restoration of liver functions and survival time in a CCl₄-induced hepatitis rat model. In investigation 200 animals were assigned to explore the experimental groups as follows: Group I – control; Group II – animals with CCl₄-induced hepatitis; Group III – animals with toxic hepatitis followed by implantation of cell-free FTNS (sham-surgery); Group IV – animals with toxic hepatitis followed by infusion of hepatocytes only (20 × 10⁶ cells/ml); Group V – animals with toxic hepatitis followed by implantation of hepatocytes cultured in the FTNS. In terms of restoration of liver function, Group V showed a significant reduction of serum alanine aminotransferase level compared to Group II. Group IV also showed a significant decrease in ALT level at 15 days. However, the level of ALT increased at 30 days, and the level was similar with results of the Group II. This probably was caused by a short-term effect of hepatocyte injection only. The change patterns of serum protein, lactate, albumin, fibrinogen, and total bilirubin levels were similar to the results of ALT. The survival time of animals was significantly longer in Group V. These findings showed possible abilities of the FTNS as a scaffold to support the hepatocellular metabolism. Using 12 animals, image analysis of SEM data of *in vivo* hepatocyte evolution in the FTNS was carried out. In the SEM analysis, hepatocytes demonstrated good adhesion and proliferation in the pore space of the FTNS. Moreover, mature tissue comprising both colloidal and fibrous components filled the pore body by 95% in 28 days. Overall, this study sheds a light on how the implantable «auxiliary liver» by engrafting the cultured FTNS substitutes the missing hepatic function without the need to replace the whole liver.

Keywords: biocompatibility, cell tissue engineering, fiber TiNi-based alloy scaffold, CCl₄-induced cirrhosis, allogenic hepatocytes, regenerative liver therapy

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kokorev O.V., Dambayev G.Ts., Marchenko E.S., Gunther S.V., Zaitsev K.V., Kovalyova M.A., Gunther V.E. Regenerative effect tissue engineering scaffold based on fibrous permeable TiNi-based alloy. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):25-37. doi 10.52581/1814-1471/81/03

ВВЕДЕНИЕ

Одним из методов хирургического лечения заболеваний внутренних органов является частичное или полное замещение поврежденного органа посредством трансплантации оригиналов или аналогов этого органа. В качестве аналогов используют суспензии клеток соответствующих органов, изготовленные по известным технологиям. Клеточная трансплантация позволяет преодолеть острый дефицит донорских органов,

снизить опасность развития осложнений, сопутствующих хирургическим методам лечения, нивелировать токсические эффекты после применения лекарственных препаратов, а также предотвратить торможение регенераторного восстановительного процесса в пораженном органе [1–4]. Стоимость клеточных технологий ниже по сравнению с органными трансплантациями, они более безопасны и позволяют проводить трансплантацию в плановом порядке ожидания подходящего органа для трансплантации,

а также повторно. Используя клеточные технологии, можно обеспечить медицинской помощью большее число больных, в некоторых случаях они дают возможность отказаться от применения иммуносупрессивных препаратов; при этом криобанки позволяют сохранять клетки длительное время [5–8].

Об эффективности клеточной трансплантации судят по приживлению трансплантата (количеству клеток, которые приживутся в поврежденной ткани), длительности сохранения функциональной активности клеток, регенеративному потенциалу поврежденного органа и т.д. На настоящий момент достичь высоких значений этих параметров не удается при инъекционном введении донорских клеток в связи с их незащищенностью от воздействия иммунной системы организма реципиента [1, 9, 10]. Также при направленной трансплантации клеток с помощью матриксов из биомедицинских материалов (имплантатов) в зону тканевого дефекта попадают большее количество клеток, чем при их внутрисосудистой инъекции. Соответственно, возрастает актуальность поиска таких альтернативных методов введения клеточного материала, при которых можно достичь высоких темпов регенерации ткани и (или) органа реципиента [1, 7, 11–14].

Наиболее распространенными и эффективными прототипами естественного внеклеточного матрикса – носителя клеток для тканевой инженерии являются пористые трехмерные имплантируемые скаффолды (матрицы) [15–17]. По существующим представлениям, в условиях контактного взаимодействия донорских клеток с биоматериалом повышается их выживаемость и резистентность к действию повреждающих факторов, кроме того, обеспечивается соответствующий клеточный метаболизм в искусственном микроокружении [18–20]. Основные характеристики внеклеточного матрикса зависят, прежде всего, от биоматериала, из которого он изготовлен [10, 21, 22].

Применение многочисленных имплантационных биоматериалов (натуральных, синтетических, керамических, децеллюляризованных тканей, композитов и др.) в качестве матриксов для трансплантируемых клеток может осложняться их механическими, химическими, токсическими, канцерогенными, антигенными и другими характеристиками [22–24]. Препятствием к применению в отечественной хирургической практике импортных внеклеточных матриксов является то обстоятельство, что многие из них не имеют разрешения для клинического использования в Российской Федерации.

Выгодной альтернативой известным аналогам внеклеточных матриксов являются носители клеток на основе отечественных сплавов из ни-

келида титана, которые биосовместимы с различными тканями и клетками организма [25, 26]. Их физико-химические, механические и технологические свойства пригодны для применения в качестве биосовместимых матриксов для клеточных суспензий и пролонгированного поддержания жизнедеятельности иммобилизованных в них клеток. Опыт применения пористых инкубаторов из никелида титана (патент РФ 2638819; опубл. 15.12.2017) выявил присущие ему недостатки. Методы получения ограничивают суммарный коэффициент пористости величиной порядка 70%, что, соответственно, ограничивает относительный объем вмещающей клеточной суспензии. Объемный массив пористого никелида титана не полностью пронизан (имеются закрытые поры до 3%). При этом волокнистые матриксы из никелида титана имеют коэффициент пористости более 90%, полностью пронизанную структуру и в зависимости от плотности волокон можно регулировать их механические свойства [27].

В этой связи исследование в эксперименте саногенетических механизмов, лежащих в основе коррекции нарушений, возникающих при CCl_4 -индуцированном гепатите тканеинженерными конструкциями из волокнисто-проницаемого матрикса из никелида титана на основе клеток – гепатоцитов, является актуальным.

Цель исследования: изучение *in vivo* возможности применения интракорпоральных конструкций с гепатоцитами, культивируемыми на волокнисто-проницаемом матриксе из никелида титана.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все исследовательские процедуры и условия содержания животных отвечали этическим правилам работы с лабораторными животными, в том числе Европейской директиве FELASA-2010. Планы всех исследований проходили экспертизу и утверждение комиссией по биоэтике НИ ТГУ (г. Томск).

Экспериментальная работа выполнена на 212 крысах стока Wistar обоего пола, массой тела 150–180 г, которые были получены из питомника Томского НИИ курортологии и физиотерапии ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (г. Томск).

Набор проницаемых волокнистых скаффолдов сферической формы (рис. 1) диаметром 10–12 мм и длиной 15–17 мм, пористостью $(91,1 \pm 2,4) \%$ был получен методом скатывания и прессования нетканого материала из нитей никелида титана. Проволока (диаметр 40 мкм) из никелида титана (НИИ медицинских материалов с памятью формы при ТГУ, г. Томск) была получена путем последовательного пропускания

через фильеры понижающего диаметра. Объем культуральной среды, впитываемой конструкцией, составлял $(1,67 \pm 0,13)$ мл. Эффект памяти формы никелида титана в данном эксперименте не использовался. Перед испытанием образцы ВПМНТ выдерживали при температуре 180°C в течение 60 мин в сухожарочном шкафу, охлаждали и помещали в полную культуральную среду.

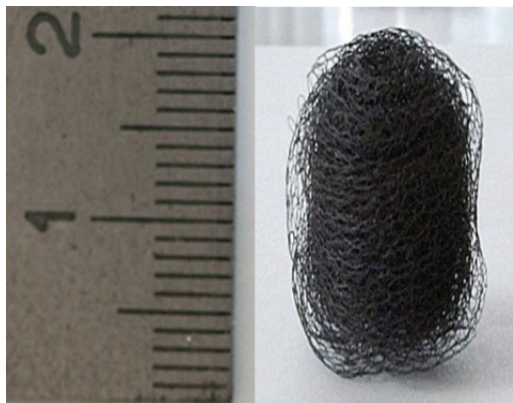


Рис. 1. Общий вид волокнисто-проницаемого внеклеточного матрикса из никелида титана

Fig. 1. General view of the fibrous-permeable extracellular matrix of titanium nickelide

Моделирование CCl_4 -индуцированной печеночной недостаточности проводили путем курсового внутрибрюшинного введения 50%-го масляного раствора хлористого углерода из расчета 0,45 мл на 100 г массы тела животного в течение 10 сут.

Создание печеночной тканеинженерной конструкции. Клетки печени (КП) выделяли по методу P.O. Seglen с некоторыми модификациями [29] бесперфузионным методом. Методами световой микроскопии было установлено, что клеточная суспензия, приготовленная из резецированного участка печени, содержала около 95–98% гепатоцитов и в пределах 2–5% непаренхиматозных клеток, при этом жизнеспособность клеток составляла $(86 \pm 3)\%$.

Посадку (иммобилизацию) свежевыделенных клеток печени в конечной концентрации 20×10^6 /мл осуществляли на волокнисто-проницаемый матрикс из никелида титана.

Группы экспериментальных животных

Животные были разделены на 5 групп по 10 особей в каждой:

I группа – интактные животные (контроль).

II группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 .

III группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 , с последующей имплантацией бесклеточных ВПМНТ (группа ложнопериоперированных животных).

IV группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 , с

последующей инфузией 1500 мкл гепатоцитов 20×10^6 клеток/мл.

V группа – животные с токсическим гепатитом, вызванным 10-дневным введением CCl_4 , с последующей имплантацией гепатоцитов, культивированных в ВПМНТ.

Жизнеспособность выделенных клеток печени перед имплантацией определяли по окраске трипановым синим.

Для имплантации клеток, иммобилизованных на внеклеточных матриксах из никелида титана, использовали клеточные суспензии гепатоцитов. Клеточная суспензия в полной культуральной среде засеивалась на специальную конструкцию из волокнисто-проницаемого никелида титана: волокнистый цилиндр (объем впитываемый конструкцией ~ 900 мкл) и культивировалась в течение 24 ч при температуре 37°C в 5%-й атмосфере CO_2 . Имплантацию готовых тканеинженерных конструкций проводили в брюшную полость под эфирным наркозом, конструкцию укладывали непосредственно на поверхность печени подопытного животного.

Морфологию клеток после трансплантации внеклеточных матриксов в брюшную полость исследовали методами электронной микроскопии каждые 7 сут в течение 28 дней.

Биохимические показатели крови измеряли с помощью стандартного колориметрического метода согласно инструкциям производителя диагностических наборов (ООО «Ольвекс Диагностикум», г. Санкт-Петербург) при использовании полуавтоматического фотометра «Biochem SA» (HighTechnology, США).

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятыми методами с помощью пакета статистических компьютерных программ Statistica 10. Результаты выражены как среднее значение $\bar{X}$ и ошибка среднего m . Пределы погрешностей на рисунках представляют собой стандартные отклонения. Анализировали различия между экспериментальными группами согласно парному непараметрическому U-критерию Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне $p \leq 0,05$.

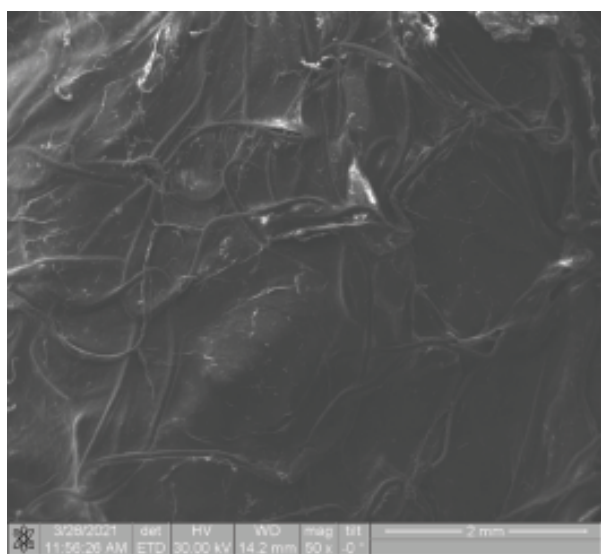
РЕЗУЛЬТАТЫ

Постимплантационную эволюцию гепатоцитов внутри ВПМНТ наблюдали с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Была показана хорошая адгезия гепатоцитов и разрастание ткани внутри порового пространства. На рис. 2, а видна множественная интеграция групп клеток внутри пор через 14 дней и на рис. 2, б отмечено практически полное зарастание волокнистой конструкции печеночной тканью после 21 сут.



a



b

Рис. 2. Развитие ткани на 14-й (а) и 21-й день (б) на ВПМНТ после имплантации. СЭМ-изображения

Fig. 2. Tissue development on the 14th (a) and 21st day (b) on fibrous-permeable titanium matrices after implantation. SEM images

Как известно из литературных данных, развитие CCl_4 -индуцированного гепатита сопровождается появлением очагов некроза, локализованных центральнобулярно, дистрофии гепатоцитов и в дальнейшем всей печени [27]. В наших исследованиях эти изменения наблюдались в связи с увеличением ферментов трансаминаз: аспаратаминотрансферазы (АСТ), алланинаминотрансферазы (АЛТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (рис. 3, а–в). Сыворотка крови, взятая через сутки после окончания введения тетра-хлорметана, показала существенное (в 2,2 раза) увеличение уровня энзима АСТ – с 124 до 273 Ед/л, что свидетельствовало о токсическом влиянии хлоруглерода на структуру печени.

В группе, где клетки печени имплантировали инъекционно, происходило быстрое снижение концентрации АСТ на 15-е сут после инъекции, однако на 45-е сут было отмечено повышение содержания этого фермента, что свидетельствует о непродолжительном воздействии инъекционно вводимых клеток печени. У животных V группы активность АСТ постепенно снижалась в течение всего периода исследования, составив 131 Ед/л на 45-й терминальный день исследований, что сравнимо со значением этого показателя в контрольной группе (рис. 3, а).

Показатели биохимических анализов сыворотки крови, взятой через сутки после окончания введения тетрахлорметана, свидетельствовали о существенном (в 1,9 раза) повышении уровня энзима АЛТ – с 51 до 96 Ед/л, что говорит о разрушении клеток печени (цитоллизе), вызванном токсическим влиянием хлористого углерода. Проба Маклагана (белково-синтетическая функция печени) была также положительной, увеличение составило 2,4 раза – с 2,3 до 5,9 Ед (Н – S). В группе, где клетки печени вводились инъекционно, происходило быстрое снижение концентрации данного фермента на 15-е сут, но в дальнейшем (на 30-е и 45-е сут) наблюдалось повышение его концентрации до уровня CCl_4 -контроля. В те же сроки в V группе активность АЛТ неуклонно снижалась в течение всего периода исследования, достигнув 57 Ед/л к 45-м сут исследования (рис. 3, б).

Анализ крови, взятой через сутки после окончания введения хлористого углерода, показал существенное (в 1,8 раза) повышение уровня энзима ЩФ – с 158 до 285 Ед/л, указывающее на значительные повреждения энзиматического аппарата печени после введения тетрахлорметана (рис. 3, в). В группе, где клетки печени вводили инъекционно, на 15-е сут после инъекции наблюдалось резкое снижение концентрации данного фермента, хотя на 45-е сут было отмечено статистически значимое увеличение концентрации фермента по сравнению с таковым в V группе, что говорит о непродолжительном воздействии инъекционно вводимых клеток печени. Концентрация щелочной фосфатазы у животных V группы последовательно снижалась в течение всего периода исследования, уменьшившись до показателей здоровых интактных животных – 171 Ед/л на 45-е сут исследования (рис. 3, в).

Изучение динамики развития CCl_4 -индуцированной печеночной недостаточности позволило установить, что на 1-е сут концентрация общего белка сыворотки крови резко снизилась – с 75 до 47 г/л (в 1,6 раза) (рис. 3, г), при этом резко повысился уровень печеночных ферментов (рис. 3, а–в).

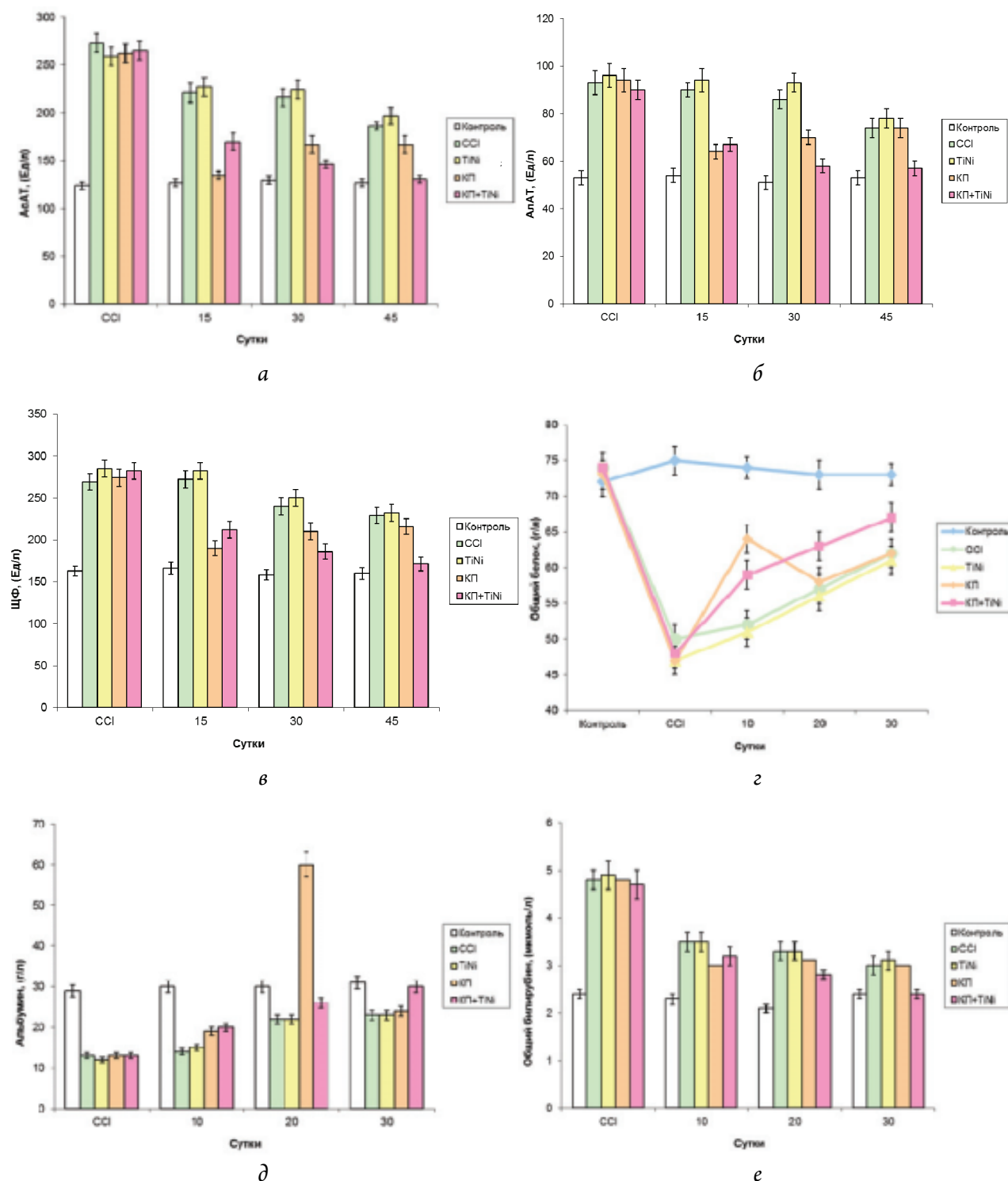


Рис. 3. Динамика изменения концентрации печеночных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АсАТ) (а), аланинаминотрансферазы (АлАТ) (б) и щелочной фосфатазы (ЩФ) (в) концентрации общего белка (з), альбумина (д), общего билирубина (е) после трансплантации клеток печени (КП) на волокнисто-проницаемом матриксе из никелида титана (TiNi) на фоне CCl_4 -индуцированного гепатита. * – $p < 0,05$ по отношению к группам « CCl_4 », «TiNi» и «КП»

Fig. 3. Dynamics of changes in the concentration of hepatic transaminases: aspartate aminotransferase (AsAT) (а), alanine aminotransferase (ALAT) (б) and alkaline phosphatase (AP) (в) concentration of total protein (з), albumin (д), total bilirubin (е) after transplantation of liver cells (LC) on a fibrous-permeable matrix of titanium nickelide (TiNi) against the background of CCl_4 -induced hepatitis. * – $p < 0.05$ in relation to the groups "CCl₄", "TiNi" and "LC"

Оперативное вмешательство по имплантации ВПМНТ без клеток не вызвало значительных колебаний регистрируемых показателей у подопытных животных. Были отмечены лишь небольшие сдвиги исследуемых показателей, не приводящие к статистически значимым результатам. Введение клеток печени инъекционно приводило к статистически значимому увеличению содержания общего белка сыворотки до 64 г/л на 10-е сут исследования (рис. 3, з). Эти данные коррелируют с изменением уровня цитолитических ферментов, описанных выше. На 30-е сут наблюдалось резкое снижение концентрации общего белка сыворотки крови крыс V группы и постепенное возвращение к норме на 45-е сут эксперимента.

Уровень общего альбумина (рис. 3, д) резко (в 2,6 раза) снижался после курсового введения тетрахлорметана во всех группах с модельной печеночной недостаточностью. При этом в III группе животных (ложнооперированные) значения этого показателя не имели статистически значимых различий с таковыми во II группе. В группе животных с инъекцией клеток печени (IV группа) статистически значимое повышение значений этого показателя наблюдалось только на 10-е и 20-е сут к соответствующим контрольным (II и III) группам, а их снижение на 30-е сут по сравнению со значениями в опытной группе свидетельствует о кратковременности данного воздействия ($p \leq 0,05$ по сравнению со значениями в V группе животных). Повышение уровня альбумина стабильно прослеживалось в V группе на протяжении всего периода испытаний, достигая максимума к 30-м сут исследования – 30 г/л (рис. 3, д).

Подобная динамика наблюдалась и в изменении содержания общего билирубина. Имплантация внеклеточных матриц из никелида титана, заселенных аллогенными клетками печени, также позволила сгладить резкое повышение данного показателя после курсового введения тетрахлорметана, где значение этого показателя достигало величины 3,2 мкмоль/л. На 30-е сут удалось нормализовать показатель до 2,4 мкмоль/л в V группе, чего не наблюдалось в IV группе (с инъекционным введением клеток) (рис. 3, е).

Полученные в ходе настоящего исследования данные свидетельствуют о том, что имплантация тканеинженерных конструкций из никелида титана, заселенных клетками печени, крысам с модельной печеночной недостаточностью приводит к улучшению гепатоспецифических показателей крови и биохимических показателей. При анализе динамики изменений биохимических показателей было выявлено улучшение этих параметров и при инъекционном введении клеток печени в перитонеальную полость животных с

экспериментальным гепатитом, но эффект оказался кратковременным.

Сроки жизни животных, оставленных на дожитие, также подтвердили значимость применения тканеинженерных конструкций для коррекции печеночной недостаточности в эксперименте. Формирование гепатотоксической модели гепатита приводило к ранней гибели животных – от 79 до 118 сут после цикла введения CCl_4 (табл. 1).

Средняя продолжительность жизни в группе животных, получавших тетрахлорметан, составила (97 ± 7) сут. В группе ложнооперированных крыс (III группа) с имплантацией интактного ВПМНТ продолжительность жизни была статистически незначимо ниже, составив (87 ± 7) сут ($p > 0,05$).

В IV группе, где клетки печени вводились инъекционным способом, продолжительность жизни увеличилась в 1,5 раза по сравнению со значениями этого показателя во II группе, составив (148 ± 8) сут. Наиболее эффективно показала себя тканеинженерная конструкция на основе ВПМНТ с иммобилизованными на ней клетками печени продолжительность жизни оказалась максимальной – (238 ± 11) сут, что превысило в 2,5 раза значения во II группе и в 1,6 раза – в IV группе (таблица).

Продолжительность жизни животных с печеночной недостаточностью после проведения трансплантации клеток печени на ВПМНТ ($X \pm m$)

Lifespan of animals with liver failure after transplantation of liver cells on a fibrous-permeable matrix of titanium nikelide ($X \pm m$)

Группа животных	Количество животных	Срок жизни, сут	
		Длительность	Средний срок
II	5	79, 88, 95, 104, 118	97 ± 7
III	5	69, 72, 91, 93, 109	87 ± 7
IV	5	124, 141, 149, 156, 169	148 ± 8
V	5	207, 227, 235, 248, 272	$238 \pm 11^*$

* $p < 0,05$ при сравнении с II–IV группами.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что имплантация внеклеточных матриц, заселенных клетками печени животным с химически индуцированной печеночной недостаточностью, приводит к увеличению продолжительности их жизни.

Очевидно, обнаруженные различия в IV и V группах можно объяснить более быстрой элиминацией изолированных аллогенных клеток

печени в группе животных с инъекционным введением из-за быстрой их элиминации факторами иммунного отторжения. По всей видимости, типичная ситуация может возникнуть и в клинических условиях при введении изолированных клеток печени, поэтому для увеличения лечебного корригирующего эффекта клеток печени при печеночной недостаточности проводят дополнительные инфузии суспензии этих клеток больным [30] с целью пролонгированной индукции восстановительных процессов в печени реципиента.

ОБСУЖДЕНИЕ

При повреждении различными химическими агентами (тетрахлорметан и др.) функциональных компонентов органов (печень, легкие и т.д.) в норме происходит активизация звена стволовых клеток, которые восстанавливают утратившие свои функции структурные единицы (элементы) органов. Но в ряде причин (старение, большие дозы повреждающих агентов, хронически действующие факторы и т.д.) действие стволовых клеток не в состоянии обеспечить физиологическую защиту поврежденных клеток. В случае инъекционного введения функционально активных (аллогенных) клеток достигается частичная и кратковременная коррекция функциональной несостоятельности органов и тканей при их поражении (заместительная терапия), при этом трансплантированные клетки берут на себя функцию поврежденных клеток, восстанавливая органную недостаточность. В то же время аллогенные клетки подвергаются быстрой деструкции со стороны прямого контакта с факторами иммунитета хозяина и быстро утрачивают свою функциональную способность. Биосовместимый волокнисто-проницаемый матрикс из никелида титана позволяет трансплантированным адгезивным клеткам прикрепиться к нему и строить структурное тканевое подобие органа, продлевая функционирование трансплантированных клеток. Пролонгированное воздействие такого рода тканеинженерных конструкций приводит к эффективному терапевтическому результату, выражающемуся в увеличении продолжительности жизни экспериментальных животных.

Таким образом, проведенное нами исследование жизнеспособности клеток печени в структуре длительно имплантируемых волокнисто-проницаемых матриксов из никелида титана по-

казало их пригодность для создания структурно-функциональных печеночных единиц. Жизнеспособность клеточных популяций в матриксе из никелида титана обеспечивается не только их высоким насыщением волокнисто-проницаемой конструкции, но и созданием благоприятных условий (сквозная проницаемость способствует доставке кислорода и питательных веществ) для формирования устойчивых тканеподобных ассоциатов и их длительного автономного функционирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что изготовление интракорпоральных тканеинженерных конструкций типа «вспомогательная печень» на основе отечественных волокнисто-проницаемых внеклеточных матриксов из никелида титана может найти широкое применение для лечения печеночной недостаточности, так как предполагаемая тканеинженерная конструкция:

- исключает необходимость применения сложных перфузионных систем и проведения сложных полостных операций;

- создает с помощью трансплантируемого трехмерного волокнисто-проницаемого матрикса из никелида титана культуральные условия для прикрепления и размножения клеток печени, а также формирования тканеподобной структуры;

- создает с помощью полностью проницаемой структуры адекватные условия для диффузии оксигенированной межтканевой жидкости и прорастания тканей и сосудов в матрикс, что пролонгирует и оптимизирует условия жизнеобеспечения иммобилизованных клеток печени;

- предполагает использование как аутологичных, снижающих степень активации иммунной системы, так и аллогенных клеток печени, что позволит трансплантируемой тканеинженерной конструкции без использования иммуносупрессоров оказывать длительное биорегуляторное органоспецифическое воздействие на печень и организм.

Эффективность применения имплантируемых тканеинженерных конструкций типа «вспомогательная печень» на основе отечественного материала, разрешенного в медицине, и сравнительно низкая себестоимость его использования также должны способствовать внедрению нового метода лечения печеночной недостаточности в клиническую практику.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование) // Вестник РАМН. 2013. № 4. С. 44–51.

2. Конопля А.И., Литвинова Е.С., Быстрова Н.А. и др. Иммунометаболические нарушения при экспериментальном остром токсическом поражении печени: коррекция ксеногенными и аллогенными гепатоцитами // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 2. С. 91–98.
3. Плеханов А.Н., Товаришинов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности (обзор литературы) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т. 1, № 4 (110). С. 156–161.
4. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Борисевич И.В., Меркулов В.А. От клеточных технологий к биомедицинским клеточным продуктам: опыт использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в Российской Федерации // Цитология. 2018. Т. 60, № 4. С. 231–240.
5. Гулай Ю.С., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. Тканевая инженерия печени (современное состояние проблемы по данным зарубежных источников) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. 16, № 2. С. 103–113.
6. Арсентьева Н.И., Макарова М.А., Арсентьева М.Л. Разработка клеточных биотехнологий и опыт их применения при патологиях в эксперименте // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2015. № 3 (103). С. 79–84.
7. Шагидулин М.Ю. Разработка и экспериментальное исследование клеточно-инженерных конструкций печени для лечения печеночной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 268 с.
8. Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е., Резник А.О. Биобанки – неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 4. С. 123–132.
9. Kundu J. Approaches to cell delivery: substrates and scaffolds for cell therapy // Dev. Ophthalmol. 2014. Vol. 53. P. 143–154.
10. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Влияние природы матрикса на функциональную эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации поврежденной печени (экспериментальная модель острой печеночной недостаточности) // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19, № 2. С. 78–89.
11. Kasuya J. Microporous membrane-based liver tissue engineering for the reconstruction of three-dimensional functional liver tissues in vitro // Biomaterial. 2012. Vol. 2(4). P. 290–295.
12. Грицай Д.В., Лебединский А.С., Оченашко О.В. и др. Трансплантация криоконсервированных клеток фетальной печени, заселенных на макропористые альгинат-желатиновые матрицы, крысам с печеночной недостаточностью // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17, №3. С. 50–57.
13. Layek B. Cell Penetrating Peptide Conjugated Chitosan for Enhanced Delivery of Nucleic Acid // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 4, No. 16 (12). P. 28912–28930.
14. Скалецкая Г.Н. Экспериментальная модель тканеинженерной конструкции поджелудочной железы: дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 127 с.
15. Иванов А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Возможности и перспективы использования скаффолд-технологий для регенерации костной ткани. Цитология. 2014. Т. 56, № 8. С. 543–548.
16. Gao Q, Zhu X, Lü Y. et al. Strategies to choose Scaffold materials for Tissue Engineering // Chinese Journal of Biotechnology. 2016. Vol. 32 (2). P. 172–184.
17. Агапова О.И. Биоинженерные конструкции на основе фиброина шелка и спидроина для регенеративной медицины и тканевой инженерии (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 190–206.
18. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И., Харламова А.Н. Технология микроинкапсуляции при трансплантации тироцитов и паратироцитов без иммуносупрессивной терапии // Весті Національної академії наук України. Серія медичних наук. 2011. № 2. С. 42–48.
19. Хрыщанович В.Я., Третьяк С.И. Сравнительный анализ материалов, применяемых для иммуноизоляции клеток при трансплантации // Новости хирургии. 2012. Т. 20, № 3. С. 100–116.
20. Nagwa El-Badri, Ghoneim M. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Diabetes Mellitus: Progress and Challenges // Journal of Nucleic Acids. 2013. Vol. 2013. P. 1–6.
21. Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. 17(2). С. 127–130.
22. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. М.: Техносфера, 2007. 304 с.
23. Онищенко Н.А., Гулай Ю.С., Шагидулин М.Ю. и др. Разработка имплантируемых клеточно- и тканеинженерных конструкций вспомогательной печени для лечения печеночной недостаточности // Гены и клетки. 2015. Т. X, № 1. С. 6–17.
24. Терещенко В.П., Ларионов П.М., Кирилова И.А. и др. Материалы и методы тканевой инженерии костной ткани // Хирургия позвоночника. – 2016. – Т. 13, №1. – С. 72–81.
25. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.А. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы: в 14 т. Медицинские материалы с памятью формы. Томск: Изд-во МИЦ, 2011. Т. 1. 534 с.

26. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Кокорев О.В. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы: в 14 т. Медицинские материалы с памятью формы. Томск: Изд-во МИЦ. 2012. Т. 11. 398 с.
27. Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц., Кокорев О.В. и др. Проницаемый инкубатор из никелида титана: патент РФ № 2638819, МПК A61L 27/56 (200601) № 2016127151; заявл. 5.06.2016; опубл. 15.12.2017, Бюл. 35.
28. Hang H.A. et al. Simple isolation and cryopreservation method for adult human hepatocytes // *Int. J. Artif. Organs*. 2009. Vol. 10, № 32. P. 720–727.
29. Антюфеева А.А., Луцки М.В. Создание экспериментальных моделей патологических состояний // *Международный студенческий научный вестник*. 2015. № 2. С. 110–111.
30. Petrenko Y.A. Coupling of gelatin to inner surfaces of pore walls in spongy alginate-based scaffolds facilitates the adhesion, growth and differentiation of human bone marrow mesenchymal stromal cells // *J. Mater. Sci: Mater Med*. 2011. Vol. 22. P. 1529–1540.

REFERENCES

1. Gautier S.V., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. et al. Korrekciya hronicheskoy pechenochnoy nedostatochnosti pri transplantatsii kletok pecheni v vide suspenzii i kletочно-инженерных конструкций (eksperimental'noye issledovaniye) [Correction of cronic liver failure by transplantation of liver cells suspension and cell-engineering designs (experimental investigation)]. *Vestnik RAMN – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;4: 44-51 (In Russ.).
2. Konoplya A.I., Litvinova Ye.S., Bystrova N.A. et al. Immunometabolicheskiye narusheniya pri eksperimental'nom ostrom toksicheskom porazhenii pecheni: korrektsiya ksenogennymi i allogennymi gepatotsitami [Immune and metabolic disturbances in experimental acute toxic hepatitis: correction by xenogenic and allogenic hepatocytes]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(2):91-98 (In Russ.).
3. Plekhanov A.N., Tovarshinov A.I. Sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu pechenochnoy nedostatochnosti (obzor literatury) [Current approach to diagnosis and treatment for liver failure (literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):156-161 (In Russ.).
4. Melnikova Ye.V., Merkulova O.V., Borisevich I.V., Merkulov V.A. Ot kletочnykh tehnologiy k biomeditsinskim kletочnym produktam: opyt ispol'zovaniya preparatov na osnove zhiznesposobnykh kletok cheloveka v Rossiyskoy Federatsii [From cellular technologies to biomedical cell products: practice in the use of drugs based on viable human cells in the Russian Federation]. *Citologiya – Cytology*. 2018;60(4):231-240 (In Russ.).
5. Gulay Yu.S., Krashenninnikov M.Ye., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. Tkanevaya inzheneriya pecheni (sovmennoye sostoyaniye problemy po dannym zarubezhnykh istochnikov) [Tissue engineering of the liver (current state of the problem according to foreign sources)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014; 16(2):103-113 (In Russ.).
6. Arsentyeva N.I., Makarova M.A., Arsentyeva M.L. Razrabotka kletочnykh biotekhnologiy i opyt ih primeneniya pri patologiyah v eksperimente [Development of cell technologies and our experience of using them at the pathologies in experiment]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2015;3(103):79-84 (In Russ.).
7. Shagidulin M.Yu. Razrabotka i eksperimental'noye issledovaniye kletочно-инженерных конструкций pecheni dlya lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti: Dis. d-ra med. nauk [Development and experimental study of cell-engineered structures of the liver for the treatment of liver failure. Diss. Dr. med. Sci.]. Moscow, 2015. 268 p. (in Russ.).
8. Reznik O.N., Kuzmin D.O., Skvortsov A.Ye., Reznik A.O. Biobanki – neotsenimyye resursy transplantatsii. Istoriya, sovremennoye sostoyaniye, perspektivy [Biobanks are an essential tool for transplantation. history, current state, perspectives]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(4):123-132 (In Russ.).
9. Kundu J. Approaches to cell delivery: substrates and scaffolds for cell therapy. *Dev. Ophthalmol*. 2014;53: 143-154.
10. Gautier S.V., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. et al. Vliyaniye prirody matriksa na funktsional'nyuyu effektivnost' biomeditsinskogo kletочного produkta dlya regeneratsii povrezhdennoy pecheni (eksperimental'naya model' ostroy pechenochnoy nedostatochnosti) [Influence of matrix nature on the functional efficiency of a biomedical cell product for the regeneration of damaged liver (experimental model of acute liver failure)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2017;19(2):78-89 (In Russ.).
11. Kasuya J. Microporous membrane-based liver tissue engineering for the reconstruction of three-dimensional functional liver tissues *in vitro*. *Biomaterial*. 2012; 2(4):290-295.
12. Grizay D.V., Lebedinsky A.S., Ochenashko O.V. et al. Transplantatsiya kriokonservirovannykh kletok fetalnoy pecheni, zaselenykh na makroporistyye alginate-zhelatinovyye matricy, krysam s pechenochnoy nedostatochnost'yu [Transplantation of cryopreserved fetal liver cells seeded into macroporous alginate-gelatin scaffolds in

- rats with liver failure]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015;17(3):50-57 (In Russ.).
13. Layek B. Cell Penetrating Peptide Conjugated Chitosan for Enhanced Delivery of Nucleic Acid. *Int. J. Mol. Sci*. 2015;4;16 (12); 28912-28930.
 14. Skaletskaya G.N. Eksperimental'naya model' tkaneinzhenernoy konstrukcii podzheludochnoy zhelezy. Dis. ... kand. med. nauk [Experimental model of the tissue-engineering structure of the pancreas: Diss. ... Cand. Med. sci.]. Moscow, 2017. 127 p. (in Russ.).
 15. Ivanov A.N., Norkin I.A., Puchinyan D.M. Vozmozhnosti i perspektivy ispol'zovaniya scaffold-tekhnologii dlya regeneratsii kostnoy tkani [The possibilities and perspectives of using Scaffold technologies for bone tissue regeneration]. *Citologiya – Cytology*. 2014;56(8):543-548 (In Russ.).
 16. Gao Q, Zhu X, Lü Y. et al. Strategies to choose Scaffold materials for Tissue Engineering. *Chinese Journal of Biotechnology*. 2016; Feb; 32(2):172-184.
 17. Agapova O.I. Bioinzhenernyye konstrukcii na osnove fibroina shelka i spidroina dlya regenerativnoy meditsiny i tkanevoy inzhenerii (obzor) [Silk fibroin and spidroin bioengineering constructions for Regenerative Medicine and Tissue Engineering (review)]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine – Modern Technologies in Medicine*. 2017;9(2):190-206 (In Russ.).
 18. Khryshchanovich V.Ya., Tretiyak S.I., Kharlamova A.N. Tekhnologiya mikroinkapsulyatsii pri transplantatsii tirotsitov i paratirotsitov bez immunosuppressivnoy terapii [Microencapsulation technology for transplantation of thyrocytes and parathyrocytes without immunosuppressive therapy]. *Vesti Natsyonal'noy akademii nauk Belarusi. Seriya meditsynskikh nauk – Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Series*. 2011;2:42-48 (In Russ.).
 19. Khryshchanovich V.Ya., Tretiyak S.I. Sravnitel'nyi analiz materialov, primenyayemykh dlya immunoizolyatsii kletok pri transplantatsii [Comparative analysis of materials used for cell immunoisolation during transplantation]. *Novosti khirurgii*. 2012;20(3):100-116 (In Russ.).
 20. Nagwa El-Badri, Ghoneim M. Mesenchymal Stem Cell Therapy in Diabetes Mellitus: Progress and Challenges. *Journal of Nucleic Acids*. 2013;2013:1-6.
 21. Sevastyanov V.I. Kletочно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине [Cell engineering constructions in Tissue Engineering and Regenerative Medicine]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2015; 17(2):127-130 (In Russ.).
 22. Khench L., Dzons D. Biomaterialy, iskusstvennye organy i inzhiniring tkaney [Biomaterials, artificial organs and tissue engineering]. Moscow. Tekhnosfera Publ., 2007. 304 p. (In Russ.).
 23. Onishchenko N.A., Gulay Yu.S., Shagidulin M.Yu. et al. Razrabotka implantiruyemykh kletочно- i tkaneinzhenernykh konstruktsiy vspomogatel'noy pecheni dlya lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti [Development of implantable cell- and tissue-engineering design of auxiliary liver for the treatment of liver failure]. *Genes & Cells*. 2015;X(1):6-17 (In Russ.).
 24. Tereshchenko V.P., Larionov P.M., Kirilova I.A. et al. Materialy i metody tkanevoy inzhenerii kostnoy tkani [Materials and methods of bone tissue engineering]. *Khirurgiya pozvonochnika – Journal of Spine Surgery*. 2016;13(1):72-81 (In Russ.).
 25. Gunther V.E., Khodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. Medicinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 tomah. Meditsinskiye materialy s pamyat'yu formy. T. 1. [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Shape memory medical materials. Vol. 1]. Tomsk, MITS Publ., 2011. 534 p. (In Russ.).
 26. Dambayev G.T.S., Gunther V.E., Kokorev O.V. et al. Meditsinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 tomah. Meditsinskiye materialy s pamyat'yu formy. T. 11. [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Shape memory medical materials. Vol. 1]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 398 p. (In Russ.).
 27. Gunther V.E., Dambayev G.T.S., Kokorev O.V. et al. Pronicaemyi incubator iz nikelida titana. Patent RF No. 2638819, MPK A61L 27/56 (200601) No. 2016127151. Date of Publ. 15.12.2017. Bul. 35. (In Russ.).
 28. Hang H.A. et al. Simple isolation and cryopreservation method for adult human hepatocytes. *Int. J. Artif. Organs*. 2009; 10 (32): 720–727
 29. Antyufeyeva A.A., Lushchik M.V. Sozdaniye eksperimentalnykh modeley patologicheskikh sostoyaniy [The creation of experimental models of pathological conditions]. *Mezhdunarodnyi studencheskiy nauchnyi vestnik – International Student Scientific Bulletin*. 2015;2:110-111 (In Russ.).
 30. Petrenko Y.A. Coupling of gelatin to inner surfaces of pore walls in spongy alginate-based scaffolds facilitates the adhesion, growth and differentiation of human bone marrow mesenchymal stromal cells. *J. Mater. Sci: Mater Med*. 2011; 22: 1529–1540.

Сведения об авторах

Кокорев Олег Викторович ✉ – д-р мед. наук, вед. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, лаборатории медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский

Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36); доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Дамбаев Георгий Цыренович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Марченко Екатерина Сергеевна – канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов, зав. кафедрой прочности и проектирования ФТФ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

e-mail: 89138641814@mail.ru

Гюнтер Сергей Викторович – канд. техн. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0001-6963-2047>

e-mail: guntersv@inbox.ru

Зайцев Константин Васильевич – канд. мед. наук, зав. лабораторией медицинских биотехнологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр медицинской реабилитации и курортологии Федерального медико-биологического агентства России» (Россия, 634009, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д. 2а).

<https://orcid.org/0000-0001-6504-5232>

e-mail: zaitsev-kv@mail.ru

Ковалёва Марина Андреевна – научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0001-6081-1751>

e-mail: marina.kovalyova.16@gmail.com

Гюнтер Виктор Эдуардович – заслуженный деятель науки РФ, д-р техн. наук, профессор кафедры физики металлов физического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Information about authors

Oleg V. Kokorev, Dr. Med. sci., leading researcher, the Laboratory of Superelastic Interfaces, Laboratory of Medical Alloys and Shape Memory Implants, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia); Associate Professor, the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of CLD, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Georgiy Ts. Dambayev, Honored Worker of Science of Russia, Dr. Med. sci., Professor, Corresponding member of RAS, head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Ekaterina S. Marchenko, Cand. Phys.-Math. sci., head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces; head of the Department of Strength and Design of the FPT, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>
e-mail: 89138641814@mail.ru

Sergey V. Gunther, Cand. Tech. sci., senior researcher, the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6963-2047>
e-mail: guntersv@inbox.ru

Konstantin V. Zaitsev, Cand. Med. sci., head of the Laboratory of Medical Biotechnology, Federal Scientific and Clinical Center of Medical Rehabilitation and Balneology, the Federal Medical and Biological Agency of Russia (2a, Roza Luxembourg st., Tomsk, 634009, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6504-5232>
e-mail: zaitsev-kv@mail.ru

Marina A. Kovalyova, Researcher, the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6081-1751>
e-mail: marina.kovalyova.16@gmail.com

Victor E. Gunther, Honored Scientist of the Russia, Dr. Techn. sci., Professor, the Department of Physics of Metals, Physical Faculty, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Поступила в редакцию 11.11.2021; одобрена после рецензирования 16.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 11.11.2021; approved after reviewing 16.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

ПРИМЕНЕНИЕ ИМПЛАНТАТОВ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ МЕЖКИШЕЧНЫХ АНАСТОМОЗОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В.П. Саганов[✉], В.Е. Хитрихеев

Бурятский государственный университет,
Улан-Удэ, Российская Федерация

Аннотация

Целью исследования явилось выявление достоинств создания в эксперименте межкишечных анастомозов с использованием конструкции с термомеханической памятью из никелида титана в сравнении с классическим методом наложения межкишечного анастомоза.

Исследование проведено на беспородных собаках методом выполнения компрессионного и лигатурного межкишечных анастомозов. Реакция тканей в зоне наложения межкишечных анастомозов изучена и исследована гистологически. В тканях компрессионного межкишечного анастомоза микроскопически показатели реактивного воспалительного процесса были выражены в меньшей степени по сравнению с классическим методом, и в конечном итоге не обнаружено дистрофических изменений и нарушения питания тканей в исследуемом материале. Процесс заживления слизистой оболочки участка кишки протекал интенсивнее, чем при классическом наложенном лигатурном анастомозе.

На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что наложение компрессионных межкишечных анастомозов характеризуется лучшими условиями ранозаживления в месте их наложения по сравнению с лигатурным классическим анастомозом.

Ключевые слова: компрессионный межкишечный анастомоз, металл с памятью формы, резекция кишечника, никелид-титановая конструкция.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Саганов В.П., Хитрихеев В.Е. Применение имплантатов с памятью формы при формировании межкишечных анастомозов в эксперименте // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 38–44. doi 10.52581/1814-1471/81/04

USAGE OF SHAPE MEMORY IMPLANTS IN THE FORMATION OF INTERSTITIAL ANASTOMOSES IN THE EXPERIMENT

V.P. Saganov[✉], V.Ye. Khitrikheev

Buryat State University,
Ulan-Ude, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was to study in an experiment the advantages of creating interintestinal anastomoses using a construction with thermomechanical memory made of titanium nickelide in comparison with the classical method of imposing interintestinal anastomoses. The work was carried out on mongrel dogs by the method of performing compression and ligature interintestinal anastomoses. The tissue response in the area of interintestinal anastomosis was studied by the authors and confirmed by histological studies. In the studied tissues of the compression interintestinal anastomosis, microscopically, the indicators of the reactive inflammatory process were less pronounced and, ultimately, no dystrophic changes and tissue nutritional disorders were found in the test material. The healing of the intestinal mucosa was significantly better than in the classical ligature anastomosis. On the basis of the experimental data obtained by us, it was concluded that the use of compression interintestinal anastomoses for the purpose of creating anastomoses occurs with the best conditions for wound healing at the site of imposition of the performed anastomosis, in contrast to the classical ligature anastomosis.

- Keywords:** *compression interintestinal anastomosis, metal with shape memory, bowel resection, titanium nickelide construction.*
- Conflict of interest:** the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.
- Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
- For citation:** Saganov V.P., Khitrikheev V.Ye. Usage of shape memory implants in the formation of interstitial anastomoses in the experiment. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):38–44. doi 10.52581/1814-1471/81/04

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многолетнюю историю хирургического шва на желудке и кишечнике все еще не усовершенствован безопасный метод наложения анастомоза с достоверной убедительностью его скорейшего заживления. Число пациентов, которым необходимы хирургические вмешательства с применением межкишечных соустьев, постоянно увеличивается [1]. Выполнение межкишечных анастомозов чревато большой опасностью послеоперационных осложнений, из которых одним из сложных и жизнеугрожающих считается их несостоятельность [2–5]. Так, вероятность несостоятельности межкишечных анастомозов, выполненных при urgentных хирургических вмешательствах, достигает 15,0–36,5%, а при плановых оперативных вмешательствах на подготовленном кишечнике доходит до 0,4–32,0% [1, 6–8].

Исследования показывают, что локальный инфицированный процесс может приводить к несостоятельности межкишечного анастомоза в более ранние сроки, чем выполняется синтез коллагеновых волокон, которые являются главным фактором герметичности анастомоза [9]. Часто хирургическое вмешательство на участке кишечника проводится в urgentном режиме и в большинстве случаев по поводу онкологического генеза. В этой связи стабильно высоким остается уровень смертности, что определяется не только несостоятельностью кишечных швов, но и неуправляемостью онкологического заболевания, присутствием тяжелой терапевтической патологии. Исходя из этого, смертность ввиду развития несостоятельности достигает 50–80% и имеет связь с развитием не только разлитого перитонита, но с проведением программированных оперативных вмешательств [2, 10–12].

До сих пор большому количеству пациентов выполняются илео- и колостомии. Однако преимущество все же необходимо отдавать анастомозам, даже при наличии лишь минимальных условий для их создания. Применение хирургического шва на желудке и кишечнике имеет многолетнюю историю, однако хирурги не могут с полной уверенностью говорить, что оперативные

вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) стали характеризоваться снижением количества осложнений, а шов – безопасным [13].

Наиболее комфортные состояния для первичного заживления межкишечных швов формируются при создании компрессионных анастомозов, так как отсутствуют повреждения кишечной стенки, а металл с памятью формы физически и биологически инертен, обладает биомеханической совместимостью с тканями организма больного. По данным Е.Ю. Зайцева (2009), несостоятельность компрессионных соустьев регистрируется в среднем в 2–8% исследований [14].

Цель исследования: выявление достоинств создания в эксперименте межкишечных анастомозов с использованием конструкции с термомеханической памятью из никелида титана в сравнении с классическим методом наложения межкишечного анастомоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на беспородных собаках ($n = 28$), пищеварительный тракт которых по своему анатомическому строению и физиологии наиболее схож с таковым у человека. Эксперименты выполняли в соответствии с этическими принципами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (1986).

Животные были распределены на две группы: собакам 1-й (основной) группы ($n = 14$) выполнены компрессионные межкишечные анастомозы имплантатами из никелида титана «бок-в-бок»; во 2-й (контрольной) группе ($n = 14$) – лигатурный двухрядный анастомоз «бок-в-бок» (шов Альберта–Ламбера).

Длительность проведения эксперимента определялась соответственно рекомендациям по фазам формирования компрессионного соустья. По литературным данным [6], заживление соустья проходит в три фазы: I – фаза некроза и отторжения конструкции (1–7-е сут), II – фаза формирования грануляционной ткани, эпители-

зации слизистой соустья (3–10-е сут), III – фаза рубцевания (10-е сут и более).

Примененное в эксперименте компрессионное устройство представлено конструкцией овальной формы из никелида титана марки ТН-10, размерами 28 × 15 мм с диаметром сечения 1 мм с четырьмя витками. Температурный интервал восстановления модели образца составляет 10–25 °С.

Перед экспериментом за 24 ч собак не кормили.

Хирургические вмешательства выполняли под комбинированным обезболиванием препаратами «Рометар» (Bioveta, Чехия) и «Золетил» (Virbac Sante Animale, Франция). Вмешательства осуществляли в асептических условиях в хирургическом зале.

При операции проводили фиксацию хронометража.

Премедикацию выполняли за 30 мин до операции внутримышечным введением 0,1%-го раствора сульфата атропина в расчете 0,1% на 0,1 мг/кг массы тела, далее через 10 мин вводили 1%-й раствор димедрола в дозе 0,5 мл. Затем устанавливали периферический венозный катетер, в который вводили рометар – седативное лекарственное средство в форме раствора для инъекций, содержащее в 1 мл в качестве действующего вещества 20 мг ксилазина гидрохлорида, а также вспомогательные компоненты: метилпарабен и воду для инъекций в расчете 0,5 мг/кг массы тела и золетил (Virbac Sante Animale, Франция) из расчета 10 мг/кг массы тела собаки. Следует заметить, что применяемые лекарства не входят в лекарственный список «А». Кроме того, указанные препараты не угнетают дыхательную мускулатуру животных, что позволяет не применять аппарат искусственной вентиляции легких. Для достижения необходимой глубины наркоза (в среднем через 5–10 мин) животных укладывали на операционный стол, фиксировали периферический катетер и подключали инфузионную систему с раствором Рингера, проводили выбривание операционного поля.

После обработки в асептических условиях и обкладывания стерильным материалом операционного поля выполняли доступ в брюшную полость животного методом срединной лапаротомии, затем осуществляли мобилизацию участка кишки и выводили выбранный отдел кишки в послеоперационную рану. Далее проводили местную инфильтрацию брыжейки участка кишки 0,25%-м раствором новокаина. В дальнейшем выполняли резекцию выбранного участка кишки и ушивание культи удаленного участка. У животных основной группы выполняли компрессионный анастомоз с наложением модели из никелида титана. Резецированные участки кишки

совмещали и затем накладывали 2 серозно-мышечных шва-держалки, на противобрыжеечных краях выполняли продольные разрезы длиной 4–5 мм, через которые вводили охлажденное компрессионное устройство с параллельно разведенными витками.

После восстановления первоначальной формы никелид-титановой модели, проводили восстанавливаемость способом рассечения кишечной стенки в окне устройства специальными ножницами. На продольные разрезы накладывали субмукозные швы по Пирогову. У животных контрольной группы формировали лигатурный двухрядный анастомоз «бок-в-бок» (шов Альберта–Ламбера). Лапаротомную рану ушивали послойно узловыми швами.

Через 24 ч после операции животным давали пить воду, кормление назначали с 3–4-х сут.

В 1-е сут осуществляли ежедневное динамическое наблюдение за животными, проводили инфузионную терапию раствором Рингера в дозе 500–1000 мл. В последующем ежедневно в течение 60 сут проводили осмотр собак. С 3-х сут после операции отмечалась высокая активность животных, хорошая усвояемость пищи и воды, аускультативная активность перистальтики, наличие стула и диуреза. Ежедневно выполняли обработку швов раствором антисептика. Швы удалены на 10-е сут после хирургического вмешательства.

С целью изучения сроков отторжения и миграции конструкции выполняли обзорную рентгенографию органов брюшной полости животных. Исследование выполняли на 4–8-е сут после хирургического вмешательства. При возникновении признаков отторжения конструкции из никелида титана проводили рентгенологическое исследование в течение 1–2 сут до эвакуации никелид-титановой конструкции из органов ЖКТ. Гистологический материал отбирали на 1, 3, 7, 14, 21, 30, 60-е сут после операции. Затем выполняли вскрытие брюшной полости, резекцию зоны анастомоза, который был фиксирован в течение 24 ч в 10%-м растворе формалина (рН 7,2–7,4), из каждого анастомоза иссекали 4 фрагмента (по 2 фрагмента с брыжеечного и противобрыжеечного краев). После этого проводили промывку, обезвоживание, заливку материала (срезы толщиной 5–7 мкм) в парафиновые блоки. Затем изготовленные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону, проводили исследование ШИК-реакции. Далее срезы исследовали с помощью микроскопа Nikon Eclipse E200 (Япония) (ув. ×40) с цифровой фотофиксацией камерой MMC-50C-M (Micron Technology, США). Объем эксперимента представлен в таблице.

Выполненный объем эксперимента

Completed scope of the experiment

Группа	Срок исследования, сут							Число выполненных анастомозов
	1-е	3-и	7-е	14-е	21-е	30-е	60-е	
Основная	2	2	2	2	2	2	2	14
Контрольная	2	2	2	2	2	2	2	14
Итого	4	4	4	4	4	4	4	28

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании было выполнено 28 анастомозов (по 14 в каждой исследуемой группе). Осложнение по типу несостоятельности анастомоза было выявлено во 2-й (контрольной) группе на 4-е сут после хирургического вмешательства. При этом на 2-е сут у одной собаки мы отмечали снижение активности, ослабленную перистальтику, отказ от воды и пищи. В этой связи на 4-е сут была произведена релапаротомия, при ревизии в зоне лигатурного анастомоза обнаружен дефект размером 2×1 мм без признаков воспаления, вокруг которого отмечалось локальное ограниченное жидкостное образование в объеме 30 мл. Случаев инфицирования швов в послеоперационном периоде в исследуемых группах животных мы не отмечали.

Для определения времени отторжения конструкции проводили рентгенографию органов брюшной полости на 4–8-е сут после хирургического вмешательства. Было проведено сравнение месторасположения конструкции относительно рентгенологического исследования, выполненного после оперативного вмешательства. В этой связи после изменения положения никелид-титановой конструкции относительно изначального положения проводили рентгеновский контроль до самостоятельной эвакуации конструкции из ЖКТ. Установлено, что эвакуация компрессионных устройств после формирования компрессионного анастомоза происходила на 3–8-е сут, в среднем ($5,3 \pm 2,7$) сут, устройство эвакуировалось естественным путем через 2–8 дня после отторжения.

При наложении лигатурного анастомоза в 1-е сут после операции в зоне стыка краев соустья был выявлен выраженный воспалительный лейкоцитарный вал из-за наличия некроза с отторжением слизистой оболочки с выраженными кровоизлияниями из визуализированных контурируемых эритроцитов. Кроме того, в компрессионном анастомозе в зоне стыка его краев отмечалось слабое отторжение части слизистой, при этом наблюдались зона некроза и выраженный демаркационный вал с распространением на мышечный слой.

На 3-и сут в созданном лигатурном анастомозе в зоне его смыкания со стороны слизистой наблюдалось выпячивание грануляционной ткани с напояющим на него кишечным эпителием; грануляции диффузно изменены и инфильтрованы воспалительными элементами. В месте вертикального роста и в брыжеечной зоне в месте смыкания подслизистого и мышечного слоев около лигатур отмечалась выраженная острая воспалительная реакция по типу диффузного нейтрофильного вала с присутствием гигантских многоядерных клеток. При окраске материала методом ШИК-реакции регистрировалось интенсивное слизееобразование в месте смыкания анастомоза. В компрессионном анастомозе на 3-и сут установлено смыкание его краев с умеренно выраженной лейкоцитарной инфильтрацией практически всех слоев кишечной стенки, а также начальные признаки формирования новой грануляционной ткани и фазы вертикального роста сосудов в месте непосредственной компрессии анастомоза и обнаружены визуализационные признаки некробиоза.

На 8-е сут в зоне стыка краев наложенного анастомоза был выявлен отторгающийся некротический детрит с выраженным воспалительным инфильтратом с макрофагами вокруг наложенного шовного материала. Фиброзные и коллагеновые волокна субхаотично переплетены, кишечный эпителий выходит на края отторжения некротических масс. При исследовании материала по Ван-Гизону были обнаружены единичные коллагеновые волокна. В компрессионном анастомозе на 7-е сут конструкция из никелида титана эвакуирована, а в месте ее отторжения определялось овальное окно, повторяющее форму конструкции, без признаков уменьшения просвета участка кишечника, при этом зона соприкосновения краев межкишечного соустья не имела выраженных воспалительных патологий. В гистологических препаратах отмечался более продуктивный характер формирования грануляционной, фиброзной и коллагеновой ткани по сравнению с таковым в контрольной группе, а также регенерирующий кишечный эпителий без формирования крипт.

На 14-е сут в созданном лигатурном анастомозе в слизистом и подслизистом слоях определялся воспалительный инфильтрат, рассеянный в большей части из лимфоцитарных клеток, а мышечный слой был разделен рубцовой тканью с наличием коллагеновых волокон и сохранялся воспалительный инфильтрат вокруг наложенных лигатур. В компрессионном анастомозе в этот срок исследования отмечалось образование грануляционной ткани с незначительно выраженным воспалительным инфильтратом с небольшим количеством нейтрофильных лейкоцитов,

имело место активное восстановление слизистой оболочки. Вместе с тем, при исследовании по Ван-Гизону отмечалось значительное присутствие коллагена в месте анастомоза. В компрессионном анастомозе в этот срок наблюдения отмечалась неравномерная дифференциация слоев, практически полная эпителизация стыка, а по методу Ван-Гизон выявлено значительное прибавление эластичных и коллагеновых волокон.

На 21-е сут в месте наложения лигатурного анастомоза покровная слизистая оболочка была воссоздана частично, железы и собственно слизистая не восстановлены, полоса рубцовой ткани в подслизистой и мышечном слоях соустья несколько шире, чем в компрессионном анастомозе. Также имело место частичное отторжение наложенных лигатур. При исследовании по методике Ван-Гизону в послеоперационном рубце выявлены рыхлые грубые коллагеновые волокна.

На 30-е сут в лигатурном анастомозе в зоне стыка краев было регистрировалось их полное сращение, крипты сформированы, в слизистом слое группы собственных желез заполняют рубцовое поле, рубцовая ткань полностью сформирована в мышечном и серозном слоях и представлена зрелыми коллагеновыми волокнами, вокруг единичных остаточных лигатур сохранялась лимфоцитарная инфильтрация.

При применении компрессионного межкишечного анастомоза отмечалось полное сращение его краев, без абсолютных признаков вос-

паления, а в восстановленной слизистой регистрировалась практически полная регенерация слизистой с полноценными криптами и железами с активной продукцией гликозаминогликанов и отмечалось сопоставление противостоящих волокон с сохранением рубцовой ткани.

На 60-е сут исследования мы наблюдали схожую с 30-ми сут гистологическую картину: при наложении лигатурного анастомоза отмечался выраженный массив рубцовой ткани, в отличие от компрессионного анастомоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного экспериментального исследования использования конструкции с памятью формы при формировании межкишечных анастомозов выявили преимущество в сравнении с классическим лигатурным методом анастомозирования. Заживление в зоне межкишечного компрессионного анастомоза сопровождается минимальной воспалительной реакцией, а восстановление слизистой оболочки происходит раньше без признаков рубцового стеноза. Эвакуация устройства из никелида титана естественным путем происходит в прогнозируемые своевременные сроки. В ходе исследования нами разработана методика компрессионного анастомоза, обладающая рядом преимуществ по сравнению с классическим лигатурным способом анастомозирования.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Федоров В.Д., Воробьев Г.И., Ривкин В.А. Клиническая оперативная колопроктология: Руководство для врачей. М.: ГНЦ проктологии, 1994. 432 с.
2. Гулов М.К. Профилактика несостоятельности швов культи 12 п.к. после резекции желудка // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2005. № 2. С. 56–58.
3. Егизов В.Н. Однорядный непрерывный шов анастомозов в абдоминальной хирургии. М.: Медпрактика-М, 2002. 98 с.
4. Waage A., Gagner M., Biertho L. et al. Comparison between open hand-sewn, laparoscopic stapled and laparoscopic computer-mediated, circular stapled gastro-jejunoanastomoses in Roux-en-Y gastric bypass in the porcine model // *Obes Surg*. 2005. Vol. 15. P. 782–787.
5. Протопопова А.И. Особенности восстановления моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта в зависимости от метода наложения межкишечных анастомозов: дис. ... канд. мед. наук. Якутск, 2010. 142 с.
6. Кечеруков А.И. Сравнительная оценка лигатурного и компрессионного анастомозов толстой кишки // Практическая проктология. Статьи и публикации. 2008. URL: http://www.proctolog.ru/articles/articles_01_32.htm (дата обращения: 22.04.2017).
7. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М. и др. Имплантаты из никелида титана в абдоминальной хирургии // Бюллетень сибирской медицины. 2007. Т. 6, № 3. С. 71–75.
8. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М. и др. Имплантаты с памятью формы в хирургии. Атлас. – Томск: МИЦ, 2009. 70 с.
9. Шилин В.М., Перкин Э.М., Шилин М.В. О перспективах компрессионных межкишечных анастомозов // Медицина в Кузбассе. 2006. № 2. С. 13–15.
10. Галимов О.В., Гильманов А.Ж., Ханов О.В. и др. Профилактика несостоятельности анастомозов полых органов желудочно-кишечного тракта // Хирургия. 2008. № 10. С. 27–29.
11. Chen C. The art of bowel anastomosis // *Scandinavian J Surg*. 2012. Vol. 101. P. 238–240.

12. Шалимов С.А., Радзинский П.А. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 2009. 270 с.
13. Агаев Э.К. Несостоятельность швов кишечных анастомозов у больных после экстренной и неотложной резекции кишки // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 1. С. 34–37.
14. Зайцев Е.Ю. Межкишечные отсроченные компрессионные анастомозы, сформированные устройствами из никелида титана при неотложной резекции кишки: дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2009. 291 с.

REFERENCES

1. Fedorov V.D., Vorobyev G.I., Rivkin V.L. *Klinicheskaya operativnaya koloproktologiya: Rukovodstvo dlya vrachey* [Clinical operative proctology: A Guide for Physicians]. Moscow, 1994. 432 p. (In Russ.).
2. Gulov M.K. Profilaktika nesostoyatel'nosti shvov kul'ti 12 p.k. posle rezekcii zheludka [Preventing insolvency seams stump duodenum after gastric resection]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2005;2:56-58 (In Russ.).
3. Yegiyev V.N. *Odnoryadnyy nepreryvnyy shov anastomozov v abdominal'noy hirurgii* [Single row continuous suture anastomosis in abdominal surgery]. Moscow, Medpraktika-M Publ., 2002. 98 p. (In Russ.).
4. Waage A., Gagner M., Biertho L. et al. Comparison between open hand-sewn, laparoscopic stapled and laparoscopic computer-mediated, circular stapled gastro-jejunosomies in Roux-en-Y gastric bypass in the porcine model. *Obes Surg*. 2005;15: 782–787.
5. Protopopova A.I. *Osobennosti vosstanovleniya motorno-evakuatornoy funktsii zheludochno-kishechnogo trakta v zavisimosti ot metoda nalozheniya mezhkishechnykh anastomozov: dis. kand. med. nauk* [Peculiarities of restoration of motor-evacuator function of the gastrointestinal tract depending on the method of imposing intercusve anastomoses]. Yakutsk, 2010. 142 p. (In Russ.).
6. Kecherukov A.I. Sravnitel'naya ocenka ligaturnogo i kompressionnogo anastomozov tolstoy kishki [Comparative evaluation of ligature and compression anastomosis of the large intestine]. *Prakticheskaya proktologiya. Stat'i i publikatsii* [Practical Proctology. Articles and publications. 2008]. URL: http://www.Proctolog.ru/articles/articles_01_32.htm (date of circulation: 04.22.2017) (In Russ.).
7. Dambayev G.Ts., Guenther V.E., Soloviev M.M. et al. Implantaty iz nikelida titana v abdominal'noy hirurgii [Implants from titanium nickelide in abdominal surgery]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2007;6(3):71-75 (In Russ.).
8. Dambayev G.Ts., Gunther V.E., Soloviev M.M. et al. *Implantaty s pamyat'yu formy v hirurgii. Atlas* [Shape memory implants in surgery. Atlas]. Tomsk, MITS Publ., 2009. 70 p. (In Russ.).
9. Shilin V.M., Perkin E.M., Shilin M.V. O perspektivah kompressionnykh mezhkishechnykh anastomozov [On the prospects of compression inter-intestinal anastomoses]. *Meditsina v Kuzbasse – Medicine in Kuzbass*. 2006;2:13-15 (In Russ.).
10. Galimov O.V., Gilmanov A.Zh., Khanov O.V. et al. Profilaktika nesostoyatel'nosti anastomozov polykh organov zheludochno-kishechnogo trakta [Prevention of the inconsistency of anastomosis of the hollow organs of the gastrointestinal tract]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2008;10:27-29 (In Russ.).
11. Chen C. The art of bowel anastomosis. *Scandinavian J Surg*. 2012;101:238-240.
12. Shalimov S.A., Radzinsky P.A. *Rukovodstvo po eksperimental'noy hirurgii* [Guide to experimental surgery]. Moscow, Medicine Publ., 2009. 270 p. (In Russ.).
13. Agaev E.K. Nesostoyatel'nost' shvov kishechnykh anastomozov u bol'nykh posle ekstreynoy i neotlozhnoy rezekcii kishki [The intestinal anastomotic insufficiency after the emergency gut resection]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;1:34-37 (In Russ.).
14. Zaitsev Ye.Yu. *Mezhkishechnyye otsrochennyye kompressionnyye anastomozy, sformirovannyye ustroystvami iz nikelida titana pri neotlozhnoy rezektsii kishki: dis. dokt. med. nauk* [Intestinal delayed compression anastomoses formed by devices made of titanium nickelide in an emergency resection of the intestine. Diss. Dr. Med. sci.]. Tyumen, 2009. 291 p. (In Russ.).

Сведения об авторах

Саганов Владислав Павлович  – д-р мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского института Бурятского государственного университета (Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а).
<https://orcid.org/0000-0003-1346-0201>
 e-mail: vlad-saganov@yandex.ru

Хитрихеев Владимир Евгеньевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии медицинского института Бурятского государственного университета (Россия, 670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а).
<https://orcid.org/0000-0002-4400-8085>
 e-mail: hitriheev@rambler.ru

Information about authors

Vladislav P. Saganov✉, Dr. Med. sci., Associate Professor, the Department of Hospital Surgery, Medical Institute, Buryat State University (36a, Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, 670002, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-1346-0201>

e-mail: vlad-saganov@yandex.ru

Vladimir Ye. Khitrikheev, Dr. Med. sci., Professor, head of the Department of Hospital Surgery, Medical Institute, Buryat State University (36a, Oktyabrskaya st., Ulan-Ude, 670002, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-4400-8085>

e-mail: hitriheev@rambler.ru

Поступила в редакцию 10.12.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 10.12.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/81/05>

УДК 60:616-089.843-089.844:546.3:546.82-034.24-19

РАЗРАБОТКА БИОСОВМЕСТИМЫХ СВЕРХЭЛАСТИЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ И ИМПЛАНТАТОВ С ПАМЯТЬЮ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ НИКЕЛИДА ТИТАНА ДЛЯ СОЗДАНИЯ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

В.Э. Гюнтер¹, В.Н. Ходоренко²✉

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

² Сибирский физико-технический институт им. акад. В.Д. Кузнецова
Национального исследовательского Томского государственного университета,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

В статье представлены фундаментальные и прикладные исследования по новому направлению в науке и технике «Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы», имеющее мировой приоритет. Сформулированы основные направления разработки нового поколения совершенных биосовместимых сверхэластичных имплантируемых материалов и длительно функционирующих имплантатов с эффектом памяти формы на основе никелида титана. Представлены физические и биологические принципы создания нового класса этих материалов с определенным комплексом свойств для различных областей медицины с использованием технологий индукционной плавки, самораспространяющегося высокотемпературного синтеза, спекания.

Среди созданных материалов большое значение представляют разработки сплавов для длительного функционирования в организме: монолитные эластичные, пористые и сверхтонкие пористо-проницаемые материалы, тканевые и текстильные материалы, изготовленные из тонких нитей на основе никелида титана. Выявлены основные медико-технические требования к новому классу имплантатов будущего. Определены критерии биомеханической совместимости металлических материалов в условиях деформационного воздействия в агрессивных тканевых средах. Сформулированы условия, при которых монолитные и пористые материалы проявляют оптимальные для имплантации свойства. Проведено комплексное исследование свойств клеточных инкубаторов из пористого никелида титана, выявлены морфологические характеристики и закономерности клеточного развития в пористой структуре объемных биоматериалов из никелида титана.

Охарактеризованы основные направления создания уникальных медицинских технологий на основе разработанных материалов. Описаны основы применения биосовместимых сверхэластичных материалов в различных областях медицины. Имплантируемые в организм материалы с памятью формы на основе никелида титана предназначены для применения в стоматологии, травматологии, хирургии, офтальмологии, сосудистой хирургии, онкологии в качестве имплантатов для остеосинтеза, эндопротезирования, замещения дефектов тканей, создания анастомозов и опорных каркасов органов.

Ключевые слова: никелид титана, имплантат, сверхэластичность, ткани организма, биосовместимость, имплантация.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н. Разработка биосовместимых сверхэластичных материалов и имплантатов с памятью формы на основе никелида титана для создания высокоэффективных медицинских технологий // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 45–56. doi 10.52581/1814-1471/81/05

NEW TECHNOLOGIES

DEVELOPMENT OF BIOCOMPATIBLE SUPERELASTIC MATERIALS AND SHAPE MEMORY IMPLANTS BASED ON TITANIUM NICKELIDE FOR THE CREATION OF HIGHLY EFFECTIVE MEDICAL TECHNOLOGIES

V.E. Gunther¹, V.N. Khodorenko²✉¹ National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation² Siberian Physical-Technical Institute named after acad. V.D. Kuznetsov,
National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation**Abstract**

The paper presents fundamental and applied research in a new direction in science and technology, which has a world priority – medical materials and implants with shape memory. The main directions of the development of a new generation of more advanced biocompatible superelastic implantable materials and long-term shape memory implants based on titanium nickelide are formulated. The physical, biological principles of creating a new class of biocompatible superelastic materials based on titanium nickelide with a certain set of properties for various fields of medicine using technologies of induction melting, self-propagating high-temperature synthesis, and sintering are presented.

Among the materials created, the development of alloys for long-term functioning in a living organism is of great importance: monolithic elastic, porous and ultra-thin porous-permeable materials, fabric and textile materials made of thin filaments based on titanium nickelide. The main medical and technical requirements for a new class of implants of the future have been identified. Criteria for the biomechanical compatibility of metallic materials under deformation conditions in aggressive tissue media have been determined. Conditions are formulated under which monolithic and porous materials exhibit properties that are optimal for implantation. A comprehensive study of the properties of cell incubators made of porous titanium nickelide was carried out, and the morphological characteristics and patterns of cell development in the porous structure of bulk biomaterials made of titanium nickelide were revealed.

The main directions of creation of unique medical technologies based on the developed materials are characterized. The principles of application of biocompatible superelastic materials in various fields of medicine are described. Titanium nickelide-based materials and implants with shape memory implanted into the body are intended for a wide range of medical purposes in dentistry, traumatology, surgery, ophthalmology, vascular surgery, oncology and other fields of medicine as implants for osteosynthesis, endoprosthetics, replacement of tissue defects, creating anastomoses and support frames of organs.

Keywords: titanium nickelide, implant, superelasticity, tissues, biocompatibility, implantation

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Gunther V.E., Khodorenko V.N. Development of biocompatible superelastic materials and shape memory implants based on titanium nickelide for the creation of highly effective medical technologies. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):45–56. doi 10.52581/1814-1471/81/05

В результате фундаментальной и прикладной деятельности ученых физиков и медиков, инженеров, конструкторов и технологов было создано и внедрено новое направление в науке и технике, имеющее мировой приоритет. Суть этого направления заключается в разработке и приме-

нении класса биосовместимых материалов и длительно функционирующих имплантатов, более совершенных методов лечения. Разработанные материалы позволили создать имплантаты и высокоэффективные медицинские технологии нового поколения, отвечающие более высокому

уровню медико-технических требований и обладающие совокупностью свойств: памятью формы при изменении температуры, сверхэластичностью при температуре тела, коррозионной стойкостью в условиях длительной знакопеременной деформации, высокими параметрами проницаемости и смачиваемости. Многолетний труд исследователей привел к созданию медицинской техники и технологий для широкого круга целей в стоматологии, травматологии, хирургии, нейрохирургии, оториноларингологии, урологии, офтальмологии, онкологии и др. Зажимы различных типов для остеосинтеза костей лицевого скелета и конечностей, имплантаты тел позвонков и фрагменты таза, устройства для создания межкишечных и желудочно-кишечных анастомозов, стенты и имплантаты для сердечно-сосудистой хирургии, материал для замещения дефектов тканей. Разработаны опорные каркасы трахеи, бронхов и пищевода, зубные имплантаты, ортодонтическая система, сплавы для изготовления коронок зубов, кератопротезы, хирургический шовный материал, тканые и сетчатые материалы, инкубаторы клеточных культур и другие сверхэластичные конструкции с памятью формы.

Основные задачи исследований заключались в следующем.

1. Разработать физико-биологические основы создания нового класса медицинских сплавов с памятью формы, отвечающего условиям биохимической и биомеханической совместимости и удовлетворяющие более высокому уровню медико-технических требований.

2. Разработать монолитные и пористые материалы с памятью формы на основе никелида титана, обладающие такой совокупностью свойств, как эластичность в изотермических условиях, память формы при изменении температуры, коррозионная стойкость в условиях длительного функционирования в агрессивных биологических средах.

3. Разработать новое поколение имплантатов на основе никелида титана – сетчатых, тканевых, пористо-проницаемых – для создания высокоэффективных медицинских технологий хирургической пластики и замещения тканей организма.

4. Разработать новые технологии лечения с использованием нового класса имплантационных материалов на основе никелида титана в травматологии, стоматологии, онкологии, хирургии, нейрохирургии, оториноларингологии, урологии, офтальмологии и других разделах медицины.

В связи с поставленными задачами были определены основные направления исследований.

1. Изучение фундаментальных закономерностей поведения биологических тканей и их взаимодействие с имплантируемыми материалами

с памятью формы. Определение физико-механических критериев выбора имплантируемых материалов.

2. Исследование структуры медицинских сплавов на основе никелида титана, закономерностей фазовых переходов, эффектов памяти формы и эластичности, механизмов демпфирования и пластических свойств сплавов.

3. Разработка монолитных и пористых сплавов с памятью формы на основе никелида титана для широкого спектра медицинских целей, создание технических условий, медико-технических требований и технологии производства.

4. Разработка сетчатых, тканевых и пористо-проницаемых имплантатов на основе никелида титана для хирургической пластики и замещения биологических тканей.

5. Экспериментальные исследования взаимодействия клеточных популяций в пористо-проницаемой структуре имплантатов-инкубаторов из никелида титана.

6. Внедрение технологий изготовления и производства нового класса биосовместимых материалов и имплантатов на основе никелида титана.

Серия из 14 коллективных монографий охватывает результаты исследований по различным направлениям. Первое направление связано с разработкой физико-биологических основ создания нового класса биосовместимых сверхэластичных материалов с памятью формы. Важнейшими результатами в этом направлении являются установление фундаментальных закономерности гистерезисного поведения тканей и открытие закона запаздывания биологических тканей. Экспериментальными исследованиями впервые было установлено, что поведение биологических тканей в условиях воздействия внешнего напряжения, деформации и температуры характеризуется запаздывающей реакцией тканей, т.е. между величиной напряжения и деформации тканей в условиях нагрузки и разгрузки, при фиксированной температуре существует гистерезисная зависимость, которая проявляется в возврате деформации и восстановлении формы тканей при более низких напряжениях, чем при напряжениях нагрузки (рис. 1).

Появление гистерезиса связано с необратимым рассеянием энергии в тканях и является мерой эластичности тканей, внутренних потерь (трения), а величина максимальной деформации изменения формы, способной при снятии нагрузки к возврату в исходное состояние. Такая способность живых тканей с запаздыванием реагировать на любые воздействия, включая механические, проявляется в том, что при нагрузке тканей до определенного уровня они сопротивляются, а при снятии напряжения, напротив, сопротивляются снятию нагрузки, оставаясь в напряженном

состоянии. Величина гистерезиса различных тканей является конкретной их характеристикой.

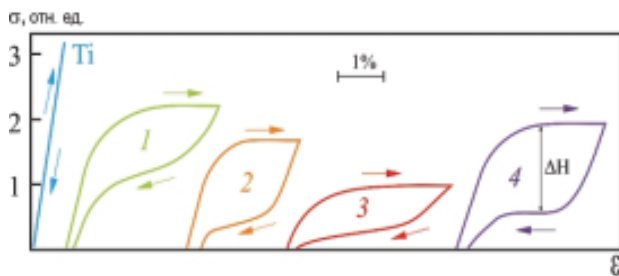


Рис. 1. Гистерезисное поведение различных тканей организма: 1 – волосы; 2 – кость; 3 – коллаген; 4 – сплав на основе никелида титана в условиях изменения функций состояния системы

Fig. 1. Hysteresis behavior of various tissues of the body: 1 – hair; 2 – bone; 3 – collagen; 4 – alloy based on titanium nickelide under conditions of changing system state functions

Главное значение открытого закона запаздывания биологических тканей проявляется в том, что их гистерезисное эластичное поведение предъявляет определенные критерии и медико-технические требования к выбору имплантируемых в организм материалов, имплантатов, созданию аппаратов и инструментов. Оптимальный имплантат должен быть по своим свойствам подобен живой ткани, а именно, иметь заданный гистерезис на диаграмме «нагрузка–разгрузка», проявлять соответствующий тканям уровень величины обратимой деформации, обладать высокой степенью восстановления формы и значительным сопротивлением усталости материала.

Традиционные медицинские материалы – титан, тантал, нержавеющая сталь, кобальт-хром-молибденовые сплавы – этим требованиям не соответствуют и поэтому не могут использоваться для длительного функционирования в организме в качестве материала имплантата.

Разработан новый класс материалов на основе никелида титана, удовлетворяющий свойствам тканей и условиям их гистерезисного поведения (рис. 2).

С помощью различных технологий получения материалов на основе никелида титана – методов индукционной плавки, порошковой металлургии и самораспространяющегося высокотемпературного синтеза (СВС), были созданы монокристаллические и пористо-проницаемые материалы с заданным комплексом свойств для различных направлений медицины (марки сплавов: ТН-10, ТН-ХЭ, ТН-20, ТН-1А, ТН-1В) (рис. 3).

Данный класс материалов характеризуется оптимальным сочетанием удельного веса, прочности и пластичности, износо- и циклоустойкости, коррозионной стойкости и значительным сопротивлением усталости.

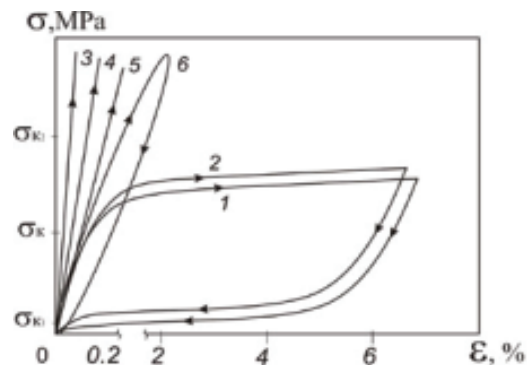


Рис. 2. Деформационная зависимость в условиях нагрузки и разгрузки биологических тканей и различных материалов: 1 – биоткань (кость, коллаген, хрящ и др.); 2 – никелид титана; 3 – нержавеющая сталь; 4 – тантал; 5 – титан; 6 – полимеры

Fig. 2. Deformation dependence under conditions of loading and unloading of biological tissues and various materials: 1 – biological tissue (bone, collagen, cartilage, etc.); 2 – titanium nickelide; 3 – stainless steel; 4 – tantalum; 5 – titanium; 6 – polymers



Рис. 3. Монокристаллические сплавы на основе никелида титана
Fig. 3. Monolithic alloys based on titanium nickelide

Физические и биологические исследования поведения нового класса материалов позволили установить фундаментальный закон взаимодействия материалов и имплантатов с тканями организма. Детальный анализ коррозионной стойкости, фармакодинамических и антимикробных свойств, особенностей дезинфекции и стерилизации, а также токсикология и канцерогенность определили новый класс материалов с высоким уровнем медицинских, технических требований и спецификаций. На основе разработанных материалов были изготовлены разнообразные конструкции – имплантаты для решения конкретных задач в различных областях медицины (рис. 4).

Наиболее эффективным материалом медицинского назначения является пористо-проницаемый никелид титана, получаемый методом СВС и спекания. Пористые сплавы на основе никелида титана, нашли применение благодаря

своим хорошим функциональным свойствам, а также простоте и высокой производительности метода их получения (рис. 5). Он широко используется сегодня в большинстве областей медицины.

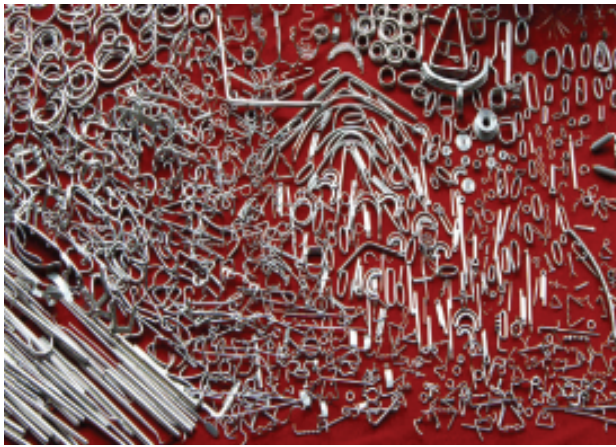


Рис. 4. Индивидуальные конструкции имплантатов из сплава никелида титана для различных областей медицины

Fig. 4. Individual designs of titanium nickelide alloy implants for various fields of medicine



Рис. 5. Пористо-проницаемый материал на основе никелида титана

Fig. 5. Porous-permeable material based on titanium nickelide

Эффективность применения пористого никелида титана связана с его уникальными характеристиками – проявлять высокие эластичные свойства подобно тканям организма и изменять форму при изменении температуры и напряжения, а также, что особенно важно, он обладает высокой степенью проницаемости. С учетом применения пористого никелида титана в медицине, его поровое пространство приобретает важное функциональное значение. В процессе функционирования имплантата оно заполняется тканями организма и тканевыми жидкостями, питающими эти ткани. Металлическая матрица вступает в комплексное (механическое, электро-

химическое, тепловое и гидродинамическое) взаимодействие с тканями и жидкостями.

Впервые было показано, что имплантация пористо-проницаемого эластичного материала на основе никелида титана создает условия адекватного взаимодействия ткани и имплантата. Исходя из того, что тканям организма свойственны ряд характеристик, имеющих наиважнейшее значение, такие как проницаемость, смачиваемость, пористость, созданы уникальные конструкции из литых, пористо-проницаемых материалов для длительного функционирования в организме. Имплантаты, изготовленные из таких материалов, позволяют качественно поновому решить проблему создания искусственных органов, эндопротезов и тканевых систем (рис. 6). Они, как и ткани, характеризуются гистерезисным поведением и с запаздыванием реагируют на изменение напряжения и деформации, имеют заданное распределение пор по размерам и соответствующий уровень проницаемости и смачиваемости.



Рис. 6. Пористо-проницаемые имплантаты на основе никелида титана для различных областей медицины

Fig. 6. Porous-permeable implants based on titanium nickelide for various fields of medicine

Особенности взаимодействия новых материалов и имплантатов с тканями организма заключаются в том, что они способны длительное время функционировать в организме, обеспечивая стабильную регенерацию клеток, и создавать надежную фиксацию с тканями организма за счет образования и роста тканей в порах имплантата. Реакция, например, костных тканей на имплантат заключается в том, что в порах последнего со временем образуется зрелая костная ткань со структурой, аналогичной матричной кости. Зарождение и рост костной ткани в пористой структуре имплантата происходит одновременно во многих порах, которая затем разрастается и соединяется в единую тканевую систему,

заполняя поры имплантата и соединяющие их каналы. Полное формирование костной ткани в порах внутри имплантата происходит в основном к 3 мес, а структурная картина ткани в порах со временем практически не меняется (рис. 7).

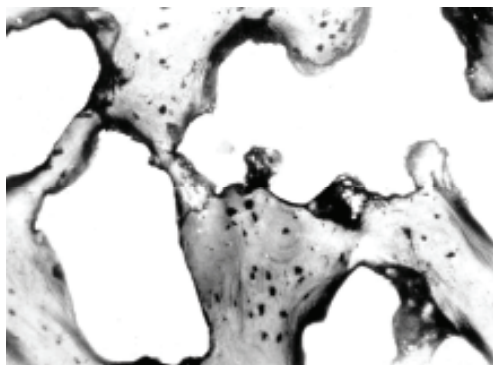


Рис. 7. Структура пористого проницаемого никелида титана с образованной в нем костной тканью через 3 мес после имплантации. Ув $\times 500$

Fig. 7. Structure of porous permeable titanium nickelide with bone tissue formed in it 3 months after implantation

Разработанные материалы предопределили создание уникальных медицинских технологий лечения с использованием биосовместимых имплантатов нового поколения, которые способны проявлять в условиях знакопеременного внешнего воздействия аналогичные с тканями организма свойства. Так, новые технологии в хирургии позвоночника представлены методами лечения компрессионных клиновидных переломов тел позвонков задней и передней внутренней фиксации сверхэластичными имплантатами с памятью формы и способами восстановления опороспособности позвоночника с использованием широкого спектра пористо-проницаемых имплантатов (рис. 8).

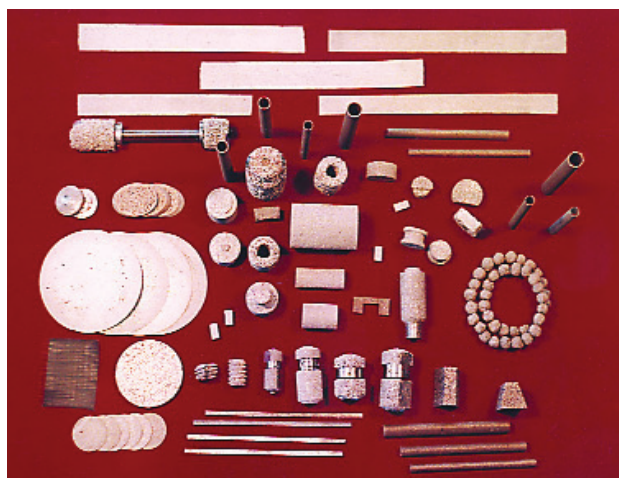


Рис. 8. Набор пористо-проницаемых имплантатов для вертебрологии

Fig. 8. Set of porous-permeable implants for vertebrology

Впервые описаны методы коррекции деформации позвоночника аппаратами с памятью

формы и методы комбинированного лечения повреждений позвоночника с использованием пористых и беспористых эластичных имплантатов с памятью формы. Высокоэффективными являются разработки методов динамической коррекции деформации позвоночника в амбулаторных условиях. Эластично и мягко действующие рабочие элементы корректоров с «памятью» позволяют исключить во многих случаях хирургические методы лечения позвоночника в детском возрасте.

Сверхэластичные имплантаты с памятью формы открыли новые возможности лечения в костной онкологии. Разработаны и представлены методы пластического возмещения дефектов тканей. При этом решены задачи сохранения функции и опороспособности тканей позвоночника. Важным результатом в разработке новых методов лечения костных тканей явилась возможность остеосинтеза с использованием матриц из пористо-проницаемого материала на основе никелида титана, включая остеосинтез в условиях воспалительного процесса, что является несомненным вкладом в разработку методов хирургического лечения хронического остеомиелита.

Большой цикл исследований был проведен по направлению травматологии и ортопедии. Разработаны методы оперативного лечения плечевого пояса имплантатами с памятью формы, остеосинтез при суставных переломах и переломах трубчатых костей, остеосинтез при оперативном лечении бедренной кости. Разработаны щадящие методы лечения повреждений плюсневых костей и костей кисти с помощью миниатюрных имплантатов.

Сегодня нет такого раздела травматологии, в котором не были бы усовершенствованы традиционные методы лечения остеосинтеза или не разработаны новые эффективные технологии лечения повреждений костных тканей. Разработано более 200 различных дизайнов имплантатов для травматологии (рис. 9).

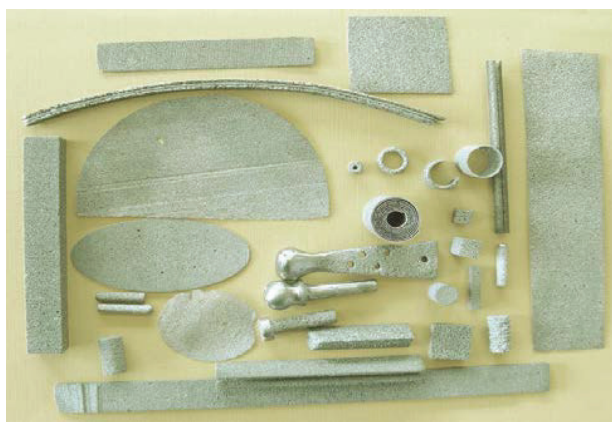


Рис. 9. Травматологический набор сверхэластичных имплантатов с памятью формы

Fig. 9. Trauma set of superelastic shape memory implants

Новые технологии в стоматологии разработаны, прежде всего, в челюстно-лицевой хирургии. Широкий спектр разработок включает уникальные методы остеосинтеза фиксаторами с памятью формы при травмах и заболеваниях лицевого скелета, переломах нижней и верхней челюсти и скуловой кости, остеосинтез после остеотомии челюстей и при удалении злокачественных новообразований полости рта и глотки, а также переломы, осложнившиеся остеомиелитом.

Одним из крупных результатов во внедрении новых биосовместимых сверхэластичных материалов и имплантатов с гистерезисным поведением является разработка методов эндопротезирования костей лицевого скелета (рис. 10).



а



б

Рис. 10. Набор имплантатов для челюстно-лицевой хирургии: а – для средней зоны лица; б – комбинированный эндопротез нижней челюсти

Fig. 10. A set of implants for maxillofacial surgery: а – for the middle zone of the face; б – combined lower jaw endoprosthesis

Эндопротезирование нижней и верхней челюстей, орбиты и височно-челюстного сустава с помощью композиций пористо-проницаемых,

монокристаллических и тканевых сетчатых имплантатов, соответствующих по форме костным дефектам, выводит стоматологию на качественно новый уровень. Созданные имплантаты функционируют как замещенные костные ткани на протяжении всей дальнейшей жизни.

Важным разделом стоматологии, в который внесен значительный вклад, является ортопедия и дентальная имплантология. Представлены разработки новых методов протезирования с использованием сверхэластичных имплантатов с памятью формы. Структура имплантатов способна адаптироваться к тканевой системе и нести значительные функциональные нагрузки.

Дентальную имплантацию выполняли с использованием конструкций на основе пористо-проницаемых эластичных материалов, адаптированных к биологическим системам. Биохимическая и биомеханическая совместимость с тканями организма, наличие сквозной проницаемой пористости обеспечивали их гармоничное взаимодействие с костным ложем реципиента и длительное функционирование ортопедической конструкции как неотъемлемой части структуры восстановленного зубочелюстного аппарата.

Контурную пластику мягких и костных тканей лица осуществляли путем замещения волоконным никелидом титана после препарирования и мобилизации тканей в проекции изъязнения (рис. 11).



Рис. 11. Волоконный никелид титана

Fig. 11. Fiber titanium nickelide

В настоящее время разработанные методы протезирования позволяют расширить показания к имплантации зубов. Созданный литой сплав со сверхэластичными свойствами имеет фундаментальное значение в стоматологии. Протезы из такого сплава характеризуются малым удельным весом, высокой эластичностью и соответствием медико-техническим и эстетическим требованиям применения.

В ортодонтической стоматологии разработан новый класс сверхэластичных ортодонтических аппаратов и основанные на их применении новые

методы ортодонтического лечения. Аппараты воздействуют на тканевую систему по заданной программе в соответствии с индивидуальными особенностями пациента.

Новые медицинские технологии в хирургии с использованием сверхэластичных имплантатов с гистерезисным поведением разработаны в торакоабдоминальной и желудочно-кишечной хирургии, гастроэнтерологии и колопроктологии, в хирургии паренхиматозных органов, трахеи и бронхов, в реконструктивной сосудистой и клеточной хирургии (рис. 12, 13).



Рис. 12. Набор для дилатации и коррекции полых органов для сосудистой хирургии

Fig. 12. Set for dilatation and correction of hollow organs for vascular surgery



Рис. 13. Варианты имплантатов для формирования анастомозов в желудочно-кишечной хирургии

Fig. 13. Variants of implants for the formation of anastomoses in gastrointestinal surgery

Впервые разработаны методы компрессионного желудочно-кишечного и межкишечного анастомоза с использованием сверхэластичных имплантатов с памятью формы. Эффективным является способ формирования терминального толстокишечного и тонко-толстокишечного клапанного анастомоза. Разработаны новые

принципы оперативного лечения трахеи и бронхов с использованием пористо-проницаемых эластичных имплантатов, близких по свойствам к тканям организма. Метод резекции желудка осуществляется на качественно новом уровне: вместо традиционного ручного шва для формирования гастроэнтероанастомоза используется имплантат с гистерезисным поведением и памятью формы. Новый метод позволяет значительно снизить уровень осложнений.

Предложены новые принципы хирургического лечения трахеи и бронхов с использованием трикотажной сетки (рис. 14). Были разработаны пористо-проницаемый эластичный материал и имплантаты из тонких (40–60 мкм) нитей, свойства которых подобны таковым тканей организма.



Рис. 14. Трикотажные материалы из тонких (40–60 мкм) нитей

Fig. 14. Knitted materials from thin (40–60 microns) threads

Широкий спектр новых оперативных технологий лечения разработан в оториноларингологии. Созданы эластичные протезы наковальни и

среднего уха, эндопротезы барабанной перепонки и ушной раковины.

Ряд новых уникальных разработок представлены в урологии и гинекологии. Разработаны методы лечения стриктур уретры и предраковых заболеваний шейки матки с использованием тканых и трикотажных сверхэластичных имплантатов с памятью формы.

В офтальмологии предложены новые методы лечения тяжелых отслоек сетчатки с использованием эластичных нитей с памятью формы. Предложен способ формирования культи глазного яблока на основе волоконного никелида титана. Разработан новый проникаемый самофиксирующий кератопротез.

Криохирургические технологии лечения осуществляются высокочастотными пористо-проницаемыми криоаппликаторами нового поколения (рис. 15). Разработаны методы криолечения гемангиом, доброкачественных новообразований различных тканей, криолечение при поражениях печени, пищевода и других органов.



Рис. 15. Криоаппликаторы из никелида титана со статическими и подвижными рабочими элементами различной конфигурации

Fig. 15. Titanium nickelide cryoapplicators with static and movable working elements of various configurations

Основу рабочих элементов крионосителей составляют пористые никелид-титановые стержни заданной сквозной пористости и соответствующей структуры пор. Температура рабочей части криоаппликаторов составляет -196°C , они обладают большой теплоемкостью, малой теплопроводностью и создают условия мгновенного воздействия на поверхность любой биологической ткани. Достоинства материала, из которого они изготовлены, определяются тем, что он инертен по отношению к тканям, не корродирует при соприкосновении с водой и дезинфицирующими жидкостями. Новые криоинструменты позволили обеспечить лучший подход

к различным рельефам покровных тканей и различной локализации в полости рта, ушном и носовом проходах, по наружной и внутренней поверхности век и т.д.

Пористо-проницаемые никелид-титановые аппликаторы по сравнению с крупногабаритными промышленными аппаратами позволяют более четко локализовать процесс отвода тепла (криовоздействия) без повреждения окружающих тканей, свободно оперировать в полости рта, на дужках неба, языке, веках и других труднодоступных участках, создавать необходимую степень охлаждения тканей. Применение инструментов из никелида титана позволило качественно улучшить криовоздействие, сделать его более доступным к различным тканям, локальным, простым в исполнении и относительно дешевым.

К числу результатов, имеющих особое научное и практическое значение, относятся разработки лечения заболеваний внутренних органов методами клеточной терапии. Впервые в мировой практике созданы изотермические пористо-проницаемые матрицы, используемые в качестве инкубаторов – носителей клеточных культур (рис. 16). На их основе разработаны уникальные методы и технические средства лечения таких сложных болезней, как сахарный диабет, заболевания печени, поджелудочной железы, костного мозга.

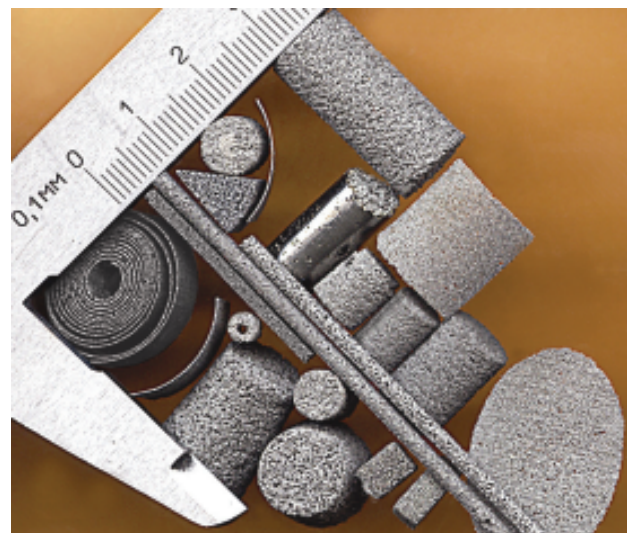


Рис. 16. Никелид-титановые инкубаторы – носители клеточных культур

Fig. 16. Nickel-titanium cell culture carrier incubators

Многие методы оперативного лечения основаны на применении нового класса созданных инструментов, имеющих высокий уровень таких свойств, как износостойкость, гибкость и эластичность режущей рабочей части инструмента, возможность изменения формы в соответствии с требованиями хирурга (рис. 17).



Рис. 17. Хирургические инструменты из никелида титана
Fig. 17. Surgical instruments made of titanium nickelide

Научная новизна разработок российских ученых [1–14] заключается в установлении

общих закономерностей поведения биологических систем живой природы, в том числе тканей организма, феномена гистерезисного поведения биологических тканей и создание уникальных технологий лечения с использованием биосовместимых сверхэластичных материалов и имплантатов нового поколения, с соответствующими гистерезисными свойствами, близкими по поведению к тканям организма. Трудом ученых – физиков и медиков – внесен существенный вклад в разработку эффективных технологий лечения в различных областях медицины [1–14]. Созданные материалы и имплантаты качественно соответствуют новому уровню медико-технических требований: они способны длительное время функционировать в организме, эластично реагировать на изменение формы тканей органов и не разрушаться после многократного воздействия последних. Такие материалы и имплантаты позволили создать новое поколение медицинской техники и новые высокоэффективные медицинские технологии хирургического лечения при решении широкого круга задач в различных областях медицины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.А. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Томск: МИЦ, 2011. 534 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 1).
2. Ланишаков В.А., Гюнтер В.Э., Плоткин Г.А. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в травматологии и ортопедии. Томск: МИЦ, 2010. 282 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 2).
3. Фомищев Н.Г., Гюнтер В.Э., Луцик А.А. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в хирургии позвоночника. Томск: МИЦ, 2011. 374 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 3).
4. Сысолятин П.Г., Гюнтер В.Э., Сысолятин С.П. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в челюстно-лицевой хирургии. Томск: МИЦ, 2012. 384 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 4).
5. Миргазизов М.З., Гюнтер В.Э., Галонский В.Г. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Материалы и имплантаты с памятью формы в стоматологии. Томск: МИЦ, 2011. 220 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 5).
6. Бахаев В.В., Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в гинекологии. Томск: МИЦ, 2010. 220 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 6).
7. Шкуратов С.И., Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в урологии. Томск: МИЦ, 2009. 248 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 7).
8. Звигинцев М.А., Гюнтер В.Э., Старосветский С.И. и др. Медицинские материалы с памятью формы при стоматологическом лечении больных сахарным диабетом. Томск: МИЦ, 2010. 168 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 8).
9. Мельник Д.Д., Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Пористо-проницаемые криоапликаторы из никелида титана в медицине. Томск: МИЦ, 2010. 306 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 9).
10. Ивченко О.А., Гюнтер В.Э., Дамбаев Г.Ц. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в сосудистой хирургии. Томск: МИЦ, 2012. 178 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 10).

11. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Зиганшин Р.В. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в хирургии. Томск: МИЦ, 2012. 398 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 11).
12. Штофин С.Г., Гюнтер В.Э., Анищенко В.В. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в панкреатобилиарной хирургии. Томск: МИЦ, 2013. 126 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 12).
13. Чойнзонов Е.А., Гюнтер В.Э., Мухаммедов М.Р. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в онкологии. Томск: МИЦ, 2013. 336 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 13).
14. Запускалов И.В., Гюнтер В.Э., Стеблюк А.Н. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в офтальмологии. Томск: МИЦ, 2012. 192 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 14).

REFERENCES

1. Gunther V.E., Khodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy* [Medical materials and shape memory implants]. Tomsk, MITS Publ., 2011. 534 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 1 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 1]). (In Russ.).
2. Lanshakov V.A., Gunther V.E., Plotkin G.L. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v travmatologii i ortopedii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in traumatology and orthopedics]. Tomsk, MITS Publ., 2010. 282 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 2 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 2]). (In Russ.).
3. Fomichev N.G., Gunther V.E., Lutsik A.A. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v khirurgii pozvonochnika*. [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in spinal surgery]. Tomsk, MITS Publ., 2011. 374 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 3 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 3]). (In Russ.).
4. Sysolyatin P.G., Gunther V.E., Sysolyatin S.P. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v chelyustno-litsevoy khirurgii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in maxillofacial surgery]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 384 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 4 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 4]). (In Russ.).
5. Mirgazitov M.Z., Gunther V.E., Galonsky V.G. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Materialy i implantaty s pamyat'yu formy v stomatologii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory materials and implants in dentistry]. Tomsk, MITS Publ., 2011. 220 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 5 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 5]). (In Russ.).
6. Bakhaev V.V., Gunther V.E., Dambayev G.Ts. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v ginekologii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in gynecology]. Tomsk, MITS Publ., 2010. 220 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 6 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 6]). (In Russ.).
7. Shkuratov S.I., Günther V.E., Dambayev G.Ts. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v urologii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in urology. Vol. 7]. Tomsk, MITS Publ., 2009. 248 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 7 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 7]). (In Russ.).
8. Zvigintsev M.A., Gunther V.E., Starosvetsky S.I. et al. *Meditinskiye materialy s pamyat'yu formy pri stomatologicheskom lechenii bol'nykh sakharnym diabetom* [Medical materials with shape memory in the dental treatment of patients with diabetes mellitus]. Tomsk, MITS Publ., 2010. 168 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 8 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 8]). (In Russ.).
9. Melnik D.D., Gunther V.E., Dambayev G.Ts. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Poristopronitsayemye krioprikladnyye iz nikelida titana v meditsine* [Medical materials and shape memory implants. Porous-permeable cryoapplicators from titanium nickelide in medicine. Vol. 9]. Tomsk, MITS Publ., 2010. 306 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 9 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 9]). (In Russ.).

10. Ivchenko O.A., Gunther V.E., Dambayev G.Ts. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v sosudistoy khirurgii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in vascular surgery]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 178 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 10 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 10]). (In Russ.).
11. Dambayev G.Ts., Gunther V.E., Ziganshin R.V. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v khirurgii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in surgery. Vol. 11]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 398 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 11 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 11]). (In Russ.).
12. Shtofin S.G., Gunther V.E., Anishchenko V.V. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v pankreatobiliarnoy khirurgii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in pancreatobiliary surgery]. Tomsk, MITS Publ., 2013. 126 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 12 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 12]). (In Russ.).
13. Choinzonov E.L., Gunther V.E., Mukhammedov M.R. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v onkologii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in oncology]. Tomsk, MITS Publ., 2013. 336 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 13 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 13]). (In Russ.).
14. Zapuskalov I.V., Gunther V.E., Steblyuk A.N. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy Implantaty s pamyat'yu formy v oftal'mologii* [Medical materials and shape memory implants Shape memory implants in ophthalmology]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 192 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 14 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 14]). (In Russ.).

Сведения об авторах

Гюнтер Виктор Эдуардович – заслуженный деятель науки РФ, д-р техн. наук, профессор кафедры физики металлов физического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Ходоренко Валентина Николаевна  – канд. физ.-мат. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института им. акад. В.Д. Кузнецова Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, 634050, г. Томск, пл. Новособорная, д. 1).

<https://orcid.org/0000-0002-5705-4072>

e-mail: hodor_val@mail.ru

Information about authors

Victor E. Gunther, Honored Scientist of the Russia, Dr. Techn. Sci., Professor, the Department of Physics of Metals, Physical Faculty, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

Valentina N. Khodorenko , Cand. Phys.-Math. sci., Senior Researcher, the Laboratory of Medical Materials and Implants with the Memory of the Form, Siberian Physical-Technical Institute named after acad. V.D. Kuznetsov, National Research Tomsk State University (1, Novosobornaya Sq., Tomsk, 634050, Russia)

<https://orcid.org/0000-0002-5705-4072>

e-mail: hodor_val@mail.ru

Поступила в редакцию 11.01.2022; одобрена после рецензирования; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 11.01.2022; approved after reviewing 02.02.2022; accepted for publication 25.02.2022

РАЗРАБОТКА И ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 3D-ВАКЦИН ДЛЯ ОНКОТЕРАПИИ

Г.Ц. Дамбаев¹, И.А. Хлусов¹✉, О.В. Кокорев^{1,2}, В.Э. Гюнтер²

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования: разработка 3D-вакцин – гибридных конструкций, несущих здоровые или аутологичные мертвые опухолевые клетки на пористом внеклеточном матриксе из никелида титана (ПВМНТ).

Проведено экспериментальное исследование эффекта и пилотное изучение возможности клинического применения у 10 пациентов с солидными опухолями IV стадии различной локализации (поджелудочная железа, кишечник, легкие и бронхи, яичник, голова и шея) и 3 онкогематологических больных (лимфобластная лимфосаркома, хронический миелолейкоз (ХМЛ)).

В экспериментальной части исследования были использованы мыши-самцы линий СВА/СаЛас и АКР/Ю. Пористые внеклеточные матрицы из никелида титана пропитывались суспензией с клетками костного мозга мышей СВА и культивировались в течение 8 нед в длительной культуре Dexter. Было показано, что в течение 1–6 нед *in vitro* инкубации клеток костного мозга на ПВМНТ доля миелокариоцитов, выделяющихся из пор матрикса в жидкую среду, варьировала в пределах 58–82%.

После имплантации ПВМНТ с клетками фетальной печени мышам АКР/Ю со спонтанным лимфолейкозом гибридная конструкция успешно приживалась, спустя 30 дней выраженных изменений в лейкоцитарной формуле крови не наблюдалось. Через 3–4 нед после имплантации наблюдалось 3-кратное повышение уровня эритроцитов с фетальным гемоглобином, в норме не встречающихся у взрослых мышей АКР/Ю. Также наблюдалось статистически значимое увеличение (на 274%, $p < 0,05$) числа ретикулоцитов крови и на 26% снижалась активность опухолевого процесса.

У онкологических больных с солидными опухолями уровень SH-групп эритроцитов крови возрастал в 1,5–2,3 раза через 2 мес после имплантации гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*. Аутоонкотерапевтические имплантаты уже через 3–4 нед после подкожного введения онкологическим больным приводили к восстановлению показателей системы крови. Наиболее активно (в 2–3 раза) повышались значения отдельных показателей клеточного иммунитета, в частности число NK-клеток, активных (CD25+) и апоптозных лимфоцитов (CD95+ маркер). С 3-го мес наблюдения повышался уровень гуморального иммунитета (иммуноглобулины, циркулирующие иммунные комплексы). Клинически активация иммунитета сопровождалась стабилизацией процесса либо уменьшением объема и фрагментацией первичных узлов солидных опухолей.

У онкогематологических больных наблюдалось повышение экспрессии CD95-маркера на лейкоцитах периферической крови. Так, у пациента с ХМЛ имплантация гибридной конструкции на фоне терапии малыми дозами цитостатиков (миелосан, гидроксимочевина) способствовала 6-месячной гематологической ремиссии при нормальных значениях общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови.

Показано, что здоровые клетки в ПВМНТ сохраняют жизнеспособность, и он позволяет им размножаться как в системе *in vitro*, так и в системе *in vivo*. Установлена возможность клинического использования ПВМНТ, несущего аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*, с целью улучшения противоопухолевого иммунитета, ускорения восстановления показателей крови у онкологических больных и достижения частичной ремиссии.

Ключевые слова: биосовместимость, тканевая инженерия, скаффолд из пористо-проницаемого никелида титана, онкотерапия.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Дамбаев Г.Ц., Хлусов И.А., Кокорев О.В., Гюнтер В.Э. Разработка и пилотное исследование 3D-вакцин для онкотерапии // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 57–67. doi 10.52581/1814-1471/81/06

ELABORATION AND PILOT STUDY OF 3D VACCINES FOR ONCOTHERAPY

G.Ts. Dambayev¹, I.A. Khlusov¹✉, O.V. Kokorev^{1,2}, V.E. Gunther²

¹ Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

² National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study was to study the possibility of using intracorporeal constructs *in vivo* with healthy or autologous dead tumor cells on porous extracellular matrix of titanium nickelide (PEMTN).

We aimed to determine the advantage of the effect of this method on the change in the immunological status of cancer patients in comparison with patients receiving traditional treatment.

The study used CBA and AKR/JY mice and studied 10 patients with solid stage IV tumors of various localization (pancreas, intestines, lungs, ovary, head and neck) and 3 oncohematological patients (lymphoblastic lymphosarcoma, chronic myeloid leukemia (CML)).

PEMTN was seeded with a suspension with bone marrow cells from CBA mice and cultured for 8 weeks in a long-term Dexter culture. It was shown that after 6 weeks of incubation of bone marrow cells on PEMNT *in vitro*, the proportion of bone marrow cells produced from the pores of the matrix into the liquid medium varied within 58–82%, which corresponded to the figures of the 1st week of incubation.

After implantation of PEMTN with fetal liver cells in AKR/JY mice with spontaneous lympholeukemia, the implant successfully engrafted and after 30 days, no noticeable fluctuations in the leukocyte count were observed. After 3–4 weeks implantation, a 3-fold increase in the level of erythrocytes with fetal hemoglobin, which is not normally found in adult AKR/JY mice, was observed. There was also an increase (by 274%, $p < 0.05$) in the number of blood reticulocytes and a 26% decrease in the activity of the tumor process.

In cancer patients with solid tumors, the level of SH-groups erythrocytes of blood increased 1.5–2.3 times 2 months after the implantation of hybrid oncotherapy implants carrying autologous apoptized tumor cells, treated *in vitro*. This implants, already 3–4 weeks after implantation in oncopatients, restored the blood system parameters. The most active (2–3 times) increased individual indicators of cellular immunity, in particular the number of NK cells, active (CD25+) and apoptotic lymphocytes (CD95+ marker). From the 3rd month of the study, the level of humoral immunity increased (immunoglobulins, circulating immune complexes). Clinically, the activation of immunity was accompanied by the stabilization of the process or a decrease in the volume and fragmentation of the primary nodes of solid tumors.

In oncohematological patients, an increase in the CD95 marker in the peripheral cells of blood was observed. Therefore, in a patient with CML, the implantation, which followed therapy with low doses of cytostatics (myelosan, hydroxyurea) and the immune effect of the implantation, led to a 6-month hematological remission with normal values of the total number of leukocytes and leukocyte blood count.

It has been shown that healthy cells in this matrix retain their viability and it allows them to multiply both in the *in vitro* system and in the *in vivo* system. The possibility of clinical use of PEMNT carrying autologous dead tumor cells treated *in vitro* with the aim of improving antitumor immunity, accelerating the recovery of blood counts in cancer patients and achieving partial remission has been shown.

Keywords: biocompatibility, cell tissue engineering, porous TiNi-based alloy scaffold, oncotherapy.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Dambayev G.Ts., Khlusov I.A., Kokorev O.V., Gunther V.E. Elaboration and pilot study of 3D vaccines for oncotherapy. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):57–67. doi 10.52581/1814-1471/81/06

ВВЕДЕНИЕ

Для многих социально значимых заболеваний (злокачественные новообразования, заболе-

вания почек, сахарный диабет) лекарственная терапия и трансплантация донорских органов продолжает оставаться единственной возможностью спасения и продления жизни пациента

[1, 2]. Клеточная трансплантация является альтернативным методом трансплантации органов. Данный метод имеет ряд преимуществ: позволяет преодолеть острый дефицит донорских органов; снизить опасность развития осложнений после хирургического вмешательства; предотвратить торможение регенераторного восстановительного процесса в пораженном органе; стоимость клеточной трансплантации ниже по сравнению с органными трансплантациями; возможны повторные трансплантации в порядке ожидания подходящего для пересадки органа. При этом криоконсервация позволяет сохранять клетки длительное время [3, 4]. Клеточные трансплантации могут применяться у большого числа больных, в некоторых случаях дают возможность отказаться от иммуносупрессивных препаратов [5, 6].

Клеточные трансплантации опробованы при различных заболеваниях: онкологических, острой и хронической печеночной недостаточности, сахарном диабете и иммунодефицитных состояниях [7, 8]. Терапевтические эффекты клеточных трансплантаций связаны не только с заместительной терапией и регенеративными эффектами, но и с иммунологическими реакциями (вакциноterapia, реакция «трансплантат против опухоли») [9, 10]. Тем не менее, существуют проблемы клеточной терапии (строгий отбор пациентов, иммунные реакции хозяина, расселение трансплантированных клеток в организме, быстрая их утилизация, краткосрочный эффект лечения), которые можно решить либо минимизировать с помощью применения носителей-инкубаторов (scaffold) для клеточного материала. Скаффолды позволяют развивать технологии выращивания и имплантации искусственных органов, пролонгации терапевтических эффектов трансплантированных клеток.

В настоящее время наиболее распространены и эффективными прототипами естественного внеклеточного матрикса для тканевой инженерии являются трехмерные имплантируемые скаффолды (матрицы, матриксы) на основе современных биосовместимых материалов [11, 12]. Применение многочисленных имплантационных биоматериалов (натуральных, синтетических, керамических, децеллюляризованных тканей, композитов и др.) в качестве матриксов для трансплантируемых клеток может осложняться их механическими, химическими, токсическими, канцерогенными, антигенными и другими характеристиками [13, 14]. Препятствием к применению в отечественной хирургической практике импортных внеклеточных матриксов является то обстоятельство, что многие из них не имеют разрешения для клинического использования в Российской Федерации.

В практике российских лечебных учреждений 25 лет активно используются сплавы на основе никелида титана, обладающие оптимальными физико-химическими и биомедицинскими свойствами [15, 16], делающими его «невидимым» для гомеостатических систем организма.

Цель исследования: разработка, экспериментальное и клиническое тестирование 3D-вакцин на основе гибридных конструкций, несущих здоровые или аутологичные мертвые опухолевые клетки на пористом внеклеточном матриксе из никелида титана (ПВМНТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в эксперименте (культивирование *ex vivo* и *in vivo*) и в клинике (мониторинг пациентов, страдающих злокачественными опухолями).

В экспериментальной части *ex vivo* исследований клетки костного мозга вымывали из бедренной кости мыши линии СВА/СаЛас препаративной средой RPMI-1640 с 5% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС), разводили полной культуральной средой (без гидрокортизона) до требуемой концентрации жизнеспособных мононуклеаров. Затем во взвесь миелокарицитов помещали конструкцию из никелида титана размером $4 \times 4 \times 10$ мм. Через 24 ч ПВМНТ переносили в другие пробирки, определяли число заселившихся в него клеток и выращивали в течение 6 нед при температуре 37°C и 5% CO_2 в культуральной среде следующего состава: 12,5% ЭТС, 12,5% лошадиной сыворотки, 300 мг/л L-глутамин, $2,5 \cdot 10^5$ М 2-меркаптоэтанол, 10^6 гидрокортизона гемисукцината и 75% RPMI-1640. Каждую неделю в течение 4 нед заменяли половину среды свежеприготовленным раствором. Считали число ядродержащих, а также жизнеспособных (при помощи 0,4%-го трипанового синего) миелокарицитов в культуральной среде, оценивали морфологию клеток. Количество коммитированных прекурсоров грануломоноцитопоза (КОЕ-ГМ) и гранулоцитопоза (КОЕ-Г) в жидкой фазе определяли методом колониеобразования в метилцеллюлозной культуре ткани при клонировании миелокарицитов в течение 7 сут. В качестве стимуляторов роста применяли супернатант стимулированных ФГА спленоцитов мыши (10%) в комбинации с рекомбинантным Г-КСФ человека (6 нг/мл).

Имплантируемая конструкция для коррекции спонтанного лимфолейкоза мышцей AKR/JY ($n = 10$) состояла из ПВМНТ, насыщенной фетальными гепатоцитами мышцей 5-недельной гестации в конечной концентрации $0,5 \cdot 10^6$ на 1 конструкцию из ПВМНТ. Под эфирным наркозом

8–10-месячным мышам на печень укладывали ПВМНТ конструкцию.

Контрольная группа состояла из 10 ложно-оперированных животных. Через 4 дня после операции и на 4, 5, 7 и 9-й мес у мышей изучали состояние системы крови. Оценка состояния органов системы крови (костный мозг, периферическая кровь, тимус, селезенка) требовалась для определения эффективности работы имплантатов и причин гибели животных [17].

В клинической части исследования осуществляли субъективную и объективную (состояние системы крови, иммунный статус, направленность основного процесса) оценку состояния 10 онкологических и 3 онкогематологических больных до введения аутоонкотерапевтических имплантатов и в разные сроки (1 нед – 6 мес) после введения. Гибридные конструкции создавали путем засева ПВМНТ аутологичными опухолевыми клетками, взятыми у пациентов с последующим коротким (в течение 24 ч) прекультивированием *in vitro* в среде DMEM с 300 мг/л L-глутамина и 40 мкг/мл гентамицина, содержащей 10% ЭТС либо гомологичной сыворотки крови пациента. Конструкции культивировали 48 ч. Гибель опухолевых клеток вызывали тепловым шоком при температуре 45 °С в течение 60 мин в суховоздушном термостате. Затем конструкции с клетками культивировали 48 ч в физиологическом растворе до полной гибели (при исследовании МТТ-тестом) опухолевых клеток и вводили пациентам посредством троакарной имплантации в прямую мышцу живота под местной анестезией.

Гибель опухолевых клеток при гипертермии изучали на нескольких линиях опухолевых клеток, как растущих в суспензии (К-562), так и адгезирующих к поверхности (аденокарцинома Эрлиха, MCF-7, Hela). Исследование цитотоксического эффекта физико-химического воздействия проводили с помощью теста МТТ. Было показано, что все линии клеток, как отдельно в культуре, так и засеянные на ПВМНТ, не дают окраски в тесте МТТ непосредственно после 60-минутного воздействия при температуре 45 °С. В дальнейшем тестировали жизнеспособность опухолевых клеток в течение 48 ч после окончания гипертермического воздействия. Наиболее устойчивой линией оказалась опухолевая линия Hela, которая давала окраску в тесте МТТ только через 24 ч нахождения в изотоническом растворе NaCl.

Панель гибридных имплантатов является продуктом ноу-хау, разрешена к клиническому применению приказом Минздрава РФ (протокол Комитета по новой медицинской технике № 11 от 03.12.1999).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью *t*-критерия

Стьюдента и *T*-критерия Вилкоксона. Интегральный показатель (ИП), характеризующий снижение (< 100%) либо увеличение (> 100%) суммы изучаемых показателей относительно их исходных величин, вычисляли как описано нами ранее [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку аутоонкотерапевтические имплантаты предполагают комбинацию биоматериала(ов) и живых клеток для длительного нахождения в организме [13], на первом этапе мы изучили влияние ПВМНТ на жизнедеятельность клеток *ex vivo* и *in vivo*. Длительное культивирование клеток костного мозга согласно модели, предложенной M. Dexter, оказалось удобной системой для их изучения.

Через 6 нед инкубации на ПВМНТ *in vitro* доля выживших клеток костного мозга, продуцируемых из пор матрикса в жидкую среду, варьировала в пределах 58–82%, что соответствовало значениям 1-й нед инкубации. При этом культура отдельных клеток на ПВМНТ приобретала свойства, сближающие ее с нативной тканью. Так, молодые, близкие к стволовым, клетки (например, родоначальные клетки-предшественники гранулоцитопоеза и грануломоноцитопоеза, КОЕ-Г, ГМ) находились внутри пор и плохо выходили в окружающую среду (так называемый костномозговой барьер).

В дальнейшем изучали поведение гибридных имплантатов (ПВМНТ и фетальные гепатоциты) в организме мышей AKR/JY, страдающих спонтанной Т-клеточной лимфомой. Лимфома имеет свойства и гематосаркомы, и солидной опухоли, что было удобным для аппроксимации полученных данных в онкологическую практику.

Оказалось, что имплантат успешно приживается, так как за исключением первоначального нейтрофильного лейкоцитоза, обусловленного стресс-реакцией на оперативное вмешательство, в последующие 3 мес заметных колебаний лейкоцитарной формулы не наблюдалось. Более того, через 3–4 нед после введения в организм искусственная печень человека начинала активно работать. Об этом свидетельствует 3-кратное повышение уровня эритроцитов с фетальным гемоглобином, происходящих из эритроидных прекурсоров фетальных гепатоцитов и в норме практически не встречающихся у взрослых мышей [19]. Одним из положительных эффектов является постимплантационная активация эритрона животных, что проявлялось в статистически значимом увеличении (на 274%, $p < 0,05$) числа ретикулоцитов в крови. Кроме того, на 26% снижалась активность опухолевого процесса, что было обусловлено, вероятно, развитием реакции

трансплантат против опухоли. Очень важным для дальнейших исследований следует признать развитие в 33% случаев реакции трансплантат против хозяина (РТПХ).

С одной стороны, иммунологический конфликт свидетельствует о созревании фетальных клеток, слабо экспрессирующих антигены главного комплекса гистосовместимости, в зрелую иммуногенную ткань. В этом случае речь уже не может идти об эмбриональной терапии, сталкивающейся с острыми этическими проблемами. С другой стороны, зафиксированный уровень РТПХ при таком количестве пересаженного мышам клеточного материала можно считать умеренным, по-видимому, вследствие иммуноизолирующих барьерных свойств ПВМНТ.

Таким образом, экспериментальный блок исследований показал, что в системах *in vitro* и *in vivo* отдельные клетки, пересаженные на ПВМНТ, созревают и формируют функциональную тканевую структуру. Это позволяет такие гибридные имплантаты, содержащие ПВМНТ, перевести в разряд гибридных искусственных органов, предназначенных для временной либо постоянной замены утраченной функции природного прототипа,

Трансплантируемые клетки используются организмом-реципиентом, как правило, в качестве строительного материала. Введение клеток на скаффолде из ПВМНТ позволяет трансплантату сформировать собственное микроокружение, защищаться от иммунных клеток хозяина (и таким образом опосредованно активировать их), обмениваться информацией, брать на себя утраченные либо сниженные функции хозяина, т.е. вести себя как дополнительный орган для заместительной терапии. Механизмы заместительной терапии с помощью имплантации гибридных искусственных органов с разной композицией клеток изучали у пациентов с онкозаболеваниями. Несмотря на многообразие иммунных нарушений при злокачественном росте, известно, что, как правило, развитие опухоли сопровождается у людей и животных угнетением процессов неспецифической резистентности организма, развитием вторичного иммунодефицитного состояния, связанного с нарушением, прежде всего, реакций клеточного иммунитета. Это обуславливает повышенную чувствительность таких больных к инфекционным осложнениям, включая сепсис, кожные инфекции и др. [20, 21].

Следует подчеркнуть, что имплантация аутоонкотерапевтических имплантатов на ПВМНТ пациентам с онкозаболеваниями вызывала системный иммуномодулирующий эффект, проявляющийся в оптимизации и повышении индексов иммунограммы. Распределение иммунных

показателей сдвигалось в область высоких значений (рис. 1).

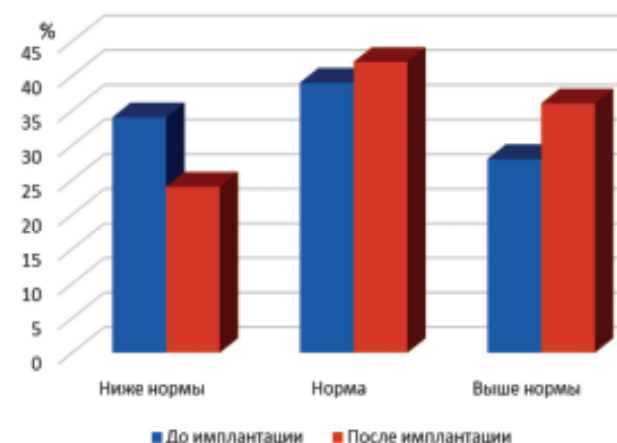


Рис. 1. Распределение показателей иммунитета у онкологических больных до введения аутоонкотерапевтических имплантатов и в разные сроки после введения

Fig. 1. Distribution of immunity parameters in cancer patients before the introduction of autooncotherapeutic implants and at different times after the introduction

Помимо иммуномодулирующего эффекта, в основе предложенного метода коррекции лежит ослабление свободнорадикальных и гипоксических процессов. Механизмом защиты клеток и маркером перекисного окисления липидов являются сульфгидрильные (SH) группы эритроцитов, концентрация которых значительно снижена у пациентов с онкозаболеваниями [20, 21]. SH-группам и глутатиону (содержит 90% всех SH-групп) принадлежит решающая роль в газотранспортной функции эритроцитов, сохранении энергетики клетки, предохранении ферментов от инактивации, гемоглобина и других белков – от окислительного денатурирования, и мембран – от воздействия перекисей [22]. Другими словами, это интегральный показатель направленности окислительно-восстановительных, анаболических, катаболических и дезинтоксикационных реакций организма.

В наших экспериментах восстановление уровня SH-групп у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, после имплантации аутоонкотерапевтических конструкций (рис. 2) оказалось маркером уменьшения гипоксии тканей и интоксикации организма. Вместе с тем, повышение (до уровня здоровых людей) числа сульфгидрильных групп в эритроцитах периферической крови, обусловленное ретикулоцитарной реакцией костного мозга на имплантацию, выступало в качестве одного из механизмов защиты тканей от перекисного окисления липидов. Ретикулоциты (молодые эритроциты) имеют высокое содержание суб-

страта [22]. При этом нормализация клеточных функций наступает не ранее 3–4 нед от начала лечения вследствие смены дефектных пулов на полноценные клетки [20]. Интересно, что в случае введения аутоонкотерапевтических имплантатов эффект проявлялся именно в эти сроки и регистрировался на фоне активной апоптотической гибели лейкоцитов периферической крови.

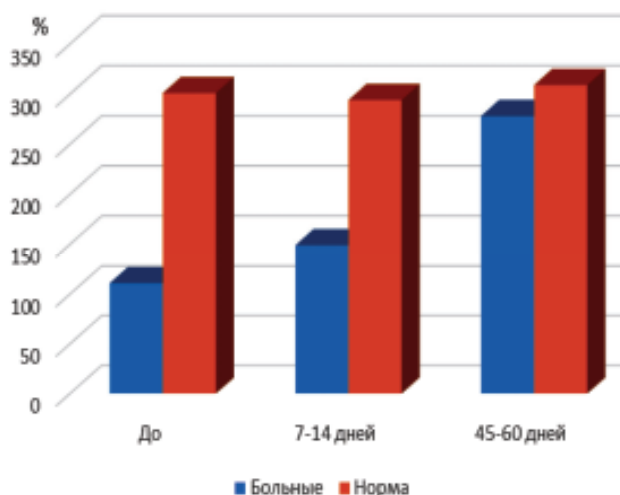


Рис. 2. Уровень SH-групп эритроцитов у онкологических больных до введения имплантатов с онкотерапевтическим эффектом и в разные сроки после введения

Fig. 2. The level of SH-groups of erythrocytes in cancer patients before the introduction of implants with an oncotherapeutic effect and at different times after the introduction

Одним из наиболее старых и вновь возрождающихся методов лечения злокачественных опухолей является биотерапия, осуществляемая путем активизации естественных защитных механизмов или введения убитых опухолевых аутоклеток [23]. В полной мере принципы биотерапии имеют место в случае аутоонкотерапевтических имплантатов на ПВМНТ, обладающих при экспериментальном злокачественном росте противоопухолевым, иммуномодулирующим и адаптогенным эффектами [16]. В связи с этим определялась возможность нового метода активной специфической иммунотерапии больных с опухолями, неоперабельными либо резистентными к радио- и химиотерапии. Исследуемая группа включала 10 пациентов с солидными опухолями IV стадии с различной локализацией (поджелудочная железа, кишечник, легкое и бронхи, яичник, голова и шея) и 3 онкогематологических больных (лимфобластная лимфосаркома, хронический лимфолейкоз, хронический миелолейкоз (ХМЛ)). Соблюдался индивидуальный подход к онкологическим больным, ко-

торым применялись различные варианты терапии: 1) иммунореабилитация; 2) иммунокоррекция; 3) оба варианта одновременно.

Аутоонкотерапевтические имплантаты из ПВМНТ создавались по оригинальной биотехнологии в зависимости от вида и локализации опухоли с привлечением аутогенного клеточного материала. Таким образом, была сформирована и постоянно совершенствуется панель имплантатов, позволяющих разнообразно управлять направленностью корректирующей терапии.

Не следует рассматривать разрабатываемый нами метод как альтернативу современным способам лечения рака, которые применяются в комплексе, дополняя друг друга. Так, первичный скрининг показал, что аутоонкотерапевтические имплантаты уже через 3–4 нед после имплантации онкологическим больным, получавшим массивные курсы химио- либо рентгенотерапии, вызывали восстановление показателей системы крови, что важно для непрерывности противоопухолевой терапии. Предлагаемый метод может заменить либо дополнить многократные инъекции дорогих и не всегда эффективных препаратов рекомбинантных факторов роста.

Аутоонкотерапевтические имплантаты обладали активными иммуномодулирующими свойствами: 3-месячный мониторинг за 17 показателями иммунного статуса показал, что ответ иммунной системы на имплантацию напоминает стресс-реакцию на экстремальные раздражители (таблица). В первые 2 нед у пациентов с солидными опухолями отмечалось уменьшение значений интегральных иммунологических показателей (фаза шока) в периферической крови (до 71% от опухолевого контроля, $p < 0,05$). С 3-й нед показатели возрастали (реакция тревоги) и стабилизировались в течение последующих 3 месяцев на статистически значимом уровне 140–160% от опухолевого контроля (фаза резистентности).

Наиболее активно (в 2–3 раза) повышались значения отдельных показателей клеточного иммунитета, в частности число НК-клеток, активных (CD25+) и апоптотических лимфоцитов (CD95+ маркер) (рис. 3). CD95+ (Fas, APO-1) является рецептором Fas-лиганда, который принадлежит к семейству факторов некроза опухолей [24, 25], обладающих противоопухолевым, апоптотическим, противовоспалительным и антимикробным действием [26], которое реализуется в том числе через Т-киллеры и НК-клетки иммунологического надзора [24, 25]. В совокупности эти данные могут служить косвенным подтверждением противоопухолевого действия применяемой терапии.

Иммунограмма пациентов с солидными опухолями до введения аутоонкотерапевтических имплантатов и в различные сроки после введения

Immunogram of patients with solid tumors before the introduction of auto-oncoterapeutic implants and at various times after the introduction

Показатель	Апоптоз CD95+	Активные лимфоциты CD25+	CD3+	CD4+	CD8+	CD 16+ NK-клетки	CD22+ В-лимфоциты	IgM	IgG	IgA	Комп-лемент	ЦИК
$X \pm m$	$11,7 \pm 1,9$	$16,3 \pm 4,5$	$61,9 \pm 3,6$	$58,4 \pm 5,2$	$39,6 \pm 3,2$	$20,6 \pm 3,4$	$22,3 \pm 3,9$	$2,0 \pm 0,6$	$13,9 \pm 2,7$	$2,0 \pm 0,7$	$61,6 \pm 6,4$	$133,8 \pm 33,5$
Норма	12	12	55–80	39–55	24–35	15–18	9–30	0,8–2,5	8–16	0,7–3,0	40–80	40–100
Срок наблюдения	Исследуемые и интегральные показатели (ИП) у онкологических пациентов, % от исходного (до имплантации матриц) значения											
1 нед	150	133	94	104	96	110	–	33	69	84	132	39
ИП = 88												
2 нед	33	31	84	88	88	63	–	9	89	126	86	28
ИП = 71, $p \leq 0,05$												
3 нед	350	–	99	91	121	89	83	79	105	119	161	91
ИП = 110												
1 мес	178	188	103	98	86	140	200	142	133	89	104	122
ИП = 136, $p \leq 0,05$												
2 мес	733	600	72	83	58	350	89	12	88	100	38	106
ИП = 164												
3 мес	200	358	117	101	86	165	193	236	166	205	105	171
ИП = 141, $p \leq 0,05$												

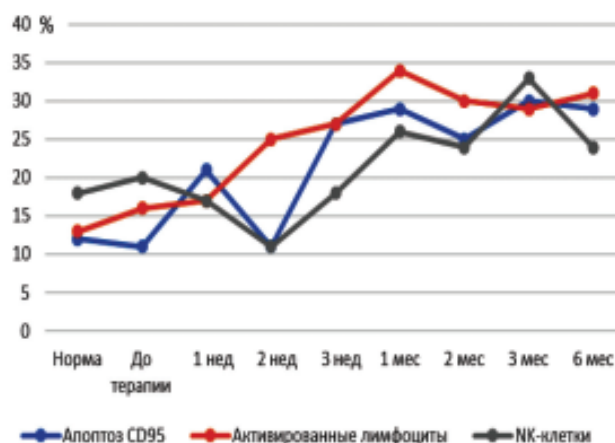


Рис. 3. Некоторые показатели клеточного иммунитета у здоровых и онкологических больных в различные сроки после подкожной имплантации гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*

Fig. 3. Some indicators of cellular immunity in healthy and oncological patients at various times after subcutaneous implantation of hybrid constructs carrying autologous dead tumor cells treated *in vitro*

С 3-го мес исследования повышался уровень гуморального иммунитета (иммуноглобулины,

циркулирующие иммунные комплексы) (см. таблицу), что может быть критической точкой повторной терапии вследствие способности гуморальных факторов способствовать опухолевой прогрессии [27, 28].

Клинически активация иммунитета сопровождалась стабилизацией процесса либо уменьшением объема и фрагментацией первичных узлов солидных опухолей, дегидратацией злокачественных клеток, что было документально зафиксировано при помощи рентгенологических, эндоскопических методов и ядерно-магнитного резонанса, по крайней мере, у 4 пациентов.

У онкогематологических больных повышение уровня CD95-маркера в периферической крови свидетельствовало о гибели злокачественных клеток после разработанной нами иммунокоррекции. На данном этапе она наиболее эффективна в отношении хронических лейкозов, вероятно, в силу быстротечности острых форм заболевания. Так, в случае ХМЛ интенсивная многокурсовая полихимиотерапия позволила лишь в 2 раза снизить клеточность злокачественного клона в крови, достигавшую 55 г/л.

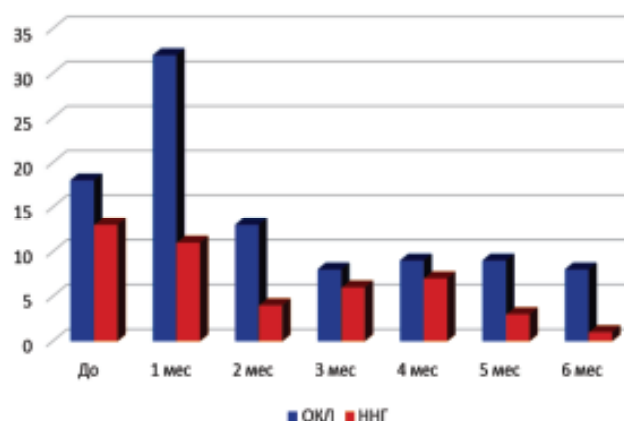


Рис. 4. Состояние периферической крови у пациента с хроническим миелолейкозом до и после подкожной имплантации гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*: ОКЛ – общее количество лейкоцитов, ННГ – незрелые нейтрофильные гранулоциты. По оси абсцисс – время после имплантации; по оси ординат – количество клеток, г/л (для ОКЛ), % (для ННГ)

Fig. 4. Peripheral blood status in a patient with chronic myeloid leukemia before and after subcutaneous implantation of hybrid constructs carrying autologous dead tumor cells treated *in vitro*: ОКЛ – total leukocyte count, ННГ – immature neutrophilic granulocytes. The abscissa shows the time after implantation; along the y-axis - the number of cells, g/l (for ОКЛ), % (for ННГ)

В отличие от существующей техники вакцино-терапии злокачественных опухолей, проводимой в отсутствие иммуносупрессивных воздействий [29, 30], иммунокоррекция при помощи гибридных искусственных органов, созданных на основе аутологичного материала, допускает применение цитостатических препаратов. В частности, у пациента с ХМЛ последовавшее после интенсивной терапии сочетание малых доз цитостатиков (миелосан, гидроксимочевина) и иммунного эффекта имплантации привело к 6-месячной гематологической ремиссии при нормальных значениях общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные в исследовании результаты свидетельствуют о существовании ниши и перспективности развития подхода к онкотерапии и коррекции осложнений классических методов химио- и рентгенотерапии на основе гибридных конструкций, несущих аутологичные мертвые опухолевые клетки, обработанные *in vitro*. Подобные имплантаты встраиваются в сложную иерархию межтканевых и иммунологических взаимоотношений и активно участвуют в восстановлении гомеостаза организма-опухоленосителя.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дедов И.И., Лисуков И.А., Лаптев Д.Н. Современные возможности применения стволовых клеток при сахарном диабете // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 20–28.
2. Готье С.В., Шагидулин М.Ю., Онищенко Н.А. и др. Коррекция хронической печеночной недостаточности при трансплантации клеток печени в виде суспензии и клеточно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование) // Вестник РАМН. 2013. № 4. С. 44–51.
3. Мельникова Е.В., Меркулова О.В., Борисевич И.В., Меркулов В.А. От клеточных технологий к биомедицинским клеточным продуктам: опыт использования препаратов на основе жизнеспособных клеток человека в Российской Федерации // Цитология. 2018. Т. 60, № 4. С. 231–240.
4. Плеханов А.Н., Товаришинов А.И. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной недостаточности (обзор литературы) // Acta Biomedica Scientifica. 2016. Т. 1, № 4 (110). С. 156–161.
5. Резник О.Н., Кузьмин Д.О., Скворцов А.Е., Резник А.О. Биобанки – неоценимый ресурс трансплантации. История, современное состояние, перспективы // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2016. Т. 18, № 4. С. 123–132.
6. Шагидулин М.Ю. Разработка и экспериментальное исследование клеточно-инженерных конструкций печени для лечения печеночной недостаточности: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2015. 268 с.
7. Wang C.H. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2015. Vol. 16, № 9. P. 3595–3604.
8. Wang Y. Lineage restriction of human hepatic stem cells to mature fates is made efficient by tissue specific biomatrix scaffolds // Hepatology. 2011. Vol. 53, № 1. P. 293–305.
9. Лежнин Ю.Н., Христинченко А.Ю., Ратникова Н.М. и др. Клеточная иммунотерапия – современный подход к лечению онкологических заболеваний // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 3. С. 313–340.
10. Подольцева Э.И. Реакция «трансплантат против опухоли» – перспективный метод иммунотерапии злокачественных новообразований // Практическая онкология. 2003. № 3 (150). С. 175–182.
11. Gao Q, Zhu X, Lü Y. et al. Strategies to choose scaffold materials for tissue engineering // Chinese Journal of Biotechnology. 2016. Vol. 32, № 2. P. 172–184.
12. Агапова О.И. Биоинженерные конструкции на основе фиброина шелка и спидроина для регенеративной медицины и тканевой инженерии (обзор) // Современные технологии в медицине. 2017. Т. 9, № 2. С. 190–206.
13. Хенч Л., Джонс Д. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей. М.: Техносфера, 2007. 304 с.

14. Eltom A., Zhong G., Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review // *Advances in Materials Science and Engineering*. 2019; ArticleID 3429527. P. 1-13.
15. Гюнтер В.Э., Ходоренко В.Н., Чекалкин Т.А. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Томск: МИЦ, 2011. 534 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 1).
16. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Зиганшин Р.В. и др. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в хирургии. Томск: МИЦ, 2012. 398 с. (Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы / под ред. В.Э. Гюнтера: в 14 т.; т. 11).
17. Антюфеева А.А., Луцки М.В. Создание экспериментальных моделей патологических состояний // *Международный студенческий научный вестник*. 2015. № 2. С. 110–111.
18. Дыгай А.М., Хлусов И.А., Аксиненко С.Г. и др. Адренергический контроль продукции гуморальных регуляторов гемопоэза при цитостатической миелодепрессии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1995. № 2. С. 135–140.
19. Laurenti E., Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes // *Nature*. 2018. Vol. 553. P. 408–426.
20. Dzutsev A., Badger J., Perez-Chanona E. et al. Microbes and Cancer // *Ann. Rev. Immunol.* 2017. № 35. P. 199–228.
21. Taur Y., Pamer E. Microbiome mediation of infections in the cancer setting // *Taur and Pamer Genome Medicine*. 2016. Vol. 8, № 40. P. 1–7.
22. Karstena E., Herberta B. The emerging role of red blood cells in cytokine signalling and modulating immune cells // *Blood Reviews*. 2020. № 4. P. 1–11.
23. Ottaiano A., Cassata A., Capozzi M. Biotherapies in Solid Tumors: Are Negative Results Still of Low Priority for Publication? // *Front. Oncol.* 2018. № 8(62). P. 1–2.
24. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16, № 1. С. 127–137.
25. Сепиашвили Р.И., Шубич М.Г., Колесникова Н.В. Апоптоз в иммунологических процессах // *Аллергология и иммунология*. 2015. Т. 16, № 1. С. 101–107.
26. Marengo B., Nitti M., Furfaro A. et al. Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; Article ID 6235641. P. 1–16.
27. Anastakis D., Petanidis S., Kalyvas S. Mechanisms and Applications of Interleukins in Cancer Immunotherapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2015. № 16. P. 1691–1710.
28. Lippitz B., Harris R. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis // *Oncoimmunology*. 2016. Vol. 5, № 5. P. e1093722. 1–12.
29. Pan R., Chung W., Chu M. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens // *Journal of Immunology Research*. 2018. Article ID 4325874. P. 1–9.
30. Yang W., Zhu G., Wang S. et al. In Situ Dendritic Cell Vaccine for Effective Cancer Immunotherapy // *ACSNano*. 2019. Vol. 13, № 3. P. 3083–3094.

REFERENCES

1. Dedov I.I. Sovremennyye vozmozhnosti primeneniya stvolovykh kletok pri saharnom diabete [Modern possibilities for using stem cells in Diabetes Mellitus]. *Saharnyy diabet – Diabetes*. 2014; 2:20–28. (In Russ.).
2. Gautier S.V., Shagidulin M.Yu., Onishchenko N.A. et al. Korrektsiya hronicheskoy pechenochnoy nedostatochnosti pri transplantatsii kletok pecheni v vide suspensii i kletочно-инженерных конструкций (экспериментальное исследование) [Correction of chronic liver failure during transplantation of liver cells in the form of a suspension and cell-engineering structures (experimental study)]. *Vestnik RAMN – Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;4:44–51 (In Russ.).
3. Melnikova Ye.V., Merkulova O.V., Borisevich I.V., Merkulov V.A. Ot kletочnykh tehnologiy k biomeditsinskim kletочnym produktam: opyt ispol'zovaniya preparatov na osnove zhiznesposobnykh kletok cheloveka v Rossiyskoy Federatsii [From cellular technologies to biomedical cell products: practice in the use of drugs based on viable human cells in the Russian Federation]. *Citologiya – Cytology*. 2018;60(4):231–240. (In Russ.).
4. Plekhanov A.N., Tovarshinov A.I. Sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu pechenochnoy nedostatochnosti (obzor literatury) [Current approach to diagnosis and treatment for liver failure (Literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(4):156–161 (In Russ.).
5. Reznik O.N., Kuzmin D.O., Skvortsov A.E., Reznik A.O. Biobanki – neotsenimyiy resurs transplantatsii. Istoriya, sovremennoye sostoyaniye, perspektivy [Biobanks are an essential tool for transplantation. History, current state, perspectives]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov – Bulletin of Transplantology and Artificial Organs*. 2016;18(4):123–132 (In Russ.).
6. Shagidulin M.Yu. Razrabotka i eksperimental'noye issledovaniye kletочно-инженерных конструкций pecheni dlya lecheniya pechenochnoy nedostatochnosti: dis. ... d-ra med. nauk [Development and experimental study

- of cell-engineering structures of the liver for the treatment of liver failure: Dis. Dr. Med. Sci.]. Moscow, 2015. 268 p. (in Russ)].
7. Wang C.H. Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015;16(9):3595–3604.
 8. Wang Y. Lineage restriction of human hepatic stem cells to mature fates is made efficient by tissue specific bio-matrix scaffolds. *Hepatology.* 2011;53(1):293-305.
 9. Lezhnin Yu.N., Khristichenko A.Yu., Ratnikova N.M. et al. Kletochnaya immunoterapiya – sovremennyy podkhod k lecheniyu onkologicheskikh zabolevaniy [Cellular immunotherapy: a modern approach to treatment of oncological diseases]. *Meditinskaya immunologiya – Medical Immunology.* 2018;20(3):313-340 (in Russ)].
 10. Podoltseva E.I. Reaktsiya «transplantat protiv opukholy» – perspektivnyy metod immunoterapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy [Graft-versus-tumor reaction is a promising method of immunotherapy for malignant neoplasms]. *Prakticheskaya onkologiya – Practical oncology.* 2003;3(150):175-182 (in Russ)].
 11. Gao Q., Zhu X., Lü Y. et al. Strategies to choose scaffold materials for tissue engineering. *Chinese Journal of Biotechnology.* 2016;32(2):172-184.
 12. Agapova O.I. Bioinzhenernye konstrukcii na osnove fibroina shelka i spidroina dlya regenerativnoy meditsiny i tkanevoy inzhenerii (obzor) [Silk fibroin and spidroin bioengineering constructions for Regenerative Medicine and Tissue Engineering (review)]. *Sovremennyye tekhnologii v meditsine.* 2017;9(2):190-206 (in Russ.)).
 13. Khench L., Dzhons D. Biomaterialy, iskusstvennye organy i inzhiniring tkaney [Biomaterials, artificial organs and tissue engineering]. Moscow, Tekhnosfera Publ., 2007. 304 p. (In Russ.)).
 14. Eltom A., Zhong G., Muhammad A. Scaffold Techniques and Designs in Tissue Engineering Functions and Purposes: A Review. *Advances in Materials Science and Engineering.* 2019;ArticleID 3429527. 1-13.
 15. Gunther V.E., Khodorenko V.N., Chekalkin T.L. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy* [Medical materials and shape memory implants]. Tomsk, MITS Publ., 2011. 534 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 1 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 1]). (In Russ.).
 16. Dambayev G.Ts., Gunther V.E., Ziganshin R.V. et al. *Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy. Implantaty s pamyat'yu formy v khirurgii* [Medical materials and shape memory implants. Shape memory implants in surgery. Vol. 11]. Tomsk, MITS Publ., 2012. 398 p. (Meditinskiye materialy i implantaty s pamyat'yu formy: v 14 t.; t. 11 [Medical materials and shape memory implants: In 14 volumes. Ed. V.E. Gyunter. Vol. 11]). (In Russ.).
 17. Antyufeyeva A.A., Lushchik M.V. Sozdaniye eksperimentalnykh modeley patologicheskikh sostoyaniy [Creation of experimental models of pathological conditions]. *Mezhdunarodnyi studencheskiy nauchnyy vestnik – International Student Scientific Bulletin.* 2015;2:110-111. (In Russ.)).
 18. Dygay A.M., Khlusov I.A., Aksinenko S.G. et al. Adrenergicheskyy kontrol' produktsii gumoral'nykh regulyatorov gemopoeza pri tsitostaticheskoy miyelodepressii [Adrenergic control of the production of humoral regulators of hematopoiesis in cytostatic myelodepression]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 1995; 2: 135-140. (In Russ.)).
 19. Laurenti E., Göttgens B. From haematopoietic stem cells to complex differentiation landscapes. *Nature.* 2018;553:408-426.
 20. Dzutsev A., Badger J., Perez-Chanona E. et al. Microbes and Cancer. *Annu. Rev. Immunol.* 2017;35:199-228.
 21. Taur Y., Pamer E. Microbiome mediation of infections in the cancer setting. *Taur and Pamer Genome Medicine.* 2016;8:40:1-7.
 22. Karstena E., Herberta B. The emerging role of red blood cells in cytokine signalling and modulating immune cells. *Blood Reviews.* 2020;4:1-11.
 23. Ottaiano A., Cassata A., Capozzi M. Biotherapies in Solid Tumors: Are Negative Results Still of Low Priority for Publication? *Front. Oncol.* 2018;8(62):1-2.
 24. Sepiashvili R.I., Berezhnaya N.M. Sistema immuniteta kak regulyator tkanevogo gomeostaza (regeneratsiya, reparatsiya, remodelirovaniye) [The immune system as a regulator of tissue homeostasis (regeneration, repair, remodeling)]. *Allergologiya i immunologiya – Allergology and Immunology.* 2015;16(1):127-137. (In Russ.)).
 25. Sepiashvili R.I., Shubich M.G., Kolesnikova N.V. Apoptoz v immunologicheskikh protsessakh [Apoptosis in immunological processes]. *Allergologiya i immunologiya – Allergology and Immunology.* 2015;16(1):101-107 (In Russ.)).
 26. Marengo B., Nitti M., Furfaro A. et al. Redox Homeostasis and Cellular Antioxidant Systems: Crucial Players in Cancer Growth and Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2016; Article ID 6235641. 1-16.
 27. Anastakis D., Petanidis S., Kalyvas S. Mechanisms and Applications of Interleukins in Cancer Immunotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2015;16:1691-1710.
 28. Lippitz B., Harris R. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology.* 2016; 5(5): e1093722. 1-12.

29. Pan R., Chung W., Chu M. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens. *Journal of Immunology Research*. 2018; Article ID 4325874. 1-9.
30. Yang W., Zhu G., Wang S. et al. *In Situ* Dendritic Cell Vaccine for Effective Cancer Immunotherapy. *ACS Nano*. 2019;13(3):3083–3094.

Сведения об авторах

Дамбаев Георгий Цыренович – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Хлусов Игорь Альбертович  – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

e-mail: khlov63@mail.ru

Кокорев Олег Викторович – д-р мед. наук, вед. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов, лаборатории медицинских сплавов и имплантатов с памятью формы ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36); доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Гюнтер Виктор Эдуардович – заслуженный деятель науки РФ, д-р техн. наук, профессор кафедры физики металлов физического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (Россия, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

e-mail: gunther47@mail.ru

Information about authors:

Georgiy Ts. Dambayev, Honored Worker of Science of Russia, Dr. Med. sci., Professor, Corresponding member of RAS, head of the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7741-4987>

e-mail: dambaev@vtomske.ru

Igor A. Khlovov , Dr. Med. sci., Professor, Professor, the Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-3465-8452>

e-mail: khlov63@mail.ru

Oleg V. Kokorev, Dr. Med. sci., leading researcher, the Laboratory of Superelastic Interfaces, Laboratory of Medical Alloys and Shape Memory Implants, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia); Associate Professor, the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of CLD, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-3690-0177>

e-mail: kokorevov@yandex.ru

Victor E. Gunther, Honored Worker of Science of the Russia, Dr. Techn. Sci., Professor, the Department of Physics of Metals, Physical Faculty, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6803-5934>

e-mail: gunther47@mail.ru

Поступила в редакцию 27.12.2021; одобрена после рецензирования 20.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 27.12.2021; approved after reviewing 20.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

ОТ НАУКИ К ПРАКТИКЕ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/81/07>

УДК 616-089:546.82-034.24-19-023.871-023.885

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАЛЛОТРИКОТАЖА ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА НА ОСНОВЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ РЕОЛОГИЧЕСКОГО ПОДОБИЯ МЯГКИМ БИОЛОГИЧЕСКИМ ТКАНЯМ

Е.С. Марченко¹✉, Ю.Ф. Ясенчук¹, С.В. Гюнтер¹, А.А. Козулин¹,
А.В. Ветрова¹, А.С. Полонянкин², О.А. Фатюшина², А.Н. Вусик²

¹ Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

² Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Методом одноосного циклического растяжения и растяжения до разрыва исследованы образцы трикотажа, выполненного из никелид-титановой проволоки толщиной 40, 60 и 90 мкм. Обнаружено, что металлотрикотаж при растяжении ведет себя как гиперупругий материал. У никелид-титанового трикотажа выявлено гиперупругое механическое поведение в отличие от сверхэластичной проволоки, из которой он изготовлен. С применением реологических моделей Гента, Нео–Гука, Муни–Ривлина и Бергстрёма–Бойс проведен расчет циклического растяжения трикотажного материала. Показано подобие механического поведения металлотрикотажа и биологических тканей. Предложены критерии количественной оценки биомеханической совместимости трикотажного имплантата для пластики гиперупругих биологических тканей.

Основными критериями реологического подобия металлотрикотажа и мягких тканей можно считать: величину предела прочности; модули упругости и диапазон низкомодульной и высокомодульной упругой деформации при нагрузке и разгрузке; величину остаточной деформации при циклическом растяжении.

Металлотрикотаж из сверхэластичной никелид-титановой проволоки при мягком отнуде циклическом растяжении проявляет резиноподобное поведение, свойственное гиперупругим материалам. При этом в наиболее нагруженных контактных участках сверхэластичной никелид-титановой проволоки мартенситный фазовый переход не оказывал влияния на диаграмму растяжения гиперупругого трикотажа. Остаточная макродеформация при первых двух циклах растяжения обусловлена трением, противодействующим восстановлению упругой деформации при разгрузке. Установлено, что модель Бергстрёма–Бойс наиболее близка по диаграмме напряжение–деформация трикотажной ленте и биологическим тканям. Металлотрикотажные имплантаты из никелид-титановой проволоки применили для пластики мягких тканей и костно-мышечных комплексов. Разработанная методика количественной оценки биосовместимости имплантата и биологической ткани позволила выполнить подбор трикотажа с определенным сечением проволоки, ориентируясь на развиваемые металлотрикотажной лентой усилия и переменный модуль упругости. Металлотрикотажную ленту применяли без дополнительной фиксации, используя упругую самофиксацию петель трикотажа в мягкие ткани.

Ключевые слова: никелид титана, металлотрикотаж, метод подгонки, модель Бергстрёма–Бойс, биосовместимость, пластика тканей.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено при поддержке гранта Правительства Российской Федерации (Постановление №220 от 09.04.2010, Соглашение № 075-15-2021-612 от 04.06.2021).

Для цитирования: Марченко Е.С., Ясенчук Ю.Ф., Гюнтер С.В., Козулин А.А., Ветрова А.В., Полонянкин А.С., Фатюшина О.А., Вусик А.Н. Клиническое применение металлотрикотажа из никелида титана на основе количественной оценки реологического подобия мягким биологическим тканям // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 68–81. doi 10.52581/1814-1471/81/07

FROM SCIENCE TO THE PRACTICE

CLINICAL APPLICATION OF TITANIUM NICKELIDE KNITWEAR
BASED ON THE QUANTITATIVE ASSESSMENT
OF RHEOLOGICAL SIMILARITY TO SOFT BIOLOGICAL TISSUESE.S. Marchenko¹✉, Yu.F. Yasenchuk¹, S.V. Gunther¹, A.A. Kozulin¹,
A.V. Vetrova¹, A.S. Polonyankin², O.A. Fatyushina², A.N. Vusik²¹ National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation² Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation**Abstract**

Samples of metal knitted mesh made of the 40 μm , 60 μm and 90 μm diameter TiNi wires are studied by uniaxial tension to rupture and uniaxial cyclic tension. It was found that the metal knitted TiNi mesh behaves like a hyperelastic material under uniaxial tension in contrast to the superelastic wire from which it is made. Using the rheological models of Gent, Neo-Hookean, Mooney–Rivlin and Bergstrom–Boyce, the calculation of the cyclic tension of the knitted mesh was carried out. The similarity of the mechanical behavior of knitted mesh and biological tissues is shown. Criteria for quantitative assessment of the biomechanical compatibility of a knitted mesh implant for plasty of hyperelastic biological tissues are proposed.

The main criteria for the rheological similarity of knitted mesh and soft tissues are the ultimate tensile strength, elastic modulus and the range of low-modulus and high-modulus elastic strain under loading and unloading; the residual strain value during cyclic tension.

It has been found that knitted mesh made of superelastic TiNi wire exhibits a rubber-like behavior characteristic of hyperelastic materials under soft zero cyclic tension. At the same time, in the most loaded contact areas of the superelastic TiNi wire, the martensitic transition did not affect the tension cycles is due to friction, which counteracts the recovery of elastic strain during unloading. It has been established that the Bergstrom–Boyce model is closest in terms of the stress–strain diagram to the knitted mesh and biological tissues. Knitted mesh implants made of nickelide titanium wire were used for plasty of soft tissues and musculoskeletal complexes. The developed method for quantitative assessment diagram of the hyperelastic knitted mesh. The residual strain during the first two tension of the biocompatibility of the implant and biological tissue make it possible to choose knitted mesh with a certain wire diameter, focusing on the forces developed by the knitted mesh and the variable elasticity modulus. The knitted mesh was applied without additional fixation, using elastic self-fixation of knitted mesh loops into soft tissues.

Keywords: titanium nickelide, knitwear, fitting method, Bergstrom–Beuys model, biocompatibility, fabric plastics

Conflict of interest: authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: the research was supported by a grant under Decree of the Government of the Russian Federation No. 220 dated April 9, 2010 (Agreement No. 075-15-2021-612 dated June 4, 2021).

For citation: Marchenko E.S., Yasenchuk Yu.F., Gunther S.V., Kozulin A.A., Vetrova A.V., Polonyankin A.S., Fatyushina O.A., Vusik A.N. Clinical application of titanium nickelide knitwear based on the quantitative assessment of rheological similarity to soft biological tissues. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):68–81. doi 10.52581/1814-1471/81/07

ВВЕДЕНИЕ

Проблема биосовместимости имплантатов является весьма актуальной, так как количество операций с их использованием в различных областях

медицины стремительно растёт. Количество новых материалов для пластики тканей также быстро увеличивается, в то время как разработка теоретических основ отстает от практики применения. В настоящее время проводится много исследова-

ний биомеханического поведения кровеносных сосудов, мышечных и соединительных тканей, кожи, костей и других видов биологических тканей [1, 2]. Активно исследуют такие имплантационные биоматериалы, как полимеры, керамика, металлы и композиционные материалы [3, 4].

Метод одноосного обратимого циклического растяжения остается одним из основных методов исследования гиперупругих материалов и сплавов с памятью формы. Диаграмма напряжение–деформация описывает отклик материала в ответ на внешнюю растягивающую нагрузку.

Большинство низкомолекулярных материалов при одноосном обратимом циклическом растяжении деформируются нелинейно с эффектом ужесточения [5]. В диаграммах деформации гиперупругих материалов, к которым относится большинство биологических тканей, можно выделить три участка: начальный линейный участок с низким модулем упругости; средний нелинейный переходный участок; конечный линейный участок с высоким модулем упругости. Степень нелинейности зависит от скорости и величины деформации.

Интервал физиологической нагрузки обычно не превышает 20% от предела прочности. Интервал физиологической деформации, как правило, занимает 20–50% от максимальной деформации и захватывает участок с низким модулем упругости или часть участка с высоким модулем упругости.

Для гиперупругих материалов также характерны гистерезис напряжений и эффект размягчения при циклической нагрузке, который называют эффектом Маллинза [6–8]. Гистерезис после 1-го цикла существенно уменьшается, поэтому удобно выделить гистерезис 1-го и 2-го циклов. Эти эффекты вызваны потерями от противодействия вязким силам внутреннего трения со стороны упругих сил. Диаграммы такого типа характерны для мягких биологических тканей, а также для наполненных эластомеров и низкомолекулярных резиноподобных материалов.

Особое место среди материалов для имплантации занимают сверхэластичные сплавы никелида титана, которые нашли широкое применение в кардиохирургии, абдоминальной хирургии, стоматологии, травматологии и гинекологии [9–11]. Сверхэластичные имплантаты активно применяют в виде стентов в эндоваскулярной хирургии, ортодонтических дуг – в ортодонтии, металлотрикотажных материалов – в пластике грыж.

Вязкоупругое поведение сплавов никелида титана достаточно хорошо изучено в рамках теории упругости и теории мартенситных превращений [12–17]. Внешняя растягивающая нагрузка, действующая на имплантат из никелида титана, вызывает прямой мартенситный переход

и рост энтропии, что сопровождается большими тепловыми потерями во всем объеме образца из-за внутреннего трения между кристаллами аустенита и мартенсита.

Применение сверхэластичных материалов требует разработки объективных критериев биомеханической совместимости, которые снижают риски применения имплантатов.

Трикотаж, выполненный из сверхэластичной проволоки никелида титана толщиной от 40 до 90 мкм, является перспективным экспериментальным материалом для пластики костных и мягких тканей. Для объективного прогнозирования результатов органосохраняющей пластики мягких биологических тканей сетчатыми имплантатами необходимо разработать объективные критерии оценки биомеханической совместимости. Выработать такие критерии поможет аппроксимация гиперупругого поведения при циклической деформации. При дальнейшем исследовании планируется сопоставить полученные в результате аппроксимации константы с реальными свойствами материала, такими как модули упругости и сдвига, а также геометрические параметры трикотажа.

Принятая в результате аппроксимации математическая модель будет являться инструментом для определения биосовместимости трикотажной сетки и биологической ткани. Наиболее подходящей моделью для моделирования гиперупругого поведения трикотажа является модель Бергстома–Бойса [18].

Цели исследования: установить особенности нелинейного механического поведения металлотрикотажного материала, выполненного из проволоки никелида титана, предназначенного для пластики мягких тканей; определить оптимальную реологическую модель гиперупругой среды для аппроксимации экспериментальных данных и расчета численных значений параметров реологической модели для использования их в моделировании циклического растяжения металлотрикотажного имплантата и мягкой биологической ткани; провести клиническую апробацию предлагаемого способа оценки биомеханической совместимости металлотрикотажных имплантатов при пластике мягких тканей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения вязкоупругих свойств трикотажа были изготовили образцы сверхэластичной проволоки никелида титана толщиной 60 мкм и металлотрикотаж, связанный из проволоки толщиной 40, 60, 90 мкм. Образцы металлотрикотажа и одиночной проволоки длиной 30 мм запрессовывали в наконечники с отверстиями для захватов (рис. 1).



Рис. 1. Металлотрикотаж (а) и сверхэластичная проволока (б) из никелида титана

Fig. 1. Metal knitwear (a) and superelastic wire (b) made of TiNi

Проволока, выполненная из сплава $Ti_{50}Ni_{50}$, под действием мягкого отнудевого циклического растяжения в изотермических условиях проявляет эффект сверхэластичности.

Трикотажную двухслойную ленту получали из проволоки 40, 60 и 90 мкм плетением трубчатого трикотажного полотна по типу кулирная гладь. Трубчатый трикотаж деформировали в двухслойную плоскую ленту и снимали остаточные напряжения при температуре отжига $500^\circ C$. От ленты отрезали образцы длиной 30 мм, концы которых запрессовывали в наконечники.

Деформационные диаграммы растяжения вязкоупругих материалов получали на испытательной машине растяжения Instron Electropuls 1000 с усилием до 10 Н. Растяжение образцов проводили с точностью 3 мкм, фиксируя развиваемое усилие в образцах при нагрузке и разгрузке с точностью 0,004 Н.

Электронную просвечивающую микроскопию образцов проволоки в режиме темного поля проводили методом тонких фольг на просвечивающем электронном микроскопе JEOL JEM-2100 (Япония) при ускоряющем напряжении 200 кВ. Тонкие фольги готовили на установке Fischione Instruments Model 1051 TEM Mill (Япония). Предварительную вышлифовку ямок выполняли на Fischione Instruments Model 200 Dimpling Grinder (Япония).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При мягком отнудево циклическом растяжении трикотажа из сверхэластичной никелид-титановой проволоки были получены деформационные зависимости типичные для гиперупругих материалов с низкомоульным начальным участком, нелинейным переходным участком и высокомоульным конечным участком. Полученные зависимости анализировали с позиций, принятых для гиперупругих наполненных эластомеров.

Для сравнительного анализа зависимостей полученных на трикотаже из никелида титана получили эталонные диаграммы путем такого же одноосного циклического растяжения той же проволоки, из которой получали трикотаж.

Особенности деформации сверхэластичной проволоки из сплава никелида титана

При растяжении проволоки TiNi толщиной 60 мкм были получены деформационные диаграммы типичные для проволоки из сплава Nitinol.

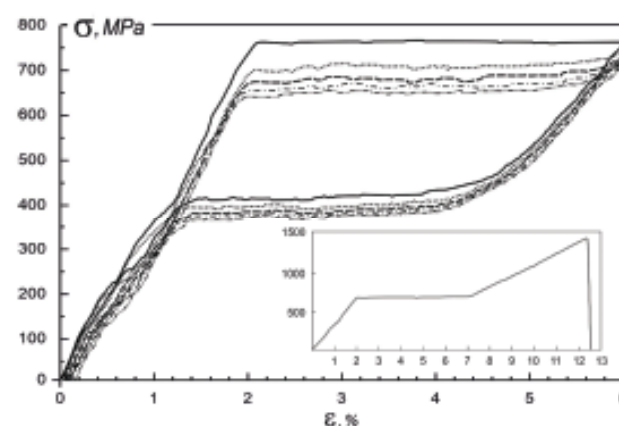


Рис. 2. Деформационная диаграмма циклического (5 циклов) растяжения проволоки TiNi 60 мкм. На вставке показано однократное растяжение до разрыва

Fig. 2. Deformation diagram of cyclic (5 cycles) stretching of TiNi wire 60 μm . The tab shows a single stretch to break

Диаграмма однократного растяжения до разрыва имеет три линейных участка: до 2,0% – участок упругой деформации аустенита B2; участок вязкого течения в интервале деформации 2,0–7,5%, связанный с прямым мартенситным превращением аустенита в мартенсит B2 $\rightarrow$ B2 + R $\rightarrow$ B19'; 7,5–13,0% – участок линейного упрочнения, связанный с деформацией мартенсита B19'. Результатом фазового превращения является удлинение образца на 4–5,5%. Предел текучести совпадает с пределом упругости и равен 700 МПа. Предел прочности проволоки равный примерно 1 500 МПа, был достигнут при 13% относительной деформации. Площадь петли гистерезиса соответствует диссипации энергии вызванной внутренним трением при движении межфазных границ раздела аустенит-мартенсит. Отсутствие остаточной деформации при разгрузке обусловлено однородной нанокристаллической структурой проволоки со средним размером зерен фазы TiNi около 20 нм и с малым количеством дислокационных дефектов

(рис. 3). Малый размер зерен не ограничивает сверхэластичное поведение, в отличие от данных, полученных рядом авторов [19–21], в которых сверхэластичность сильно зависит от размера зерна, и при размере зерен менее 50 нм в TiNi мартенситное превращение полностью подавляется.

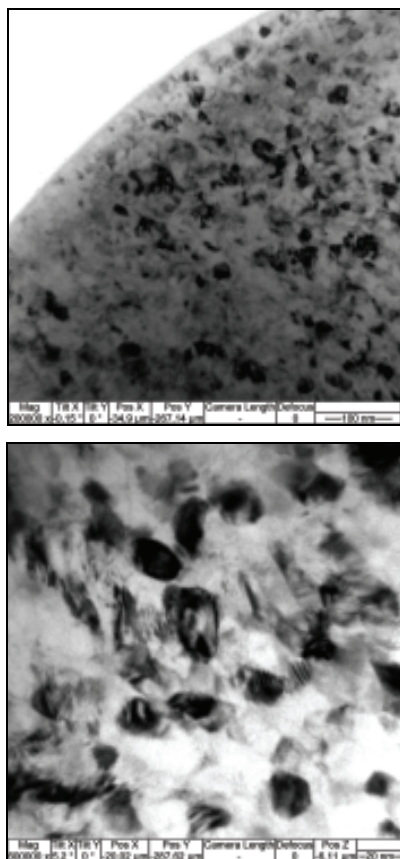


Рис. 3. ТЕМ изображения нанокристаллической структуры никелид-титановой проволоки толщиной 60 мкм

Fig. 3. TEM images of the nanocrystalline structure of TiNi wire 60 μm

Особенности деформации трикотажных лент из проволоки никелида титана

Проведены испытания трикотажных лент из проволоки никелида титана толщиной 40, 60 и 90 мкм путем однократного и циклического растяжения. При однократном растяжении до разрушения на диаграммах не обнаружено участков текучести, вызванных мартенситным переходом, которые были выявлены при растяжении образцов из одиночной проволоки. Данный факт свидетельствует о том, что напряжения в большей части трикотажа при растяжении на 10% не достигают напряжения мартенситного сдвига, и их значения остаются ниже предела упругости.

При однократном растяжении трикотажа толщиной проволоки 60 мкм на начальном участке до 20% трикотаж деформируется упруго и имеет постоянный модуль упругости. На участке 20–40% модуль упругости растет нелинейно, а

на участке 40–50% – снова становится постоянным, намного большим по величине, чем на начальном участке. На завершающем участке деформации в интервале 50–55% деформации модуль снова нелинейно снижается. Подобным образом меняются модули упругости у трикотажа из проволоки толщиной 40 и 90 мкм.

Измеренный кажущийся предел прочности трикотажа оказался значительно ниже истинного предела прочности при разрыве проволоки, так как развиваемые усилия в изогнутых с переменной кривизной петлях трикотажа распределяются неравномерно. При этом локализованные критические напряжения, приводящие к разрушению изогнутой петли, экранированы участками с меньшими развиваемыми усилиями.

Разрушение трикотажной ленты можно отнести к вязко-хрупкому типу, так как на конечном участке деформации шириной не более 5% произошел выход на плато упрочнения, и разрушение произошло по хрупкому типу. Очевидно, что, увеличивая и уменьшая толщину проволоки, можно существенно менять предел прочности трикотажа.

При однократном и циклическом растяжении металлотрикотажа на 10 и 20% получены диаграммы растяжения, характерные для гиперупругих материалов. Во всех случаях после первого цикла нагрузки отмечено уменьшение площади петли гистерезиса и ее стабилизация (рис. 4–6).

Диаграммы циклического растяжения металлотрикотажа носят гиперупругий характер. Все образцы при циклическом растяжении проявляли эффект размягчения и запаздывания. Максимальные развиваемые напряжения, модуль упругости и гистерезис всех образцов стабилизировались к 3–5-му циклу нагрузки. При этом низкомодульный участок диаграммы при разгрузке занимал стабильное положение уже с первых циклов.

На всех диаграммах обнаружены линейные участки с низким и высоким модулем упругости. Особенно хорошо это видно на диаграммах циклического растяжения при толщине проволоки 40 мкм и относительной деформации 20%. Кроме того, в этом случае хорошо заметна остаточная деформация 3%.

При циклировании диаграммы растяжения приобретают нелинейный характер, модуль упругости и развиваемые усилия снижаются. Эффект размягчения (эффект Маллинза) носит более выраженный характер при разгрузке. Он обусловлен конкуренцией упругих сил, приводящих к возврату деформации, и вязких сил внутреннего трения. Площадь петли гистерезиса между ветвями нагрузки и разгрузки отражает тепловые потери на трение.

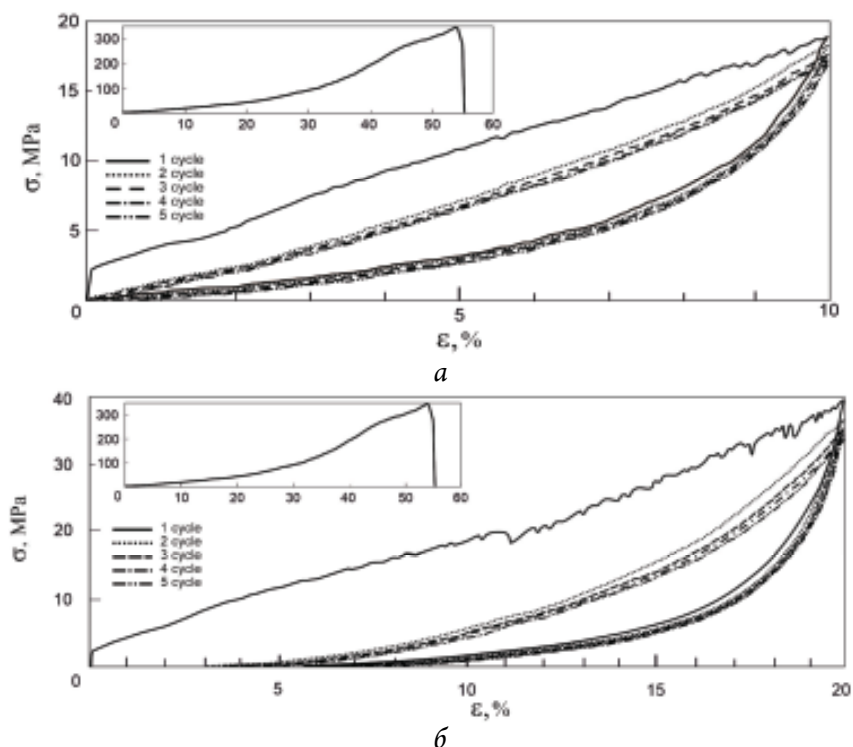


Рис. 4. Деформационная диаграмма при циклическом (5 циклов) растяжении 10% (а) и 20% (б) трикотажной ленты из проволоки 40 мкм. На вставках показано растяжение до разрыва

Fig. 4. Deformation diagram for cyclic (5 cycles) stretching of 10% (a) and 20% (б) of a knitted tape made of 40 μm wire. The insets shows stretching to break

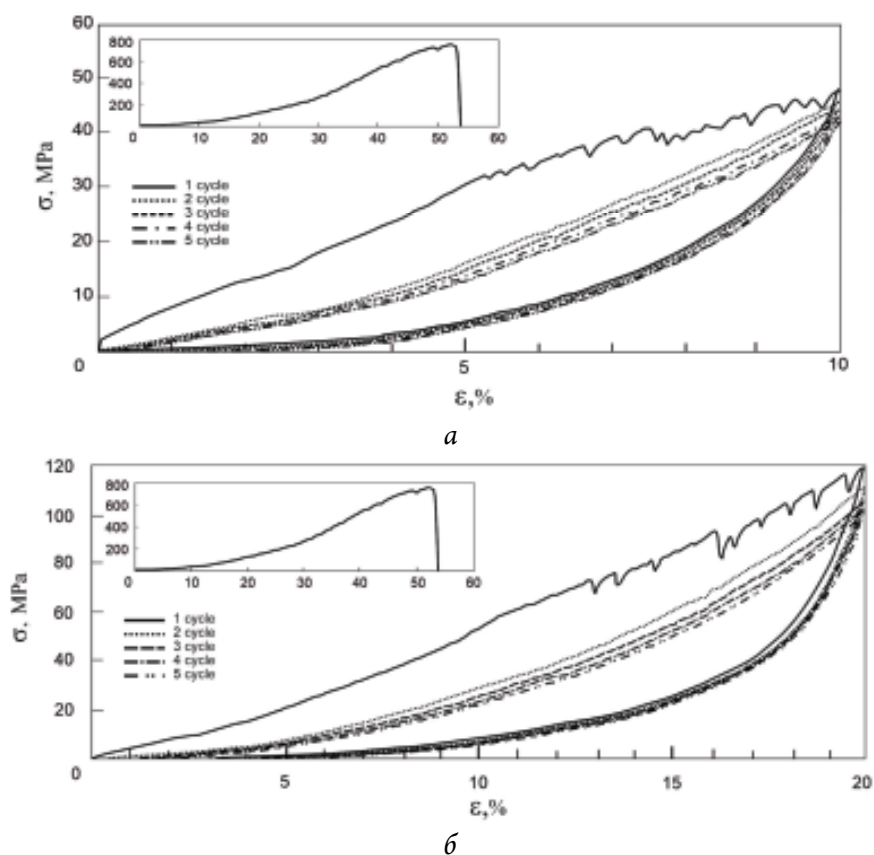


Рис. 5. Деформационная диаграмма при циклическом (5 циклов) растяжении 10% (а) и 20% (б) трикотажной ленты из проволоки 60 мкм. На вставках показано растяжение до разрыва

Fig. 5. Deformation diagram for cyclic (5 cycles) stretching of 10% (a) and 20% (б) of a knitted tape made of 60 μm wire. The insets shows stretching to break

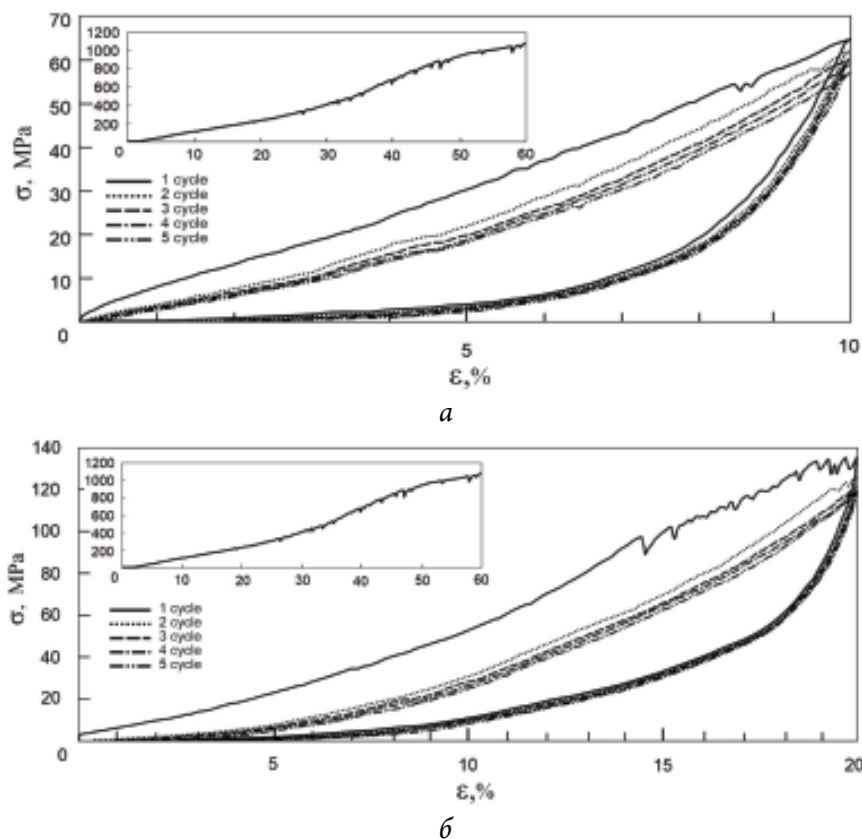


Рис. 6. Деформационная диаграмма при циклическом (5 циклов) растяжении 10% (а) и 20% (б) трикотажной ленты из проволоки 90 мкм. На вставках показано растяжение до разрыва

Fig. 6. Deformation diagram for cyclic (5 cycles) stretching of 10% (a) and 20% (б) of a knitted tape made of 90 μm wire. The insets shows stretching to break

Уже на первом цикле разгрузки трикотажа происходит обособление упругих участков диаграммы, связанных с более и менее жесткими участками трикотажных петель. На этапе возврата деформации участки трикотажной петли с высоким модулем упругости более эффективно преодолевают силы внутреннего трения, чем низко модульные и, таким образом, проявляется эффект запаздывания разгрузки. Вязкие силы трения препятствуют упругим силам, которые стремятся вернуть петлю в первоначальное состояние, и трикотаж приобретает оптимальную стабильную конфигурацию. В разнообразных гиперупругих материалах с различной микромеханикой стабилизация достигается при разном количестве циклов. При испытании крупных кровеносных сосудов диаграмма обычно стабилизируется после 8–10 циклов нагрузки. В нашем случае основные потери произошли после 1-го цикла нагрузки, стабилизация наступила после 5-го цикла.

При 20%-м растяжении трикотажа уменьшение толщины проволоки и снижение упругих сил возврата приводят к более эффективному торможению, в результате которого остаточная деформация трикотажа при толщине проволоки 40 мкм составляет 3%. При этом упругая дефор-

мация растяжения также становится нелинейной для всех толщин от 40 до 90 мкм и приобретает признаки гиперупругого циклического растяжения. При толщине 40 мкм нелинейность заметно проявляется даже на первом цикле растяжения.

В начальный момент первого цикла растяжения трикотажа толщиной 40 и 60 мкм обнаружен скачок напряжения с крайне высоким модулем упругости. Очевидно, это связано с диссипативными процессами преодоления трения покоя между петлями. При толщине проволоки 40 мкм этот эффект выражен сильнее, чем при 60 и 90 мкм.

В петлях металлотрикотажа напряжения распределены крайне неравномерно, а на некоторых контактных участках петель напряжения достигают предела прочности, что приводит к разрыву трикотажа. При циклическом растяжении до 20% признаков пластической деформации на контактных участках петель не обнаружено. На остальных изогнутых участках петель напряжения не достигают напряжения мартенситного сдвига и предела текучести, поэтому зависимость растяжения сохраняет линейность без остаточной деформации при 10%-м растяжении и приобретает небольшую нелинейность

и 3%-ю остаточную деформацию при 20%-м растяжении.

Диссипация энергии, связанная с поверхностным трением между петлями трикотажа. В результате неравномерного распределения напряжений в петлях трикотажа некоторые контактные участки испытывают накапливают пластическую деформацию, в то время как остальные участки деформируются упруго, а трикотаж в целом ведет себя как вязко-гиперупругий материал [22, 23].

Учитывая, что при циклическом растяжении трикотажа наблюдалась переменная остаточная деформация, зависящая от толщины проволоки и гистерезис напряжения, можно предположить, что потери связаны с трением на контактных участках при проскальзывании петель. Известно, что эффект Маллинза характерен для напряженно-связанных структур [24], резиноподобных материалов [25], клеточных мембран [26] и конструкций из прессованной проволоки с эффектом памяти формы [27].

Аппроксимация экспериментальных данных с использованием расчетной модели

Для оценки биомеханической совместимости импланта и тканевого ложа нами предлагается сравнение диаграмм деформации при испытаниях одноосным растяжением и в отдаленные послеоперационные сроки. Сравнение экспериментальных диаграмм деформации имплантата и биологической ткани предлагается проводить, используя аппроксимационные кривые полученные с применением реологических моделей. При этом определяют параметры реологических моделей, которые затем используют, моделируя деформационное поведение имплантата и тканевого ложа при циклической нагрузке. Путем моделирования определяют распределение напряжений и деформаций в результате действия десятков миллионов циклов растягивающей нагрузки, которая меняет реологические свойства и имплантата и биологической ткани, а также рассчитывают отклонения развиваемых усилий и деформаций имплантата и тканевого ложа.

Для получения аппроксимационных кривых использовали несколько моделей гиперупругих материалов из библиотек ANSYS, Altair Radioss и Polyumod, доступных в программном приложении MCalibration.

Получили аппроксимационные кривые при 5 циклах растяжения для трикотажной ленты из никелид-титановой проволоки толщиной 60 мкм при относительной деформации 20% (рис. 7).

При аппроксимации с помощью программы McCalibration наилучших результатов достигли с применением модели Бергстрома-Бойса, с учетом эффекта Маллинза из библиотеки Altair Radioss. Эта вариация модели также содержит

11 калибрующихся параметров, которые являются численными параметрами гиперупругой среды. Значения параметров представлены в таблице.

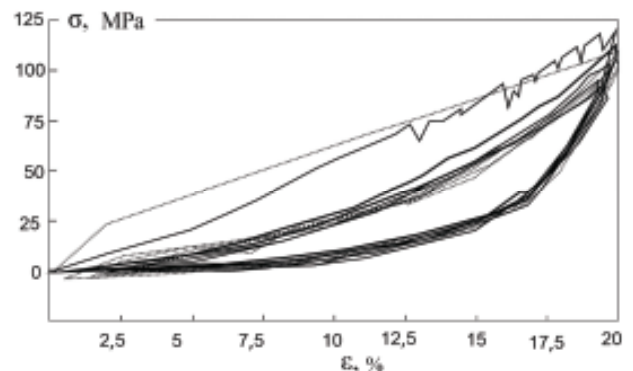


Рис. 7. Аппроксимационная кривая деформационной диаграммы при 5 циклах растяжения

Fig. 7. Approximation curve of the deformation diagram at 5 cycles of stretching

Значения параметров расчетной модели Бергстрома-Бойса при 5-ти циклах растяжения на 10 и 20% трикотажной ленты из проволоки 60 мкм

Обозначение и физический смысл параметров		Численные значения параметров при растяжении трикотажной ленты	
		10%	20%
muA	Модуль сдвига сети А	117,06	3,96855
NA	Предел растяжения цепи сети А	8,3983	1,00029
muB	Модуль сдвига сети В	5634,5	391,125
NB	Предел растяжения цепи сети В	29,0629	3,04756
fac	Предварительный коэффициент скорости потока для сети В	2,7277e-12	3,55524e-11
C	Показатель мощности для зависимости потока от деформации (для сети В)	0,41008	0,434236
m	Показатель мощности для зависимости потока от напряжения (для сети В)	14,1155	7,24325
D	Объемный коэффициент (1/объемный модуль)	2,72572e-07	0,000104658
r	Коэффициент Маллинза r	1,00025	1,15589
m	Коэффициент Маллинза m	3,02731	7,26112
beta	Коэффициент Маллинза beta	0,0258327	0,155895

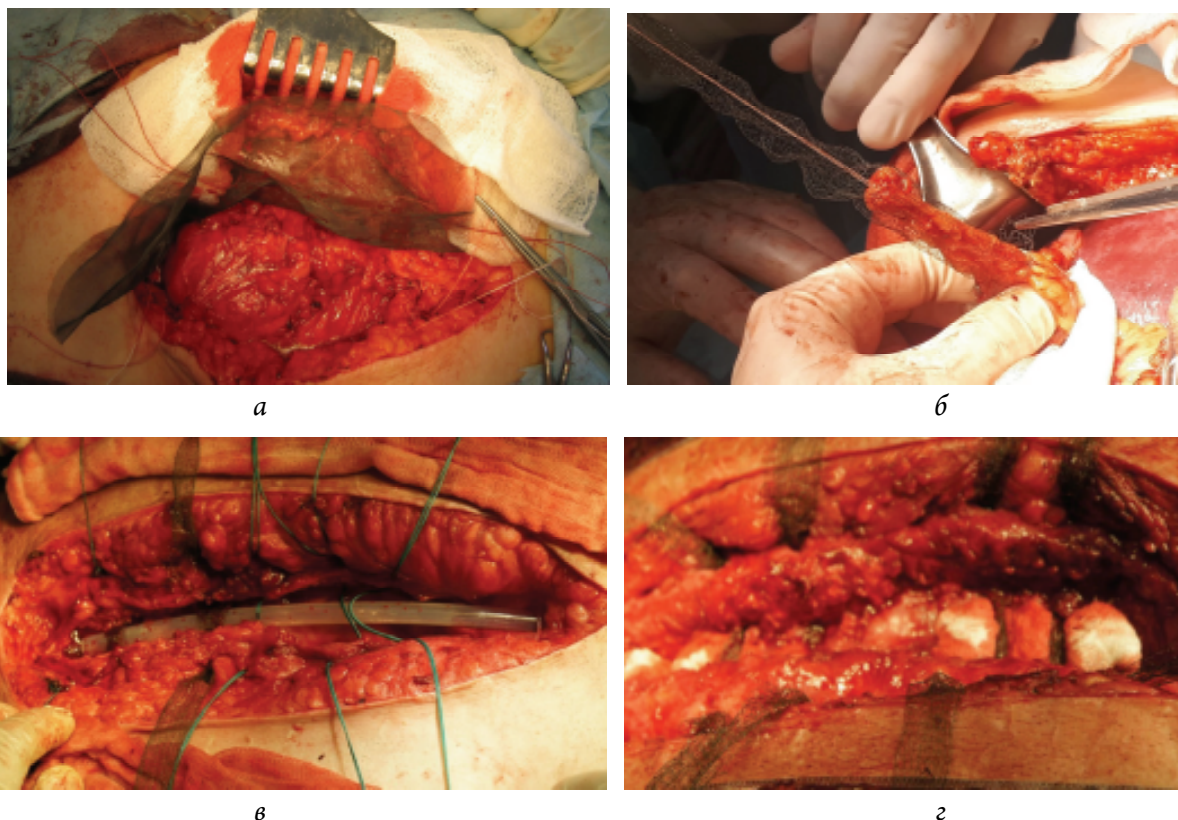


Рис. 8. Пластика мягких тканей с использованием имплантатов из никелида титана: *а* – герниопластика с применением металлоткани без натяжения; *б* – формирование круглой связки печени с использованием самозатягивающегося трикотажного шнура; *в, г* – пластика грудины с использованием трикотажного шнура

Fig. 8. Soft tissue plasty using titanium nickeliide implants: *a* – hernioplasty using metal fabric without tension; *б* - formation of the round ligament of the liver using a self-tightening knitted cord; *в, г* – plastic surgery of the sternum using a knitted cord

Применение имплантатов в виде полотна и трикотажа из никелид-титановой проволоки для пластики мягких тканей

Имплантаты из никелид-титановой проволоки в виде полотна и трикотажной ленты использовали для пластики мягких тканей и косо-мышечных комплексов. Подбор материала по толщине проволоки, развиваемым усилиям и переменному модулю упругости проводили, используя разработанную методику оценки биосовместимости имплантата и биологической ткани. Металлотрикотаж применяли для герниопластики, укладывая без натяжения с фиксацией шовным материалом (рис. 8, *а*). Металлотрикотажную ленту применяли без дополнительной фиксации шовным материалом, используя упругое усилие, с которым витки трикотажа самофиксируются к мягким тканям (рис. 8, *б-г*).

Особенности применения металлотрикотажных имплантатов для пластики костно-мышечных комплексов тканей

Для пластики мышечных комплексов тканей были определены пять основных особенностей применения металлотрикотажных имплантатов.

1. Сближение фрагментов грудины достигается за счет дозированного натяжения лент, которое определяется индивидуально с учетом анатомических особенностей пациента. Дозированное усилие обеспечивается остаточным натяжением лент после перевязывания концов.

2. Характер плетения металлотрикотажной ленты обеспечивает плавное распределение усилия натяжения по всей длине и поперечному сечению ленты. Выбор размеров ленты и сечения проволоки позволяет создать требуемое усилие, не превышающее физиологически допустимую контактную нагрузку на мягкие и костные ткани, и тем самым предотвратить прорезывание мягких тканей и костей грудины.

3. Гиперупругие свойства трикотажной ленты позволяют сохранить физиологическую подвижность грудины в соответствии с дыхательными экскурсиями грудной клетки, предохранить фрагменты грудины от травматизации при натяжении ленты, уменьшить болевой синдром в послеоперационном периоде.

4. Низкий модуль упругости трикотажной ленты при малых нагрузках позволяет помещать его в трубчатый проводник, который проводят

через операционный канал, обеспечивая малую травматичность заявляемого способа.

5. Кулирный тип плетения металлтрикотажа обеспечивает радиальное сжатие просвета ленты и самозатягивание при одноосном растяжении ленты. Такой эффект позволяет захватывать и упруго удерживать фрагменты мягких тканей без дополнительной фиксации шовной нитью до полной интеграции металлтрикотажа в мягкие ткани в ранние послеоперационные сроки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнение диаграмм растяжения проволоки толщиной 60 мкм и трикотажа, сделанного из нее, позволяет уверенно утверждать, что напряженно-связанная конструкция трикотажа ограничивает проявление эффекта сверхэластичности, свойственного проволоке.

Металлотрикотаж из сверхэластичной никелид-титановой проволоки при одноосном растяжения проявляет резиноподобное поведение, свойственное гиперупругим материалам.

Обнаружен эффект размягчения трикотажа после первых двух циклов нагрузки-разгрузки и запаздывания упругой разгрузки, которые обусловлены неоднородным распределением напряжений в петлях и трением между петлями, которое противодействует восстановлению упругой деформации при разгрузке.

Кажущийся предел прочности трикотажа при циклическом растяжении оказался ниже истинного предела прочности проволоки, из которой он изготовлен. Хрупкое разрушение трикотажа происходит на участках локализованного упрочнения, где критические напряжения достигают истинного предела прочности. Критические напряжения не могут быть измерены, но могут быть рассчитаны с применением математической модели.

Установлено, что модель Бергстрёма-Бойса более других моделей соответствует экспериментальной деформационной диаграмме циклического растяжения трикотажной ленты. Предлагаемые 11 констант модели Бергстрёма-Бойса могут быть применены для моделирования распределения деформации и напряжений в биологической ткани, и трикотаже из никелида титана.

Аппроксимация экспериментальных диаграмм деформации необходима для оценки биомеханической совместимости имплантата и тканевого ложа. Расчеты распределения напряжений и деформации с применением математической модели необходимы для прогнозирования в отдаленные послеоперационные сроки механического поведения имплантата, интегрированного в биологическую ткань, когда после десятков миллионов циклов нагрузки, структура и микромеханика тканей меняется. При этом существенно меняется нагрузка на имплантированный металлтрикотаж.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Maccabi A., Shin A., Namiri N., et al. Quantitative characterization of viscoelastic behavior in tissue-mimicking phantoms and *ex vivo* animal tissues // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, No. 1. P. e0191919. DOI.org/10.1371/journal.pone.0191919
2. Lattore M., Romero X., Montans F. The relevance of transverse deformation effects in modeling soft biological tissues // International Journal of Solids and Structures. 2016. Vol. 99. P. 57–70. DOI.org/10.1016/j.ijsolstr.2016.08.006
3. Victor S., Muthu J. Polymer Ceramic Composite Materials for Orthopedic Applications-Relevance and Need for Mechanical Match and Bone Regeneration // Journal of Mechatronics. 2014. No. 2(1). DOI: 10.1166/jom.2014.1030
4. Yadav S., Ganswar S. An Overview on Recent progresses and future perspective of biomaterials // Materials Science and Engineering. 2018. No. 4(11). P. 3809–3817. DOI:10.1088/1757-899X/404/1/012013
5. Ramo N.L., Puttlitz C.M., Troyer K.L. The development and validation of a numerical integration method for non-linear viscoelastic modeling // PLoS One. 2018. Vol. 13(1). P. e0190137.
6. Diani J., Fayolle B., Gilormini P. A review on the Mullins effect. European Polymer Journal. 2009. No. 45. P. 601–612.
7. Cantournet S., Desmorat R., Besson J. Mullins effect and cyclic stress softening of filled elastomers by internal sliding and friction thermodynamics model // International Journal of Solids and Structures. 2009. No. 46. P. 2255–2264.
8. Beatty M.F. The Mullins Effect in a Pure Shear // Journal of Elasticity. 2000. No. 59. P. 369–392.
9. Andre'a M., Wriggers P. Thermo-mechanical behaviour of rubber materials during vulcanization // International Journal of Solids and Structures. 2005. No. 42. P. 4758–4778.
10. Matin Z., Moghimi Zand M., Salmani Tehrani M., et al. A visco-hyperelastic constitutive model of short- and long-term viscous effects on isotropic soft tissues. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers // Journal of Mechanical Engineering Science. 2020. Vol. 234, No. 1. P. 3–17. doi:10.1177/0954406219875771

11. Khajehsaeid H., Arghavani J., Naghdabadi R., Sohrabpour S. A visco-hyperelastic constitutive model for rubber-like materials: A rate-dependent relaxation time scheme // *International Journal of Engineering Science*. 2014. Vol. 79. P. 44–58.
12. Чернышова А., Коломиец Л., Чекалкин Т. и др. Щадящая хирургия с использованием трикотажных сетчатых имплантатов TiNi и сторожевых лимфатических узлов: 10-летний опыт // *Журнал следственной хирургии*. 2020.
13. Гюнтер В., Радкевич А., Кан С.Б. и др. Исследование вязаного сетчатого трансплантата TiNi в модели краниопластики кролика // *Экспресс по биомедицинской физике и технике*. 2019. № 5 (2). С. 027005.
14. Штин В., Новиков В., Чекалкин Т. и др. Восстановление дефектов орбитальной посттравматической стенки с помощью изготовленных на заказ эндотрансплантатов из сетки TiNi // *Журнал функциональных биоматериалов*. 2019. Т. 10, № 3. С. 27.
15. Otsuka K. and Miyazaki S. SPEY 14. Reports of Special Project Research on Energy. The Scientific Research of the Ministry of Education. 1985. 51 с.
16. Yahia L., Ryhänen J. Shape Memory Implants. New York: Springer, Berlin, Heidelberg, 2000. С. 3–23. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59768-8_1
17. Deepak Kapoor. Nitinol for Medical Applications: A Brief Introduction to the Properties and Processing of Nickel Titanium Shape Memory Alloys and their Use in Stents // *Johnson Matthey Technol*. 2017. Vol. 61, No. 1. P. 66–76 <http://dx.doi.org/10.1595/205651317X694524>
18. Bergström J.S., Boyce M.C. Constitutive modelling of the large strain time-dependent behavior of elastomers // *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 1998. Vol. 46, No. 5. P. 931–954. [https://doi.org/10.1016/S0022-5096\(97\)00075-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5096(97)00075-6)
19. Гюнтер В.Е., Марченко Е.С., Гюнтер С.В., Байгонакова Г.А. Влияние поверхностного слоя на сочетание свойств тонких проволок из сплава TiNi // *Письма по технической физике*. 2018. Т. 44, № 9. С. 811–813.
20. Elibol C., Wagner M.F.-X. Strain rate effects on the localization of the stress-induced martensitic transformation in pseudoelastic NiTi under uniaxial tension, compression and compression–shear // *Materials Science and Engineering*. 2015. Vol. 643. P. 194–202. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2015.07.039>
21. Chen I.W., Chiao Y.H. Statistics of martensitic nucleation // *Acta Metall*. 1985. No. 33. P. 1827.
22. Saburi T., Nenno S., Tamura I. Proceedings of the International Conference on Martensitic Transformations. Nara: The Japan Inst Metals, 1986. 671 p.
23. Waitz T., Kazykhanov V., Karnthaler H.P. Martensitic phase transformations in nanocrystalline TiNi studied by TEM // *Acta Materialia*. 2004. No. 52(1). P. 137–147 <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2003.08.036>
24. Waitz T. The self-accommodated morphology of martensite in nanocrystalline TiNi shape memory alloys // *Acta Materialia*. 2005. No. 53(8). P. 2273–2283. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2005.01.033>
25. Yu Chao, Kang Guozheng, Xie Xi, Rao Wei. A micromechanical model for the grain size dependent super-elasticity degeneration of TiNi shape memory alloys // *Mechanics of Materials*. 2018. No. 125. P. 35–51. <https://doi.org/10.1016/j.mechmat.2018.07.008>
26. Kshitiz Upadhyay, Ghatu Subhash, Douglas Spearot. Visco-hyperelastic constitutive modeling of strain rate sensitive soft materials // *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2020. No. 135. P. 103777
27. Zahra Matin Ghahfarokhi, Mahdi Moghimi Zand, Mehdi Salmani Tehrani, Brianna Regina Wendland, Roozbeh Dargazany. A visco-hyperelastic constitutive model of short- and long-term viscous effects on isotropic soft tissues. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers // *Journal of Mechanical Engineering Science*. – 2020. – No. 234(1). – P. 3–17. doi:10.1177/0954406219875771

REFERENCES

1. Maccabi A., Shin A., Namiri N., et. al. Quantitative characterization of viscoelastic behavior in tissue-mimicking phantoms and *ex vivo* animal tissues. *PLoS ONE*. 2018;13(1):e0191919. DOI.org/10.1371/journal.pone.0191919
2. Lattore M., Romero X., Montans F. The relevance of transverse deformation effects in modeling soft biological tissues // *International Journal of Solids and Structures*. 2016;99:57–70. DOI.org/10.1016/j.ijsolstr.2016.08.006
3. Lattore M., Romero X., Montans F. The relevance of transverse deformation effects in modeling soft biological tissues. *International Journal of Solids and Structures*. 2016;99:57–70. DOI.org/10.1016/j.ijsolstr.2016.08.006
4. Yadav S., Ganswar S. An Overview on Recent progresses and future perspective of biomaterials. *Materials Science and Engineering*. 2018;4(11):3809–3817. DOI:10.1088/1757-899X/404/1/012013
5. Ramo N.L., Puttlitz C.M., Troyer K.L. The development and validation of a numerical integration method for non-linear viscoelastic modeling. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190137.
6. Diani J., Fayolle B., Gilormini P. A review on the Mullins effect. *European Polymer Journal*. 2009;45:601–612.
7. Cantournet S., Desmorat R., Besson J. Mullins effect and cyclic stress softening of filled elastomers by internal sliding and friction thermodynamics model. *International Journal of Solids and Structures*. 2009;46:2255–2264.

8. Beatty M.F. The Mullins Effect in a Pure Shear. *Journal of Elasticity*. 2000; 59:369-392.
9. Andre 'a M., Wriggers P. Thermo-mechanical behaviour of rubber materials during vulcanization. *International Journal of Solids and Structures*. 2005;42:4758-4778.
10. Matin Z., Moghimi Zand M., Salmani Tehrani M., et al. A visco-hyperelastic constitutive model of short- and long-term viscous effects on isotropic soft tissues. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. *Journal of Mechanical Engineering Science*. 2020;234(1):3-17. doi:10.1177/0954406219875771
11. Khajehsaeid H., Arghavani J., Naghdabadi R., Sohrabpour S. A visco-hyperelastic constitutive model for rubber-like materials: A rate-dependent relaxation time scheme. *International Journal of Engineering Science*. 2014;79: 44-58.
12. Chernyshova A., Kolomiets L., Chekalkin T., et al. Shchadyashchaya hirurgiya s ispol'zovaniyem trikotazhnyh setchatykh implantatov TiNi i storozhevyh limfaticeskikh uzlov: 10-letniy opyt [Sparing surgery with TiNi knitted mesh implants and sentinel lymph nodes: 10 years of experience]. *Zhurnal sledstvennoy khirurgii – Journal of Investigative Surgery*. 2020 (In Russ.).
13. Gyunter V., Radkevich A., Kan S.B., et al. Issledovaniye vyazanogo setchatogo transplantata TiNi v modeli kranioplastiki krolika [Study of a TiNi knitted mesh graft in a rabbit cranioplasty model]. *Ekspress po biomeditsinskoj fizike i tekhnike – Express on Biomedical Physics and Technology*. 2019;5(2):027005 (In Russ.).
14. Shtin V., Novikov V., Chekalkin T., et al. Vosstanovleniye defektov orbital'noy posttravmaticheskoy stenki s pomoshch'yu izgotovlennyyh na zakaz endotransplantatov iz setki TiNi [Repair of post-traumatic orbital wall defects with custom-made tiny mesh endografts]. *Zhurnal funktsional'nykh biomaterialov – Journal of Functional Biomaterials*. 2019;10(3):27 (In Russ.).
15. Otsuka K. and Miyazaki S. SPEY 14. Reports of Special Project Research on Energy. The Scientific Research of the Ministry of Education. 1985: 51.
16. Yahia L., Ryhänen J. Shape Memory Implants. New York: Springer, Berlin, Heidelberg, 2000:3-23. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59768-8_1
17. Deepak Kapoor. Nitinol for Medical Applications: A Brief Introduction to the Properties and Processing of Nickel Titanium Shape Memory Alloys and their Use in Stents. *Johnson Matthey Technol.* 2017;61(1):66-76 <http://dx.doi.org/10.1595/205651317X694524>
18. Bergström J.S., Boyce M.C. Constitutive modelling of the large strain time-dependent behavior of elastomers. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 1998;46(5):931-954.
19. Gunther V.E., Marchenko E.S., Gunther S.V., Baygonakova G.A. Vliyaniye poverhnostnogo sloya na sochetaniye svoystv tonkih provolok iz splava TiNi [Influence of the surface layer on the combination of properties of thin wires from the TiNi alloy]. *Letters on Technical Physics*. 2018;44(9):811-813 (In Russ.).
20. Elibol C., Wagner M.F.-X. Strain rate effects on the localization of the stress-induced martensitic transformation in pseudoelastic NiTi under uniaxial tension, compression and compression-shear. *Materials Science and Engineering*. 2015;643:194-202. <https://doi.org/10.1016/j.msea.2015.07.039>
21. Chen I.W., Chiao Y.H. Statistics of martensitic nucleation. *Acta Metall.* 1985;33:1827.
22. Saburi T., Nenno S., Tamura I. Proceedings of the International Conference on Martensitic Transformations. Nara: The Japan Inst Metals, 1986. 671 p.
23. Waitz T., Kazykhanov V., Karnthaler H.P. Martensitic phase transformations in nanocrystalline TiNi studied by TEM. *Acta Materialia*. 2004;52(1):137-147. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2003.08.036>
24. Waitz T. The self-accommodated morphology of martensite in nanocrystalline TiNi shape memory alloys. *Acta Materialia*. 2005;53(8):2273-2283. <https://doi.org/10.1016/j.actamat.2005.01.033>
25. Yu Chao, Kang Guozheng, Xie Xi, Rao Wei. A micromechanical model for the grain size dependent superelasticity degeneration of TiNi shape memory alloys. *Mechanics of Materials*. 2018;125:35-51 <https://doi.org/10.1016/j.mechmat.2018.07.008>
26. Kshitiz Upadhyay, Ghatu Subhash, Douglas Spearot. Visco-hyperelastic constitutive modeling of strain rate sensitive soft materials. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*. 2020;135:103777.
27. Zahra Matin Ghahfarokhi, Mahdi Moghimi Zand, Mehdi Salmani Tehrani, Brianna Regina Wendland, Roozbeh Dargazany. A visco-hyperelastic constitutive model of short- and long-term viscous effects on isotropic soft tissues. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. *Journal of Mechanical Engineering Science*. 2020;234(1):3-17. doi:10.1177/0954406219875771

Сведения об авторах

Марченко Екатерина Сергеевна  – канд. физ.-мат. наук, зав. лабораторией сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

e-mail: 89138641814@mail.ru

Ясенчук Юрий Феофанович – канд. физ.-мат. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0003-1364-6559>

e-mail: yasenchuk.yuri@gmail.com.

Гюнтер Сергей Викторович – канд. техн. наук, ст. научн. сотрудник лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0001-6963-2047>

e-mail: guntersv@inbox.ru

Козулин Александр Анатольевич – канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры механики деформируемого твердого тела ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0001-6711-3577>

e-mail: kzl2015@yandex.ru

Ветрова Анна Викторовна – аспирант ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36); инженер-исследователь лаборатории сверхэластичных биоинтерфейсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0002-7605-6735>

e-mail: aniuta-vetrova@mail.ru

Полонянкин Александр Сергеевич – врач-хирург клиники госпитальной хирургии им. акад. А.Г. Савиных ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-9414-6283>

e-mail: anaximandr1417@mail.ru

Фатюшина Оксана Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-3675-7158>

e-mail: Oksanafat.tomsk@gmail.com

Вусик Александр Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-6573-4940>

e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru

Information about the authors

Ekaterina S. Marchenko , Cand. Phys.-Math. sci., head of the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-4615-5270>

e-mail: 89138641814@mail.ru

Yury F. Yasenchuk, Cand. Phys.-Math. sci., Senior Researcher, the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-1364-6559>

e-mail: yasenchuk.yuri@gmail.com

Sergey V. Gunther, Cand. Techn. sci., Senior Researcher, the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6963-2047>

e-mail: guntersv@inbox.ru

Alexander A. Kozulin, Cand. Phys.-Math. sci., Associate Professor, the Department of Deformable Solid Mechanics, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-6711-3577>

e-mail: kzl2015@yandex.ru

Anna V. Vetrova, postgraduate student, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia); research engineer, the Laboratory of Superelastic Biointerfaces, National Research Tomsk State University (30, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-7605-6735>

e-mail: aniuta-vetrova@mail.ru

Alexander S. Polonyankin, surgeon, the Hospital Surgical Clinic named after Acad. A.G. Savinykh, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-9414-6283>

e-mail: anaximandr1417@mail.ru

Oksana A. Fatyushina, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-3675-7158>

e-mail: Oksanafat.tomsk@gmail.com

Alexander N. Vusik, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6573-4940>

e-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru

Поступила в редакцию 20.12.2021; одобрена после рецензирования 22.01.2022; принята к публикации 25.02.2022

The paper was submitted 20.12.2021; approved after reviewing 22.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/81/08>

УДК 616.381-002-089.168.1-06:616.34-007.253-089

ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ НЕСФОРМИРОВАННЫХ КИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ И РАСПРОСТРАНЕННОГО ПЕРИТОНИТА. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ТАКТИЧЕСКИЕ И ТЕХНИЧЕСКИЕ ОШИБКИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Е.Г. Григорьев^{1,2}✉, А.И. Панасюк¹, Н.И. Аюшинова¹, Е.О. Иноземцев¹

¹ Иркутский государственный медицинский университет,
Иркутск, Российская Федерация

² Иркутский научный центр хирургии и травматологии,
Иркутск, Российская Федерация

Аннотация

Представлен анализ лечения пациента со спаечной болезнью, кишечной непроходимостью, послеоперационным перитонитом, развившимся вследствие несостоятельности швов энтеро-энтероанастомоза, осложненным абдоминальным сепсисом, кишечной недостаточностью, флегмоной брюшной стенки, двусторонней полисегментарной пневмонией. Выполнены резекция свищ-несущего участка тонкой кишки, несколько санационных релапаротомий с последующим формированием энтеро-энтероанастомоза. В послеоперационном периоде в связи с флегмоной передней брюшной стенки и компартмент-синдромом сформирована лапоростома. Для санации гнойника использована «vacuum pack» система. После купирования явлений перитонита брюшная полость герметизирована мобилизованными кожными лоскутами. Пациент выписан на 41-й день после госпитализации и на 53-й день от начала заболевания. Осмотрен через 2,5 года, состояние удовлетворительное, работает. В представленном наблюдении анализируются этапы хирургического лечения послеоперационных несформированных кишечных свищей на фоне распространенного перитонита и кишечной недостаточности в ранние сроки после их возникновения. Обсуждаются причины диагностических, тактических и технических ошибок.

Ключевые слова: спаечная болезнь, послеоперационные несформированные кишечные свищи, послеоперационный перитонит.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Григорьев Е.Г., Панасюк А.И., Аюшинова Н.И., Иноземцев Е.О. Лечение послеоперационных несформированных кишечных свищей и распространенного перитонита. Диагностические, тактические и технические ошибки (клиническое наблюдение) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 82–87. doi 10.52581/1814-1471/81/08

AID TO THE PHYSICIAN

TREATMENT OF POSTOPERATIVE UNFORMED INTESTINAL FISTULAE AND GENERAL PERITONITIS. DIAGNOSTIC, TACTICAL AND TECHNICAL ERRORS (CASE REPORT)

E.G. Grigoriyev^{1,2}✉, A.I. Panasyuk¹, N.I. Ayushinova^{1,2}, E.O. Inozemtsev¹

¹ Irkutsk State Medical University,
Irkutsk, Russian Federation

Abstract

The authors report the case of a patient with peritoneal adhesions, intestinal obstruction, postoperative peritonitis due to entero-enteroanastomosis leak, complicated by abdominal sepsis, intestinal failure, phlegmon of the abdominal wall, bilateral polysegmentary pneumonia. Fistula-bearing part of the small intestine was resected, several debridement relaparotomies were followed by entero-enteroanastomosing. In the postoperative period, a laporostoma was brought out because of phlegmon of the anterior abdominal wall and compartment syndrome. An vacuum pack system was used to sanify the abscess. After stopping peritonitis, the abdominal cavity was sealed with mobilized skin grafts. The patient was discharged on the 41st day after admission to the hospital and on the 53rd day from the onset of the disease. The male was examined 2.5 years later, the level of his health was good, he was engaged in work. The presented case reports the stages of surgical treatment of postoperative unstable intestinal fistulae associated with diffuse peritonitis and intestinal failure in the early terms of their onset. The authors discuss diagnostic, tactical, and technical errors and analyze the reasons.

Keywords: *peritoneal commissures, surgical adhesion, postoperative intestinal fistulae, postoperative peritonitis.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Grigoriyev E.G., Panasyuk A.I., Ayushinova N.I., Inozemtsev E.O. Treatment of postoperative unformed intestinal fistulae and general peritonitis. Diagnostic, tactical and technical errors (case report). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):82–87. doi 10.52581/1814-1471/81/08

ВВЕДЕНИЕ

Перитонит, возникший в результате несостоятельности швов дигестивных анастомозов, нередко своевременно не распознается. В какой-то мере это связано с тем, что клиника вторичного внебольничного и послеоперационного перитонитов различна. В первом случае развивается острый болевой синдром, выражены признаки раздражения брюшины, во втором – преобладают нарушение кишечного пассажа, диспепсия, умеренный болевой синдром, затем быстро нарастают симптомы токсемии. Именно поэтому операция выполняется несвоевременно при распространенном перитоните и кишечной недостаточности, прогрессирующем абдоминальном сепсисе, на фоне функционирующего кишечного свища.

В такой ситуации предполагаются различные варианты завершения операции: 1) резекция тонкой кишки и реанастомозирование [1]; 2) выведение проксимальной энтеростомы [2]; 3) герметизация культей резецированной кишки с восстановлением ее непрерывности на очередной релапаротомии [3–6].

Суждения о сроках наложения кишечного анастомоза при перитоните и кишечной недостаточности противоречивы. Предлагаются различные варианты профилактики и лечения компартмент-синдрома и флегмоны брюшной стенки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент 67 лет поступил 30.05.2019 в дежурную больницу с жалобами на схваткообразные боли в животе, что связывал с погрешностью в диете. Из анамнеза известно, что в 2008 г. он был оперирован по поводу аденокарциномы сигмовидной кишки – выполнена левосторонняя гемиколэктомия. Диагностированы спаечная болезнь брюшной полости, кишечная непроходимость. Выполнены лапаротомия, энтеролиз, резекция тонкой кишки с анастомозом «бок-в-бок» двумя рядами швов. В связи с клиникой перитонита через 8 сут была проведена релапаротомия: выявлены несостоятельность анастомоза (передняя губа), распространенный фибринозно-гнойный перитонит, в экссудате – примесь тонкокишечного содержимого. Осуществлена резекция кишки. Культи герметизированы двухрядным швом. Программированные релапаротомии выполнены 9 и 10 июня 2019 г.

Пациент 11.06.2019 переведен в клинику госпитальной хирургии Иркутского государственного медицинского университета.

При поступлении состояние тяжелое. Умеренное оглушение. Кожные покровы бледные, с землистым оттенком. Вес 90 кг, рост 186 см, ИМТ 26,1. Аускультативно дыхание жесткое в нижних отделах с обеих сторон, хрипов нет.

Сердечные сокращения ритмичные, тоны ясные. Артериальное давление – 160/100 мм рт. ст., пульс – 90 ударов в минуту.

Живот увеличен в объеме, при пальпации передняя брюшная стенка болезненна во всех отделах. При перкуссии тимпанит. Аускультативно перистальтика кишечника не выслушивается. Неотчетливые симптомы раздражения брюшины. Повязка пропитана гнойным отделяемым, по дренажам из брюшной полости выделяется серозная жидкость. По назогастральному зонду – кишечное отделяемое.

Диагноз при поступлении: спаечная болезнь брюшной полости, острая кишечная непроходимость; несостоятельность энтеро-энтероанастомоза; послеоперационный перитонит; двусторонняя полисегментарная пневмония; гипертоническая болезнь 2-й стадии, 2-й степени, риск 3.

После 6-часовой предоперационной подготовки выполнена релапаротомия. Подкожная жировая клетчатка покрыта фибрином, мутный экссудат. Удалена силиконовая мембрана. Петли кишечника дилатированы, стенки утолщены, покрыты плотным фибрином. Энтеролиз. Приводящая и отводящая культи тонкой кишки на расстоянии 1 м от связки Трейца и купола слепой кишки соответственно. Швы состоятельны, на брыжейке определяется плотный фибрин. Поддиафрагмальное пространство справа облитерировано спаечным процессом, слева – фибрин и мутный экссудат. Выполнены назоинтестинальная интубация (НИИ) приводящей кишки до культи, санация брюшной полости. Учитывая признаки прогрессирующего фибринозного перитонита, наложение энтеро-энтероанастомоза отложено. Назначена программированная релапаротомия через 48 ч. Ушивание кожи передней брюшной стенки на силиконовой мембране, с активным дренированием раны.

13.06.2019 выполнена релапаротомия. В брюшной полости – небольшое количество серозного выпота, между петлями тонкой кишки определяется фибрин. Точечная несостоятельность на проксимальной культе тонкой кишки, дефект ушит. Сформирован энтеро-энтероанастомоз «бок-в-бок» двумя рядами швов. Брюшная полость санирована. После очередной релапаротомии 14.06.2019 кожа брюшной стенки ушита на силиконовой пластине.

16.06.2019 отмечено поступление кишечного содержимого по дренажу из брюшной полости. Релапаротомия. Флегмона передней брюшной стенки купируется. В правом боковом канале – тонкокишечное содержимое в минимальном количестве, улавливается дренажами. При ревизии выявлена несостоятельность передней стенки межкишечного анастомоза до 1,3 см. Края дефекта анастомоза иссечены. Выполнено ушива-

ние отдельными внеслизистыми швами нитью PDS 4/0. Лапаростома, брюшная полость герметизирована вакуумной системой (рис. 1).

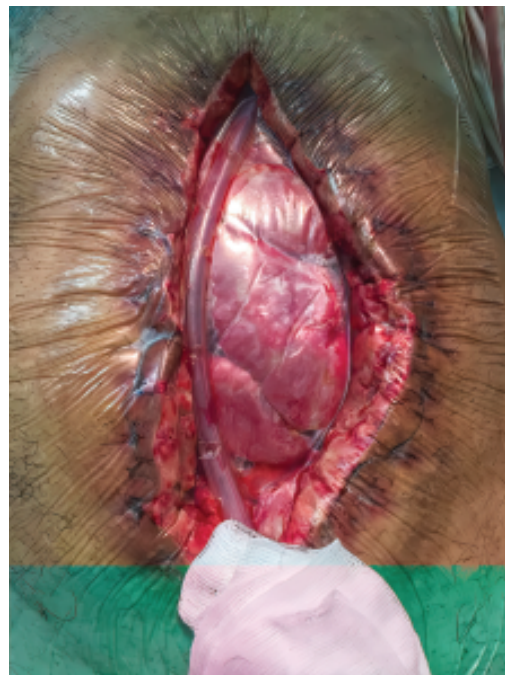


Рис. 1. Вид передней брюшной стенки после лапаротомии и герметизации брюшной полости вакуумной системой

Fig. 1. View of the anterior abdominal wall after laparotomy and sealing with the vacuum system

Морфологическое исследование: фрагменты серой ткани размерами до 0,7 см, гистологически стенка кишки с выраженной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией, ростом грануляционной ткани по краю, фибринозно-лейкоцитарными наложениями по серозной оболочке.

17.06.2019 отмечено поступление кишечного содержимого по дренажу из брюшной полости. На расстоянии 1,5 см от ранее наложенных швов определяется свищ диаметром до 2 мм. Ушит нитью PDS 4/0.

19.06.2019 дефект до 0,5 см отводящей петли вновь ушит. Флегмона передней брюшной стенки купируется.

22.06.2019 обнаружена несостоятельность проксимальной культи до 2 мм, в 10 см ниже анастомоза – свищ до 2 мм (рис. 2). Отводящая петля фиксирована к корню брыжейки с деформацией в виде «двустволки». Выполнена резекция тонкой кишки. Протяженность резецированного сегмента составила 20 см. Сформирован прямой тонко-тонкокишечный анастомоз отдельными однорядными внеслизистыми швами нитью PDS 4/0.

02.07.2019 брюшная полость герметизирована сшиванием кожных краев раны.

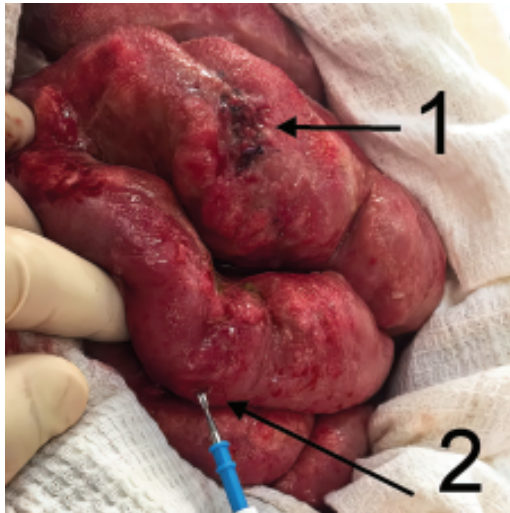


Рис. 2. Точечный свищ тонкой кишки дистальнее анастомоза. 1 – анастомоз; 2 – свищ

Fig. 2. Micropoint fistula of the small intestine distal to the anastomosis. 1 – anastomosis; 2 – fistula

Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 41-е сутки госпитализации, вес при выписке – 60 кг, ИМТ – 17,3.

Осмотрен через 2,5 года: состояние удовлетворительное, масса тела – 79 кг, ИМТ – 22,8. Диету не соблюдает, стул – 1 раз в сутки. Работает по специальности, занимается тяжелой физической работой (колет дрова). Послеоперационная грыжа не беспокоит, бандаж не носит, оперироваться не планирует.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины несостоятельности дигестивных анастомозов известны: 1) недостаточное кровоснабжение сшиваемых сегментов; 2) нарушение пассажа дистальнее соустья; 3) натяжение сшиваемых кишечных петель; 4) технические дефекты при наложении швов; 5) кишечная недостаточность на фоне перитонита.

Как правило, дефект в анастомозе образуется на 3–4-е сут, а диагностируется нередко после появления признаков распространенного послеоперационного перитонита (6–7-е сут), менее выраженных, чем при вторичном перитоните при острых заболеваниях живота (перфоративная язва, мезентериальный тромбоз, острый аппендицит и т.д.) Между тем, синдромы «малых признаков» – диспепсия, нарушение пассажа, вялая перистальтика, умеренные боли при пальпации – появляются на 3–4-е сут послеоперационного периода.

При релапаротомии по показаниям обнаруживается распространенный перитонит. Предлагаются различные варианты решения проблемы послеоперационных несформированных кишечных свищей: 1) ушивание дефекта; 2) резекция

кишки и реанастомозирование; 3) резекция кишки и герметизация культи с НИИ; 4) выведение проксимальной кишечной стомы. В последних двух случаях анастомоз формируется после купирования перитонита.

Ушивание свища редко оказывается успешным, поскольку не устранены причины осложнения, прежде всего, дефицит внутрстеночного кровоснабжения и нарушение пассажа дистальнее анастомоза. Радикальным решением считается резекция кишки и реанастомозирование. В этих условиях принципиально важным является выполнение прямого анастомоза однорядными внеслизистыми швами, которые меньше травмируют структуры измененной кишечной стенки и нарушают ее микроциркуляцию. При выраженных признаках кишечной недостаточности, распространенном прогрессирующем перитоните целесообразно завершить вмешательство герметизацией культи кишки, НИИ. Реконструктивный этап следует перенести на следующую операцию.

Формирование проксимальных стом связано с дополнительной травмой и инфицированием тканей брюшной стенки. Воспалительные изменения не всегда позволяют сформировать избыток стомированной кишки, что может осложняться ее несостоятельностью и химическим дерматитом. Альтернативой кишечной стоме для декомпрессии проксимального кишечного сегмента служит НИИ.

В обсуждаемом наблюдении несвоевременная диагностика несостоятельности анастомоза обусловила развитие распространенного перитонита, флегмоны передней брюшной стенки, абдоминального сепсиса, полиорганной дисфункции, в частности, кишечной недостаточности. Реанастомозирование в этих условиях было не оправдано, тем более в варианте «бок-в-бок» с риском несостоятельности ранее сформированных культи сшиваемых петель (что и случилось).

Неоднократные малообоснованные (не устраненное нарушение пассажа дистальнее анастомоза) попытки ушивания дефектов передней стенки и культи приводящей петли в условиях выраженного воспаления приводили к рецидиву послеоперационных несформированных кишечных свищей, прогрессированию перитонита и полиорганной дисфункции. В конечном итоге было принято тактически верное решение – резекция кишки и реанастомозирование «конец-в-конец» однорядными внеслизистыми швами после исчерпывающего энтеролиза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение послеоперационных несформированных кишечных свищей в условиях перитонита

остается одной из самых актуальных проблем неотложной и гнойной хирургии. Своевременное распознавание несостоятельности анастомоза позволяет в относительно благоприятных условиях выполнить реанастомозирование. Оптимальным вариантом восстановления дигестив-

ной непрерывности является прямой анастомоз, наложенный внеслизистым однорядным швом. Ключевым фактором состоятельности кишечных швов следует считать достаточное кровоснабжение сшиваемых сегментов и пассажа дистальнее анастомоза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Хирургия тяжелых гнойных процессов / под ред. Е.Г. Григорьева, А.С. Когана. Новосибирск: Наука, 2000. 313 с.
2. Демко А.Е., Батыршин И.М., Шляпников С.А. и др. Этапный подход в лечении больных с несформированными кишечными свищами // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 11. С. 66–73.
3. Хубутия М.Ш., Жиганов А.В., Шибаяев Е.Ю. и др. Успешное лечение больного с множественными наружными кишечными свищами // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 3. С. 74–76.
4. Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Алиев А.Р. Повторные резекции тонкой кишки и применение новых тонкокишечных анастомозов в условиях послеоперационного перитонита // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского. 2020. Т. 8, № 1. С. 22–28.
5. Григорьев Е.Г., Спасов Г.П., Садах М.В. и др. Этапное лечение пострадавшего с сочетанной травмой с распространенным перитонитом и многочисленными осложнениями // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. Т. 170, № 5. С. 41–43.
6. Григорьев Е.Г., Чашкова Е.Ю., Капорский В.И. и др. Многоэтапное хирургическое лечение пациента с осложненной формой болезни Крона (клиническое наблюдение) // Колопроктология. 2014. № 1(47). С. 37–41.

REFERENCES

1. *Hirurgiya tyazhelyh gnoinyh protsessov* [Surgery of severe purulent processes]. Ed. by E.G. Grigoriyev, A.S. Kogan. Novosibirsk, Nauka Publ., 2000. 313 p. (in Russ.).
2. Demko A.E., Batyrsin I.M., Shlyapnikov S.A. et al. Etapnyi podhod v lechenii bol'nyh s nesformirovannymi kischechnymi svishchami [Staged approach in the treatment of patients with enterocutaneous fistulae]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;11:66-73 (in Russ.).
3. Khubutiia M.Sh., Zhiganov A.V., Shibaev E.Yu. et al. Uspeshnoe lechenie bol'nogo s mnozhestvennymi naruzhnymi kischechnymi svishchami [The successful surgical treatment of the patient with multiple intestinal fistulae]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2012;3:74-76 (in Russ.).
4. Zharikov A.N., Lubyansky V.G., Aliev A.R. Povtornye rezekcii tonkoy kishki i primeneniye novykh tonkokischechnykh anastomozov v usloviyakh posleoperatsionnogo peritonita [Repeated resections of the small bowel and placement of new small-bowel anastomoses in the case of postoperative peritonitis]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya khirurgiya. Zhurnal im. akad. B.V. Petrovskogo – Clinical and Experimental Surgery. B.V. Petrovsky Journal*. 2020;8(1):22-28 (in Russ.).
5. Grigoriyev E.G., Spasov G.P., Sadah M.V. et al. Etapnoe lechenie postradavshogo s sochetannoy travmoy s rasprostranennym peritonitom i mnogochislennymi oslozhneniyami [Staged treatment of a patient with polytrauma, general peritonitis and multiple complications]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova – I.I. Grekov's Bulletin of Surgery*. 2011;170(5):41-43 (in Russ.).
6. Grigoriyev E.G., Chashkova E.Yu., Kaporsky V.I. et al. Mnogoetapnoe hirurgicheskoe lechenie patsienta s oslozhnennoy formoy bolezni Krona (klinicheskoe nablyudenie) [Multistage surgical treatment of a patient suffering from the complicated Chron's disease (case report)]. *Koloproktologiya – Coloproctology*. 2014;1(47):37-41 (in Russ.).

Сведения об авторах

Григорьев Евгений Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1); научный руководитель Иркутского научного центра травматологии и хирургии (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1).
<https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>
 e-mail: egg@iokb.ru

Панасюк Александр Иосифович – ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1).
<https://orcid.org/0000-0002-1710-2762>
 e-mail: pana@mail.ru

Аюшинова Наталья Ильинична – д-р мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1).
<https://orcid.org/0000-0002-5200-3962>
e-mail: katnatlove@mail.ru

Иноземцев Евгений Олегович – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава (Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1).
<https://orcid.org/0000-0001-6804-0357>
e-mail: 77Eugene@rambler.ru

Information about authors

Eugeny G. Grigoriyev, Dr Med. sci., Professor, Corresponding Member of RAS, head of the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya st., Irkutsk, 664003, Russia); scientific director, Scientific Center of Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolyutsii st., Irkutsk, 664003, Russia).
<https://orcid.org/0000-0002-5082-7028>
e-mail: egg@iokb.ru

Alexandr I. Panasyuk, assistance lecturer, the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya st., Irkutsk, 664003, Russia).
<https://orcid.org/0000-0002-1710-2762>
e-mail: pana@mail.ru

Natalia I. Ayushinova, Dr. Med. sci., assistance lecturer, the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya st., Irkutsk, 664003, Russia).
<https://orcid.org/0000-0002-5200-3962>
e-mail: katnatlove@mail.ru

Evgeniy O. Inozemtsev, Cand. Med. sci., assistance lecturer, the Department of Hospital Surgery, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya st., Irkutsk, 664003, Russia).
<https://orcid.org/0000-0001-6804-0357>
e-mail: 77Eugene@rambler.ru

Поступила в редакцию 23.12.2021; одобрена после рецензирования 01.02.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 23.12.2021; approved after reviewing 01.02.2022; accepted for publication 25.02.2022

КРИОВОЗДЕЙСТВИЕ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.Б. Комкова¹✉, Н.В. Мерзликин¹, С.Г. Штофин², Г.С. Штофин², Н.Ю. След³

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Новосибирский государственный медицинский университет,
Новосибирск, Российская Федерация

³ Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона,
Красноярск, Российская Федерация

Аннотация

Проблема лечения заболеваний поджелудочной железы остается весьма актуальной. Несмотря на большой арсенал методов хирургического лечения этой патологии даже внедрение эндоскопических, малоинвазивных и органосохраняющих технологий не позволяет однозначно говорить о решении проблемы. Высокая заболеваемость острыми и хроническими формами панкреатитов, частая встречаемость злокачественных новообразований поджелудочной железы, при которых не представляется возможным осуществление радикальных операций, определили необходимость применения криохирургических технологий, как при открытых вмешательствах на поджелудочной железе, так и при лапароскопических операциях. В эксперименте на животных была доказана эффективность применения сверхнизких температур при патологии поджелудочной железы. Разработанные методы криовоздействия стали применяться в клинике не только как самостоятельные оперативные вмешательства, но и при сочетанных операциях с хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

Ключевые слова: криодеструкция поджелудочной железы, панкреонекроз, хронический панкреатит, кисты поджелудочной железы, опухоли поджелудочной железы.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Комкова Т.Б., Мерзликин Н.В., Штофин С.Г., Штофин Г.С., След Н.Ю. Криовоздействие как метод лечения заболеваний поджелудочной железы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 88–94. doi 10.52581/1814-1471/81/09

CRYOTHERAPY AS A METHOD OF TREATING DISEASES OF THE PANCREAS

T.B. Komkova¹✉, N.V. Merzlikin¹, S.G. Shtofin², G.S. Shtofin², N.Yu. Sled³

¹Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

³Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

The problem of treating diseases of the pancreas remains highly relevant. Despite the large arsenal of methods of surgical treatment of this pathology, even the introduction of endoscopic, minimally invasive and organ-preserving technologies does not allow us to speak unambiguously about solving the problem. The high incidence

of acute and chronic forms of pancreatitis, the frequent occurrence of malignant neoplasms of the pancreas, in which it is not possible to carry out radical operations, determined the need for the use of cryosurgical technologies both for open interventions on the pancreas and for laparoscopic operations. In an experiment on animals, the effectiveness of the use of ultra-low temperatures in the pathology of the pancreas was proved. The developed methods of cryotherapy began to be used in the clinic not only as independent surgical interventions, but also in combined operations with good immediate and long-term results.

Keywords: *cryodestruction of the pancreas, pancreatic necrosis, chronic pancreatitis, pancreatic cysts, pancreatic tumors.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Komkova T.B., Merzlikin N.V., Shtofin S.G., Shtofin G.S., Sled N.Yu. Cryotherapy as a method of treating diseases of the pancreas. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):88–94. doi 10.52581/1814-1471/81/09

В статье обобщен многолетний опыт применения оригинальной криохирургической аппаратуры и разработанных оперативных вмешательств с ее использованием при различных патологиях поджелудочной железы.

Проблема хирургического лечения патологий поджелудочной железы не решена до настоящего времени. Несмотря на внедрение новых эндоскопических и органосохраняющих технологий, летальность при деструктивных формах панкреатитов остается на высоком уровне, а поздняя обращаемость при опухолевых процессах часто не позволяет выполнить радикальные вмешательства.

Положительные результаты апробации криоаппаратуры оригинальной конструкции и гистологических исследований сделали возможным применение новой технологией в клинической практике. С 1980 г. начались исследования, посвященные изучению влияния сверхнизких температур на ткань поджелудочной железы.

Основной причиной гибели больных при деструктивном панкреатите в первые дни заболевания является ферментная интоксикация, ведущая к расстройствам гемодинамики, печеночной недостаточности и гибели больных.

Во второй период заболевания в патогенезе преобладают гнойная интоксикация и гнойные осложнения, как следствие развития забрюшинной флегмоны из-за расплавления поджелудочной железы и присоединения вторичной инфекции. Применение антиферментных препаратов не оправдало возлагавшихся на них надежд, и сейчас считается доказанной неэффективностью их при панкреонекрозе.

Вопрос объема и сроков проведения хирургического вмешательства при панкреонекрозе остается дискуссионным. Неоднозначность клинических проявлений, вариабельность биохимических показателей, наличие сопутствующих заболеваний значительно затрудняют определение хирургической тактики.

Большинство хирургов ограничивали вмешательства при панкреонекрозах вскрытием салниковой сумки и тампонадой ее с целью вызвать отграничение процесса от остальных отделов брюшной полости при секвестрации железы и развитии гнойных осложнений. Кроме того, абсолютное большинство исследователей отмечают, что границы панкреонекроза и, следовательно, объем резекции приходится определять по тем изменениям, которые можно увидеть после обнажения поджелудочной железы. Исходы секвестрэктомии и резекций поджелудочной железы при панкреонекрозах оставляют желать лучшего из-за высокой летальности (до 40%) и делают оправданными дальнейшие поиски эффективных и безопасных методов лечения деструктивного форм панкреатита в клинике.

Результаты экспериментальных исследований позволяют считать метод криодеструкции поджелудочной железы малотравматичным. Криовоздействие технически легко осуществимо и достаточно безопасно. Вместе с тем, оно позволяет произвести «холодовую панкреатэктомию» при максимальном сохранении структуры и функции окружающих органов, прекращает ферментный аутолиз поджелудочной железы. При этом не только подавляется ферментативная активность железы, но и происходит инактивация ее ферментов, о чем свидетельствует резкое снижение ферментативной активности после криодеструкции. Зоны крионекроза в железе не отторгаются, а замещаются соединительной тканью с образованием рубцов.

Первая такая операция была выполнена в марте 1982 г. профессором Борисом Ильичем Альперовичем. Новый метод лечения способствовал снижению летальности при деструктивных формах острого панкреатита до 11.8%. В 1984 г. на этот способ оперативного вмешательства было получено авторское свидетельство на изобретение.

Основными показаниями к проведению операции криодеструкции поджелудочной железы при остром деструктивном панкреатите являются:

- отсутствие эффекта от консервативной терапии в первые 2 сут после начала заболевания, в том числе и от применения цитостатиков и антиферментных препаратов;
- нарастание симптомов перитонита на фоне проводимой инфузионной терапии;
- нарастание активности панкреатических ферментов или стабилизация ее на высоких значениях;
- наличие механической желтухи.

Операция криодеструкции поджелудочной железы при острых деструктивных панкреатитах противопоказана при нарастании явлений почечно-печеночной недостаточности, сердечной слабости, а также у лиц старше 70 лет при выраженной соматической патологии.

Главными достоинствами разработанного метода лечения острого деструктивного панкреатита являются: малая травматичность, продолжительность операции (40 мин), «удаление» пораженной железы при максимальном сохранении анатомии и функций окружающих органов. Криовоздействие позволяет прекратить ферментный аутолиз поджелудочной железы посредством холодового разрушения оставшейся функциональной ткани. Подавляется не только внешнесекреторная активность железы, но и происходит инактивация ферментов, прекращается поступление их в кровь, что является ведущим фактором в патогенезе острого деструктивного панкреатита. Тяжелый коллапс, гипотоническое состояние, анемия, геморрагия, поражение почек и печени, плевриты и перикардиты, связанные с глубокой ферментной токсемией, не развивались после криодеструкции. Зоны крионекроза в поджелудочной железе не отторгаются, а постепенно замещаются соединительной тканью с формированием рубца.

Необходимо отметить, что локализация и распространение некроза определяют объем криодеструкции. Мы выделяем три вида криодеструкции при остром деструктивном панкреатите:

- 1) тотальная: производится при поражении головки, тела и хвоста органа;
- 2) дистальная: осуществляется при поражении хвоста и тела железы;
- 3) проксимальная: выполняется при поражении головки и тела железы.

Хорошие результаты получены также при криовоздействии на поджелудочную железу при хроническом панкреатите и опухолевых процессах. К сожалению, особенности питания, алкоголизация, стрессы и множество других факторов приводят к сохранению большого числа пациен-

тов, страдающих хроническим панкреатитом в общей структуре хирургических больных.

Разработка и внедрение новых технологий в панкреатологии позволили применить криодеструкцию поджелудочной железы при различных патологиях, в том числе при хронических и острых панкреатитах, кистах и опухолях.

Изучение последствий воздействия сверхнизких температур на паренхиму поджелудочной железы, проведенное профессором Н.В. Мерзликиным и соавт., доказало, что в результате криодеструкции ацинарная ткань подвергается асептическому некрозу с последующим формированием соединительнотканного рубца в зоне криовоздействия. Этот эффект был учтен при разработке оригинальных методик криохирургического лечения острого панкреатита, а также хронического панкреатита с целью профилактики развития острого панкреатита в послеоперационном периоде. Для углубления эффекта от криовоздействия Б.И. Альперович с соавт., Н.В. Мерзликин рекомендуют проводить криодеструкцию в несколько криоциклов. Постепенное оттаивание ледяного шарика с последующим повторным замораживанием позволяет контролировать визуальную зону криодеструкции, а также достичь максимального промораживания патологического очага [1–3].

Параллельно с исследованиями эффективности криовоздействия при деструктивном панкреатите Т.Б. Комковой проводилась экспериментальная работа, посвященная вопросам применения криодеструкции с целью купирования болевого синдрома при хронических заболеваниях поджелудочной железы [4], и в 1988 г. Министерством здравоохранения РСФСР были утверждены методические рекомендации «Криохирургическое лечение хронического болевого панкреатита». Позднее разработанный метод был успешно применен не только при хроническом болевом панкреатите, но и при псевдоопухолевых панкреатитах и опухолях поджелудочной железы.

В результате проведения экспериментальных исследований и с учетом анатомического строения поджелудочной железы была определена «ключевая точка», криовоздействие в которой привело бы к развитию дегенеративных и деструктивных изменений в наибольшем количестве нервных элементов. Такой зоной стала область перехода головки поджелудочной железы в ее тело. Криовоздействие в этой зоне позволяет осуществить частичную холодовую денервацию органа при полном сохранении иннервации желудка, двенадцатиперстной кишки и внепеченочных желчных протоков.

Клиническое применение криодеструкции поджелудочной железы при хроническом болевом

и псевдоопухолевым панкреатите, сопровождающемся выраженным болевым синдромом, подтвердило целесообразность использования криометодов при данной патологии с целью купирования болевого синдрома и блокирования хронического воспалительного процесса в паренхиме железы.

Несмотря на наличие противопоказаний к осуществлению криодеструкции поджелудочной железы при панкреатитах, данную методику возможно использовать как в качестве самостоятельной операции, так и в сочетании с другими оперативными вмешательствами. Часто встречается сочетание хронического панкреатита с патологией внепеченочных желчных протоков: различного генеза холецистита, поражение внепеченочных желчных протоков и другая патология, которая требует хирургической коррекции. В этих случаях возможно выполнение сочетанных операций: холецистэктомии, любых вариантов желчеотводящих операций и криодеструкции поджелудочной железы.

Следует отметить, что эффективность криовоздействия определяется рядом факторов, а именно скоростью охлаждения, объемом и глубиной заморозки тканей, длительностью экспозиции воздействия и т.д.

Анализ отдаленных результатов после криодеструкции поджелудочной железы у больных с хроническими болевыми и псевдоопухолевыми панкреатитами показал, что предлагаемый метод криохирургического лечения данной патологии позволяет купировать или значительно уменьшить интенсивность болевого синдрома, что имеет важное значение для восстановления трудоспособности пациентов. Кроме того, криохирургические методы не вызывают развития нарушений эндокринной функции поджелудочной железы, которые чреваты возникновением сахарного диабета. Умеренное снижение активности панкреатических ферментов в отдаленном послеоперационном периоде легко компенсируется пероральным применением таблетированных ферментных препаратов.

Таким образом, целесообразно применять криохирургическое лечение хронических панкреатитов при отсутствии терапевтического эффекта от проводимого консервативного лечения, наличии выраженного болевого синдрома и хронического псевдоопухолевого панкреатита либо при подозрении на малигнизацию. Криовоздействие позволяет не только купировать болевой синдром, но и провести профилактику развития опухоли, так как достоверно доказан онкостатический эффект воздействия сверхнизких температур.

Выраженный терапевтический эффект, полученный при криохирургических вмешательствах

по поводу хронического панкреатита, позволяет расширить показания к применению этого метода при других патологиях поджелудочной железы, например, при кистах.

Очень важным аспектом новых технологий в хирургии является органосохраняющий характер операций, так как удаление даже части поджелудочной железы может привести к тяжелым и необратимым нарушениям пищеварения и углеводного обмена, чего можно избежать при криохирургических методах лечения. Кроме того, при невозможности сохранения органа для профилактики развития послеоперационного панкреатита возможно применение сочетанных операций – резекции железы и криодеструкции культи.

При кистах поджелудочной железы применяются две группы операций:

- резекция или криорезекция поджелудочной железы с дополнительной криодеструкцией оставшейся части;

- иссечение стенок кисты в пределах видимо здоровых тканей с дополнительной криодеструкцией ложа кисты.

Резекцию (криорезекцию) поджелудочной железы целесообразно применять при глубоком расположении кисты в паренхиме органа (тело, хвост), когда наружная стенка достаточно широкая, и иссечение ее может привести к осложнениям (например, к кровотечению). Кроме того, нельзя избежать резекции и при множественных кистах поджелудочной железы, когда в процесс вовлечена большая часть ее паренхимы. Оставшийся участок органа подвергают обработке по одной из принятых в настоящее время методик, после чего дополнительно осуществляют криодеструкцию культи железы с целью профилактики развития панкреатита в отдаленном послеоперационном периоде. Криовоздействие проводится криодеструктором при температуре его рабочей части $-180...-196^{\circ}\text{C}$.

Опухоли поджелудочной железы занимают одно из первых мест в общей структуре онкологических заболеваний. Сложность диагностики и лечения этой нозологической формы заключается в том, что пациенты обращаются за медицинской помощью в специализированные лечебные учреждения уже в неоперабельном состоянии.

Опухоли головки поджелудочной железы в отношении временного фактора или вовлечения в процесс окружающих тканей менее благоприятны, чем при локализации новообразования в области тела и хвоста железы. Несмотря на относительно медленный рост объемного образования, для этой локализации процесса характерно довольно раннее развитие механической желтухи вследствие полной или частичной обту-

рации внепеченочных желчных протоков. Именно появление желтухи заставляет пациентов обратиться за медицинской помощью. При этом нередко такие факторы, как возраст больных, тяжесть их состояния, обусловленная развитием раковой интоксикации, распространенность процесса не позволяют расширить объем операции и вынуждают хирургов ограничиваться паллиативными вмешательствами или пробными лапаротомиями.

Забрюшинное расположение органа, открытость его полыми органами значительно затрудняют диагностику злокачественных опухолей, особенно у тучных больных. Проблема осложняется еще и тем, что при значительном удалении поджелудочной железы от передней брюшной стенки нередко сложно провести дифференциальную диагностику опухоли и банального воспалительного процесса.

Радикальные операции при опухолях поджелудочной железы – это панкреатэктомии или, при локализации в области головки и относительно небольших размерах опухоли, панкреатодуоденальные резекции.

Сказанное выше послужило основанием для поиска менее сложных и более эффективных по лечебному эффекту методов хирургического лечения опухолей поджелудочной железы. Разработанный метод заключается в криодеструкции железы, а при наличии механической желтухи или опасности ее развития – в сочетании с желчеотводящими операциями. Криодеструкция вызывает стабилизацию активных процессов в паренхиме железы. Активность основного процесса снижается, что ведет к улучшению общего состояния пациентов, уменьшению клинических симптомов интоксикации, замедлению процессов распада опухоли.

Операция криодеструкции поджелудочной железы при опухолях показана при наличии злокачественных и доброкачественных новообразований в любой стадии развития заболевания. При опухолях небольших размеров операции носят радикальный характер. При больших и распространенных процессах вмешательство является паллиативным, его цель заключается в снижении болевого синдрома, замедлении прогрессирования опухоли, улучшении общего состояния больного. Операцию криодеструкции можно осуществить также при наличии отдаленных метастазов.

Криохирургический метод противопоказан при наличии прорастания опухоли в магистральные сосуды и прилежащие органы с явлением распада, угрозой кровотечения, а также у лиц любого возраста при наличии соматической патологии, по выраженности конкурирующей с основным заболеванием. При наличии механи-

ческой желтухи на фоне опухоли поджелудочной железы операцию целесообразно сочетать с любой желчеотводящей операцией, показанной в данном конкретном случае.

Криохирургический метод лечения заболеваний поджелудочной железы применен нами у 215 пациентов, в том числе у 59 человек – при остром тяжелом панкреонекрозе. Возраст больных составил от 20 до 60 лет. Показаниями к криодеструкции у 15 (25,4%) пациентов явился перитонит, у 44 (74,6%) – отсутствие эффекта консервативного лечения. Тяжесть их состояния по АРАСНЕ II составила в среднем 11,7 балла. Показатель содержания С-реактивного белка составил $(241,4 \pm 49,3)$ мг/мл. Умерли 6 больных (10,2%). Все пациенты были прооперированы в срок от 12 до 72 ч, большинство – в течение 36 ч от начала заболевания. Все пациенты оперированы в связи с отсутствием эффекта от консервативного лечения, в том числе антиферментными и цитостатическими препаратами, на фоне нарастания явлений интоксикации и перитонита. Во время оперативных вмешательств в 52% случаев выявлен жировой панкреонекроз, в 26% – геморрагический, в 22% – гнойный (инфицированный).

Из дооперационных осложнений были выявлены перитонит, инфильтрат, забрюшинная флегмона. У троих пациентов отмечен холангит, у двоих – плеврит и психоз.

У 30 больных были выполнены сочетанные операции – криовоздействие на поджелудочную железу, вмешательство на желчном пузыре и оментопанкреатопексия (таблица).

Выполненные сочетанные операции
Completed combined operations

Операция	Количество	Умерло
Холецистэктомия и криодеструкция	9	1
Холецистэктомия, криодеструкция и оментопанкреатопексия	4	2
Криодеструкция и оментопанкреатопексия	17	–
Всего:	30	3

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась активная аспирация экссудата из сальниковой сумки через дренаж. В большинстве случаев количество экссудата было незначительным (до 50 мл), выделение его прекращалось к 7–10-м сут, что позволяло удалить дренаж. Одновременно в течение первых 3–5 дней осуществлялась управляемая гемодилюция с форсированным диурезом для дезинтоксикации. Больным назначались антибиотики для предупреждения

вторичной инфекции. Цитостатики и антиферментные препараты в послеоперационном периоде не применялись.

Во всех случаях после криодеструкции через сутки регистрировалось значительное снижение уровня ферментной токсемии. В послеоперационном периоде в 2 случаях имела место секвестрация поджелудочной железы, в 1 случае – абсцесс сальниковой сумки. Умерли 3 больных. Причины летальных исходов были следующими: тромбоэмболия легочной артерии – 1 случай, острая печеночно-почечная недостаточность – 1, толстокишечный свищ – 1 случай.

В послеоперационном периоде при значительном снижении уровня экзокринной секреции эндокринная оставалась удовлетворительной.

По поводу хронического панкреатита были прооперированы 49 пациентов, по поводу кист поджелудочной железы – 67. При хроническом панкреатите у одного пациента выполнена дистальная резекция с криодеструкцией оставшейся железы. У 43 произведена тотальная криодеструкция поджелудочной железы по принятой методике. В пяти случаях криодеструкция сочеталась с холецистэктомией.

При кистах поджелудочной железы выполнено 12 дистальных резекций поджелудочной железы с криодеструкцией оставшейся ее части. Вскрытие кисты, иссечение ее стенок и криодеструкция оставшихся стенок кисты произведены 55 пациентам.

По поводу злокачественных опухолей поджелудочной железы оперированы 40 больных,

у 26 (67,6%) из которых опухоль локализовалась в головке, у 14 (32,4%) – в теле поджелудочной железы. Умер один пациент (2,5%). Криодеструкцию проводили криодеструкторами из пористого никелида титана, разработанного в НИИ материалов и имплантатов с памятью формы (г. Томск) или криодеструктором оригинальной конструкции. Экспозиция осуществлялась в течение 5 мин отдельными криоциклами от 3 до 5 раз в зависимости от размеров и локализации опухоли. У трех пациентов панкреатодуоденальная резекция была выполнена с оставлением врастающей части опухоли в воротную вену, которая была подвергнута криодеструкции в режиме быстрого замораживания со спонтанным оттаиванием с экспозицией 10 мин дважды. В двух случаях криодеструкция сочеталась с наложением гастроэнтеро- и холецистоэнтероанастомоза.

Внедрение криохирургических технологий в общехирургическую практику позволило применить новый метод паллиативного лечения опухолей поджелудочной железы, который дает возможность уменьшить болевой синдром и стабилизировать активный рост опухоли.

Таким образом, результаты проведенных исследований доказывают, что применение криодеструкции в хирургии поджелудочной железы позволяет добиться улучшения результатов лечения воспалительных заболеваний, абляции опухоли и улучшения качества жизни при операциях по поводу злокачественных образований поджелудочной железы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы // под ред. Б.И. Альперовича. Томск: изд-во «Печатная мануфактура». – 2006. – 232 с.
2. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы: руководство для врачей / Б.И. Альперович, Н.В. Мерзликин, Т.Б. Комкова и др.; под ред. Б.И. Альперовича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.
3. Пankреатит / Н.В. Мерзликин, Н.А. Бражникова, В.Ф. Цхай и др.; под ред. Н.В. Мерзликина. М.: ГЭОТАР-Медиа-Москва, 2014. 528 с.
4. Комкова Т.Б., Альперович Б.И., Мерзликин Н.В. Криохирургическое лечение хронического болевого панкреатита: современные аспекты // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11, №4. С. 111–115.

REFERENCES

1. *Osnovy kriohirurgii pecheni i podzheludochnoy zhelezy* [Basics of cryosurgery of the liver and pancreas]. Ed. B.I. Alperovich. Tomsk, Print Manufacture Publ., 2006:232 p. (In Russ.).
2. Al'perovich B.I. Merzlikin N.V., Komkova T.B. et al. Kriohirurgicheskiye operatsii pri zabolevaniyah pecheni i podzheludochnoy zhelezy: rukovodstvo dlya vrachev [Cryosurgical operations in diseases of the liver and pancreas: a Guide for physicians]. Ed. B.I. Alperovich. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015:240 p. (In Russ.).
3. Merzlikin N.V., Brazhnikova N.A., Tskhai V.F. et al. *Pankreatit* [Pancreatitis]. Ed. N.V. Merzlikin. Moscow, GEOTAR-Media-Moscow Publ., 2014:528 p. (In Russ.).
4. Komkova T.B., Alperovich B.I., Merzlikin N.V. Kriohirurgicheskoye lecheniye hronicheskogo boleвого pankreatita: sovremennyye aspekty [Cryosurgical treatment of chronic painful pancreatitis: modern aspects]. *Byulleten sibirskoy mediciny – Bulletin of Siberian Medicine*. 2012;11(4):111-115 (In Russ.).

Сведения об авторах

Комкова Татьяна Борисовна  – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

e-mail: komtat@sibmail.com

Мерзликин Николай Васильевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<http://orcid.org/0000-0001-5978-3685>

e-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru

Штофин Сергей Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52).

<http://orcid.org/0000-0003-1737-7747>

e-mail: department.of.general.surgery@gmail.com

Штофин Григорий Сергеевич – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52).

e-mail: sshtofin@yandex.ru

След Николай Юрьевич – канд. мед. наук, КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница №20 им. И.С. Берзона» (Россия, 660123, г. Красноярск, ул. Инструментальная, д. 12).

<https://orcid.org/0000-0002-6035-6573>

e-mail: nsled@bk.ru

Information about authors

Tatiana B. Komkova , Dr. Med. sci., Professor, the Department of General Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<http://orcid.org/0000-0003-1622-2356>

e-mail: komtat@sibmail.com

Nikolay V. Merzlikin, Dr. Med. sci., Professor, head of the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<http://orcid.org/0000-0001-5978-3685>

e-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru

Sergey G. Shtofin, Dr. Med. sci., Professor, head of the Department of General Surgery, Novosibirsk State Medical University (52, Krasnyi Ave., Novosibirsk, 630091, Russia).

<http://orcid.org/0000-0003-1737-7747>

e-mail: department.of.general.surgery@gmail.com

Grigoriy S. Shtofin, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of General Surgery, Novosibirsk State Medical University (52, Krasnyi Ave., Novosibirsk, 630091, Russia).

e-mail: sshtofin@yandex.ru

Nikolay Yu. Sled, Cand. Med. sci., head of the Department of Surgery of the Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital No. 20 named after I.S. Berzon (12, Instrumentalnaya st., Krasnoyarsk, 660123, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-6035-6573>

e-mail: nsled@bk.ru

Поступила в редакцию 21.12.2021; одобрена после рецензирования 22.01.2022; принята к публикации 25.02.2022

The paper was submitted 21.12.2021; approved after reviewing 22.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

РЕКОНСТРУКТИВНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ОПЕРИРОВАННОГО ЖЕЛУДКА

Н.Э. Куртсеитов[✉], М.М. Соловьёв, В.В. Скиданенко, О.А. Фатюшина,
Е.А. Авдошина, Л.С. Антипина, А.С. Полонянкин

Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

В статье описан опыт лечения 218 пациентов (134 (61,5%) мужчин и 84 (38,5%) женщин) с патологическими симптомами, развившимися после операции на желудке и двенадцатиперстной кишке. Средний возраст участников исследования составил ($56,7 \pm 13,7$) года. Сформулирован обязательный объем обследования пациентов для выбора возможных вариантов реконструкции желудочно-кишечного тракта. Продемонстрированы результаты разработанных методик, подтверждающие необходимость восстановления естественного пассажа пищи, а при необходимости создание функционально активных образований, препятствующих возникновению ретроградного патологического потока содержимого из дистальных отделов пищеварительного тракта в проксимальные.

Ключевые слова: болезни оперированного желудка, демпинг-синдром, редуоденизация.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Куртсеитов Н.Э., Соловьёв М.М., Скиданенко В.В., Фатюшина О.А., Авдошина Е.А., Антипина Л.С., Полонянкин А.С. Реконструктивно-восстановительные технологии в лечении пациентов с болезнью оперированного желудка // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 95–101. doi 10.52581/1814-1471/81/10

RECONSTRUCTIVE AND RECOVERY TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH DISEASE THE OPERATED STOMACH

N.E. Kurtseitov[✉], M.M. Soloviev, V.V. Skidanenko, O.A. Fatyushina,
E.A. Avdoshina, L.S. Antipina, A.S. Polonyankin

Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

Summarizing the experience of research and treatment of 218 patients (134 (61.5%) men and 84 (38.5%) women) with pathological symptoms frolicking after surgery on the stomach and duodenum. The average age of patients was (56.7 ± 13.7) years old. The authors formulated the obligatory scope of examination of patients to select possible options for reconstruction of the gastrointestinal tract. The results of the developed methods are demonstrated, confirming the need to restore the natural passage of food, and, if necessary, the creation of functionally active formations that prevent the occurrence of a retrograde pathological flow of contents from the distal parts of the digestive tract to the proximal.

Keywords: diseases of the operated stomach, dumping syndrome, reduodenization.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Kurtseitov N.E., Soloviev M.M., Skidanenko V.V., Fatyushina O.A., Avdoshina E.A., Antipina L.S., Polonyankin A.S. Reconstructive and recovery technologies in the treatment of patients with disease the operated stomach. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):95–101. doi 10.52581/1814-1471/81/10

ВВЕДЕНИЕ

Проблема своевременной диагностики и выбор адекватного объема реконструктивной операции при болезнях оперированного желудка не теряют своей значимости не только для общехирургических, но специализированных стационаров. Функциональные и органические синдромы, возникающие в послеоперационном периоде, чаще всего носят сочетанный характер, взаимно отягощают клинические проявления и значительно затрудняют дифференциальную диагностику и выбор способа реконструкции [1–5].

Коллектив кафедры и клиники госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета (СибГМУ, г. Томск) внес существенный вклад в исследование патологических состояний, возникающих после операций на пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишки (ДПК). История госпитальной хирургической клиники имени А.Г. Савиных СибГМУ насчитывает 130 лет и связана, прежде всего, с именами таких выдающихся хирургов и организаторов хирургической службы, как Эраст Гаврилович Салищев, Василий Дмитриевич Добромыслов, Платон Иванович Тихов, Николай Иванович Березнеговский, Андрей Григорьевич Савиных.

Достижения клиники связаны с разработанным в деталях физиологическим направлением в хирургии, смысл которого заключается в стремлении хирурга после операции восстановить физиологическую функцию оперированного органа. Для этих целей под руководством профессора А.Г. Савиных были детально изучены секреторная функция поджелудочной железы, эвакуаторная и моторная функции желудка и кишечника, желчевыделение, состояние обмена веществ в послеоперационном периоде. Предложен новый доступ к органам средостения через брюшную полость и широкое рассечение диафрагмы, который во всем мире называется «сагитальной диафрагмакруротомией по А.Г. Савиных».

В настоящее время коллектив кафедры и клиники под руководством члена корреспондента РАН Г.Ц. Дамбаева работает над совершенствованием реконструктивно-восстановительных технологий в хирургической гастроэнтерологии с формированием физиологических, арефлюксных жомно-клапанных анастомозов.

Цель исследования: оценить информативную и прогностическую ценность объема обследо-

вания и эффективность использования реконструктивных операций, предусматривающих включение в пассаж двенадцатиперстной кишки с формированием арефлюксных анастомозов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и лечение 218 больных (134 мужчин (61,5%) и 84 (38,5%) женщины) с патологическими симптомами, развившимися после операции на желудке. Средний возраст участников составил $56,8 \pm 13,7$ года.

Демпинговые атаки различной степени тяжести были выявлены у 117 (57,1%) пациентов, пептические язвы гастроэнтероанастомоза – у 59 (28,8%), у 23 (11,2%) больных преобладали явления рефлюкс-гастрита или рефлюкс-энтерита, в 6 (2,9%) случаях отмечались признаки синдрома Roux.

Реконструктивные вмешательства по поводу патологических синдромов после операций на желудке выполнены у 58 (28,3%) пациентов. Болезнь оперированного желудка у 39 (67,2%) участников исследования развилась после резекции желудка по методу Billroth II в модификации Гофмейстера–Финстерера (1-я группа). Вторую группу составили 19 пациентов (32,8%) после гастрэктомии по Гиляровичу [1, 2].

Накопленный не одним поколением хирургов научный и практический опыт позволил сформулировать твердые позиции по вопросам диагностики и хирургического лечения пациентов с болезнью оперированного желудка. Нарушенное в результате первичной операции гармоничное взаимодействие всех органов и систем желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сложившееся в онтогенезе и обеспечивающее устойчивый гомеостаз, является ведущим этиопатогенетическим фактором в развитии более 80 заболеваний. В этой связи нами были разработаны требования к реконструктивно-восстановительным методам лечения: максимальное сохранение, восстановление и создание искусственных препятствий в области формируемых анастомозов с целью профилактики рефлюксов [4, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для объективизации полученных результатов лечения всем пациентам выполнялась эзофагоскопия в различные сроки после реконструкции.

При эндоскопическом исследовании у 12 представителей 1-й группы с синдромом приводящей кишки (20,7%) было обнаружено зияние желудочно-кишечного анастомоза размером до 2,5–3,0 см.

Органическая несостоятельность пищевода-желудочного перехода выявлена у 14 (35,9%) пациентов 1-й группы и всех 19 пациентов (100%) – 2-й группы.

С целью создания доказательной базы и документирования патологических изменений до реконструктивной операции 33 пациентам 1-й группы и 19 пациентам 2-й группы в плановом порядке выполнены рентгенологические исследования с контрастированием ЖКТ. Ретроградное поступление контрастной массы в области пищевода-желудочного и пищевода-кишечного переходов выявлено у 24 (72,7%) пациентов 1-й группы и 19 (100%) больных 2-й группы.

Достоверным признаком несостоятельности кардии является ретроградное поступление бария из культи желудка и кишки в пищевод, которое наблюдалось в положении лежа у 23 (95,8%) и 19 (100%) пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. В вертикальном положении (стоя) рефлюкс зарегистрирован у 87,5 и 94,7% больных в соответствующих группах.

Моторно-эвакуаторную функцию верхних отделов ЖКТ оценивали по таким рентгенологическим характеристикам, как время опорожнения (скорость) и ритмичность или порционная и непрерывная эвакуация бариевой взвеси. Опорожнение культи желудка менее чем за 30 мин классифицировали как ускоренное, за 30–60 мин – как нормальное, более чем за 60 мин – как замедленное. В результате исследования у 12 (63,6%) пациентов с постгастрорезекционным синдромом (1-я группа) было зарегистрировано ускоренное опорожнение культи желудка, что свидетельствовало о наличии у них демпинг-синдрома.

Во время обследования пациентов 1-й группы обращали внимание на поступление бариевой взвеси в приводящую петлю и ДПК, их тонус, перистальтику, размеры, наличие жидкости, газа и т.д. Из обследованных больных у 21 человека (63,6%) контрастное вещество не поступало в приводящую петлю. Затекание контрастного вещества в приводящую петлю на расстоянии 4–5 см от желудочно-кишечного анастомоза отмечено у 6 (18,2%) больных, прохождение сульфата бария до нижней горизонтальной ветви ДПК – у 4 (12,1%), на всю длину ДПК – у 2 (6,1%) больных с клинически установленным диагнозом синдрома приводящей петли.

Результаты рентгенологического исследования позволили нам зафиксировать у пациентов с болезнью оперированного желудка патологи-

ческие изменения, такие как: рефлюкс содержимого из дистальных отделов в пищевод, демпинг-синдром различной степени тяжести и синдром приводящей кишки.

С целью нивелирования нарушенных функций верхних отделов ЖКТ была применена оригинальная технология редуоденизации с формированием искусственного клапана, препятствующего ретроградному движению пищевой массы из ДПК в культю желудка [5].

Схема реконструкции анастомоза по Бильрот II в модификации Гофмейстера–Финстерера в анастомоз по Бильрот I, выполненной у пациентов 1-й группы, представлена на рис. 1, общий вид эзофаго-гастроудоденального комплекса после реконструкции – на рис. 2.



Рис. 1. Схема операции резекции анастомоза по Гофмейстеру–Финстереру и мобилизации двенадцатиперстной кишки

Fig. 1. Scheme of the Hofmeister–Finsterer anastomosis resection operation and duodenal mobilization



Рис. 2. Общий вид эзофагогастроудоденального комплекса после реконструкции

Fig. 2. General view of the esophagogastroduodenal complex after reconstruction

Камнем преткновения и фатальным осложнением является несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза (50–85% случаев) во время реконструкции верхних отделов ЖКТ. Имеющиеся методики не исключают возможное развитие органических и функциональных нарушений в различные сроки послеоперационного периода, которые значительно снижают качество жизни пациентов [2].

С целью ликвидации регургитации пищевых масс из кишки в пищевод у больных с постгастрэктомическим синдромом (1-я группа) выполнялась оригинальная технология реконструкции анастомоза с формированием клапана для предотвращения рефлюкса (патент Российской Федерации №2148952) [2] (рис. 3). При повторных операциях после гастрэктомии для осуществления доступа к пищеводно-кишечному анастомозу и его реконструкции мы выполняем в обязательном порядке диафрагмокруротомию по А.Г. Савиных.

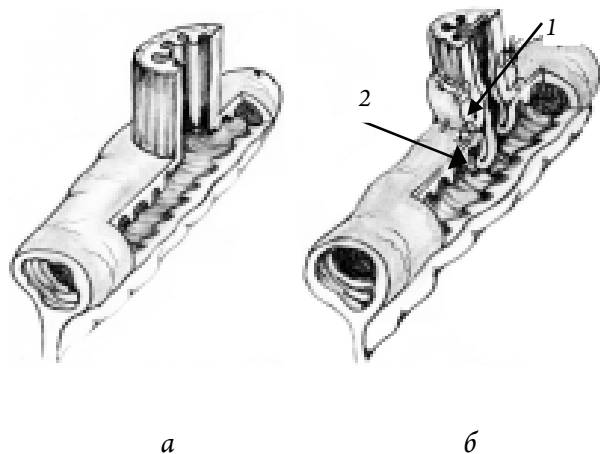


Рис. 3. Схематическое изображение реконструкции пищеводно-кишечного анастомоза: а – первоначальный вид; б – окончательный вид; 1 – вновь созданная мышечная манжета; 2 – свисающий слизисто-подслизистый клапан

Fig. 3. Schematic representation of the reconstruction of the esophago-intestinal anastomosis: а – initial view; б – final view; 1 – newly created muscle cuff; 2 – hanging mucosubmucosal valve

Рентгенологические исследования в отдаленные сроки после операции проведены 58 пациентам. При этом из 39 пациентов 1-й группы у 1 больного (2,6%), обследованного через 1 год после реконструкции анастомоза по Бильрот II в анастомоз по Бильрот I, отмечено ускоренное опорожнение желудка на фоне зияющего анастомоза и непрерывного типа эвакуации бариевой взвеси, начинавшейся сразу после приема первых глотков контраста. У 8 (20,5%) пациентов в сроки от 1 года до 1,5 лет после редуоденизации регистрировалось замедленное опорожнение культи желудка, при этом тип

эвакуации был порционно-ритмичным и смешанным.

У больных 1-й группы с постгастрэрезекционным синдромом зарегистрированы адекватные сроки эвакуации бариевой взвеси из культи желудка. В сравнении с ранними сроками исследования отмечено значительное увеличение больных с порционно-ритмичным характером эвакуации. Так, в сроки от 1 года до 7 лет порционной была эвакуация у 24 (61,5%) больных с редуоденизацией и формированием «клапан-створки» в области анастомоза. Дискретный характер опорожнения имел место соответственно у 9 (23,1%) пациентов, непрерывный – у 2 (5,1%) обследованных.

При наблюдении за условиями пассажа рентгеноконтрастной пищевой взвеси у больных после редуоденизации получены следующие результаты. Время пребывания рентгеноконтрастной пищевой взвеси во вновь сформированном желудке составило ($69,5 \pm 2,9$) мин в 1-й группе, ($73,7 \pm 1,9$) мин – во второй.

Среднее время прохождения контраста по тонкой кишке составило ($203,5 \pm 12,2$) мин у представителей 1-й группы и ($217,7 \pm 10,5$) мин – во 2-й группе. В эти временные промежутки равномерное продвижение контраста по всей тонкой кишке зарегистрированы в обеих группах. Подвздошная кишка контрастировалась на $78,5 \pm 5,2$ и ($81,4 \pm 4,7$) мин от начала исследования в соответствующих группах. Первая порция контраста в слепой кишке определялась через ($195,5 \pm 14,4$) мин у пациентов 1-й группы и через ($207,7 \pm 9,6$) мин – у больных 2-й группы.

Для визуализации результатов выполненной реконструкции в раннем послеоперационном периоде эндоскопический контроль выполнен всем 58 пациентам.

При осмотре зоны эзофагоэуноанастомоза признаки катарального воспаления (отек и гиперемия) слизистой оболочки выявлены у 4 (21,1%) пациентов 2-й группы. Анастомоз сомкнут, раскрывается при подаче воздуха. Анастомоз имел округлую форму в 10 случаях (52,6%), овальную – в 9 (47,4%). Диаметр реконструированного анастомоза варьировал в пределах от 11 до 15 мм, в среднем составив ($12,0 \pm 0,7$) мм.

Особое внимание обращали на длину, тонус и перистальтику трансплантата тощей кишки, длина его менялась от 11 до 20 см. Изменений со стороны слизистой трансплантата в раннем послеоперационном периоде не выявлено. Картина гипотонии трансплантата наблюдалась у 4 (21,1%) пациентов после гастрэктомии.

Культи желудка у представителей 1-й группы имела небольшие размеры, слизистая по линии шва малой кривизны умеренно гиперемирована.

У 2 (5,1%) больных в зоне шва регистрировался щелевидный дефект размером $1,2 \times 0,4$ см. У 10 человек (25,6%) по линии шва малой кривизны имелся налет фибрина.

Содержимым трансплантата и культи желудка в подавляющем большинстве случаев была жидкость и слизь в объеме от 50 до 200 мл. У 6 (15,4%) пациентов в культе имелись остатки пищи, принятой накануне исследования. Следы желчи в содержимом отсутствовали. Еюнодуоденоанастомоз сомкнут.

По данным ФГДС, в раннем послеоперационном периоде слизистая в зоне анастомоза умеренно отечная с гиперемией по линии шва у 15 (25,9%) пациентов. Заживление по типу первичного натяжения имело место у 49 (84,5%) пациентов. Двенадцатиперстная кишка не изменена. при инфуляции воздуха анастомоз раскрывался до 20 мм. Форма его овальная в 23 случаях (39,7%), округлая – в 29 (50%), щелевидная – в 6 (10,3%).

Эндоскопическое исследование проксимальных отделов ЖКТ, проведенное в отдаленные (от 1 до 5 лет) сроки после операции 53 пациентам, не показало изменений со стороны слизистой пищевода. Эзофагоеюноанастомоз сомкнут, раскрывался при инфуляции воздуха, свободно пропуская аппарат диаметром 11 мм. Максимальная ширина раскрытого анастомоза – до 18 мм. Преобладающая форма анастомоза овальная – 15 (88,2%) случаев, реже – округлая 2 (11,8%).

Полость культи желудка имела небольшие размеры, содержимым ее являлась светлая слизь.

Поверхностная перистальтика культи прослеживалась у 20 (55,6%) пациентов. Признаков гипотонии культи в отдаленные сроки после операции не выявлено.

Длина трансплантата варьировалась от 14 до 25 см, в среднем $(16,0 \pm 2,3)$ см. При осмотре изменений слизистой трансплантата не выявлено. У 2 (3,8%) пациентов в момент осмотра в трансплантате присутствовали следы желчи, у остальных содержимым культи желудка и трансплантата была светлая слизь в незначительном количестве. Гипотонии трансплантата не отмечено ни в одном случае. Еюнодуоденоанастомоз был сомкнут у всех пациентов, активно перистальтировал, раскрывался до 15–19 мм. Отека и гиперемии по линии шва анастомоза не наблюдалось. Изменений со стороны ДПК не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сагиттальная диафрагмакруротомия в условиях измененных топографоанатомических взаимоотношений органов верхнего этажа брюшной полости создает благоприятный оперативный доступ для выполнения реконструкции пищеводно-кишечных соустьев. Применяемая новая технология реконструктивно-восстановительных операций, предусматривающая формирование искусственного препятствия в области пищеводно-кишечного анастомоза, позволяет добиться положительных функциональных результатов, улучшить качество жизни пациентов, исключить осложнения в различные сроки после операции.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дамбаев Г.Ц., Кошель А.П., Соловьев М.М., Куртсеитов Н.Э., Попов А.М. Постгастрорезекционные синдромы как проблема реконструктивной хирургии // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2012. Т. 15, № 1. С. 51–55.
2. Жерлов Г.К., Кошель А.П., Зыков Д.В. и др. Способ хирургического лечения рефлюкс-эзофагита при операции реконструктивной еюногастропластики после гастрэктомии: Патент РФ №2148958. 2000. Бюл. № 8. С. 21–27.
3. Куртсеитов Н.Э., Дамбаев Г.Ц., Кошель А.П. и др. Моторная функция желчного пузыря у пациентов после редуоденизации // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2012. Т. 15, № 4 (43). С. 67–69.
4. Кошель А.П., Куртсеитов Н.Э. Влияние редуоденизации с формированием арефлюксных анастомозов на состояние кишечного пищеварения // Хирург. 2010. № 10. С. 4–8.
5. Жерлов Г.К., Куртсеитов Н.Э., Агаджанов В.С. Способ лечения болезни оперированного желудка: Патент на изобретение RU 2173094 10.04.2000.

REFERENCES

1. Dambayev G.Ts., Koshel A.P., Soloviev M.M., Kurtseitov N.E., Popov A.M. Postgastrorezeptionsionnye sindromy kak problema rekonstruktivnoy hirurgii [Postgastroresection syndromes as a problem of reconstructive surgery]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii – Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2012;15(1):51-55 (In Russ.).
2. Zherlov G.K., Koshel A.P., Zykov D.V. et al. *Sposob hirurgicheskogo lecheniya refluks-efozagita pri operatsii rekonstruktivnoy yeyunogastroplastiki posle gastrektomii: Patent RF № 2148958* [A method of surgical treatment of reflux esophagitis during reconstructive jejunogastroplasty after gastrectomy: RF Patent No. 2148958]. 2000. Byul. No. 8. P. 21–27 (In Russ.).

3. Kurtseitov N.E., Dambayev G.Ts., Koshel A.P. Motornaya funktsiya zhelchnogo puzyrya u patsiyentov posle reduodenizatsii [Motor function of the gallbladder in patients after reduodenization]. *Voprosy rekonstruktivnoy i plasticheskoy khirurgii – Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2012;15(4):67–69 (In Russ.).
4. Koshel A.P., Kurtseitov N.E. Vliyaniye reduodenizatsii s formirovaniyem areflyuksnyh anastomozov na sostoyaniye kishechnogo pishchevareniya [Effect of reduodenization with the formation of areflux anastomoses on the state of intestinal digestion]. *Khirurg – Surgeon*. 2010;10:4-8 (In Russ.).
5. Zherlov G.K., Kurtseitov N.E., Agadzhanov V.S. *Sposob lecheniya bolezni operirovannogo zheludka: Patent na izobreteniyе RUS 2173094 10.04.2000* [Method for the treatment of disease of the operated stomach: Patent for the invention RUS 2173094 04/10/2000] (In Russ.).

Сведения об авторах

Куртсеитов Нариман Энверович ✉ – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-1540-7949>

e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Соловьёв Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-9497-1013>

e-mail: sol.tomsk@qmail.com.

Скиданенко Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. клиникой госпитальной хирургии им. акад. А.Г. Савиных, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

e-mail: skidanenko.tomsk@gmail.ru

Фатюшина Оксана Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-3675-7158>

e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com

Авдошина Елена Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0003-4452-9507>

Антипина Людмила Сергеевна – аспирант кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0001-5344-4471>

e-mail: ant_sv@mail.ru

Полонянкин Александр Сергеевич – врач-хирург госпитальной хирургической клиники им. акад. А.Г. Савиных ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000->

Information about the authors

Nariman E. Kurtseitov ✉, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-1540-7949>

e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Mikhail M. Soloviev, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-9497-1013>
e-mail: sol.tomsk@qmail.com

Vasiliy V. Skidanenko, Cand. Med. sci., head of the Clinic of Hospital Surgery named after Acad. A.G. Savinykh; Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
e-mail: skidanenko.tomsk@gmail.ru

Oksana A. Fatyushina, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<https://orcid.org/0000-0002-3675-7158>
e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com

Elena A. Avdoshina, Cand. Med. sci., Assistant, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<https://orcid.org/0000-0003-4452-9507>

Lyudmila S. Antipina, postgraduate student, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<https://orcid.org/0000-0001-5344-4471>
e-mail: ant_sv@mail.ru

Alexander S. Polonyankin, surgeon, the Clinic of Hospital Surgery named after Acad. A.G. Savinykh, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<https://orcid.org/0000-0002-9414-6283>
e-mail: anaximandr1417@mail.ru

Поступила в редакцию 12.01.2022; одобрена после рецензирования 28.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 12.01.2022; approved after reviewing 28.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОДЕСТРУКТОРОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА В ХИРУРГИИ КИСТ И ГЕМАНГИОМ ПЕЧЕНИ

Н.В. Мерзликин^{1✉}, А.П. Саруева¹, Л.Ю. Петров¹, В.Ф. Цхай¹, В.Н. Сало¹,
П.С. Бушланов¹, М.А. Максимов¹, М.Е. Марьина¹, Т.А. Нороева¹, М.В. Толкаева²

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича»,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Изучена возможность применения криодеструкторов из никелида титана в хирургии непаразитарных кист и гемангиом печени.

Материал и методы. Проведен анализ результатов хирургического лечения с использованием криодеструкторов из никелида титана 26 больных с непаразитарными кистами печени и 31 пациента с гемангиомами печени различной локализации и диаметра.

Результаты. Доказано, что применение криоаппликаторов из никелида титана по своей эффективности не уступает стационарной криоустановке с постоянной подачей криоагента (жидкий азот).

Закключение. Применение криозондов из никелида титана повышает эффективность воздействия на кисты и гемангиомы печени, вызывая их криодеструкцию и предупреждая рецидивы этих заболеваний, приводит к уменьшению кровопотери и снижению травматичности. Кроме того, при использовании открытого доступа Мерзликина–Парамоновой они позволяют манипулировать с меньшей травматичностью в зоне диафрагмальной поверхности и кавальных ворот печени, которые трудно доступны для оперативного вмешательства из традиционных разрезов, особенно когда патологический процесс располагается в 7–8-м сегментах органа.

Ключевые слова: криодеструкторы из никелида титана, крионекроз, непаразитарные кисты печени, гемангиомы печени

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Мерзликин Н.В., Саруева А.П., Петров Л.Ю., Цхай В.Ф., Сало В.Н., Бушланов П.С., Максимов М.А., Марьина М.Е., Нороева Т.А., Толкаева М.В. Применение криодеструкторов из никелида титана в хирургии кист и гемангиом печени // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 102–111. doi 10.52581/1814-1471/81/11

THE APPLICATION OF TITANIUM NICKELIDE CRYODESTRUCTORS IN THE SURGERY OF CYSTES AND HEMANGIOMAS OF THE LIVER

N.V. Merzlikin^{1✉}, A.P. Sarueva¹, L.Yu. Petrov¹, V.F. Tskhai¹, V.N. Salo¹,
P.S. Bushlanov¹, M.A. Maksimov¹, M.E. Mariyina¹, T.A. Noroeva¹, M.V. Tolkaeva²

¹ Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 3 named after B.I. Alperovich,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

The possibility of using titanium nickelide (TiNi) cryoapplicator in the surgery of nonparasitic cysts and liver hemangiomas was study.

Material and methods. The analysis of the results of surgical treatment of patients with the use of TiNi cryoapplicator was carried out in 26 patients with nonparasitic liver cysts and in 31 patients with liver hemangiomas of various localization and diameter.

Results. It was proved that the use of a TiNi cryoapplicator is as effective as a stationary cryoinstallation with a constant supply of a cryoagent (liquid nitrogen).

Conclusion. The use of TiNi cryoapplicator increases the effectiveness of the action on cysts and hemangiomas of the liver, causing their cryodestruction and preventing the recurrence of these diseases, reduce blood loss and reduce trauma when using laparoscopic cryoprobe. In addition, when using the open access of Merzlikin–Paramonova, it becomes possible to manipulate with less trauma in the area of the diaphragmatic surface of the organ and the caval gates of the liver, which are difficult to access for surgical intervention from traditional incisions, especially when the pathological process is located in 7–8 segments of the liver.

Keywords: titanium nickelide cryodestructors, cryonecrosis, nonparasitic liver cysts, liver hemangiomas.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Merzlikin N.V., Sarueva A.P., Petrov L.Yu., Tskhai V.F., Salo V.N., Bushlanov P.S., Maksimov M.A., Mariyina M.E., Noroeva T.A., Tolkaeva M.V.. The application of titanium nickelide cryodestructors in the surgery of cysts and hemangiomas of the liver. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):102–111. doi 10.52581/1814-1471/81/11

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы лечения кист печени остаются актуальной проблемой в хирургической гепатологии, так как, по литературным данным, за последние годы число больных с очаговой патологией печени заметно увеличилось. Объяснением данного факта является повсеместное внедрение современных высокоинформативных методов диагностики (ядерно-магнитный резонанс, компьютерная томография, ангиография, ультрасонография).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является наиболее доступным, высокоинформативным, неинвазивным и безвредным для больного [1, 2]. Так, если ранее считалось, что кисты печени встречаются приблизительно в 0,8% случаев, а, по данным аутопсий, частота не выявленной клинически этой патологии составляла 1,86%, то за последнее десятилетие структура заболеваемости существенно изменилась. По данным ряда авторов, непаразитарные кисты печени составляют 11,8% в структуре очаговых поражений печени [3, 4].

Необходимость хирургического лечения кистозной трансформации печеночной паренхимы диктуется высокой вероятностью развития осложнений, таких как: инфицирование содержимого кист с абсцедированием, прорыв в свободную брюшную полость с развитием желчного перитонита, внутрикистозное кровотечение,

сдавление близлежащих полых органов с развитием явлений экзогенной обтурации и недостаточности пассажа содержимого по последним (механическая желтуха при сдавлении холедоха, синдром портальной гипертензии при сдавлении воротной вены и т.д.) [5, 6]. Летальность после оперативных вмешательств от указанных осложнений составляет 3–8%, а частота рецидивов – 10–25% [7].

Тактика при кистах печени остается дискуссионной, арсенал хирургических вмешательств разнообразен, варьирует от пункции с введением склерозантов под контролем УЗИ до резекции печени [8–14]. С целью профилактики рецидивов прибегают к деэпителизации внутренней выстилки кист электрокоагуляцией, склерозантами, цианоакрилатным клеем, аргонусиленной коагуляцией, лазерной коагуляцией и криодеструкцией [15, 16].

Среди доброкачественных опухолей печени наиболее часто встречаются гемангиомы. Они составляют 2,2–3,0% от числа всех доброкачественных новообразований [17, 18] и 20–34% от общего числа новообразований печени [19]. Возможность развития опасных для жизни осложнений при прогрессирующем росте гемангиом, таких как разрывы с внутрибрюшным кровотечением, сдавление ворот печени, злокачественное перерождение, диктует необходимость радикального вмешательства – резекции печени [15, 20].

Как известно, особенности анатомического строения печени, большая ее масса и обильное кровоснабжение при рыхлой паренхиме диктуют применение современных малоинвазивных интраоперационных технологий. В связи с этим в лечении очаговых патологий печени имеется ряд проблем, связанных в основном с надежным гемо- и желчестазом, профилактикой рецидивов при полном радикализме операции.

Для снижения кровопотери во время операции, повышения абластичности и снижения частоты рецидивов заболевания в хирургии кист и гемангиом печени применяется ряд новых технологий: криовоздействие, предоперационная эмболизация сосудов, плазменная и термокоагуляция и др. [16, 21–23].

Цель исследования: изучить возможность применения криодеструкторов из никелида титана в хирургии непаразитарных кист и гемангиом печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На основе пористого никелида титана в НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института им. акад. В.Д. Кузнецова при Томском государственном университете в 2007 г. под руководством профессора В.Э. Гюнтера были разработаны криоматериалы и криозонды, аккумулирующие хладагент внутри пористой структуры рабочего элемента с низкой теплопроводностью.

Физико-химические изменения, лежащие в основе повреждения клетки под действием низких температур, были изучены в эксперименте *in situ*. При температурах ниже -20°C большинство клеток, как опухолевой, так и неопухолевой природы подвергаются замораживанию изнутри и постепенно восстанавливаются в течение последующего медленного размораживания. Охлаждение же ниже температуры -60°C с последующим оттаиванием не может пережить ни одна биологическая ткань. Этот критерий и был положен в основу изучения и внедрения данного физического воздействия в хирургии очаговых поражений печени.

Пористо-проницаемый никелид титана и сплавы на его основе являются одними из наиболее перспективных материалов для биомедицинского воздействия. Ряд уникальных свойств, таких как биологическая инертность, низкая теплопроводность, высокая теплоемкость, способность аккумулировать большое количество охлаждающей жидкости в поровом пространстве, способность менять свойства в зависимости от температуры, делают пористый никелид титана весьма перспективным для использования в криохирургии.

При погружении рабочей части криозонда в жидкий азот пористо-проницаемая структура никелида титана впитывает хладагент, как губка, наполняясь за 1–2 мин, а структура инструментов удерживает жидкий азот от вытекания до полного испарения.

Достоинства материала определяются тем, что поверхность криоаппликатора до конца периода воздействия остается охлажденной до -196°C . При использовании криоаппликатора с пористыми никелид-титановыми рабочими элементами результат криовоздействия суммируется влиянием охлажденных паров жидкого азота, находящихся в порах рабочего элемента, и непосредственно самого металлоемкого элемента, охлажденного до сверхнизких (-196°C) температур, что приводит к практически моментальному отводу тепла от поверхности тканей. Материал инертен по отношению к тканям, не корродирует при соприкосновении с водой и дезинфицирующими жидкостями. Пористо-проницаемые никелид-титановые аппликаторы по сравнению с крупногабаритными промышленными аппаратами позволяют более четко локализовать процесс отвода тепла (криовоздействия) без повреждения окружающих тканей, свободно оперировать в труднодоступных участках, создать необходимую степень охлаждения тканей. Количество жидкого азота, используемое для заполнения аппликатора, соответствует объему свободного пространства пор (10–50 мл), что способствует минимальному расходу хладагента. Наполненные жидким азотом инструменты из пористого никелида титана сохраняют температуру близкую к температуре кипения азота в течение 1,5–2 мин, когда наиболее высок эффект криохирургических манипуляций. По мере расходования азота аппликатор «парит» и начинает покрываться инеем. Визуально по изменению цвета его поверхности четко определяется момент окончания его криовоздействия. Возможно многократное повторение этой манипуляции. Градиент температурного воздействия таких криоаппликаторов превосходит существующие аналоги.

Криоаппликаторы и криозонды обладают большой теплоемкостью, малой теплопроводностью и создают условия для мгновенного воздействия на поверхность любой биологической ткани. Пористые рабочие элементы криоаппликаторов имеют различные форму и функциональную направленность, что позволяет применять их в различных областях хирургии. Для операций на печени мы используем криозонды, изображенные на рис. 1.

С 2011 г. нами применяется лапароскопический криодеструктор из никелида титана (рис. 2), разработанный под руководством профессоров

Н.В. Мерзликина и В.Э. Гюнтера (патент на изобретение 2462208 от 27.09.2012). Инструмент имеет следующие технические характеристики: объем необходимого азота – 50 мл., время выхода на рабочую мощность – 1 мин, объем вращения – 180°, масса инструмента – 58,6 г. Кроме того, он обладает такими преимуществами перед стационарной криоустановкой, как отсутствие необходимости в техническом обслуживании, возможность манипулирования в труднодоступных участках печени, возможность при необходимости многократного повторения криоциклов, отсутствие эффекта прилипания к ткани печени.



Рис. 1. Криозонды для манипуляций на печени
Fig. 1. Cryoprobes for manipulations on the liver



Рис. 2. Эндоскопический криоаппликатор
Fig. 2. Endoscopic cryoapplicator

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ результатов хирургического лечения с применением криодеструкторов из никелида титана у 57 пациентов с гемангиомами и кистами печени, прооперированных в 2010–2020 гг. (10 лет) в хирургическом отделении ОГАУЗ «Городская клиническая больницы №3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск), являющемся клинической базой кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии

Сибирского государственного медицинского университета. Из числа обследованных больных гемангиомы печени были выявлены у 31 человека (54,3%), простые кисты печени – у 26 (45,6%).

Пациенты с гемангиомами печени по половому составу разделились следующим образом: мужчин – 4 (12,9%), женщин – 27 (87,1%). Средний возраст в данной группе составил $(51,4 \pm 5,8)$ года.

Большим с гемангиомами были проведены перечисленные ниже операции:

- сегментарная резекция печени с криодеструкцией ее паренхимы по линии резекции – 13 человек (41,9%);
- резекция доли печени с криодеструкцией культи – 7 (22,6%);
- криодеструкция гемангиомы – 2 (6,5%);
- энуклеация гемангиомы с криодеструкцией ложа – 5 (16,2%);
- резекция левой доли печени с криодеструкцией культи печени и криодеструкция гемангиомы в правой доле печени – 1 (3,2%);
- лапароскопическая криодеструкция гемангиом – 3 (9,7%).

Сегментарная резекция печени с криодеструкцией ее паренхимы по линии резекции и криодеструкция культи печени после резекции ее доли осуществлены у 20 больных. При этом использовали криодеструктор из никелида титана диаметром 4 см и выполняли от 3 до 9 криоциклов по 1,5 мин каждый, что предотвращает рецидив заболевания при случайном оставлении участков опухоли. Кроме того, криодеструкция при таких вмешательствах обладает гемостатическим эффектом, уменьшая паренхиматозное кровотечение в 1,25 раза. Во всех случаях после операции криодеструкции отмечалось обычное клиническое течение. Летальных исходов не зарегистрировано. В послеоперационном периоде рецидива заболевания не наблюдалось. В ряде случаев после удаления гемангиомы для изучения эффективности работы криодеструкторов из нее брали биоптат размером $2 \times 2 \times 1$ см, который подвергали криовоздействию (2 криоцикла по 1,5 мин). При этом, по данным микроскопии, отмечено полное разрушение гемангиомы.

Следующий вариант применения криодеструктора из никелида титана – это криодеструкция гемангиом (рис. 3). Традиционным способом были выполнены две операции, лапароскопическим – три. Показанием к таким вмешательствам в открытой хирургии являются гемангиомы, расположенные в центральных отделах правой доли печени, когда выполнение больших операций не совсем оправдано, очень травматично и требует высокой квалификации хирурга. В эндоскопической хирургии показанием служили гемангиомы размером до 4 см, расположенные

в доступных сегментах печени, при симультанных операциях (ЖКБ).



Рис. 3. Вымораживание гемангиомы печени

Fig. 3. Freezing liver hemangioma

В двух случаях выполнена криодеструкция гемангиом, размеры которых достигали 8 см, лапаротомным доступом. Производили от 7 до 9 криоциклов по 1,5–2 мин. В послеоперационном периоде у этих пациентов мы отметили регресс гемангиом, что еще раз подтверждает достоинство криохирургического метода и возможность применения криодеструктора из никелида титана.

В тех случаях, когда большая гемангиома занимала, например, левую половину печени, а в другой половине органа имелась небольшая (до 4 см) гемангиома, после выполнения основного этапа операции производилась криодеструкция гемангиомы в противоположной доле. Достаточно было 3–4 цикла по 1,5–2 мин для полной деструкции гемангиомы.

В пяти клинических наблюдениях, когда гемангиома располагалась поверхностно, и отсутствовала необходимость в резекции печени, выполняли энуклеацию гемангиомы с последующей криодеструкцией ее ложа. При этом достаточно провести 2 цикла по 1,5 мин. Летальных случаев при таких операциях не было. В послеоперационном периоде рецидива заболевания также не отмечено.

Во всех наблюдениях криодеструкция гемангиом печени показала, что криодеструкторы из никелида титана обладают хорошим эффектом деструкции тканей, что позволяет добиться высокого результата лечения этой категории больных.

В двух случаях течение послеоперационного периода осложнилось флеботромбозом глубоких вен нижних конечностей, в одном – правосторонним плевритом, который был купирован проведением плевральной пункции. У одного пациента в послеоперационном периоде диагностирована ранняя спаечная кишечная непроходимость, что потребовало повторной операции – адгезиолизиса.

Криодеструкторы из никелида титана также применяли в лечении 26 больных (3 мужчин

(11,6%) и 23 женщин (88,4%)) с кистами печени. Средний возраст пациентов в данной группе составил $(57,56 \pm 6,3)$ года. Размеры кист варьировали от 5 до 20 см. Были выполнены следующие операции:

- иссечение кисты с криодеструкцией остающейся стенки (16 (61,5%) случаев), при этом лапароскопическим методом оперировано 14 пациентов;

- резекция доли печени с криодеструкцией культи печени (9 (34,6%));

- лапароскопическая атипичная резекция левой доли печени с криодеструкцией ее культи (1 случай (3,9%)).

Выполняли от 4 до 9 криоциклов с экспозицией по 1,5 мин. При иссечении кисты с криодеструкцией остающейся стенки в случае наблюдающегося желчеистечения, желчный проток герметично ушивали. При выполнении криодеструкции аппликатором из никелида титана не отмечалось эффекта прилипания, который мы наблюдали при использовании активных стационарных установок, что может привести к травматизации печеночной паренхимы и кровотечению.

Резекция доли печени с последующей криодеструкцией ее культи выполнена у 9 больных, у которых патологический процесс занимал практически всю левую долю печени, при операции часть оставалась в культе. Мы подвергали ее криодеструкции, обычно выполняя 2 криоцикла по 1,5 мин, после чего выполняли гепатизацию печени. Мы включали часть стенки кисты в гепатизацию, хотя это не рекомендуется во избежание возникновения рецидивов. В нашем исследовании рецидивов кист не отмечалось.

В одном наблюдении течение послеоперационного периода осложнилось развитием внутрибрюшного кровотечения из места резекции, что потребовало повторного оперативного вмешательства. У одного пациента была выявлена подкожная эвентрация, проведено ушивание передней брюшной стенки.

В группе больных с кистами печени погибла одна пациентка (3,8%). Она оперирована по поводу поликистоза печени, выполнена резекция левой доли с крупной кистой (18 см) и иссечение кист правой доли. Причина смерти – прогрессирование печеночной недостаточности. Больная умерла спустя 18 дней после оперативного вмешательства.

Лапароскопическим методом были прооперированы 14 пациентов, при этом во всех случаях криодеструкцию ложа кисты выполняли криоаппликатором из никелида титана, что позволяло осуществить деэпителизацию оставшейся оболочки. Обычно выполняли 2 криоцикла по 1,5 мин.

В одном наблюдении при краевом расположении кисты была выполнена лапароскопическая атипичная резекция левой доли печени с криодеструкцией ее культи. В отдаленном послеоперационном периоде у всех пациентов с кистами печени не отмечено рецидивов заболевания.

Достоинствами лапароскопических вмешательств являются:

- 1) отсутствие рецидивов за счет выраженного эффекта локальной деструкции;
- 2) снижение интраоперационной кровопотери и уменьшение болей в послеоперационном периоде за счет уменьшения объема рассекаемых тканей. Кроме того, практически не бывает эвентраций и послеоперационных грыж;
- 3) нагноение операционной раны встречается крайне редко;
- 4) значительно сокращаются сроки лечения и наступает быстрая трудовая реабилитация;
- 5) хороший косметический эффект;
- 6) снижение стоимости лечения.

Вместе с тем, применение лапароскопического метода затруднительно при локализации кист в задних сегментах печени. Поэтому у троих пациентов с кистами печени были выполнены лапаротомия и иссечение стенки кисты с последующей криодеструкцией оставшейся эпителиальной оболочки. Рецидива кист не наблюдали. В Томском зональном гепатологическом центре под руководством профессора Н.В. Мерзликина был разработан поперечный доступ (патент РФ № 2433791 от 31.05.2010) для операций на печени. Доступ Мерзликина–Парамоновой (рис. 4) позволяет манипулировать в зоне диафрагмальной поверхности органа и кавальных воротах печени, которые трудно доступны для оперативного вмешательства из традиционных разрезов, особенно когда патологический процесс располагается в 7–8-м сегментах печени.



Рис. 4. Доступ Мерзликина–Парамоновой
Fig. 4. Merzlikin–Paramonova access

С использованием доступа Мерзликина–Парамоновой проведено вмешательство 18 па-

циентам, в том числе 14 больных с гемангиомами и 4 – с кистами печени. Следует отметить, что доступ Мерзликина–Парамоновой во всех случаях обеспечивал достаточный обзор печени, свободу манипуляций, в том числе и криоинструментами. Так как криодеструкторы из никелида титана не требуют постоянной подачи жидкого азота и не связаны с азотоподающим проводом, они более мобильны и удобны в работе за счет автономности, особенно при выполнении криодеструкции в задних сегментах печени.

В отдаленном периоде не отмечено образования послеоперационных грыж.

ВЫВОДЫ

1. Созданные криодеструкторы из никелида титана обладают выраженным эффектом локальной деструкции, не уступающим активным стационарным установкам, что позволяет применять их в лечении кист и гемангиом печени.

2. Криодеструктор из пористого никелида титана обладает хорошим гемо- и желчестатическим эффектом, снижает паренхиматозное кровотечение в 1,25 раза, что позволяет рекомендовать данный инструмент для использования в практической медицине, при его применении отсутствует эффект прилипания тканей.

3. Криодеструктор прост в использовании в отличие от стационарной криоустановки с полуоткрытым контуром, которая требует технического обслуживания и замены комплектующих деталей, что исключается при применении деструктора из никелида титана.

4. Достоинством криодеструкторов из никелида титана является их простота в обработке. Материал инертен по отношению к тканям, не подвергается коррозии при соприкосновении с водой и дезинфицирующими жидкостями. Применение таких криодеструкторов исключает участие ассистента, приводящего аппаратуру в рабочее состояние.

5. Эндоскопический криодеструктор из пористо-проницаемого никелида титана является эффективным криоинструментом для миниинвазивных вмешательств при кистах и гемангиомах печени, простым и удобным в применении (малый объем азота для выхода на рабочую мощность, малый вес, простота в обслуживании, время готовности к работе составляет 1–2 мин).

6. Доступ Мерзликина–Парамоновой позволяет во всех случаях обеспечивать достаточный обзор печени и свободу манипуляций, в том числе и криоинструментами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Кузин М.И., Тодуа Ф.И., Данилов М.В. и др. Компьютерная томография в диагностике и лечении хирургических заболеваний печени // Вестник хирургии. 1986. № 1. С. 36–40.
2. Лекции по гепатопанкреатобилиарной хирургии / под ред. Э.И. Гальперина, Т.Г. Дюжевой. М.: Видар-М, 2011. 536 с.
3. Алиев М.А., Баймаханов Б.Б., Наржанов Б.А. и др. Лапароскопическое лечение непаразитарных кист печени // Анналы хирургической гепатологии. 2004. Т. 9, № 2. С. 69.
4. Гранов А.М., Анфилова Л.В. Хирургическая тактика при непаразитарных кистах печени // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 1994. № 5–6. С. 46–50.
5. Заривчацкий М.Ф., Каменских Е.Д., Мугатаров И.Н. Очаговые заболевания печени: Учебное пособие. Пермь: ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. 2019. 312 с.
6. Gloor B., Ly Q., Candinas D. Role of laparoscopy in hepatic cyst surgery // Dig. Surg. 2002. Vol. 19(6). P. 494–499.
7. Альперович Б.И. Хирургия печени. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 348 с.
8. Карпенко В.Н. Интервенционные вмешательства под контролем ультразвукового исследования в диагностике и лечении очаговых образований печени: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 24 с.
9. Клинические рекомендации EASL по диагностике и лечению доброкачественных опухолей печени // Journal of Hepatology. 2016. Vol. 65. P. 386–398.
10. Хирургия печени. Оперативная техника и мини-инвазивные технологии: руководство для врачей / под ред. О.Г. Скипенко. М.: Мед. информ. агентство, 2016. 304 с.
11. Шабунин А.В., Парфенов И.П., Бедин В.В. и др. Резекция печени. Специфические осложнения и их профилактика // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 3. С. 5–12.
12. Kwon A.N., Matsui V., Jnui H. et al. Laparoscopic treatment using an argon beam coagulator for nonparasitic liver cysts // Am. J. Surg. 2003. Vol. 185, № 3. P. 273–277.
13. Monteferrante E., Pitrelli N., Ciarelli F. et al. Laparoscopic deroofing of non parasitic posterolateral liver cyst. Technical consideration // Minerva Chir. 2003. Vol. 58, № 6. P. 823–825.
14. Neri V., Ambrosi A., Fersini A., Pio Valentino T. Laparoscopic treatment of biliary hepatic cysts: short-and medium-term results // HPB (Oxford). 2006. Vol. 8, № 4. P. 306–310.
15. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б. и др. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы: руководство для врачей; под ред. Б.И. Альперовича. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.
16. Вишневский В.А., Икрамов Р.З., Джао А.В. и др. Новые технологии в профилактике осложнений резекции печени // Российский гастроэнтеролог. 1996. № 2. С. 14–19.
17. Гальперин Э.И., Мочалов А.М. Диагностика и хирургическое лечение кавернозных гемангиом печени // Хирургия. 1984. № 7. С. 61–64.
18. Корнилов Н.Г. Хирургия очаговых образований печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Иркутск. 2005. 48 с.
19. Aseni P., Riolo F., Cerrari F., et al. Gliemangiomi epatici: Criteri di scelta per una terapia chirurgica // Minerva Chir. 1987. Vol. 42, № 6. P. 469–473.
20. Мерзликин Н.В., Альперович Б.И., Бражникова Н.А. и др. Руководство по хирургии очаговых паразитарных заболеваний печени; под ред. Н.В. Мерзликина. Томск: Изд-во «Печатная мануфактура», 2015. 468 с.
21. Вишневский В.А. Пострезекционная недостаточность: факторы риска, прогноз, профилактика. М.: Графика-Сервис, 2018. 128 с.
22. Мугатаров И.Н., Заривчацкий М.Ф., Самарцев В.А. и др. Анализ хирургического лечения гемангиом печени // Пермский медицинский журнал. 2021. Т. 38(34). С. 129–141.
23. Старков Ю.Г., Вишневский В.А., Шишин К.В. и др. Результаты лапароскопических и традиционных операций при непаразитарных кистах печени // Анналы хирургической гепатологии. 2010. Т. 15, № 2. С. 46–52.

REFERENCES

1. Kuzin M.I., Todua F.I., Danilov M.V. et al. Komp'yuternaya tomografiya v diagnostike i lechenii hirurgicheskikh zabolevaniy pecheni [Computed tomography in the diagnosis and treatment of surgical liver diseases]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova – I.I. Grekov Bulletin of Surgery*. 1986;1:36-40 (In Russ.).
2. *Lekcii po gepatopankreatobiliarnoy khirurgii* [Lectures on hepatopancreatobiliary surgery]. Eds. E.I. Galperin, T.G. Dyuzheva. Moscow, Vidar-M Publ. 2011:536 p. (In Russ.).
3. Aliyev M.A., Baymakhanov B.B., Narzhanov B.A. et al. Laparoskopicheskoye lecheniye neparazitarnykh kist pecheni [Laparoscopic treatment of non-parasitic liver cysts]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology*. 2004;9(2):69 (In Russ.).
4. Granov A.M., Anfilova L.V. Khirurgicheskaya taktika pri neparazitarnykh kistah pecheni [Surgical tactics for non-parasitic liver cysts]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova – I.I. Grekov Bulletin of Surgery*. 1994;5-6:46-50 (In Russ.).

5. Zarivchatsky M.F., Kamenskikh E.D., Mugotarov I.N. *Ochagovyye zabolevaniya pecheni: Uchebnoye posobiye* [Focal liver disease: a textbook]. Perm, Perm State Medical University named after acad. E.A. Wagner, 2019:312 p. (In Russ.).
6. Gloor B., Ly Q., Candinas D. Role of laparoscopy in hepatic cyst surgery. *Dig. Surg.* 2002;19(6):494-499.
7. Alperovich B.I. *Hirurgiya pecheni* [Liver surgery]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2010:348 p. (In Russ.).
8. Karpenko V.N. *Interventsionnye vmeshatel'stva pod kontrolem ul'trazvukovogo issledovaniya v diagnostike i lechenii ochagovykh obrazovaniy pecheni: Avtoref. Diss. kand med nauk* [Ultrasound-guided interventions in the diagnosis and treatment of focal liver lesions: Author. Dis. Cand. Med. sci.]. Moscow, 2008:24 p. (In Russ.).
9. Klinicheskiye rekomendatsii EASL po diagnostike i lecheniyu dobrokachestvennykh opukholey pecheni [EASL clinical guidelines for the diagnosis and treatment of benign liver tumors]. *Journal of Hepatology.* 2016;65:386-398.
10. *Khirurgiya pecheni. Operativnaya tekhnika i mini-invazivnyye tekhnologii: rukovodstvo dlya vrachey* [Liver surgery. Operative technique and mini-invasive technologies: a Guide for doctors]. Ed. O.G. Skipenko. Moscow, Medical Information Agency Publ., 2016:304 p. (In Russ.).
11. Shabunin A.V., Parfenov I.P., Bedin V.V., et al. Rezekciya pecheni. Spetsificheskiye oslozhneniya i ih profilaktika [Specific complications of liver resection and their prevention]. *N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery – Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2020;3:5-12 (In Russ.).
12. Kwon A.N., Matsui V., Jnui H. et al. Laparoscopic treatment using an argon beam coagulator for nonparasitic liver cysts. *Am. J. Surg.* 2003;185(3):273-277.
13. Monteferrante E., Pitrelli N., Ciarelli F., et al. Laparoscopic deroofing of non parasitic posterolateral liver cyst. Technical consideration. *Minerva Chir.* 2003;58(6):823-825.
14. Neri V., Ambrosi A., Fersini A., Pio Valentino T. Laparoscopic treatment of biliary hepatic cysts: short-and medium-term results. *HPB (Oxford).* 2006;8(4):306-310.
15. Alperovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B., et al. *Kriohirurgicheskiye operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheludochnoy zhelezy: rukovodstvo dlya vrachey* [Cryosurgical operations for diseases of the liver and pancreas: a Guide for physicians]. Ed. B.I. Alperovich. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2015:240 p. (In Russ.).
16. Vishnevskiy V.A., Ikramov R.Z., Dzhaio A.V. et al. Novye tekhnologii v profilaktike oslozhneniy rezekcii pecheni [New technologies in the prevention of complications of liver resection]. *Rossiyskiy gastroenterolog – Russian Gastroenterologist.* 1996;2:14-19 (In Russ.).
17. Galperin E.I., Mochalov A.M. Diagnostika i hirurgicheskoye lecheniye kavernozykh gemangiom pecheni [Diagnosis and surgical treatment of cavernous hemangiomas of the liver]. *Khirurgiya.* 1984;7:61-64 (In Russ.).
18. Kornilov N.G. *Hirurgiya ochagovykh obrazovaniy pecheni: Avtoref. dis. dokt. med. nauk* [Surgery of focal liver formations: Author. dis. Dr. Med. sci.]. Irkutsk, 2005. 48 p. (In Russ.).
19. Aseni P., Riolo F., Cerrari F., et al. Gliemangiomi epatici: Criteri di scelta per una terapia chirurgica. *Minerva Chir.* 1987;42(6):469-473.
20. Merzlikin N.V., Alperovich B.I., Brazhnikova N.A. et al. *Rukovodstvo po hirurgii ochagovykh parazitarnykh zabolevaniy pecheni* [Guidelines for surgery of focal parasitic diseases of the liver]. Ed. N.V. Merzlikin. Tomsk, Print Manufacture Publ., 2015:468 p. (In Russ.).
21. Vishnevskiy V.A. *Postrezektsionnaya nedostatochnost': faktory riska, prognoz, profilaktika* [Post-resection insufficiency: risk factors, prognosis, prevention]. Moscow, Grafika-Servis Publ., 2018. 128 p. (In Russ.).
22. Mugotarov I.N., Zarivchatskiy M.F., Samartsev V.A., et al. Analiz hirurgicheskogo lecheniya gemangiom pecheni [Analysis of surgical treatment of liver hemangiomas]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal – Perm Medical Journal.* 2021;38(34):129-141 (In Russ.).
23. Starkov Yu.G., Vishnevskiy V.A., Shishin K.V. et al. Rezul'taty laparoskopicheskikh i traditsionnykh operatsiy pri neparazitarnykh kistakh pecheni [The results of laparoscopic and traditional operations for non-parasitic liver cysts]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii – Annals of Surgical Hepatology.* 2010;15(2):46-52 (In Russ.).

Сведения об авторах

Мерзлякин Николай Васильевич ✉ – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0001-5978-3685>
 e-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru

Саруева Анастасия Павловна – аспирант кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0003-2831-6050>
 e-mail: asarueva@yandex.ru

Петров Лев Юрьевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0002-7676-2410>
e-mail: petrovlev@sibmail.com

Цхай Валентина Фёдоровна – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0002-9892-2825>
e-mail: valentinadistant@inbox.ru

Сало Вадим Николаевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0002-1933-927X>

Бушланов Павел Сергеевич – канд. мед. наук, доцент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0003-3244-5605>
e-mail: pavel.vivian@gmail.com

Максимов Максим Алексеевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0001-6740-1544>

Марьина Марина Евгеньевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

Нороева Туяна Алексеевна – аспирант кафедры хирургических болезней с курсом травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<http://orcid.org/0000-0003-1788-2241>
e-mail: tuyana_noroeva@mail.ru

Толкаева Марина Валентиновна – канд. мед. наук, врач отделения ультразвуковой диагностики ОГАУЗ «Городская клиническая больница им. Б.И. Альперовича» (Россия, 634050, г. Томск, ул. Нахимова, д. 3).
<http://orcid.org/0000-0002-9964-2577>
e-mail: tolkaeva@mail.ru

Information about the authors

Nikolay V. Merzlikin , Dr. Med. sci., Professor, head of the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0001-5978-3685>
e-mail: nikolai_merzlikin@mail.ru
Phone number: +7 (3822) 44-53-44

Anastasia P. Sarueva, postgraduate student, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0003-2831-6050>
e-mail: asarueva@yandex.ru

Lev Yu. Petrov, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<http://orcid.org/0000-0002-7676-2410>
e-mail: petrovlev@sibmail.com

Valentina F. Tskhai, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0002-9892-2825>
e-mail: valentinadistant@inbox.ru

Vadim N. Salo Dr. Med. sci., Professor, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0002-1933-927X>

Pavel S. Bushlanov, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0003-3244-5605>
e-mail: pavel.vivian@gmail.com

Maksim A. Maksimov, Cand. Med. sci., Assistant, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0001-6740-1544>

Marina Ye. Mariyina, Cand. Med. sci., Assistant, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

Tuyana A. Noroeva, postgraduate student, the Department of Surgical Diseases with a Course in Traumatology and Orthopedics, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0003-1788-2241>
e-mail: tuyana_noroeva@mail.ru

Marina V. Tolkaeva, Cand. Med. sci., Physician, the Department of Ultrasound Diagnostics, City Clinical Hospital No. 3 named after B.I. Alperovich (3, Nakhimov st., 634050, Tomsk, Russia).
<http://orcid.org/0000-0002-9964-2577>
e-mail: tolkaeva@mail.ru

Поступила в редакцию 14.12.2021; одобрена после рецензирования 19.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 14.12.2021; approved after reviewing 19.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ РЕКОНСТРУКЦИИ КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНОГО ПЕРЕХОДА КРУГЛОЙ СВЯЗКОЙ ПЕЧЕНИ И ФУНДОПЛИКАЦИИ ПО МЕТОДИКЕ NISSEN–ROSETTI ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ

А.С. Полонянкин¹✉, Г.Ф. Петлин², В.В. Скиданенко¹,
Н.Э. Куртсеитов¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Лечебно-диагностический центр Международного института
биологических систем им. С. Березина,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Представлена сравнительная характеристика результатов хирургического лечения 27 пациентов с грыжами пищевода отверстия диафрагмы с применением методики кардиотереспексии по Rampal–Narbona и 16 пациентов, которым была выполнена лапароскопическая фундопликация по Nissen–Rosetti с крурорафией. Кардиотереспексия по методике Rampal–Narbona заключается в использовании *lig. teres hepatis* с целью формирования угла Гиса, фиксирования кардиального отдела желудка и пищевода в брюшной полости. Случаев летальности не наблюдалось. Осложнения после операций отмечались у взрослых пациентов и были связаны с сопутствующей патологией. Пациенты были обследованы в сроки от 10 до 18 мес после хирургического вмешательства, у обеих групп были зафиксированы несколько случаев рецидивов и осложнений. При операции кардиотереспексии частота рецидивов составила 3,7%, признаки эзофагита наблюдались у 18,0% пациентов, недостаточность кардии наблюдались у 11,1%, признаки гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) – также у 11,1% пациентов, тогда как у оперированных по методике Nissen–Rosetti аналогичные показатели были несколько выше: частота рецидивов составила 6,25%, признаки эзофагита наблюдались у 18,75%, недостаточность кардии наблюдались у 18,75%, признаки ГЭР – также у 18,75%. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей эффективности кардиопексии круглой связкой печени, и меньшим процентом рецидива и осложнений в сравнении с методикой Nissen–Rosetti (18,7%). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения методики кардиотереспексии в клинической практике, как в классическом варианте, так и при условии ее дальнейшего усовершенствования, заключающегося в повышении механических свойств круглой связки печени и проведении данной операции лапароскопическим доступом.

Ключевые слова: грыжа пищевода отверстия диафрагмы, кардиопексия, круглая связка печени.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Полонянкин А.С., Петлин Г.Ф., Скиданенко В.В., Куртсеитов Н.Э. Сравнительный анализ результатов реконструкции кардиоэзофагеального перехода круглой связкой печени и фундопликации по методике Nissen–Rosetti при лечении грыж пищевода отверстия диафрагмы // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 112–119. doi 10.52581/1814-1471/81/12

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF RECONSTRUCTION OF THE CARDIOESOPHAGEAL TRANSITION OF THE LIVER ROUND CONNECTION AND FUNDOPLICATION BY THE NISSEN–ROSETTI METHOD IN TREATMENT OF HERNIAS

A.S. Polonyankin¹ ✉, G.F. Petlin², V.V. Skidanenko¹, N.E. Kurtseitov¹

¹ Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

² Treatment and Diagnostic Center of the International Institute
of Biological Systems named after S. Berezina, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The paper presents a comparative characteristic of the results of surgical treatment of 27 patients with hiatal hernias using the Rampal–Narbona cardioesopexy technique and 16 patients who underwent laparoscopic Nissen–Rosetti fundoplication with cruroraphy. Cardiaterespeky according to the Rampal–Narbona technique consists in the use of lig. Teres hepatis with the aim of forming the angle of His, fixing the cardiac part of the stomach and esophagus in the abdominal cavity. There were no cases of mortality. Complications after surgery were observed in older patients who were associated with concomitant pathology. The patients were examined within 10 to 18 months after surgery; in both groups, several cases of relapses and complications were recorded. In percentage terms, these data are as follows: during cardiaterespeky surgery, the recurrence rate was 3.7%, signs of esophagitis were observed in 18%, cardia insufficiency was observed in 11.1%, signs of GER were in 11.1%, while in patients, of those operated on according to the Nissen–Rosetti technique, similar indicators were somewhat different: the percentage of relapse was 6.25%, signs of esophagitis were observed in 18.75%, cardiac insufficiency was observed in 18.75%, signs of GER were also in 18.75%. The results obtained indicate a good efficiency of cardiopexy with the round ligament of the liver, and a lower percentage of recurrence and complications in comparison with the Nissen–Rosetti technique (18.7%). The authors see the expediency of using the cardiaterespeky technique in clinical practice both in the classical version and subject to its further improvement, which consists in increasing the mechanical properties of the round ligament of the liver and performing this operation by laparoscopic access.

Keywords: hiatal hernia, cardiopexy, round ligament of the liver.

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Polonyankin A.S., Petlin G.F., Skidanenko V.V., Kurtseitov N.E. Comparative analysis of the results of reconstruction of the cardioesophageal transition of the liver round connection and fundoplication by the Nissen–Rosetti method in treatment of hernias. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):112–119. doi 10.52581/1814-1471/81/12

ВВЕДЕНИЕ

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – очень распространенное заболевание в современном мире. Данная патология диагностируется у 20–60% пациентов [1], которые обращаются в лечебные учреждения с диспептическими явлениями. Этим пациентам проводится эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта, после которого диагностируется ГЭРБ. N.R. Barret (1952) провел ряд работ по изучению механизмов развития рефлюкса. Согласно этим исследованиям, важная

роль в патогенезе данного состояния отводится грыжам пищеводного отверстия диафрагмы, так как смещение кардиоэзофагеального перехода выше диафрагмы нарушает физиологический антирефлюксный механизм [2].

В последние годы проблеме грыж пищеводного отверстия диафрагмы посвящено множество работ и исследований, в которых отмечается, что доля пациентов с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы в структуре больных ГЭРБ достигает, по разным данным, от 60 до 84% [3]. Больные, у которых имеется хиатальная грыжа и рефлюкс-эзофагит, имеют высокий риск возник-

новения осложнений, связанных с постоянным течением ГЭРБ, таких как пептические язвы, стриктуры пищевода, пищевод Баррета и карцинома пищевода [4]. Множество пациентов наблюдаются и проходят длительное консервативное лечение у гастроэнтеролога. Однако консервативное лечение данного заболевания сводится к снижению желудочной секреции и налаживанию моторной функции желудочно-кишечного тракта. Не следует забывать о том, что такие пациенты вынуждены менять образ жизни и режим питания, и в этой ситуации у некоторых из них возникает физический и психологический дискомфорт. Исходя из того, что рефлюкс-эзофагит, сопряженный с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, имеет, в основном, механическую природу, можно сделать вывод, что указанную патологию нельзя вылечить консервативными мероприятиями, однако в качестве подготовки к операции, такой метод возможен.

Несмотря на значительные успехи в лечении диафрагмальных грыж, вопрос выбора тактики до сих пор остается поводом для дискуссий. В настоящее время основными методами лечения по-прежнему остаются хирургические. Хирургическое вмешательство преследует ряд целей: восстановление физиологического положения кардиоэзофагеального перехода, устранение расширения пищеводно-диафрагмального кольца и формирование антирефлюксного механизма. Недостатками распространенной операции Ниссена, в частности, являются выраженная и частая дисфагия в послеоперационном периоде и рецидив рефлюкс-эзофагита, формирование рецидивной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, блоатинг-синдром, которые негативно сказываются на качестве жизни пациентов [5–7].

Частота рецидива заболевания достаточно велика. По данным А.Г. Гринцова и соавт. (2021), спустя один год после операции рецидивы были выявлены у 14 (8,2%) пациентов, в том числе у 10 человек (5,8%) имел место анатомический рецидив, который был подтвержден рентгеноскопически. У 4 пациентов (2,3%) наблюдался рецидив ГЭРБ, анатомический рецидив при этом не наблюдался. Спустя 5 лет после операции рецидивы отмечены у 32 человек (18,7%) [8]. Такие результаты заставляют искать альтернативные способы и методы лечения грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Одним из них является кардиотереспексия (терес-пластика), описанная в работах М. Rampal и соавт. и В. Narbona и соавт. [9, 10].

Идея укрепления абдоминальной позиции пищеводно-желудочного перехода, как способа профилактики рецидива хиатальной грыжи и

рефлюксной болезни, получила в развитие работах М. Rampal (1964), В. Narbona Arnau (1965), G. Marchal (1967), Н. Mahmud, В. Ulrich и К. Kremer (1979). Различаясь в технических деталях, методики всех авторов предусматривали фиксацию кардиального отдела желудка к передней брюшной стенке трансплантатом из круглой связки печени. Со временем операции подобного типа приобрели своих сторонников и применяются по сегодняшний день [11]. Суть данного вмешательства заключается в следующем: выполняется мобилизация круглой связки печени. Осуществляется доступ к пищеводу путем мобилизации левой доли печени и ее отведения кнаружи. Абдоминальный отдел пищевода и кардия после выделения низводятся в брюшную полость. За пищеводом формируется туннель, через который проводится круглая связка печени, которая фиксируется к передней стенке желудка узловыми швами. Таким образом, формируется острый угол Гиса, кардиальный отдел желудка и абдоминальный отрезок пищевода фиксируются в брюшной полости. При этом, за счет эластических свойств сохраняется смещение органов в пределах физиологического, при дыхании, перемене положения тела. Кардиопексия с применением круглой связки печени технически проста, не требует широкой мобилизации желудка по большой и малой кривизне, что снижает риск ятрогенных повреждений селезенки и сосудов.

Цель исследования: сравнительный анализ эффективности оперативного лечения пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы при применении кардиотереспексии (терес-пластики) по методике Rampal–Narbona и фундопликации по методике Nissen–Rosetti.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включена группа из 43 пациентов (14 мужчин (37%) и 29 женщин (63%)) с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы, прооперированных в период с 2016 по 2019 г. в клинике госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Возраст пациентов варьировал от 33 до 76 лет, средний возраст составил $(54,5 \pm 2,2)$ года. По методике Nissen–Rosetti лапароскопическим методом были прооперированы 16 человек (37,2%), 27 пациентам (62,8%) выполнена кардиотереспексия (терес-пластика) по методике Rampal–Narbona лапаротомным доступом.

Предоперационное обследование включало: рутинные общеклинические анализы, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, кон-

трастную рентгеноскопию пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием бариевой взвеси.

В соответствии с классификацией Б.В. Петровского, у 55,5% пациентов была диагностирована аксиальная кардиальная, у 37% – аксиальная кардиофундальная, у 7,5% больных – параэзофагеальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. В 14,8% случаев грыжа пищеводного отверстия диафрагмы сочеталась с первичным укорочением пищевода. Результаты дооперационного обследования представлены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Результаты предоперационного эндоскопического обследования

Table 1. The results of preoperative endoscopy

Показатель	Абс.	%
Степень эзофагита (по Savary–Miller)		
0 (признаки эзофагита отсутствуют)	6	14,8
I	28	66,6
II	3	7,4
III	1	3,7
IV (пищевод Баррета)	3	7,4
Недостаточность кардии (эндоскопически)		
кардия смыкается полностью	3	7,4
кардия смыкается не полностью	40	92,6
Пролапс слизистой желудка:		
имеется	38	88,9
отсутствует	5	11,1

Таблица 2. Результаты предоперационного рентгеноскопического обследования

Table 2. The results of X-ray examination

Показатель	Абс.	%
Признаки гастроэзофагеального рефлюкса		
отсутствуют	3	7,4
в горизонтальном положении	28	66,7
в вертикальном положении	11	25,9
Утолщение складок слизистой кардио-эзофагеального перехода		
имеется	32	74,1
отсутствует	11	25,9

Пациентам 1-й группы под общей анестезией выполняли операцию в объеме кардиотересекции по Rampal–Narbona из верхнесреднесрединного лапаротомного доступа. Круглую связку печени, абдоминальный отдел пищевода и кардию мобилизовали с помощью аппарата LigaSure (Valleylab). В соответствии со стандартной техникой Rampal–Narbona, за пищеводом

проводили круглую связку печени и отдельными узловыми швами фиксировали круглую связку к серозно-мышечному слою передней стенки желудка (рис. 1, 2). С целью контроля проходимости пищевода и декомпрессии в раннем послеоперационном периоде интраоперационно устанавливали назогастральный зонд.



Рис. 1. Схема терескардиопексии. Круглая связка печени проведена за пищеводом и фиксирована к передней стенке желудка

Fig. 1. Scheme of terescardiopexy. The round ligament of the liver is passed behind the esophagus and fixed to the anterior wall of the stomach

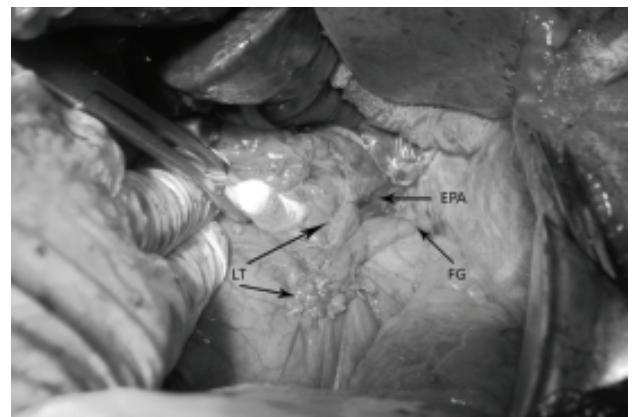


Рис. 2. Заключительный этап операции: LT – круглая связка печени; EPA – абдоминальная часть пищевода, FG – дно желудка

Fig. 2. The final stage of the operation: LT – round ligament of the liver; EPA – abdominal part of the esophagus, FG – fundus of the stomach

Пациентам 2-й группы оперативное вмешательство под общей анестезией выполняли в объеме лапароскопической круоропсии, эзофагофундопликации по методике Nissen–Rosetti. Для этого рассекали пищеводно-диафрагмальную связку, мобилизовали дно желудка, кардиальный отдел желудка, абдоминальный и нижнегрудной отделы пищевода. Всем пациентам выполняли

заднюю крурорафию при помощи наложения Z-образного шва на ножки диафрагмы. Лоскут из области дна желудка проводили позади пищевода и формировали эластическую манжету на протяжении 4–5 см (рис. 3) Предварительно в желудок вводили назогастральный зонд, по окончании операции его удаляли.



Рис. 3. Схема операции по методу Nissen–Rosetti. Выполнен шов ножек диафрагмы, сформирована эластическая манжета

Fig. 3. Scheme of the operation according to the Nissen–Rosetti method. The seam of the legs of diaphragm is made, an elastic cuff is formed

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов 1-й группы летальных случаев не отмечалось. Дисфагия отмечалась в 4 случаях (14,8%) и выражалась в затруднении прохождения твердой пищи. К концу 16-х сут во всех случаях дисфагия купировалась на фоне постепенного расширения диеты и консервативного лечения. У 2 (7,4%) пациентов в послеоперационном периоде наблюдалась диарея, не требовавшая, однако, дополнительной лекарственной терапии. В 1 случае (3,7%) течение послеоперационного периода осложнилось немассивной тромбоэмболией легочной артерии, в 2 (7,4%) – внутрибольничной нижнедолевой пневмонией у пациентов старше 60 лет, что связано с более поздней активизацией в послеоперационном периоде и наличием сопутствующей патологии до операции. Пациентам проведено повторное обследование в сроки от 10 до 18 мес после хирургического вмеша-

ства. Результаты повторного обследования представлены в табл. 3, 4.

Таблица 3. Результаты эндоскопического обследования пациентов 1-й группы через 10–18 мес после операции

Table 3. The results of endoscopy of patients of the 1st group 10–18 months after surgery

Показатель	Абс.	%
Степень эзофагита (по Savary–Miller)		
0 (признаки эзофагита отсутствуют)	22*	81,5
I	3	11,1
II	0	0
III	0	0
IV (пищевод Баррета)	2	7,4
Недостаточность кардии (эндоскопически)		
кардия смыкается полностью	24*	88,9
кардия смыкается не полностью	3	11,1
Пролапс слизистой желудка:		
имеется	3	11,1
отсутствует	24*	88,9

* $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до операции.

Таблица 4. Результаты рентгеноскопического обследования пациентов 1-й группы через 10–18 мес после операции

Table 4. Results of X-ray examination of patients of the 1st group 10–18 months after surgery

Показатель	Абс.	%
Признаки гастроэзофагеального рефлюкса (рентгеноскопически)		
отсутствуют	24*	88,9
в горизонтальном положении	2	7,4
в вертикальном положении	1	3,7
Утолщение складок слизистой кардиоэзофагеального перехода		
имеется	4	14,8
отсутствует	23*	85,2

* $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до операции.

У 1 пациента (3,7%) возник рецидив грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, потребовавший повторного реконструктивного вмешательства в объеме фундопликации по Ниссену. В 3 случаях (11,1%) мы наблюдали рецидив рефлюкс-эзофагита, при отсутствии признаков рецидивирования грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. При этом клинически выраженная симптоматика, проявляющаяся болевым синдромом и изжогой, отмечалась в 1 случае (3,7%).

У 2 (7,4%) пациентов с пищеводом Баррета не отмечалось очагов метаплазии в размерах, а также прогрессирования тяжести дисплазии, что свидетельствовало о сохранной замыкательной функции кардии в сроки наблюдения. Рентгеноскопия демонстрировала сохранную замыкательную функцию кардии (рис. 4) в 24 случаях (88,9%). У больных с недостаточностью кардии и рецидивом рефлюкс-эзофагита, заброс контрастного вещества в ортостатическом положении был отмечен в 1 случае (3,7%). У 2 (7,4%) пациентов рентгенологически рефлюкс был выявлен только в горизонтальном положении.



Рис. 4. Рентгенограмма пациента П. через 18 мес после операции. Стрелкой показана зона кардиоэзофагеального перехода

Fig. 4. X-ray of patient P. 18 months after surgery. The arrow shows the zone of the cardioesophageal junction

Во 2-й группе пациентов летальных исходов также не зарегистрировано. Дисфагия отмечалась у 3 человек (18%), она потребовала консервативного лечения. У одного больного (6,25%) возник рецидив заболевания, у этого же пациента в раннем послеоперационном периоде возникла тромбоэмболия легочной артерии, вследствие чего от повторного оперативного вмешательства решено было отказаться ввиду возможных осложнений. Результаты обследования в послеоперационном периоде приведены в табл. 5, 6.

Таблица 5. Результаты эндоскопического обследования пациентов 2-й группы через 10–18 мес после операции

Table 5. The results of endoscopy of patients of the 2nd group 10–18 months after surgery

Показатель	Абс.	%
Степень эзофагита (по Savary–Miller)		
0 (признаки эзофагита отсутствуют)	13*	81,25
I	2	12,5
II	0	0
III	0	0
IV (пищевод Баррета)	1	6,25
Недостаточность кардии (эндоскопически)		
кардия смыкается полностью	13*	81,25
кардия смыкается не полностью	3	18,75
Пропалс слизистой желудка		
имеется	2	12,5
отсутствует	14*	87,5

* $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до операции.

Таблица 6. Результаты рентгеноскопического обследования пациентов 2-й группы через 10–18 мес после операции

Table 6. Results of X-ray examination of patients of the 2nd group 10–18 months after surgery

Показатель	n	%
Признаки ГЭР (рентгеноскопически)		
отсутствуют	13*	81,25
в горизонтальном положении	2	12,5
в вертикальном положении	1	6,25
Утолщение складок слизистой кардиоэзофагеального перехода		
имеется	2	12,5
отсутствует	14*	87,5

* $p < 0,05$ – по сравнению с показателями до операции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ проведенного сравнительного исследования свидетельствует о том, что результаты хирургического лечения по методикам Rampal–Narbona и Nissen–Rosetti в целом сопоставимы, однако кардиотереспексия имеет небольшие преимущества. Применение кардиопексии круглой связкой печени при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы позволяет выполнить задачу по восстановлению антирефлюксного барьера путем реконструкции острого угла Гиса, а также предотвращения миграции кардиоэзофагеального перехода в средостение через пище-

водное отверстие диафрагмы. В сравнении с операцией по Nissen–Rosetti, кардиотерспексия показала меньшее количество рецидивов и нежелательных послеоперационных проявлений, таких как дисфагия, признаки ГЭРБ. Однако операцию Rampal–Narbona нельзя рекомендовать пациентам, у которых механические свойства круглой связки печени недостаточны. Даль-

нейшее развитие операций по реконструкции кардиоэзофагеального перехода представляется нам в устранении недостатков стандартной методики Rampal–Narbona. Перспективным направлением мы считаем возможность укрепления круглой связки печени алломатериалами, а также выполнение данной операции эндоскопическим доступом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. 2013; Jul. P. 6–8.
2. Barret N.R. Hiatus hernia // *Proc. R. Soc. Med.* 1952. Vol. 45, № 5. P. 279–286.
3. Dean C., Etienne D., Carpentier B. et al. Hiatal hernias // *Surg. Radiol. Anat.* 2012. Vol. 34, № 4. P. 291–299.
4. Pisegna J., Holtmann G., Howden C.W. et al. Oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20, № 9. P. 47–56.
5. Васнев О.С. Взлеты и падения антирефлюксной хирургии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. №6. С. 48–51.
6. Contini S., Zinicola R., Bertele A. et al. // *World J. Surg.* 2002. No. 26. P. 1106–1111.
7. Oertli D., Harder F. Open antireflux surgery // *Chirurg.* 1998. Vol. 69, No. 2. P. 141–147.
8. Гринцов А.Г., Ищенко Р.В., Совпель И.В. и др. Причины неудовлетворительных результатов после лапароскопических пластик грыж пищеводного отверстия диафрагмы // *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021. Т. 8, № 1. С. 40–52.
9. Rampal M., Perillat Ph., Rougaut R. Notes préliminaires sur une nouvelle technique de cure chirurgicale des hernies hiatales: la cardiopexie par le ligament rond // *Marseille Chir.* 1964. Vol. 16. P. 488.
10. Narbona B., Olavarrieta L., Lloris J.M., et al. Treatment of gastroesophageal reflux by pexis to the round ligament. Report of 100 operated patients followed-up for 16 to 23 years // *Chirurgie*. 1990. Vol. 116, No. 2. P. 201–210.
11. Василевский Д.И., Тарбаев И.С., Давлетбаева Л.И., Баландов С.Г. История антирефлюксной хирургии в именах и портретах // *Российские биомедицинские исследования*. 2018. Т. 3, № 1. С. 42.

REFERENCES

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C., Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2013;Jul:6-8.
2. Barret N.R. Hiatus hernia. *Proc. R. Soc. Med.* 1952;45(5):279-286.
3. Dean C., Etienne D., Carpentier B., et al. Hiatal hernias. *Surg. Radiol. Anat.* 2012;34(4):291-299.
4. Pisegna J., Holtmann G., Howden C.W., et al. Oesophageal complications and consequences of persistent gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004;20(9):47-56.
5. Vasnev O.S. Vzlety i padeniya antireflyuksnoy hirurgii [Ups and downs of antireflux surgery]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya – Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2010;6:48-51 (In Russ.).
6. Contini S., Zinicola R., Bertele A., et al. *World J. Surg.* 2002;26:1106-1111.
7. Oertli D., Harder F. Open antireflux surgery. *Chirurg.* 1998;69(2):141-147.
8. Grintsov A.G., Ishchenko R.V., Sovpel I.V. Prichiny neudovletvoritel'nyh rezul'tatov posle laparoskopicheskikh plastik gryzh pishchevodnogo otverstiya diafragmy [Causes of unsatisfactory results after laparoscopic repair of hiatal hernia]. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2021;8(1):40-52 (In Russ.).
9. Rampal M., Perillat Ph., Rougaut R. Notes préliminaires sur une nouvelle technique de cure chirurgicale des hernies hiatales: la cardiopexie par le ligament rond. *Marseille Chir.* 1964;16:488.
10. Narbona B., Olavarrieta L., Lloris J.M., et al. Treatment of gastroesophageal reflux by pexis to the round ligament. Report of 100 operated patients followed-up for 16 to 23 years. *Chirurgie*. 1990;116(2):201-210.
11. Vasilevsky D.I., Tarbaev I.S., Davletbaeva L.I., Balandov S.G. Istoriya antireflyuksnoy hirurgii v imenah i portretah [History of antireflux surgery in names and portraits]. *Rossiyskiye biomeditsinskiye issledovaniya – Russian Biomedical Research*. 2018;3(1):42 (In Russ.).

Сведения об авторах

Полонянкин Александр Сергеевич  – врач-хирург клиники госпитальной хирургии им. акад. А.Г. Савиных ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0002-9414-6283>

e-mail: anaximandr1417@mail.ru

Петлин Глеб Фёдорович – врач-онколог ЛДЦ МИБС (Россия, г. Санкт-Петербург).

Скиданенко Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. клиникой госпитальной хирургии им. акад. А.Г. Савиных, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
e-mail: skidanenko.tomsk@gmail.ru.

Куртсеитов Нариман Энверович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<https://orcid.org/0000-0003-1540-7949>
e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Information about the authors

Alexander S. Polonyankin ✉, surgeon, the Clinic of Hospital Surgery named after Acad. A.G. Savinykh, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<https://orcid.org/0000-0002-9414-6283>
e-mail: anaximandr1417@mail.ru

Gleb F. Petlin, oncologist, LDC MIBS (St. Petersburg, Russia).

Vasiliy V. Skidanenko, Cand. Med. sci., head of the Clinic of Hospital Surgery named after Acad. A.G. Savinykh; Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course in Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
e-mail: skidanenko.tomsk@gmail.ru.

Nariman E. Kurtseitov, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).
<https://orcid.org/0000-0003-1540-7949>
e-mail: nariman.tomsk@gmail.com

Поступила в редакцию 11.01.2022; одобрена после рецензирования 28.01.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 11.01.2022; approved after reviewing 28.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

КОМПРЕССИОННЫЕ АНАСТОМОЗЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

О.А. Фатюшина¹✉, М.М. Соловьёв¹, Е.А. Авдошина¹,
Т.А. Томова^{2,3}, А.М. Фатюшина¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

² Томский государственный педагогический университет,
Томск, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский Томский государственный университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Представлены результаты работы по использованию в клинике конструкций, изготовленных из сверхэластичного сплава никелида титана, для создания компрессионных анастомозов при хирургическом лечении больных с заболеваниями органов пищеварения. Описаны способы формирования компрессионных анастомозов с помощью этих устройства. Представлен клинический опыт формирования 116 компрессионных соустьев при лечении 96 больных с различной патологией органов пищеварения. Несостоятельность компрессионных анастомозов имела место в трех случаях (2,6%). У всех больных устройства эвакуировались естественным путем самостоятельно. Диаметр анастомозов отвечал размерам используемых при формировании соустьев устройств. В области компрессионного анастомоза формировался эластичный малозаметный рубец. Применение конструкций из никелида титана для создания компрессионных анастомозов позволило улучшить качество формирования соустьев, снизить летальность и количество послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: имплантаты с памятью формы, устройства из никелида титана, компрессионные анастомозы.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Фатюшина О.А., Соловьёв М.М., Авдошина Е.А., Томова Т.А., Фатюшина А.М. Компрессионные анастомозы в хирургическом лечении больных с заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 120–127. doi 10.52581/1814-1471/81/13

COMPRESSION ANASTOMOSES IN THE SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

O.A. Fatyushina¹✉, M.M. Soloviev¹, E.A. Avdoshina¹,
T.A. Tomova^{2,3}, A.M. Fatyushina¹

¹ Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation

² Tomsk State Pedagogical University,
Tomsk, Russian Federation

³ National Research Tomsk State University,
Tomsk, Russian Federation

Abstract

The results of a study of titanium nickelide devices used for the formation of compression anastomoses in patients with digestive system diseases and describes the techniques of compression fistula formation using these devices has been presented. Besides, the paper presents clinical experience in the formation of anastomoses between the organs of gastrointestinal tract for the treatment of 96 patients with various pathologies of digestive organs. 116 compression anastomoses were applied in our clinic. Anastomotic dehiscence was found in three cases (2,6%) which are described in details in the article. In all patients, the devices evacuated from the digestive tract in a natural way for 14 days. Fibrotic scope examination performed after an operation showed that created anastomoses corresponded to the dimensions of used structures. A soft scar by primary healing type was formed on the parts with compression anastomosis. Using titanium nickelide devices for the formation of compression anastomoses between the gastrointestinal organs will improve the quality of fistula formation, reduce mortality and postoperative complications.

Keywords: *shape-memory implants, titanium nickelide devices, compression anastomosis.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Fatyushina O.A., Soloviev M.M., Avdoshina E.A., Tomova T.A., Fatyushina A.M. Compression anastomoses in the surgical treatment of patients with diseases of the gastrointestinal tract. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):120–127. doi 10.52581/1814-1471/81/13

ВВЕДЕНИЕ

Лечение болезней органов пищеварения – одна из наиболее частых проблем абдоминальной хирургии. Формирование анастомозов на полых органах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляет собой основу оперативных вмешательств. Качество сформированного анастомоза непосредственно определяет исход операции [1–3].

По данным литературы [4–6] и результатам, полученным в ходе исследований, анастомозы, сформированные при помощи различных компрессионных устройств, имеют существенные преимущества. Одним из таких преимуществ является то, что формирование компрессионного анастомоза происходит путем первичного заживления с сопоставлением слоев сшивающих органов и минимальным развитием воспалительного процесса и рубцовой ткани, в отличие от ручного и механического швов, где формирование соустьев происходит через вторичное заживление с массивным развитием соединительной ткани [4–8]. Для создания компрессионных анастомозов были предложены различные конструкции [4, 7–10]. В последнее время для формирования компрессионных анастомозов стали чаще применять конструкции, изготовленные из сплава никелида титана с памятью формы [1, 2, 5, 7, 8, 10–12].

В клинике госпитальной хирургии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск) при совместной работе с инженерами НИИ имплантатов и материалов с памятью тута им. акад. В.Д. Кузнецова (СФТИ) Национального исследовательского Томского государственного университета (НИ ТГУ, г. Томск)

разработаны компрессионные устройства из сплава никелида титана с памятью формы и способы формирования анастомозов с их помощью [11, 13, 14]. В данной статье изложены результаты многолетнего клинического использования компрессионных конструкций в формировании соустьев на полых органах ЖКТ.

Цель исследования: разработать конструкции из сверхэластичного сплава никелида титана и способы формирования компрессионных анастомозов для лечения больных с различными заболеваниями органов пищеварения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе НИИ имплантатов и материалов с памятью формы СФТИ НИ ТГУ (г. Томск) были разработаны компрессионные устройства из сплава никелида титана с памятью формы. Для создания компрессионных анастомозов на полых органах ЖКТ были применены три конструкции.

Одна из первых конструкции из никелида титана, используемых для формирования компрессионных анастомозов, имеет вид эллипса (рис. 1) и состоит из двух сведенных витков никелид-титановой проволоки. При охлаждении конструкции, витки разводили в противоположные стороны под углом 30° и погружали в предварительно сформированные отверстия соединяемых полых органов. При нагревании витки принимали исходную форму, сближая стенки полых органов и оказывая компрессию с последующим формированием анастомоза между полыми органами и самопроизвольной эвакуацией устройства (рис. 2).



Рис. 1. Эллипсовидная конструкция в сомкнутом (слева) и разведенном (рабочем) (справа) положении

Fig. 1. Elliptical design in closed (left) and extended (working) (right) position

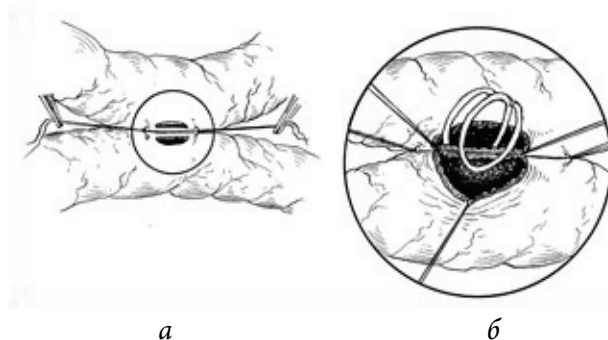


Рис. 2. Формирование компрессионного энтероэнтероанастомоза по типу «бок-в-бок»: этап погружения витков конструкции в предварительно сформированные отверстия в тонкой кишке

Fig. 2. Formation of a compression enteroenteroanastomosis according to the “side-to-side” type: the stage of immersion of the coils of the structure into the pre-formed openings of the small intestine



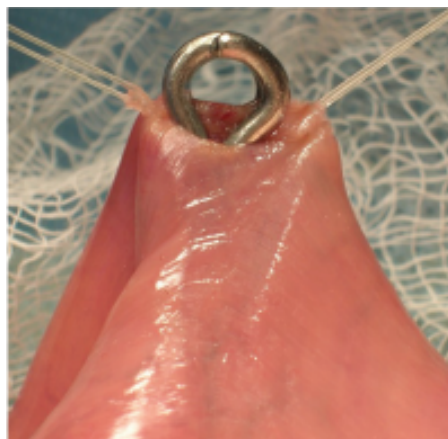
а



б

Рис. 3. Линейная конструкция в сомкнутом (а) и рабочем (разведенном) (б) положении и наложение линейного компрессионного энтероэнтероанастомоза: этап введения бранш в предварительно сформированные отверстия тонкой кишки (в)

Fig. 3. Linear construction in a closed (a) and working (spread) position (b) and the application of a linear compression enteroenteroanastomosis: the stage of introducing the branches into the pre-formed openings of the small intestine (v)



в

Вторая конструкция была представлена двумя линейными браншами, соединенными между собой кольцевидным элементом, позволяющим разводить бранши практически параллельно (рис. 3, а). Для формирования межкишечного соустья каждая бранша вводилась в сформированные отверстия кишки, при нагреве они сближались, осуществляя компрессию и формируя в дальнейшем анастомоз, отверстие ушивалось (рис. 3, б, в).

Для формирования соустьев с клапаном применялось устройство, представленное двумя витками никелид-титановой проволоки. В отличие от первой конструкции, концы витков были разведены из своей плоскости в противоположные стороны (рис. 4, а). В области отогнутых витков компрессия не осуществляется, и происходит формирование клапана (рис. 4, б-г).



Рис. 4. Устройство для компрессионно-клапанного соустья (а) и формирование компрессионно-клапанного холецистоеюноанастомоза: этап погружения конструкции (б-г)

Fig. 4. Device for compression-valve anastomosis (a) and formation of compression-valve cholecystojejunostomy: stage of immersion of the structure (б-г)

На представленные выше конструкции получены патенты РФ [13, 14].

В эксперименте на животных были изучены оптимальные параметры давления на ткани, а также механическая прочность, бактериальная проницаемость и морфогенез создаваемых соустьев.

Клинический этап исследований проводили на базе клиники госпитальной хирургии СибГМУ. Было прооперировано 96 больных, у которых сформировано 116 компрессионных анастомозов, виды которых представлены на (рис. 5).

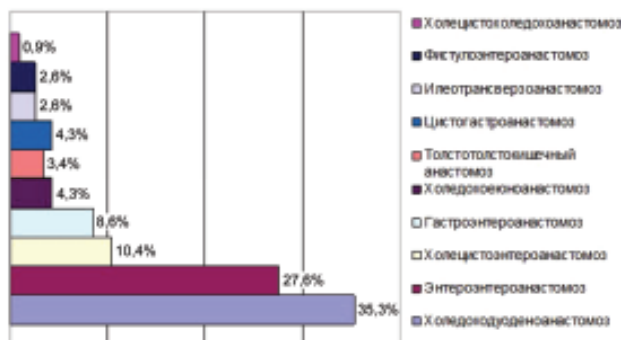


Рис. 5. Распределение сформированных компрессионных анастомозов у оперированных пациентов

Fig. 5. Distribution of formed compression anastomoses in operated patients

Хирургическое лечение выполняли 96 больным (53 женщинам (55%) и 43 мужчинам (45%)), страдающим различными заболеваниями органов пищеварения, которые сопровождались осложнениями, связанными с нарушением желчеотделения или пассажа по ЖКТ (таблица).

Распределение по нозологиям больных, которым были наложены компрессионные анастомозы при помощи конструкции с памятью формы

Distribution by nosology of patients who underwent compression anastomoses using a design with shape memory

Диагноз	Количество больных
Доброкачественные заболевания:	63 (65,6%)
холедохолитиаз	28 (44,4%)
стриктуры желчных протоков	16 (25,3%)
киста поджелудочной железы	5 (7,9%)
псевдотуморозный панкреатит	3 (4,8%)
тонкокишечны и желчные свищи	2 (3,2%)
болезнь Крона	2 (3,2%)
острый мезентериальный тромбоз	3 (4,8%)
ущемленная грыжа	2 (3,2%)
долихосигма	1 (1,6%)
стриктура сигмовидной кишки	1 (1,6%)
Злокачественные заболевания:	33 (34,4%)
рак поджелудочной железы	18 (55,0%)
рак желудка	7 (21,0%)
рак толстой кишки	5 (15,0%)
рак холедоха	3 (9,0%)
Всего:	96 (100%)

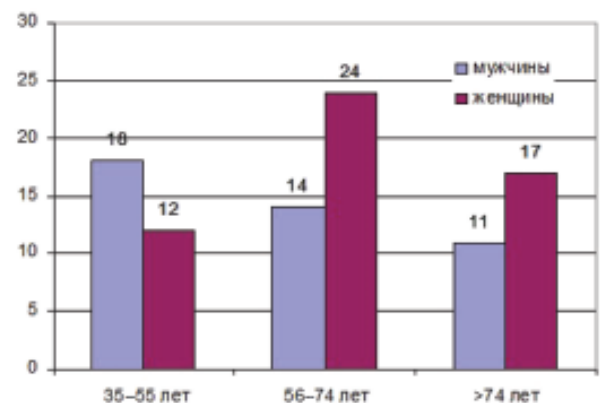


Рис. 6. Распределение оперированных пациентов по возрасту

Fig. 6. Age distribution of operated patients

Возраст оперированных больных варьировал от 35 до 86 лет. Были сформированы три возрастные группы (рис. 6). В возрасте от 35 до 55 лет (зрелый возраст) прооперированы 30 пациентов (12 женщин и 18 мужчин), 56-74 года (пожилой возраст) – 38 (24 женщины и 14 мужчин), старше

75 лет (старческий возраст) – 28 пациентов (17 женщин и 11 мужчин). Таким образом, в зрелом возрасте было прооперировано больше мужчин (на 6 человек), в пожилом и старческом – преобладали женщины (на 10 и 6 человек соответственно).

Пациенты были разделены на две группы: с доброкачественными (63 больных (65,6%)) и злокачественными (33 человека (34,4%)) заболеваниями. С доброкачественными процессами были прооперированы все 63 пациента, в том числе 28 (44,4%) с холедохолитиазом и 16 (25,3%) больных со стриктурами желчных протоков. Восемь человек страдали заболеванием поджелудочной железы, из них 5 больных оперированы по поводу кисты органа: выполнена операция внутреннего дренирования кисты путем формирования компрессионного анастомоза между желудком и кистой в сочетании с компрессионными межкишечными соустьями по Брауну. Два пациента прооперированы по поводу псевдотуморозного панкреатита. У 2 больных (3,2%) были ликвидированы тонкокишечный и желчный свищи путем формирования компрессионных фистулоэюноанастомозов. Девяти пациентам по поводу болезни Крона, острого мезентериального тромбоза, ущемленной грыжи, долихосигмы, стриктуры сигмовидной кишки выполнены резекция тонкой и толстой кишки с восстановлением непрерывности кишечного тракта путем формирования компрессионных межкишечных соустьев с использованием конструкций из никелида титана.

Среди пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями, распределение было следующим: 18 больных (55%) страдали раком поджелудочной железы, 7 (21%) – раком желудка, 5 (15%) – раком толстой кишки, 3 (9%) больных – раком холедоха.

В послеоперационном периоде для контроля за миграцией конструкции проводилась обзорная рентгенография органов брюшной полости. Эндоскопический контроль сформированных соустьев в желудке и двенадцатиперстной кишке осуществляли на 10–13–15-е сут после операции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При формировании компрессионных анастомозов на органах ЖКТ были использованы три ранее описанные устройства.

В клинике у 96 больных сформировано 116 компрессионных соустьев. Основная часть анастомозов – 103 – сформированы при помощи эллипсоидной конструкции, 8 анастомозов – при помощи наложения линейного никелид-титанового устройства, 5 анастомозов сформированы с клапаном.

Больше половины – 64 (55%) сформированных компрессионных соустьев составили билиодигестивные анастомозы: 41 (35,3%) – холедоходуодено-, 12 (10,3%) – холецистоэнтеро-, 5 (4,3%) – холедохоеюноанастомозы. Остальная часть представлена соустьями между желудком, тонкой и толстой кишками: 32 (27,6%) – энтероэнтеро-, 10 (8,6%) – гастроэнтеро-, 3 (2,6%) – илеотрансверзо-, и 4 (3,4%) – толстотолстокишечными анастомозами. Также были сформированы 5 (4,3%) цистогастро-, 3 (2,7%) фистулоэнтеро- и 1 (0,9%) холецистохоледохоеюноанастомоз.

Несостоятельность анастомозов наблюдалась в трех случаях (2,6%): при формировании холедохоеюно-, холедоходуоденоанастомозов и одного толстотолстокишечного соустья. В первом случае у больной Т. 64 лет по поводу желчнокаменной болезни, синдрома Миризи, холедохолитиаза, механической желтухи были выполнены эндоскопическая папиллосфинктеротомия и экстракция конкремента из холедоха. В дальнейшем, после попытки лапароскопической холецистэктомии и полного пересечения холедоха, выполнены лапаротомия, холецистэктомия с разобщением желчного пузыря и холедоха, ушиванием холедоха, и был сформирован компрессионный холедохоеюноанастомоз по типу «конец-в-бок» при помощи эллипсоидного никелид-титанового устройства на «потерянном» дренаже с формированием межкишечного анастомоза по Брауну. При релапаротомии обнаружена несостоятельность швов холедохоеюноанастомоза, преимущественно по передней полуокружности соустья в проекции ручной порции. Конструкция была извлечена, сформирован холедохоеюноанастомоз с чрескишечным дренированием холедоха. В послеоперационном периоде сформировался наружный тонкокишечный свищ, по поводу чего была оперирована через 6 мес: наложен компрессионного-клапанный фистулоэюноанастомоз при помощи устройства из никелида титана. Свищ ликвидирован. Больная поправилась.

Во втором случае, больная Т. 50 лет была оперирована по поводу желчнокаменной болезни, механической желтухи. Выполнен компрессионный холедоходуоденоанастомоз при помощи эллипсоидного устройства. На 5-е сут проведена релапаротомия: по передней стенке в проекции ручной части отмечен участок несостоятельности, конструкция извлечена, анастомоз снят, двенадцатиперстная кишка и стенка холедоха ушиты, выполнено наружное дренирование желчных протоков. Больная поправилась.

Третья несостоятельность компрессионного анастомоза отмечена при резекции поперечно-ободочной кишки и формировании анастомоза по типу «бок-в-бок» при помощи эллипсоидного никелид-титанового устройства. Больная З.

70 лет была оперирована по поводу злокачественного новообразования поперечно-ободочной кишки, перфорации опухоли и параколического абсцесса. Во время наложения компрессионного толстотолстокишечного анастомоза был применен дополнительный технический прием для увеличения просвета первичной проходимости: ножницами рассечены сжатые ткани в просвете двух браншей. В дальнейшем один из краев рассеченных тканей вышел за пределы витков, что явилось причиной несостоятельности. После этого случая дополнительное рассечение тканей в области формирования соустья не проводилось. От данного технического приема отказались.

Все больные поправились. Летальных исходов не зарегистрировано. У всех больных устройства эвакуировались из пищеварительного тракта естественным путем. Сроки отторжения конструкций в среднем составили $(14,0 \pm 1,3)$ сут.

В послеоперационном периоде на фиброскопии было отмечено, что сформированные

анастомозы по своим размерам соответствуют таковым используемых конструкций. В компрессионной части формируется мягкий рубец по типу первичного заживления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанные конструкции из сплава никелида титана позволяют формировать компрессионные анастомозы на полых органах желудочно-кишечного тракта для лечения больных с различными заболеваниями пищеварения. Предложенные способы позволили усовершенствовать качество формируемых соустьев, уменьшить необходимое для формирования анастомозов время, снизить количество послеоперационных осложнений и летальность. На сегодняшний день компрессионные анастомозы, созданные при помощи конструкций из никелида титана, имеют предпочтение перед анастомозами, сформированными ручными швами.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Дамбаев Г.Ц., Соловьев М.М., Фатюшина О.А., Дамбаева Е.Г. Новые методики формирования компрессионных анастомозов // Биосовместимые материалы и имплантаты с памятью формы: сборник. Томск, 2001. С. 54–60.
2. Дамбаев Г.Ц., Соловьев М.М., Фатюшина О.А., Хитрихеев В.Е. Новые технологии в лечении перитонита // Актуальные вопросы гнойно-септической хирургии: сб. тез. докл. Всерос. конф., посвящ. памяти В.Ф. Войно-Ясенецкого. Красноярск, 2003. С. 96–97.
3. Kopelman D., Hatoum O.A., Kimmel B. et al. Compression gastrointestinal anastomosis // Med. Devices. 2007. Vol. 4, № 6. P. 821–828.
4. Zaritzky M., Den R., Zylberg G., Yampolsky B. Magnetic compression anastomosis as a nonsurgical treatment for esophageal atresia // Pediatr Radiol. 2009. Sep; 39(9). P. 945–949.
5. Liu P.C., Jiang Z.W., Zhu X.L. et al. Compression anastomosis clip for gastrointestinal anastomosis. Gastroenterol. 2008; Aug 21;14(31):4938–42.
6. Tucker O.N., Beglaibter N., Rosenthal R.J. Compression anastomosis for Roux-en-Y gastric by-pass: observations in a large animal model // Surg Obes Relat Dis. 2008. № 4. P. 115–121.
7. Kang J., Park M.G., Hur H. et al. Safety and efficacy of the TiNi shape memory compression anastomosis ring (CAR/ColonRing) for end-to-end compression anastomosis in anterior resection or low anterior resection // Surgical Innovation. 2012. Vol. 20(2). P. 164–170.
8. Nudelman I., Fuko V., Waserberg N. et al. Colonic anastomosis performed with a memory-shaped device // Am J Surg. 2005. № 190. P. 434–438.
9. Kusnierz K., Lampe P. Long term results of the use of compression anastomosis clips (CAC) in gastrointestinal surgery the first report // Polski przegląd chirurgiczny. 2015. Vol. 87, № 6. P. 295–300.
10. Li N.N., Zhao W.T., Wu X.T. Can a nickel-titanium memory-shape device serve as a substitute for the stapler in gastrointestinal anastomosis? A systematic review and meta-analysis // Journal of Surgical Research. 2016. Vol. 201. P. 82–93.
11. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М. и др. Имплантаты с памятью формы в хирургии: Атлас. Томск: МИЦ, 2009. 70 с.
12. Лейманченко П.И., Алиев В.Ф., Азизов С.Б., Критских А.Б. Эволюция исследовательских проектов никелид-титановых устройств для создания компрессионных межкишечных анастомозов // Клинический медицинский журнал. 2016. № 8. С. 42–47.
13. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М., Проскурин А.В., Латыпов В.Р. Клипса для анастомоза полых органов: Патент на изобретение RU 2285468 (07.02.2005).
14. Дамбаев Г.Ц., Гюнтер В.Э., Соловьев М.М., Хитрихеев В.Е., Проскурин А.В., Фатюшин М.Ю., Фатюшина О.А., Дамбаева Е.Г., Авдошина Е.А. Способ хирургического лечения ахалазии пищевода. Устройство для создания компрессионного клапанного анастомоза: Патент на изобретение RU 2241392 (10.12.2004).

REFERENCES

1. Dambayev G.Ts., Soloviev M.M., Fatyushina O.A., Dambayeva Ye.G. Novye metodiki formirovaniya kompressionnykh anastomozov [New techniques for the formation of compression anastomoses]. *Biosovmestimyye materialy i implantaty s pamyatyu formy* [Collection Biocompatible materials and implants with shape memory]. Томск, 2001:54–60 (In Russ.).
2. Dambayev G.Ts., Soloviev M.M., Fatyushina O.A., Khitrikheyev V.Ye. Novyye tekhnologii v lechenii peritonita [New technologies in the treatment of peritonitis]. *Aktualnyye voprosy gnoyno-septicheskoy hirurgii: Sbornik tezisev dokladov Vserossiyskoy konferentsii, posvyashchennoy pamyati V.F. Voyno-Yasenetskogo* [Actual issues of purulent-septic surgery. Abstracts of reports of the All-Russian conference dedicated to the memory of V.F. Voyno-Yasenetsky]. Krasnoyarsk, 2003:96–97.
3. Kopelman D., Hatoum O.A., Kimmel B. et al. Compression gastrointestinal anastomosis. *Med. Devices*. 2007;4(6):821–828.
4. Zaritzky M., Den R., Zylberg G., Yampolsky B. Magnetic compression anastomosis as a nonsurgical treatment for esophageal atresia. *Pediatr Radiol*. 2009. Sep; 39(9). P. 945–949.
5. Liu P.C., Jiang Z.W., Zhu X.L. et al. Compression anastomosis clip for gastrointestinal anastomosis. *Gastroenterol*. 2008; Aug 21;14(31):4938–42.
6. Tucker O.N., Beglaibter N., Rosenthal R.J. Compression anastomosis for Roux-en-Y gastric by-pass: observations in a large animal model. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:115–121.
7. Kang J., Park M.G., Hur H., et al. Safety and efficacy of the TiNi shape memory compression anastomosis ring (CAR/ColonRing) for end-to-end compression anastomosis in anterior resection or low anterior resection. *Surgical Innovation*. 2012;20(2):164–170.
8. Nudelman I., Fuko V., Waserberg N. et al. Colonic anastomosis performed with a memory-shaped device. *Am J Surg*. 2005;190:434–438.
9. Kusnierz K., Lampe P. Long term results of the use of compression anastomosis clips (CAC) in gastrointestinal surgery the first report. *Polski przeglad chirurgiczny*. 2015;87(6):295–300.
10. Li N.N., Zhao W.T., Wu X.T. Can a nickel-titanium memory-shape device serve as a substitute for the stapler in gastrointestinal anastomosis? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Research*. 2016;201:82–93.
11. Dambayev G.Ts., Gyunter V.E., Soloviev M.M., et al. Implantaty s pamyatyu formy v hirurgii: Atlas [Shape memory implants in surgery: Atlas]. Tomsk, MITS Publ., 2009:70 p.
12. Leymanchenko P.I., Aliyev V.F., Azizov S.B., Kritskikh A.B. Evolyutsiya issledovatel'skikh proyektov nikelid-titanovykh ustroystv dlya sozdaniya kompressionnykh mezhkischechnykh anastomozov [Evolution of research projects of nickel-titanium devices for creating compression inter-intestinal anastomoses]. *Klinichesky meditsinsky zhurnal – Clinical Medical Journal*. 2016;8:42–47 (in Russ.).
13. Dambayev G.Ts., Gunther V.E., Soloviev M.M., Proskurin A.V., Latypov V.R. Klipsa dlya anastomoza polykh organov [Clip for anastomosis of hollow organs]. Patent RUS 2285468 (02.07.2005).
14. Dambayev G.Ts., Gunther V.E., Soloviev M.M., Khitrikheyev V.E., Proskurin A.V., Fatyushin M.Yu., Fatyushina O.A., Dambayeva E.G., Avdoshina E.A. Sposob hirurgicheskogo lecheniya ahalazii pishchevoda. Ustroystvo dlya sozdaniya kompressionnogo klappannogo anastomoza [A method for the surgical treatment of achalasia of the esophagus. Device for creating a compression valve anastomosis]. Patent, RU 2241392 (10.12.2004).

Сведения об авторах

Фатюшина Оксана Александровна ✉ – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<https://orcid.org/0000-0002-3675-7158>
 e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com

Соловьёв Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<https://orcid.org/0000-0002-9497-1013>
 e-mail: sol.tomsk@qmail.com

Авдошина Елена Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).
<https://orcid.org/0000-0003-4452-9507>

Томова Татьяна Александровна – канд. биол. наук, доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Томский государственный педагогический университет» (Россия, 634061, г. Томск, ул. Киевская, д. 60); доцент кафедры физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет» (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36).

<https://orcid.org/0000-0003-2435-2003>

e-mail: eskovata77@mail.ru

Фатюшина Анастасия Михайловна – студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2).

<https://orcid.org/0000-0001-5675-1960>

e-mail: nastena.fatyushina@mail.ru

Information about the authors

Oksana A. Fatyushina✉, Cand. Med. sci., Associate Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-3675-7158>

e-mail: oksanafat.tomsk@gmail.com

Phone number: +7-903-915-7591

Mikhail M. Soloviev, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-9497-1013>

e-mail: sol.tomsk@qmail.com

Elena A. Avdoshina, Cand. Med. sci., Assistant, the Department of Hospital Surgery with a Course of Cardiovascular Surgery, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-4452-9507>

Tatiana A. Tomova, Cand. Biol. sci., Associate Professor, the Department of Biology, Tomsk State Pedagogical University (60, Kiyevskaya st., 634061, Tomsk, Russia); Associate Professor, the Department of Human and Animal Physiology, National Research Tomsk State University (36, Lenin Ave., Tomsk, 634050, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-2435-2003>

e-mail: eskovata77@mail.ru

Anastasia M. Fatyushina, 6th year student, the Medical Faculty, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia).

<https://orcid.org/0000-0001-5675-1960>

e-mail: nastena.fatyushina@mail.ru

Поступила в редакцию 16.01.2022; одобрена после рецензирования 08.02.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 16.01.2022; approved after reviewing 08.02.2022; accepted for publication 25.02.2022

ОСОБЕННОСТИ ОКАЗАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Н.А. Шефер^{1, 2, 3} ✉, Е.Б. Топольницкий^{1, 2, 3}

¹ Томский областной онкологический диспансер,
Томск, Российская Федерация

² Томская областная клиническая больница,
Томск, Российская Федерация

³ Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования: оценить влияние пандемии COVID-19 на работу хирургической службы, оказывающей специализированную помощь больным раком легкого.

Материал и методы. Исследование основано на результатах работы за период 2020–2021 гг. двух отделений, оказывающих основную хирургическую помощь больным раком легкого в Томской области. Проведена оценка влияния распространения вируса в регионе на количество выполненных операций при раке легкого. В послеоперационном периоде проанализированы количество и характер общих и связанных с инфицированием COVID-19 осложнений у пациентов, как в условиях стационара, так и после выписки.

Результаты. Отмечено снижение числа пролеченных больных раком легкого во время пандемии, выявлена тенденция к уменьшению количества операций вплоть до полного прекращения работы в периоды роста распространения вируса. Инфекционные осложнения, связанные с заражением COVID-19 после хирургического лечения рака легкого, подтверждены у 11 пациентов, из них двусторонняя пневмония развилась в 9 случаях (81,8%), летальный исход был зарегистрирован в 3 случаях (27,3%).

Заключение. Вспышка пандемии COVID-19 привела к снижению объемов оказания хирургической помощи при всех локализациях новообразований, в том числе раке легкого. Инфицирование пациента в разные сроки после хирургического лечения сопровождается крайне высоким риском развития вирусной пневмонии и летального исхода.

Ключевые слова: рак легкого, COVID-19, хирургическое лечение, осложнения, вирусная пневмония.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Шефер Н.А., Топольницкий Е.Б. Особенности оказания хирургической помощи больным раком легкого в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 128–134. doi 10.52581/1814-1471/81/14

PECULIARITIES OF PROVIDING SURGICAL CARE TO PATIENTS WITH LUNG CANCER IN THE CONDITIONS OF THE PANDEMIC OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

N.A. Shefer^{1, 2, 3} ✉, Ye.B. Topolnitskiy^{1, 2, 3}

¹ Tomsk Regional Oncology Center,
Tomsk, Russian Federation

² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study was to assess the impact of the COVID-19 pandemic on the direct work of the surgical service providing specialized care for patients with lung cancer.

Material and methods. The study is based on the results of work for the period 2020–2021 of two departments providing basic surgical care for patients with lung cancer in the Tomsk Region. The impact of the spread of the virus in the region on the number of operations performed for lung cancer were assessed. In the postoperative period, the number and nature of common and associated with infection with COVID-19 complications were analyzed, both in a hospital setting and after discharge.

Results. A decrease in the number of patients with lung cancer treated during a pandemic was noted, and a tendency for a decrease in the number of operations up to a complete cessation of work during periods of an increase in the spread of the virus was indicated. Infectious complications associated with infection with COVID-19 after surgical treatment of lung cancer were confirmed in 11 patients, of whom bilateral pneumonia developed in 9 cases (81.8%), mortality in 3 (27.3%) cases.

Conclusion. The outbreak of the COVID-19 pandemic has led to a decrease in the volume of surgical care for all localizations of neoplasms, including lung cancer. Infection of a patient at different times after surgical treatment is accompanied by an extremely high risk of developing viral pneumonia and death.

Keywords: *lung cancer, COVID-19, surgical treatment, complications, viral pneumonia.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Shefer N.A., Topolnitskiy Ye.B. Peculiarities of providing surgical care to patients with lung cancer in the conditions of the pandemic of new coronavirus infection COVID-19. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):128-134. doi 10.52581/1814-1471/81/14

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная распространением седьмого по счету известного коронавируса SARS-CoV-2, способного поражать организм человека, молниеносно распространилась на пяти континентах планеты и получила название «COVID-19» [1, 2]. Высокая вирулентность в сочетании с тяжелым течением заболевания потребовала срочного пересмотра принципов оказания медицинской помощи и всеобщей мобилизации для борьбы с вирусом. Многочисленные обращения инфицированных привели не только к быстрому заполнению стационаров, но и ограничили работу амбулаторной службы, что усложнило оказание плановой медицинской помощи. В первую очередь пострадали программы диспансеризации населения, а также сместились сроки контрольных и плановых обследований [3]. Еще сложнее ситуация оказалась в труднодоступных районах страны, где люди из чувства страха перед новой инфекцией старались самоизолироваться и отказывались выезжать на обследования в региональные административные центры. Подобное положение было оправдано в условиях распространения инфекции, однако после стихания пандемии прогнозируемо повлечет рост выявления запущенных форм опухолей.

Для пациентов с установленным онкологическим диагнозом тактика лечения в условиях пандемии была в срочном порядке оптимизиро-

вана и, несмотря на организационные трудности и высокий риск инфицирования COVID-19, должный уровень помощи был сохранен. Разработанные общие противоэпидемические мероприятия позволяют продолжать госпитализацию по поводу противоопухолевого лечения, в том числе хирургического. Однако в этом случае сохраняется высокая вероятность вспышки инфекции внутри «зеленой» зоны отделения, что вынужденно повлечет прерывание начатой терапии и может привести к осложненному течению инфекции как у зараженного, так и к инфицированию контактных пациентов [4–6]. Особенность организации онкологической помощи на местах во многом зависит от индекса распространения вируса в регионе, а также количества задействованного и свободного коечного фонда для лечения инфицированных. Напряженная ситуация с распространением коронавируса в некоторых субъектах РФ потребовала перепрофилирования онкологических учреждений для оказания помощи больным COVID-19, а общепринятые эпидемиологические мероприятия дополнились отдельными пунктами, учитывающими особенности оказания помощи в конкретном регионе.

Наиболее актуальной проблемой современной онкологии на фоне пандемии COVID-19 является оказание специализированной помощи больным раком легкого. Это обусловлено как высокой частотой встречаемости заболевания

среди трудоспособного населения России, так и повышенной восприимчивостью пациентов с онкологическими заболеваниями к возникновению вирусной инфекции и последующих осложнений [7, 8]. Согласно исследованиям, частота осложненного течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у больных с онкологическими заболеваниями составляет 39%, из которых на долю рака легкого приходится 25% [9].

Статистические данные описывают ситуацию у всех пациентов с установленным диагнозом «рак», при этом отсутствуют исследования, посвященные определению частоты осложнений у больных с развившейся вирусной пневмонией на фоне противоопухолевой терапии [3, 4]. Системный стресс организма на фоне иммуносупрессивного состояния, сопровождающий периоперационный период, не только значительно повышает риск заражения вирусом, но и развития тяжелого течения пневмонии. Таким образом, в создавшихся условиях оказание специализированной, в первую очередь хирургической, помощи больным раком легкого представляет сложную и нерешенную задачу. Нам представляется важным поделить собственные результаты оказания хирургической помощи больным раком легкого на фоне пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Цель исследования: оценить влияние пандемии COVID-19 на работу хирургической службы, оказывающей специализированную помощь больным раком легкого.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основе исследования лежит анализ работы хирургических отделений двух областных медицинских учреждений, оказывающих плановую хирургическую помощь больным раком легкого в условиях пандемии COVID-19. Амбулаторный осмотр, выполнение хирургического вмешательства и периоперационное ведение пациентов осуществлялось при участии одних и тех же специалистов – онкологов и торакальных хирургов.

В период с января по декабрь 2020 г. в условиях хирургического торакального отделения Томской областной клинической больницы (ТОКБ) и онкологического отделения Томского областного онкологического диспансера (ТООД) на лечении находились 122 пациента в возрасте от 57 до 78 лет (средний возраст – $69,5 \pm 6,2$ года) с операбельными формами немелкоклеточного рака легкого. Большинство пролеченных пациентов составляли мужчины (66,6%).

Новообразование в легком в 83 случаях (68%) обнаружено в ходе планового амбулаторного обследования, в 7 (5,8%) – во время лече-

ния вирусной пневмонии в респираторном госпитале, в остальных 32 случаях (26,2%) – при самостоятельном обращении больных в стационары области с различными жалобами.

Стандартный объем лабораторных и инструментальных обследований пациенты проходили амбулаторно, госпитализация осуществлялась по направлению терапевта или онколога по месту жительства. Получить гистологическую верификацию на амбулаторном этапе удалось у 84 (68,8%) пациентов, в остальных случаях потребовалось интраоперационное срочное морфологическое исследование. По гистотипу в большинстве наблюдений встречалась аденокарцинома (у 74 (60,7%) пациентов), реже – плоскоклеточный рак (у 40 (32,8%) больных), у 8 человек (6,5%) выявлен нейроэндокринный вариант опухоли.

Противоэпидемические мероприятия на амбулаторном этапе включали сбор эпидемиологического анамнеза. В случае выявления контакта пациента с COVID-19-положительными лицами или посещения мест с высоким риском контакта с инфицированными госпитализация откладывалась, а пациенты изолировались под наблюдение терапевта по месту жительства. До госпитализации рекомендовалось в качестве профилактических мероприятий назальное применение рекомбинантного интерферона-альфа.

За сутки до госпитализации выполнялось тестирование пациента на COVID-19 путем выполнения ПЦР-исследования. В случае отрицательного результата на следующий день осуществлялась госпитализация.

Следует отметить, что особенностью работы хирургического торакального отделения ТОКБ является оказание специализированной помощи больным торакального профиля при неотложных состояниях. Пациентам, поступающим в порядке скорой помощи, в день обращения выполнялось ПЦР-тестирование, после чего их изолировали в отдельную палату до получения результата теста. В случае положительного ПЦР на COVID-19 осуществлялся их перевод в респираторный госпиталь.

В условиях отделения максимально сокращали срок предоперационного пребывания в стационаре, плановую госпитализацию осуществляли в соответствии с операционной повесткой, и большинству пациентов проводилось хирургическое лечение на следующий день после поступления. В случае необходимости дообследований или предоперационной коррекции сопутствующей патологии по возможности ограничивали передвижение пациента по стационару и исключали его контакты с персоналом. После операции больных помещали на сутки в реанимационное отделение и затем при стабильном

общем состоянии переводили их в профильное отделение. В послеоперационном периоде перевязки и необходимые манипуляции выполняли с минимальным контактом между пациентами. Согласно противоэпидемическим требованиям, пациенты и медицинский персонал в обязательном порядке осуществляли ношение респираторов и перчаток.

За отчетный период времени регистрировалось количество выполненных операций, а также влияние коэффициента распространения вируса на работу отделений. Регистрировались частота и степень тяжести общих и инфекционных осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В оценке количества и структуры хирургических вмешательств учитывались только анатомические резекции легкого (табл. 1). Все операции были выполнены в расширенном объеме с необходимой медиастинальной лимфодиссекцией.

Таблица 1. Вид и количество выполненных операций при раке легкого в 2018–2020 гг.

Table 1. Type and number of operations performed for lung cancer in 2018–2020

Вид резекции легкого	Число операций, абс. (%)		
	2018 г. <i>n</i> = 175	2019 г. <i>n</i> = 172	2020 г. <i>n</i> = 122
Лобэктомия	125 (71,4)	114 (66,3)	74 (60,7)
Билобэктомия	11 (6,3)	12 (6,9)	7 (5,7)
Сегментэктомия	19 (10,9)	28 (16,3)	31 (25,4)
Пневмонэктомия	20 (11,4)	18 (10,5)	10 (8,2)

За отчетный период было отмечено снижение общего количества выполненных операций. В сравнении с устойчивыми показателями предыдущих периодов число хирургических вмешательств сократилось на 28,9%. Для наглядной оценки влияния коэффициента распространения COVID-19 на оказание хирургической помощи больным раком легкого в Томской области было проанализировано количество операций, выполненных в двух отделениях ежемесячно на фоне пандемии. В результате выявлены два периода, сопровождающиеся снижением оперативной активности в обоих стационарах (рис. 1), – весенне-летние и осенние месяцы. При сопоставлении полученных результатов с официальными данными Роспотребнадзора по Томской области на эти месяцы приходится максимальный показатель коэффициента распространения инфекции среди населения.

Максимальное снижение количества операций с практически полным прекращением хирургической помощи зарегистрировано в ноябре,

который относился ко второй волне инфекции. Осенние месяцы сопровождались рекордным приростом числа зараженных. Подобная ситуация касалась не только рака легкого, было отмечено снижение общего количества обращений и выявляемости по всем локализациям злокачественных новообразований.



Рис. 1. Количество операций при раке легкого, выполненных в отделениях ТООД и ТОКБ в 2020 г.

Fig. 1. The number of operations for lung cancer performed in the departments of Tomsk Regional Oncology Center and Tomsk Regional Clinical Hospital in 2020

В структуре выполненных операций отмечалось снижение всех видов вмешательств, за исключением сегментэктомий (см. табл. 1). Это обусловлено мировой тенденцией к выполнению органосохраняющих анатомических резекций при раке легкого, а также ростом числа пожилых больных, что потребовало отдавать предпочтение вариантам хирургических вмешательств с максимальным сохранением легочной паренхимы [10, 11].

У всех больных выполнялась оценка количества осложнений, которые были разделены на общие, связанные непосредственно с основным заболеванием и выполненной операцией, и инфекционные, связанные с заражением и течением COVID-19. Степень тяжести общих осложнений оценивали по шкале Clavien-Dindo (табл. 2).

Таблица 2. Структура общих осложнений у пациентов после хирургического лечения рака легкого

Table 2. The structure of common complications in patients after surgical treatment of lung cancer

Общие осложнения по шкале Clavien–Dindo	
Тип	Число пациентов, абс. (%)
I	17 (48,6%)
II	11 (31,4%)
III	2 (5,7%)
IV	4 (11,4%)
V	1 (2,9%)
Итого	35 (100%)

Осложнения, связанные с хирургическим вмешательством и относящиеся к I и II типам по шкале Clavien–Dindo, наиболее часто были обусловлены нарушением откашливания и ателектазированием легочной ткани. Лечение за-

ключалось в консервативной терапии и не требовало пребывания в палате реанимации и повторных хирургических пособий. В двух случаях развились осложнения III типа: в одном случае это потребовало выполнения реторакотомии по поводу внутриплеврального кровотечения, в другом у пациента развилась несостоятельность культи бронха после правосторонней пневмонэктомии. Развитие этого послеоперационного осложнения, несмотря на комплексное лечение, привело к полиорганной недостаточности с летальным исходом. Осложнения IV типа у 4 пациентов были обусловлены явлениями дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, все они нуждались в интенсивной терапии в условиях отделения реанимации, однако летальных случаев не было.

Инфекционные осложнения, связанные с положительным анализом ПЦР на COVID-19, проведенном в стационаре, наблюдались у 4 пациентов после выполнения расширенной лобэктомии: у двоих пациентов на 3-и сут после операции, у одного – на 5-е сут и в одном случае на 7-е сут. Все в срочном порядке были переведены на лечение в специализированное инфекционное учреждение. Поводом для выполнения ПЦР-исследования являлась стойкая гипертермия до фебрильных показателей. В условиях респираторного госпиталя у двоих пациентов развилась двусторонняя пневмония с поражением более 75% паренхимы легких. В одном случае на фоне прогрессирования пневмонии и сопутствующей патологии (V тип) зафиксирован летальный исход.

При сборе материала, благодаря функционирующей единой медицинской информационной системе в Томской области, отслежена судьба всех пролеченных и выписанных пациентов. Установлено, что в разные сроки после выписки еще 7 пациентов инфицировались COVID-19 с различными объемами двустороннего вирусного поражения легочной ткани. Все они проходили лечение в инфекционном госпитале, в двух случаях имел место летальный исход.

Таким образом, в 2020 г., после операции по поводу рака легкого COVID-19 был подтвержден у 11 пациентов, из них двусторонняя пневмония развилась в 9 случаях (81,8%), в том числе в 3 случаях (27,2%), несмотря на комплекс лечебных мероприятий, наступил летальный исход.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сегодня в мире нет ни одной сферы деятельности, которая, так или иначе, не пострадала бы от нового вируса. Наши данные и сообщения, которые начали появляться в печати, показывают, что онкологическая служба оказалась наибо-

лее уязвимой в период пандемии. Создавшаяся ситуация привела к тому, что больные с новообразованиями вынуждены балансировать между повышенной восприимчивостью к инфицированию и риском тяжелого течения пневмонии, отсроченным обследованием и лечением из-за напряженной эпидемиологической обстановки. При раке легкого добавляется агрессивное течение заболевания с быстрым прогрессированием и общим органом-мишенью для поражения. Снижение количества выявленных и пролеченных пациентов с раком легкого за 2020 г. отражает прямую зависимость возможностей специализированной помощи от масштабов распространения COVID-19. Особенности патогенеза вируса с серонегативным инкубационным периодом сохраняют риск вспышки инфекции в «зеленой» зоне, несмотря на соблюдение всех противоэпидемических мер. Инфицированию подвержены как пациенты, так и все контактные лица, в том числе медицинский персонал.

Полученные нами результаты оказались сопоставимы с мировыми данными по частоте тяжелого течения вирусной пневмонии и летальности среди пациентов, перенесших операцию по поводу рака легкого. Результаты показывают, что инфицирование COVID-19 в раннем послеоперационном периоде после радикального хирургического лечения в подавляющем большинстве случаев приводит к тяжелому течению вирусной пневмонии с высоким риском летального исхода.

Таким образом, вопрос по тактике лечения больных раком легкого, которым требуется хирургическое вмешательство на фоне пандемии, остается открытым и требует обсуждения в профессиональных сообществах с принятием адаптированных рекомендаций. Надеемся, что широкое применение вакцины и разработка специфического лечения от SARS-Cov-2 нормализуют эпидемиологическую ситуацию в мире.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности эпидемиологической обстановки в регионе оказывают прямое влияние на оказание плановой хирургической помощи пациентам онкологического профиля. Это обусловлено в первую очередь распространением вируса среди пациентов и медицинского персонала, а также необходимостью в некоторых регионах перепрофилирования онкологических коек в период пика пандемии. У больных раком легкого, инфицированных COVID-19, после хирургического лечения, риск развития тяжелого течения вирусной пневмонии достигает 81,8% с летальным исходом в 27,2%.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Всемирная организация здравоохранения. Обновленная стратегия борьбы с COVID-19. 14 апреля 2020 г.
2. Любимова А.В., Асланов Б.И., Гончаров А.Е., Высоцкий В.С., Молчановская М.А., Иванова Т.Г., Васильев К.Д. Эпидемиология и профилактика инфекций, вызванных коронавирусами (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. 2020. № 2 (75). С. 17–22.
3. Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. 2020. № 10 (3). С. 233–240. doi: 10.24060/2076-3093-202010-3-233-240.
4. Аллаhverдян А.С. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 7. С. 82–85.
5. Каприн А.Д., Феденко А.А., Поляков А.А., Поляков А.П. Стратегия хирургического лечения онкологических больных в условиях пандемии COVID-19 // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 12. С. 5–15.
6. Каприн А.Д., Гамеева Е.В., Поляков А.А., Корниецкая А.Л., Рубцова Н.А., Феденко А.А. Влияние пандемии COVID-19 на онкологическую практику // Сибирский онкологический журнал. 2020. Т. 19, № 3. С. 5–22.
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA: A Cancer // *Journal for Clinicians*. 2018; 0:1-31. doi:10.3322/caac.21492
8. Чойнзоннов Е.Л., Жуикова Л.Д., Ананина О.А. и др. Рак легкого в Томской области (эпидемиологические аспекты) // Современная онкология. 2019. № 21 (2). С. 6–9.
9. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China // *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):335–337.
10. Амиралиев А.М., Пикин О.В., Рябов А.Б., Халимон А.И., Багров В.А., Бармин В.В. Сегментэктомия при первичных злокачественных опухолях легких // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2019. № 10. С. 5–12.
11. Топольницкий Е.Б., Бородин Ю.А. Непосредственные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020. № 10. С. 23–28.

REFERENCES

1. World Health Organization. Updated strategy of struggle with COVID-19. April 14, 2020 (in Russ.).
2. Lyubimova A.V., Aslanov B.I., Goncharov A.Ye., Vysotskiy V.S., Molchanovskaya M.A., Ivanova T.G., Vasilyev K.D. Epidemiologiya i profilaktika infekciy, vyzvannyh koronavirusami (nauchnyi obzor) Эпидемиология и профилактика инфекций, вызванных коронавирусами (научный обзор) [Epidemiology and prevention of coronavirus infections (scientific review)]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina – Preventive and Clinical Medicine*. 2020;2(75):17-22. (in Russ.).
3. Gantsev Sh.Kh., Menshikov K.V. Oncologicheskaya sluzhba v usloviyah pandemii COVID-19 (obzor literatury) [Cancer service in the context of the COVID-19 pandemic (literature review)]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya – Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(3):233-240. doi: 10.24060/2076-3093-202010-3-233-240. (in Russ.).
4. Allakhverdyan A.S. Hirurgicheskoye lecheniye nemelkokletochnogo raka legkogo v usloviyah pandemii novoy koronavirusnoy infekcii (COVID-19) [Surgical treatment of non-small cell lung cancer in the context of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;7:82-85. doi:10.17116/hirurgia202007182. (in Russ.).
5. Kaprin A.D., Fedenko A.A., Polyakov A.A., Polyakov A.P. Surgical treatment strategy for cancer patients in the context of the COVID-19 pandemic. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova – N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;12:5-15. DOI:10.17116/hirurgia20201215_ (in Russ.).
6. Kaprin A.D., Gameeva E.V., Polyakov A.A., Kornieckaya A.L., Rubtsova N.A., Fedenko A.A. Vliyaniye pandemii COVID-19 na onkologicheskuyu praktiku [Impact of the COVID-19 pandemic on the oncological practice]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal – Siberian Journal of Oncology*. 2020;19(3):5-22. doi:10.21294/1814-4861-2020-19-3-5-22 (in Russ.).
7. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA: A Cancer. *Journal for Clinicians*. 2018; 0:1-31. doi:10.3322/caac.21492
8. Choynzonov E.L., Zhuikova L.D., Ananina O.A. et al. Rak legkogo v Tomskoy oblasti (epidemiologicheskiye aspekty) [Lung cancer in the Tomsk Region (epidemiological aspects)]. *Sovremennaya onkologiya – Journal of Modern Oncology*. 2019;21(2):6-9. doi:10.26442/18151434.2019.2.190413. (in Russ.).
9. Liang W., Guan W., Chen R., Wang W., Li J., Xu K. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020; 21(3):335-337.
10. Amiraliev A.M., Pikin O.V., Ryabov A.B., Halimon A.I., Bagrov V.A., Barmin V.V. Segmentektomiya pri pervichnyh zlokachestvennyh opuholyah legkih [Segmentectomy for primary malignant lung tumors].

Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova - N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery. 2019;(10):5-12. DOI:10.17116/hirurgia20191015 (in Russ.).

11. Topolnitskiy E.B., Borodina Yu.A. Neposredstvennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya nemelkokletchnogo raka legkikh u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Immediate results of surgical treatment of non-small cell lung cancer in elderly and senile patients]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova - N.I. Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;10:23-28. DOI:10.17116/hirurgia202010123_ (in Russ.).

Сведения об авторах

Шефер Николай Анатольевич  – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2); врач-онколог онкологического отделения ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, д. 115); врач-торакальный хирург хирургического торакального отделения ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Россия, 634069, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96).

<https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

e-mail: NAschefer@yandex.ru

Топольницкий Евгений Богданович – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Россия, 634050, г. Томск, ул. Московский тракт, д. 2); зав. хирургическим торакальным отделением ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница» (Россия, 634069, г. Томск, ул. Ивана Черных, д. 96); ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (Россия, 634009, г. Томск, пр. Ленина, д. 115).

<https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

e-mail: e_topolnitskiy@mail.ru

Information about the authors

Nikolay A. Shefer, Cand. Med. sci., Assistant, the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia); oncologist, Tomsk Regional Oncology Center (115, Lenin Ave., Tomsk, 634009, Russia); thoracic surgeon, Thoracic Surgery Department, Tomsk Regional Clinical Hospital (96, Ivan Chernykh st., Tomsk, 634069, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-0011-8370>

Phone number: +7-913-803-7623

e-mail: NAschefer@yandex.ru

Evgeniy B. Topolnitskiy, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract st., 634050, Tomsk, Russia); head of the Thoracic Surgery Department, Tomsk Regional Clinical Hospital Tomsk Regional Clinical Hospital (96, Ivan Chernykh st., Tomsk, 634069, Russia); oncologist, Tomsk Regional Oncology Center (115, Lenin Ave., Tomsk, 634009, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-5674-0177>

E-mail: e_topolnitskiy@mail.ru

Поступила в редакцию 26.10.2021; одобрена после рецензирования 14.01.2022; принята к публикации 25.02.2022

The paper was submitted 26.10.2021; approved after reviewing 14.01.2022; accepted for publication 25.02.2022

РОЛЬ ОБСТРУКТИВНОЙ РЕЗЕКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ НЕКРОЗОМ КИШКИ

С.А. Ярошук¹✉, А.И. Баранов^{2,3}, А.Г. Короткевич^{1,3}, Л.Ю. Каташева²

¹ Новокузнецкая городская клиническая больница №29 им. А.А. Луцка,
Новокузнецк, Российская Федерация

² Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
Новокузнецк, Российская Федерация

³ НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Новокузнецк, Российская Федерация

Аннотация

Способы оперативного вмешательства при острой кишечной непроходимости с некрозом ущемленного участка кишки являются предметом не прекращающихся дискуссий. Не вызывает сомнений, что каждый пациент с данным заболеванием должен подвергаться экстренному хирургическому вмешательству. Однако диагностировать некроз ущемленного участка зачастую сложно. По этой причине ряд авторов рекомендуют воздерживаться от экстренной операции для всех пациентов с кишечной непроходимостью в течение динамического наблюдения, который может продолжаться до 14 дней. За прошедшее столетие этиология кишечной непроходимости перешла от ущемленной грыжи к послеоперационной спаечной болезни, что привело к изменению парадигмы методологических подходов. Сегодня чтобы успешно справиться с острой кишечной непроходимостью с подозрением на ущемление участка кишки клиницист должен уметь разделять пациентов, нуждающихся в срочной операции, от тех, которые должны получать консервативную терапию.

В статье мы рассматриваем хирургический подход отсроченного формирования анастомоза на значительном клиническом материале, включая тактические подходы, сроки и необходимые условия создания анастомоза у пациентов с кишечной непроходимостью, осложненной некрозом ущемленного участка.

В комплекс лечебных мероприятий у пациентов с острой кишечной непроходимостью, осложненной некрозом ущемленного участка кишки, интраоперационной перфорацией кишки при разделении спаек, как в условиях перитонита, так и без него должна включаться обструктивная резекция кишки в сочетании с формированием анастомоза в отсроченном порядке, а также плановая санация брюшной полости. Все это позволяет сократить частоту несостоятельности межкишечного анастомоза с 86,7 до 0,96% случаев, а послеоперационную летальность – с 41,8 до 14,4%.

Ключевые слова: кишечник, обструктивная резекция, повторная операция, плановая санация.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Ярошук С.А., Баранов А.И., Короткевич А.Г., Каташева Л.Ю. Роль обструктивной резекции в лечении острой кишечной непроходимости, осложненной некрозом кишки // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 135–141. doi 10.52581/1814-1471/81/15

THE ROLE OF OBSTRUCTIVE RESECTION IN THE TREATMENT OF ACUTE INTESTINAL OBSTRUCTION COMPLICATED BY BOWEL NECROSIS

S.A. Yaroshchuk¹, A.I. Baranov^{2,3}, A.G. Korotkevich^{1,3}, L.Yu. Katasheva²

¹ Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 named after A.A. Lutsik,
Novokuznetsk, Russian Federation

²Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1 named after G.P. Kurbatov,
Novokuznetsk, Russian Federation

³Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education -
a Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education,
Novokuznetsk, Russian Federation

Abstract

Methods of surgical intervention in acute intestinal obstruction with necrosis of the strangulated area of the intestine are the subject of ongoing discussions. There is no doubt that every patient with this disease should undergo emergency surgery. However, diagnosing necrosis of the strangulated area is not easy. For this reason, a number of authors recommend refraining from emergency surgery for all patients with intestinal obstruction during dynamic follow-up, which can last up to 14 days. Over the past century, the etiology of intestinal obstruction has shifted from strangulated hernia to postoperative adhesive disease, which has led to a paradigm shift in methodological approaches. In order to successfully manage acute intestinal obstruction with suspected strangulation, the clinician today must be able to distinguish between patients requiring urgent surgery and those who should receive conservative therapy.

In this paper, we consider the surgical approach of delayed anastomosis formation on significant clinical material, including tactical approaches, timing and necessary conditions for anastomosis formation in patients with intestinal obstruction complicated by necrosis of the strangulated area.

The complex of therapeutic measures in the treatment of patients with acute intestinal obstruction complicated by necrosis of the strangulated area of the intestine, intraoperative perforation of the intestine during separation of adhesions, both in conditions of peritonitis and without it, should include obstructive resection of the intestine in combination with the formation of an anastomosis in a delayed order, as well as or planned sanitation of the abdominal cavity. All this makes it possible to reduce the incidence of interintestinal anastomosis failure from 86.7 to 0.96% of cases, and postoperative mortality from 41.8 to 14.4%.

Keywords: *bowel, obstruction, reoperation, planned debridement, obstructive resection.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Yaroshchuk S.A., Baranov A.I., Korotkevich A.G., Katasheva L.Yu. The role of obstructive resection in the treatment of acute intestinal obstruction complicated by bowel necrosis. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):135-141. doi 10.52581/1814-1471/81/15

АКТУАЛЬНОСТЬ

Острая кишечная непроходимость (ОКН), по данным литературы, развивается у 12,4–17,0% пациентов в течение 2 лет после первичной операции на брюшной полости [1]. Большинство абдоминальных хирургов, учитывая высокую частоту заболеваемости ОКН, сталкиваются с этой проблемой почти ежедневно. Некоторые хирурги выступают за срочную лапаротомию в большинстве случаев [2, 3]. Другие исследователи утверждают, что 24-часовой период консервативного лечения приемлем у стабильного пациента без признаков ущемления кишечника [1]. Ряд авторов указывают на безопасность консервативной терапии в течение 48 ч [4, 5] или даже 14 дней [6].

При оценке состояния больного с острой тонкокишечной непроходимостью (ОТКН) важно учитывать этиологию нарушения пассажа по кишечной трубке. Стратегии лечения для трех наиболее распространенных причин ОТКН –

спайки, новообразования и грыжи – значительно различаются. Поэтому любое обсуждение тактики лечения кишечной непроходимости должно быть сформулировано с точки зрения конкретной причины развития непроходимости. Хотя исторически грыжи составляли основную причину ОТКН, в настоящее время наиболее частой причиной ее развития являются послеоперационные спайки с ущемлением фрагмента кишки. Исследования показали, что в России от 43 до 61% ущемлений тонкой кишки являются результатом спаечной болезни, и только 5–7% развиваются при ущемлении кишки в грыжевом мешке [5, 7].

Необходимо отметить, что любой пациент с некрозом кишечника нуждается в срочной операции. Важным моментом является зависимость частоты некроза кишки от этиологии: в 28% случаев некроз связан с ущемлением кишки в грыжевом мешке, в 8% – с ущемлением спайками, в 4% случаев – со злокачественными новообразованиями. Тактические подходы и время оперативного лечения ОТКН с некрозом кишки является

предметом многих дискуссий. Встречается мнение о связи состояния пациента, фоновой патологии, а также вида выполненной операции с возможностью развития несостоятельности межкишечного анастомоза. В литературных источниках мы не встретили работы, определяющие алгоритм действий хирурга у пациентов с ОКН, осложненной некрозом ущемленного участка кишки, в лечении которых используется многоэтапная тактика. Оперирующий врач самостоятельно принимает решение о границах резекции кишки и возможном способе завершения операции.

Цель исследования: оценить результаты многоэтапной хирургической тактики у пациентов с острой кишечной непроходимостью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании проанализированы результаты хирургического лечения 484 пациентов. В проспективную (основную) группу вошли 104 пациента, формирование анастомоза у которых в процессе первой операции не проводилось. Ретроспективную (сравнения) группу составили 380 пациентов, у которых резекцию тонкой кишки завершали наложением анастомоза при первой операции. Оперативные вмешательства выполняли в НГКБ № 29 и НГКБ № 1 (г. Новокузнецк) в период 2011–2019 гг. по поводу некроза кишечника и перитонита как осложнения ОКН. Среди участников исследования преобладали женщины – 278 человек, мужчин было госпитализировано 206. Средний возраст пациентов составил $(60,9 \pm 18,0)$ года. Длительность заболевания варьировала от 8 до 73 ч, в среднем – $(36,4 \pm 0,7)$ ч. На одного пациента приходилось в среднем $(1,84 \pm 0,99)$ оперативных вмешательств. Дважды были прооперированы 249 пациентов, три и четыре раза – 15 и 23 больных соответственно. В 62 случаях при выполнении адгезиолизиса во время операции произошло вскрытие просвета кишки у пациентов группы сравнения. Межкишечный анастомоз формировали по типу «бок-в-бок». У пациентов основной группы операция дополнялась назоинтестинальной интубацией кишки.

Результаты оценивали по количеству послеоперационных осложнений и проценту летальности.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы SPSS 19.0. Статистически значимыми считали различия при уровне $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В обеих группах выполнено 484 оперативных вмешательств у больных с ОКН, осложненной

некрозом или перфорацией кишки, в том числе при проведении адгезиолизиса за период 2011–2019 гг. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 1.

В обеих группах преобладали женщины: в группе сравнения – 215 (56,6%), в основной группе – 62 (60,2%). Возраст больных с ОКН находился в диапазоне от 20 до 98 лет. Лица старше 60 лет составили в основной группе 55,6% (58 человек), в группе сравнения – 32,3% (123 человек). Статистически значимых различий в группах по возрасту выявлено не было ($p = 0,64$).

Таблица 1. Распределение пациентов по полу и возрасту

Table 1. Distribution of patients by sex and age

Возраст, лет	Основная группа				Группа сравнения			
	Мужчины		Женщины		Мужчины		Женщины	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
20 и младше	0	0	0	0	3	1,8	1	0,5
21–30	2	4,9	4	6,5	18	10,9	13	6,0
31–40	5	12,2	1	1,6	12	7,3	15	7,0
41–50	7	17,1	4	6,5	30	18,2	23	10,7
51–60	8	19,5	6	9,7	39	23,6	28	13,0
61–70	12	29,3	18	29,0	21	12,7	37	17,2
71–80	5	9,8	21	33,9	31	18,8	57	26,5
старше 80	3	7,3	8	12,9	11	6,7	41	19,1
Всего	42	100	62	100	165	100	215	100

Более половины пациентов группы сравнения 72,9% (277 человек) обратились за медицинской помощью в сроки от 6 до 24 ч, а в основной группе 86,5% (90 человек) в более поздние сроки, т.е. через 12–48 ч от начала заболевания.

Некроз ущемленного участка кишки без перфорации у пациентов основной группы развивался в 69 случаях (66,6%), в группе сравнения – у 277 (72,9%) пациентов. Случаев перфорации кишки в основной группе было зарегистрировано 35 (33,4%) в группе сравнения – 107 (28,1%) ($p = 0,34$).

Ущемлялись участки тонкой и толстой кишки. Длина пораженного участка тонкой кишки менее 60 см в группе сравнения выявлена у 293 пациентов, от 61 до 80 см – у 56 пациентов. Толстая кишка ущемилась у 31 пациента с некрозом участка до 20 см. В основной группе протяженность некроза менее 60 см регистрировалась у 74 пациентов, от 61 до 80 см – у 24 пациентов. В группе сравнения толстая кишка некротизировалась у 8 пациентов на протяжении до 20 см. Группы не различались по объему пораженного кишечника ($p = 0,27$).

Для оценки тяжести заболевания и прогноза летальности использовали Мангеймский индекс перитонита (МИП). По оценочной шкале МИП прогноз летального исхода более 30 баллов был у 97 (93,8%) представителей основной группы и 353 (92,8%) – группы сравнения. Статистически значимых различий в группах по полу, возрасту, стадиям заболевания, степени предоперационного риска, объему поражения кишечника и длительности заболевания не выявлено, но обнаружены такие различия отмечены по способу и тактике оперативного вмешательства.

Наиболее часто ущемлялся участок тонкой кишки в 100–120 см от связки Трейца, что соответствует данным литературных источников.

Клиника перитонита, появление кишечного содержимого по дренажным трубкам в 97 случаях явилось основанием для выполнения релапаротомии «по требованию».

У 74 (71,4%) пациентов основной группы и 187 представителей группы сравнения (49,2%) продолжительность оперативного вмешательства не превышала 90 мин, свыше 90 мин она зарегистрирована у 30 (28,6%) больных основной группы и 197 (51,8%) – группы сравнения. Интервал между выполнением релапаротомии «по требованию» в группе сравнения варьировал от 48 ч до 12 сут, в основной же группе проводилась лапаротомия «по программе» через 36 ч. Пациентам основной группы выполнялось от 2 до 10 программных лапаротомий, 274 (72,1%) пациентам группы сравнения – от 2 до 8 релапаротомий «по требованию».

В основной группе резекция кишки выполнена у 104 пациентов в связи с некрозом кишки. Культы погружались в брюшную полость. Через 36 ч выполнялась «программная лапаротомия». Несостоятельность культи кишки диагностирована в 7 случаях, что потребовало ее ререзекции с отступом от зоны поражения на 5–10 см без формирования анастомоза до следующей «программной лапаротомии». Несостоятельность межкишечного анастомоза выявлена у 7 больных. Им была выполнена резекция анастомоза без его формирования и ушивание брюшной стенки наглухо. При повышении внутрибрюшного давления у 15 пациентов наложена лапаростома. Анастомоз формировали на 2-е сут 62 пациентам, на 4-е – 32, на 5-е – 10 больным. Летальность в группе составила 14,4% (погибли 15 человек), из них 13 умерли от острой сердечно-сосудистой недостаточности, 2 – от пневмонии. Летальных исходов в результате несостоятельности анастомоза не зарегистрировано.

При выполнении в группе сравнения релапаротомии «по требованию» была выявлена несостоятельность швов в месте ушивания перфорированных участков кишки при проведении

адгезиолизиса в 54 (19,7%) случаях, у 44 (16,0%) пациентов наблюдалась несостоятельность межкишечного анастомоза. Во всех случаях выполнена резекция кишки с наложением нового анастомоза. Брюшная полость санировалась и ушивалась наглухо. Повторных операций у этих пациентов не было в связи с наступлением летального исхода. У 15 пациентов, умерших в группе сравнения, несостоятельности анастомоза не было. Причиной смерти 8 человек явилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, 151 пациент умер от продолжающегося перитонита с развитием полиорганной недостаточности. 221 пациент группы сравнения выписан на амбулаторное лечение. Летальность в группе сравнения составила 41,8%.

Длительность операции у пациентов основной группы находилась в диапазоне от 40 до 115 мин (в среднем $79,1 \pm 8,3$ мин). группы сравнения – от 40 до 145 мин (в среднем $112,0 \pm 14,3$ мин), таким образом, средняя продолжительность операций в основной группе была в 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения. Длительность оперативного вмешательства коррелировала с летальностью ($p = 0,0012$, $r = 0,82$).

Анализ времени нахождения пациентов в отделении реанимации показал, что у представителей основной группы оно составило в среднем 12,07 сут, группы сравнения – 5,18 сут.

Длительность пребывания в стационаре пациентов основной группы составила $(13,45 \pm 5,40)$ сут, группы сравнения – $(6,26 \pm 3,28)$ сут. Высокая длительность лечения пациентов основной группы объясняется неоднократным проведением программных санаций брюшной полости.

Анализ послеоперационных осложнений в группах представлен в табл. 2. Послеоперационные осложнения классифицированы по Dindo–Clavien. Осложнений I и II степени не было.

Таблица 2. Частота встречаемости послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Table 2. The incidence of postoperative complications in the compared groups

Степень	Основная группа	Группа сравнения
I	–	–
II	–	–
III	64	–
IIIa	18	29
IIIb	–	89
IV	7	103
V	15	159
Всего	104	380

В основной группе осложнения развились у 9 (8,65%) пациентов, которые закончились летальным исходом: в 2 случаях (0,96%) – вследствие несостоятельности приводящей культи, в 3 (2,88%) – острой сердечно-сосудистой недостаточности, в 4 (3,84%) – назокомиальной пневмонии.

В группе сравнения у 156 пациентов развилось 184 послеоперационных осложнения: несостоятельность межкишечного анастомоза регистрировалась у 135 (86,7%) пациентов, что потребовало повторного оперативного вмешательства; у 6 (3,9%) течение послеоперационного периода осложнилось развитием назокомиальной пневмонии. В течение первых суток у 14 пациентов наступил летальный исход, причиной которого явились: тромбоэмболия лёгочной артерии – 1 случай (0,6%), острая сердечно-сосудистая недостаточность – 13 (8,3%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе встречаются единичные публикации с результатами исследований по поводу тактических подходов хирургического лечения острой кишечной непроходимости. Большинство этих исследований носит ретроспективный характер, а исследования по этапной хирургической тактике не встречаются [8].

Результаты оперативных вмешательств у пациентов с ОКН остаются неудовлетворительными и в настоящее время. В литературе приводятся данные о высокой летальности – от 20 до 70% среди оперированных пациентов, страдающих ОКН, и эти показатели не имеют тенденции к снижению [7]. Аналогичные показатели летальности (41,8%) мы получили при проведении ретроспективного исследования. При переходе на многоэтапную тактику, когда в ходе первой операции выполняется обструктивная резекция кишки с последующими плановыми санациями брюшной полости и только на втором этапе выполняется восстановление кишечной трубки, мы получили снижение летальности до 14,4%.

Высокие показатели летальности М.Д. Дибиров и соавт. (2012) связывают с пожилым и старческим возрастом пациентов, поздней обращаемостью, осложненными формами ОКН, развитием ранних послеоперационных осложнений и реперфузионным синдромом [2]. Результаты нашего исследования также выявили высокие показатели летальности у пациентов старше 70 лет. В основной группе они составили 69% (10 человек), в группе сравнения – 72% (114 человек). Поздняя обращаемость пациентов в медицинское учреждение в основной группе составил 46,6%, в группе сравнения – 72,9%. Как правило, пациенты обращались за

медицинской помощью через 1 до 3 дня от начала появления первых симптомов. Необходимо отметить крайне тяжелое состояние больных на этапе первой операции. По оценке индекса коморбидности Charlson, 95,2% пациентов в основной группе и 70,52% пациентов в группе сравнения имели вероятность летального исхода 85%.

Единственным методом помощи пациентам с осложненной формой ОКН является хирургическое вмешательство, цель которого – удаление пораженного участка кишки [4, 5]. По литературным данным, отсроченное формирование межкишечного анастомоза у пациентов данной категории не используется. Выполняется резекция пораженного участка кишки с формированием первичного анастомоза, в том числе в условиях перитонита, что сопровождается высокими показателями летальности. Повреждение кишки при разделении спаек ушивается, что также сопровождается высокими показателями несостоятельности швов и летальности. Прогрессирование перитонита и эндотоксический шок играют важную роль в развитии полиорганной недостаточности, которая считается противопоказанием для выполнения обструктивной резекции кишки и часто служит причиной смерти больного [6].

Резекция некротизированного участка кишки может быть недостаточной из-за неадекватной оценки границ жизнеспособности кишечника во время операции [9]. Дальнейшее прогрессирование некроза кишки способствует активизации воспалительного процесса с развитием органной недостаточности и сепсиса, которые приобретают необратимое течение [1, 4, 6, 10, 11].

В нашем исследовании у пациентов группы сравнения в 98 случаях отмечено появление кишечного содержимого по дренажам, что расценивалось как несостоятельность анастомоза. Этим больным выполнена релапаротомия с ререзекцией анастомоза. Во всех описанных случаях наступил летальный исход на фоне нарастания полиорганной недостаточности.

В основной группе в 14 случаях потребовалась ререзекция культи кишки в связи с развившейся их несостоятельностью, но летальный исход наступил у 2 пациентов по причине продолжающегося перитонита и развития полиорганной недостаточности.

Некоторые авторы связывают высокие показатели летальности с продолжительностью операции более 100 мин [6]. В нашем исследовании продолжительность оперативного вмешательства у пациентов основной группы варьировала от 40 до 145 мин, в среднем составив $(79,1 \pm 8,3)$ мин. В группе сравнения операции продолжались от 40 до 145 мин, в среднем $(112,0 \pm$

$\pm 14,3$) мин. Средняя продолжительность операций в основной группе сравнения была в 1,4 раза меньше, чем в группе сравнения.

Кроме того, в исследовании выполнялась оценка количества дней пребывания пациентов в реанимационном отделении. В основной группе этот показатель составил 12,07 сут, в группе сравнения – 5,18 сут. Небольшой срок пребывания пациентов группы сравнения в отделении реанимации объясняется их высокой смертностью (100 человек, 82%) в 1-е сут после операции.

Использование многоэтапной тактики при лечении пациентов основной группы позволило уменьшить количество случаев несостоятельности анастомоза с 86,7% до 0,96%. Обострение фоновой патологии – заболеваний сердечно-сосудистой системы статистически значимо в 1,5 чаще приводило к летальному исходу у пациентов основной группы, чем в группе сравнения

($p \leq 0,05$). Осложнения со стороны дыхательной системы между группами наблюдались с одинаковой частотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В комплекс мероприятий в лечении пациентов с острой кишечной непроходимостью, осложненной некрозом ущемленного участка кишки, интраоперационной перфорацией кишки при разделении спаек, как в условиях перитонита, так и без него, должна включаться обструктивная резекция кишки в сочетании с формированием анастомоза в отсроченном порядке, а также плановая санация брюшной полости. Все это позволяет сократить частоту несостоятельности межкишечного анастомоза с 86,7 до 0,96% случаев и снизить послеоперационную летальность с 41,8 до 14,4%.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Beck D.E., Opelka F.G., Bailey R.H. et al. Incidence of small-bowel obstruction and adhesiolysis after open colorectal and general surgery. *Dis Colon Rectum*. 1999. No. 42. P. 241–248.
2. Дибиров М.Д., Родионов И.Е., Какубава М.Р. и др. Коррекция внутрибрюшной гипертензии и микроциркуляции у больных острой кишечной непроходимостью старческого возраста // Московский хирургический журнал. 2012. № 3(25). С. 9–14.
3. Тотиков В.З., Калицова М.В., Амриллаева В.М. Лечебно-диагностическая программа при острой спаечной обтурационной тонкокишечной непроходимости // Хирургия. 2006. № 2. С. 38–43.
4. Playforth R.H., Holloway J.P., Griffin W.O. Mechanical small bowel obstruction: a plea for earlier surgical intervention // *Ann Surg*. 1970. Vol. 171. P. 783–788.
5. Lo A.M., Evans W.E., Carey L.C. Review of small bowel obstruction at Milwaukee County general hospital // *Am J Surg*. 1966. Vol. 111. P. 884–887.
6. Fabri P.J., Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction // *Surg Clin North Am*. 1991. Vol. 71. P. 131–146.
7. Cox M.R., Gunn I.F., Eastman M.C. et al. The safety and duration of non-operative treatment for adhesive small bowel obstruction // *Aust NZJ Surg*. 1993. Vol. 63. P. 367–371.
8. Воробей А.В., Шулейко А.Ч., Лурье В.Н. Пути улучшения результатов лечения больных с тонкокишечной непроходимостью // Хирургия. 2012. № 10. С. 35–39.
9. Mucha P. Small intestine obstruction // *Surg Clin North Am*. 1987. Vol. 67. P. 597–620.
10. Brolin R.E., Krasna M.J., Mast B.A. Use of tube and radiographs in the management of small bowel obstruction // *Ann Surg*. 1987. Vol. 206. P. 126–133.
11. Pickleman J, Lee R.M. The management of patients with suspected early postoperative small bowel obstruction // *Ann Surg*. 1989. No. 210. P. 216–219.

REFERENCES

1. Beck D.E., Opelka F.G., Bailey R.H., et al. Incidence of small-bowel obstruction and adhesiolysis after open colorectal and general surgery. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:241-248.
2. Dibirov M.D., Rodionov I.Ye., Kakubava M.R., et al. Korrekciya vnutribryushnoy gipertenzii i mikrotsirkulyacii u bol'nyh ostroy kishechnoy neprokhodimost'yu starcheskogo vozrasta [Correction of intra-abdominal hypertension and microcirculation in patients with acute intestinal obstruction in senile age]. *Moskovskiy khirurgicheskij zhurnal – Moscow Surgical Journal*. 2012;3 (25):9-14 (In Russ.).
3. Totikov V.Z., Kalitsova M.V., Amrillayeva V.M. Lechebno-diagnosticheskaya programma pri ostroy spayechoy obturatsionnoy tonkokishechnoy neprokhodimosti [Therapeutic and diagnostic program for acute adhesive obstructive small bowel obstruction]. *Khirurgiya – Surgery*. – 2006;2:38-43.
4. Playforth R.H., Holloway J.P., Griffin W.O. Mechanical small bowel obstruction: a plea for earlier surgical intervention. *Ann Surg*. 1970;171:783-788.
5. Lo A.M., Evans W.E., Carey L.C. Review of small bowel obstruction at Milwaukee County general hospital. *Am J Surg*. 1966;111:884-887.

6. Fabri P.J., Rosemurgy A. Reoperation for small intestinal obstruction. *Surg Clin North Am.* 1991;71:131-146.
7. Cox M.R., Gunn I.F., Eastman M.C., et al. The safety and duration of non-operative treatment for adhesive small bowel obstruction. *Aust NZJ Surg.* 1993;63:367-371.
8. Vorobey A.V., Shuleyko A.Ch., Luriye V.N. Puti uluchsheniya rezul'tatov lecheniya bol'nyh s tonkokishechnoy neprokhodimost'yu [Ways to improve the results of treatment of patients with small bowel obstruction]. *Khirurgiya.* 2012;10:35-39 (In Russ.).
9. Mucha P. Small intestine obstruction. *Surg Clin North Am.* 1987;67:597-620.
10. Brolin R.E., Krasna M.J., Mast B.A. Use of tube and radiographs in the management of small bowel obstruction. *Ann Surg.* 1987;206:126-133.
11. Pickleman J, Lee R.M. The management of patients with suspected early postoperative small bowel obstruction. *Ann Surg.* 1989;210:216-219.

Информация об авторах

Ярошук Сергей Александрович ✉ – канд. мед. наук, врач-хирург ГБУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29 им. А.А. Луцка» (Россия, г. Новокузнецк, пр. Советской Армии, д. 49).
<https://orcid.org/0000-0002-2207-0072>
 e-mail: 7jsa@mail.ru

Баранов Андрей Игоревич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой хирургии, урологии и эндоскопии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).
<http://orcid.org/0000-0003-3019-569X>

Короткевич Алексей Григорьевич – д-р мед. наук, профессор кафедры хирургии, урологии и эндоскопии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Россия, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5).
<http://orcid.org/0000-0002-6286-8193>
 e-mail: alkorot@mail.ru

Катасева Лилия Юрьевна – канд. мед. наук, врач-хирург, ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова» (Россия, 654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 28).
<http://orcid.org/0000-0002-4092-7842>
 e-mail: lylia_kem@mail.ru

Information about authors

Sergey A. Yaroshchuk ✉, Cand. Med. sci., surgeon, Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 29 named after A.A. Lutsik (49, Sovetskoy Armii Ave. Novokuznetsk, Russia).
<https://orcid.org/0000-0002-2207-0072>
 e-mail: 7jsa@mail.ru

Andrey I. Baranov, Dr. Med. sci., Professor, head of the Department of Surgery, Urology and Endoscopy, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education - a Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia).
<http://orcid.org/0000-0003-3019-569X>

Alexey G. Korotkevich, Dr. Med. sci., Professor, the Department of Surgery, Urology and Endoscopy, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia).
<http://orcid.org/0000-0002-6286-8193>
 e-mail: alkorot@mail.ru

Liliya Yu. Katasheva, Cand. Med. sci., surgeon, Novokuznetsk City Clinical Hospital No. 1 named after G.P. Kurbatov (28, Bardin Ave., Novokuznetsk, 654057, Russia).
<http://orcid.org/0000-0002-4092-7842>
 e-mail: lylia_kem@mail.ru

Поступила в редакцию 21.12.2021; одобрена после рецензирования 01.02.2022; принята к публикации 25.02.2022
 The paper was submitted 21.12.2021; approved after reviewing 01.02.2022; accepted for publication 25.02.2022

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/81/16>
УДК 616.24-006.03-072.1:616.233

СОВРЕМЕННЫЕ ЭНДОБРОНХИАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ ОКРУГЛЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКИХ

И.В. Васильев¹✉, Г.С. Беляев¹, А.Б. Весельский¹, П.В. Гаврилов^{1,2},
Е.Г. Соколов^{1,2}, П.К. Яблонский^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Округлые образования – одна из наиболее частых форм поражения легких, которые выявляются при скрининговой компьютерной томографии. Верификация этих образований является ключевой задачей для ранней диагностики рака легких. В обзорной статье рассмотрены современные эндобронхиальные методы, используемые для верификации образований легких.

Для поиска литературы по теме исследования использовалась система PubMed Национальной медицинской библиотеки США. В качестве ключевых слов для поиска необходимой информации и источников использовалось сочетание слов: bronchoscopy and pulmonary nodule.

Несмотря на все разрабатываемые технологии, призванные увеличить информативность бронхоскопических методик в диагностике периферических округлых образований легкого, их диагностическая значимость находится в пределах 70–80%. Однако стандартные бронхоскопические технологии, которые применяются со второй половины XX в., позволяют достигать чувствительность в 63%.

Ключевые слова: бронхоскопия, навигация, эндоскопия, периферические образования легких.

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Для цитирования: Васильев И.В., Беляев Г.С., Весельский А.Б., Гаврилов П.В., Соколов Е.Г., Яблонский П.К. Современные эндобронхиальные технологии в диагностике округлых образований легких // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 142–147. doi 10.52581/1814-1471/81/16

LITERATURE REVIEW

MODERN ENDOBRONCHIAL TECHNOLOGIES IN THE DIAGNOSIS OF PERIPHERAL PULMONARY NODULES

I.V. Vasiliev¹, G.S. Belyaev¹, A.B. Veselsky¹, P.V. Gavrilov^{1,2},
E.G. Sokolovich^{1,2}, P.K. Yablonsky^{1,2}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology,
St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg State University,
St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Peripheral pulmonary nodules are one of the most common forms of lung lesions that are detected on screening computed tomography. Verification of these lesions is a key task for the early diagnosis of lung cancer. The review paper discusses modern endobronchial methods used to verify lung nodules.

The PubMed system of the US National Library of Medicine was used as a search for available literature. A combination of the words: bronchoscopy and pulmonary nodule was used as keywords to search for the necessary information and sources.

Despite all the technologies being developed, designed to increase the information content of bronchoscopic techniques in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules, their diagnostic significance extends within 70–80%. However, standard bronchoscopic technologies, which have been used since the second half of the 20th century, allow a sensitivity of 63% to be achieved.

Keywords: *bronchoscopy, navigation, endoscopy, peripheral pulmonary nodules.*

Conflict of interest: the authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Vasiliev I.V., Belyaev G.S., Veselsky A.B., Gavrilov P.V., Sokolovich E.G., Yablonsky P.K. Modern endobronchial technologies in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules. *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):142–147. doi 10.52581/1814-1471/81/16

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого занимает первое место в мире среди причин смерти и второе по распространенности среди онкологических заболеваний [1]. Выявление небольшого округлого образования в периферических отделах легких является одной из форм ранней диагностики этого заболевания. В настоящий момент существуют три принципиальных способа взятия биопсии при выявлении периферических масс в легком: хирургический, трансторакальная биопсия под контролем рентгеновских методов и бронхоскопические методики. Выбор метода биопсии, как правило, определяется возможностями и предпочтениями клиники, в которой обследуют пациента. В то же время, арсенал способов ранней верификации с минимальной инвазией за последние годы значительно вырос.

Цель: знакомство с новейшими эндобронхиальными технологиями, которые применяются для биопсии легочной ткани при округлых образованиях в легких.

Для поиска литературы по изучаемой теме использовалась система PubMed Национальной медицинской библиотеки США. В качестве ключевых слов для поиска необходимой информации и источников использовалось сочетание слов: *bronchoscopy and pulmonary nodule*.

Поиск интересующего материала проводили с учетом следующих ограничительных рамок: отбирались только оригинальные статьи на английском языке, глубина поиска составляла 10 лет. За изучаемый период лидируют 6 вариантов эндобронхиальных технологий: 1) радиальная ультразвуковая бронхоскопия; 2) использование ультратонких бронхоскопов; 3) применение системы виртуальной бронхоскопии для предварительной навигации; 4) электромагнитная навигационная бронхоскопия; 5) флуороскопическая и конус-КТ навигация; 6) роботическая бронхоскопия.

РАДИАЛЬНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ БРОНХОСКОПИЯ

Методика радиальной ультразвуковой бронхоскопии предполагает использование тонкого гибкого катетера с вращающимся ультразвуковым датчиком, который создает 360-градусное («радиальное») изображение. Это позволяет в режиме реального времени проводить локализацию округлых образований в легких, которые не доступны прямой видимости, в бронхоскоп [2]. Выполненный в 2011 г. мета-анализ с участием 1 420 пациентов показал совокупную диагностическую чувствительность 73%. При этом частота осложнений, развившихся у пациентов после вмешательства не превышала таковую в группе, где не применялась ультразвуковая навигация [3].

Более поздняя публикация, описывающая пятилетний опыт одного центра показала диагностическую значимость метода в 69%, при этом она значительно зависела от размера образования: менее 3,0 см – 77%; более 3,0 см – 87% [4].

Данные опубликованного в 2019 г. мета-анализа свидетельствуют о том, что чувствительность метода очень сильно варьируется в разных публикациях и в среднем может достигать 72% [5].

В то же время, рассматриваемый метод является относительно безопасным, так как средняя частота пневмоторакса, как наиболее частого осложнения манипуляции, не превышает 1%, при этом в половине случаев не требуется дренирования плевральной полости [3–5].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАТОНКИХ БРОНХОСКОПОВ

Использование возможностей бронхоскопии для диагностики периферических образований ограничено техническими характеристиками оборудования, прежде всего диаметром

стандартного бронхоскопа, по причине чего невозможно достичь при исследовании дистальных субсегментарных бронхов. Кроме того, это создает существенные ограничения для манипуляций. Поэтому одним из способов повышения маневренности и, следовательно, расширения возможностей для диагностики периферических образований, является уменьшение диаметра бронхоскопа [6].

Как правило, ультратонкие бронхоскопы используются в сочетании с различными методами навигации. Исследований, в которых проводилось сравнение использования только ультратонких и обычных бронхоскопов, найти не удалось. В целом же диагностическая значимость при применении ультратонкого бронхоскопа с другими способами взятия биопсии по мере развития технологий увеличивается и составляет 75–82% [7–9]. При этом, как отмечают Т. Sumi и соавт., увеличивается и продолжительность выполнения биопсии, что обусловлено сложностью в навигации, однако на частоту возникновения осложнений это не влияет [9].

ПРИМЕНЕНИЕ СИСТЕМЫ ВИРТУАЛЬНОЙ БРОНХОСКОПИИ ДЛЯ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЙ НАВИГАЦИИ

Виртуальная бронхоскопия – постпроцессинговая обработка КТ-изображений в режиме 3D-реконструкции зоны эндобронхиального вмешательства, которая позволяет врачу визуализировать анатомию трахеобронхиального дерева и выбрать оптимальный путь к цели биопсии. Выполнив моделирование, врач выбирает целевой бронх, по которому необходимо провести бронхоскоп, затем, используя эти ориентиры, осуществляет бронхоскопию. По данным рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивали бронхоскопию с использованием виртуальной бронхоскопии и без такого в диагностике периферических образований размерами менее 3 см, не было выявлено достоверной разницы в общей диагностической значимости (67,1 и 59,9% соответственно). Однако наблюдалась существенная разница в информативности в тех случаях, когда образование не выявлялось при флюороскопическом контроле (81,3 и 53,2%, соответственно) [10]. Одна из последних публикаций, посвященная сравнению результатов трансbronхиальной биопсии с использованием виртуальной бронхоскопии и без таковой также не показала достоверного улучшения диагностической значимости (72 и 82%, соответственно) [11]. С учетом того, что данная методика является неинвазивной и не подразумевает влияния на сам бронхо-

скопический метод, это также не сказывается на осложнениях.

ЭЛЕКТРОМАГНИТНАЯ НАВИГАЦИОННАЯ БРОНХОСКОПИЯ

Следующим этапом развития технологии моделирование явилось совмещение бронхоскопии и электромагнитной технологии навигации, предназначенной для локализации и направления эндоскопических инструментов или катетеров через бронхи. Одним из существенных отличий данной методики от описанной выше, является наличие специального инструмента, на дистальном конце которого расположен электромагнитный датчик, отслеживающийся в режиме реального времени на компьютерной модели легких пациента [12].

В самом большом на данный момент многоцентровом исследовании NAVIGATE участвовало 1215 пациентов с периферически округлыми образованиями легких. Средний размер образования составил 20 мм, у 94% в биоптате была получена легочная ткань. Чувствительность, специфичность, положительная и отрицательная прогностическая ценность электромагнитной навигационной бронхоскопии для диагностики злокачественных новообразований составила 69, 100, 100 и 56% соответственно [13].

Последний мета-анализ, опубликованный в 2020 г. и включающий 40 исследований, показал совокупную чувствительность метода 77%. Риск пневмоторакса составил 2% [14].

ФЛЮОРОСКОПИЧЕСКАЯ И КОНУС-КТ НАВИГАЦИЯ

Флюороскопическая навигация, также известная, как цифровой томосинтез, помогает идентифицировать периферический очаг в легких в режиме реального времени и может быть использована для определения расстояния от инструмента до цели биопсии. Трехмерное изображение, воссозданное во время этой процедуры, состоит из серии изображений, полученных при повороте С-дуги на указанное количество градусов вокруг пациента [15]. В 2010 г. было проведено исследование с участием 228 пациентов. В результате точность использования флюороскопической навигации по сравнению с рентгенографией составила 90 и 43%, соответственно [16]. Эта технология также может применяться совместно с другими, перечисленными выше. Так, при использовании этой методики в дополнение к электромагнитной навигации удалось повысить информативность до 79% по сравнению с 2D-рентгеноскопией (54%) Частота пневмоторакса составила 1,5% и не зависела от способа навигации

[17]. Сходные данные получены в результате исследования, опубликованного в 2021 г. Диагностическая значимость составила 77,4%, частота возникновения пневмотораксов – 2,5% [18].

Другой разновидностью рентгенологической навигации в режиме реального времени является использование конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ). По сути, пациенту проводится непрерывное КТ-исследование, однако при этом компактность системы КЛКТ, в отличие от традиционных компьютерных томографов, не ограничивает возможности для манипуляции врачу, находящемуся во время исследования непосредственно около пациента. Важно отметить, что уровень лучевой нагрузки при использовании КЛКТ в целях навигации аналогичны значениям низкодозовой КТ грудной клетки, используемой для скрининга рака легкого [19]. В ретроспективном исследовании с использованием бронхоскопической электромагнитной биопсии под контролем КЛКТ, включившем 93 пациента, диагностическая значимость комбинированной технологии составила 83%. Частота пневмоторакса достигала 4% [20]. В другом исследовании сочетание КЛКТ, электромагнитной навигации и радиального ультразвука не привело к повышению информативности биопсии, которая составила 77,2% [21].

В исследовании 2021 г. отмечались значительные различия в диагностической значимости при применении данной методики по мере накопления опыта, от 72 до 90%. [22].

РОБОТИЧЕСКАЯ БРОНХОСКОПИЯ

Одной из самых многообещающих технологий, которая в последнее время была внедрена в интервенционную пульмонологию, является робот-ассистированная бронхоскопия.

Недавнее многоцентровое исследование, посвященное использованию одной из доступных систем в диагностике периферических образо-

ваний легкого в комбинации с использованием радиального ультразвука, позволило добиться «попадания в цель» в 96,2% с приемлемой частотой пневмоторакса 3,7%. Однако целью этой работы не являлось изучение диагностической значимости процедуры [23]. Применение другой системы позволило добиться чувствительности, равной 88%. [24]. В связи с небольшим накопленным опытом, до настоящего времени нет ни одного опубликованного мета-анализа, посвященного вкладу технологии в диагностику периферических образований легкого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на все разрабатываемые технологии, призванные увеличить информативность бронхоскопических методик в диагностике периферических округлых образований легкого, их диагностическая значимость находится в пределах 70-80%. Однако стандартные бронхоскопические технологии, применяемые со второй половины XX в., позволяют достигать чувствительность в 63% [25]. В то же время, как и в случае использования рассматриваемых технологий, так и при стандартных подходах, информативность находится в прямой зависимости от размера образования, наличия бронха, который подходит к диагностической цели биопсии.

С учетом высокой стоимости любой новой технологии, необходимо большее количество исследований, направленных на уточнение показаний и противопоказаний к использованию того или иного подхода к диагностике периферических образований легкого. Безусловно, основными критериями, влияющими на выбор технологии верификации для пациента должны являться диагностическая значимость и безопасность метода. При этом существенным аспектом выбора в настоящее время является его экономическая целесообразность.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. CDC. NPCR and SEER—U.S. Cancer Statistics: Public Use Database. URL: www.cdc.gov/uscs (accessed: 2021).
2. Izumo T., Sasada S., Chavez C., Matsumoto Y., Tsuchida T. Radial endobronchial ultrasound images for ground-glass opacity pulmonary lesions. *Eur. Respir. J.* 2015;45:1661-1668.
3. Steinfort D.P., Khor Y.H., Manser R.L., Irving L.B. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2010;37:902-910.
4. Chen A., Chenna P., Loissele A., Massoni J., Mayse M., Misselhorn D. Radial probe endobronchial ultrasound for peripheral pulmonary lesions: A 5-year institutional experience. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11:578-582.
5. Sainz Zuñiga P.V., Vakili E., Molina S., Bassett R.L. Jr., Ost D.E. Sensitivity of Radial Endobronchial Ultrasound Guided Bronchoscopy for Lung Cancer in Patients with Peripheral Pulmonary Lesions: An Updated Meta-Analysis, CHEST (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.10.042>
6. Ishiwata T., Gregor A., Inage T., Yasufuku K. Bronchoscopic navigation and tissue diagnosis. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019;68:672-678.
7. Oki M., Saka H., Kitagawa C., Kogure Y., Mori K., Kajikawa S. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Biopsy Using Novel Thin Bronchoscope for Diagnosis of Peripheral Pulmonary Lesions. *J. Thorac. Oncol.* 2009;4:1274-1277.

8. Oki M.; Saka H., Ando M., Asano F., Kurimoto N., Morita K., Kitagawa C., Kogure Y., Miyazawa T. Ultrathin bronchoscopy with multimodal devices for peripheral pulmonary lesions: A random-ized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;192:468-476.
9. Sumi T et al. *Comparison of ultrathin bronchoscopy with conventional bronchoscopy for the diagnosis of peripheral lung lesions without virtual bronchial navigation*, *Respiratory Investigation*. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2020.03.001>
10. Asano, F.; Shinagawa, N.; Ishida, T.; Shindoh, J.; Anzai, M.; Tsuzuku, A.; Oizumi, S.; Morita, S. Virtual Bronchoscopic Navigation Combined with Ultrathin Bronchoscopy. *A Randomized Clinical Trial. Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013;188:327-333.
11. Bae S., Lim S., Ahn J.J., Jegal Y., Seo K.W., Ra S.W., Kang B.J., Kim J.H., Park S.E., Han I., Kang H., An M., Ock M., Park E.J., Kwon W.J., Lee T. Diagnosing peripheral lung lesions using endobronchial ultrasonography with guide sheath: a prospective registry study to assess the effect of virtual bronchoscopic navigation using a computed tomography workstation. *Medicine.* 2020;99:17(e19870).
12. Mahajan A.K., Patel S., Hogarth D.K., Wightman R. Electromagnetic navigational bronchoscopy: An effective and safe approach to diagnose peripheral lung lesions unreachable by conventional bronchoscopy in high-risk patients. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2011;18:133-137.
13. Folch E.E., Pritchett M.A., Nead M.A., Bowling M.R., Murgu S.D., Krinsky W.S. Murillo B.A., LeMense G.P., Minnich D.J., Bansal S. et al. Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: One-Year Results of the Prospective, Multicenter NAVIGATE Study. *J. Thorac. Oncol.* 2018;14:445-458.
14. Folch E.E., Labarca G., Ospina-Delgado D., Kheir F., Majid A., Khandhar S.J., Mehta H.J., Jantz M.A., Fernandez-Bussy S. *Sensitivity and Safety of Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Lung Cancer Diagnosis: Systematic Review and Meta-analysis, CHEST (2020)*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.534>
15. Machida, H.; Yuhara, T.; Tamura, M.; Ishikawa, T.; Tate, E.; Ueno, E.; Nye, K.; Sabol, J.M. Whole-Body Clinical Applications of Digital Tomosynthesis. *RadioGraphics* 2016, 36, 735-750.
16. Quaia E., Baratella E., Cioffi V., Bregant P., Cernic S., Cuttin R., Cova M.A. The Value of Digital Tomosynthesis in the Diagnosis of Suspected Pulmonary Lesions on Chest Radiography: Analysis of Diagnostic Accuracy and Confidence. *Acad. Radiol.* 2010;17:1267-1274.
17. Aboudara M., Roller L., Rickman O., Lentz R.J., Pannu J., Chen H., Maldonado F. Improved diagnostic yield for lung nodules with digital tomosynthesis-corrected navigational bronchoscopy: Initial experience with a novel adjunct. *Respirology.* 2019;25:206-213.
18. Katsis James MD*; Roller, Lance MS*; Aboudara, Matthew MD*; Pannu, Jasleen MD+; Chen, Heidi PhD+; Johnson, Joyce MD§; Lentz, Robert J. MD*; Rickman, Otis DO*; Maldonado, Fabien MD* Diagnostic Yield of Digital Tomosynthesis-assisted Navigational Bronchoscopy for Indeterminate Lung Nodules. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology.* October 2021;28(4):255-261. doi: 10.1097/LBR.0000000000000766
19. Setser R., Chintalapani G., Bhadra K., Roberto F. Cone beam CT imaging for bronchoscopy: a technical review. *J Thorac Dis.* 2020 Dec;12(12):7416-7428. doi: 10.21037/jtd-20-2382
20. Pritchett M.A., Schampaert S., de Groot J.A.H., Schirmer C.C., van der Bom I. Cone-Beam CT with Augmented Fluoroscopy Com-bined with Electromagnetic Navigation Bronchoscopy for Biopsy of Pulmonary Nodules. *J. Bronchol. Interv. Pulmonol.* 2018;25:274-282.
21. Sobieszczyk M.J., Yuan Z., Li W., Krinsky W. Biopsy of peripheral lung nodules utilizing cone beam computer to-mography with and without trans bronchial access tool: A retrospective analysis *J. Thorac. Dis.* 2018;10: 5953-5959.
22. Verhoeven RLJ, van der Sterren W, Kong W, Langereis S, van der Tol P, van der Heijden EHFM. Cone-beam CT and Augmented Fluoroscopy-guided Navigation Bronchoscopy: Radiation Exposure and Diagnostic Accuracy Learning Curves. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2021 Oct 1;28(4):262-271. doi: 10.1097/LBR.0000000000000783 PMID: 34162799; PMCID: PMC8460082
23. Chen A.C., Pastis N.J., Jr., Mahajan A.K., Khandhar S.J., Simoff M.J., Machuzak M.S., Cicens J., Gildea T.R., Silvestri G.A. Robotic Bron-choscopy for Peripheral Pulmonary Lesions: A Multicenter Pilot and Feasibility Study (BENEFIT). *Chest.* 2021;159:845-852.
24. Fielding D.I., Bashirzadeh F., Son J.H., Todman M., Chin A., Tan L., Steinke K., Windsor M.N., Sung A.W. First Human Use of a New Robotic-Assisted Fiber Optic Sensing Navigation System for Small Peripheral Pulmonary Nodules. *Respiration.* 2019;98:142-150.
25. Rivera M., Mehta A.C., Wahidi M.M. Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. *Chest.* 2013;143:e142S-e165S.

Сведения об авторах

Васильев Игорь Владимирович ✉ – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник (руководитель направления «Интервенционная пульмонология») ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии Минздрава России (Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4).

<https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>

e-mail: iv.vasilev@spbniif.ru

Беляев Глеб Сергеевич – врач-эндоскопист, торакальный хирург ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4).

<https://orcid.org/0000-0002-0952-3866>

Весельский Артём Борисович – ординатор направления «Лучевая диагностика» ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4).

<https://orcid.org/0000-0002-2221-0290>

Гаврилов Павел Владимирович – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник (руководитель направления «Лучевая диагностика») ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4), доцент кафедры лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» ((Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9).

<https://orcid.org/0000-0003-3251-4084>

Соколов Евгений Георгиевич – д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4); профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9).

<https://orcid.org/0000-0003-4794-0588>

Яблонский Пётр Казимирович – д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России (Россия, 191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2/4); проректор по медицинской деятельности ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9).

<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Information about authors

Igor V. Vasiliev✉, Cand. Med. sci., Leading Researcher (head of the direction “Interventional pulmonology”), St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology (2/4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-2168-5793>

e-mail: iv.vasilev@spbniif.ru

Gleb S. Belyaev, endoscopist, thoracic surgeon, St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology (2/4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-0952-3866>

Artem B. Veselsky, resident of the direction “Radial diagnostics”), St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology (2/4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036, Russia).

<https://orcid.org/0000-0002-2221-0290>

Pavel V. Gavrilov, Cand. Med. sci., Leading Researcher (head of the direction “Radial diagnostics”), St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology (2/4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036, Russia); Associate Professor, the Department of Radiation Diagnostics, St. Petersburg State University (7–9, Universitetskaya nab. st., St. Petersburg, 199034, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-3251-4084>

Evgeniy G. Sokolovich, Dr. Med. sci., Professor, deputy director for scientific work, St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology (2/4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036, Russia); Professor, the Department of Hospital Surgery, St. Petersburg State University (7–9, Universitetskaya nab. st., St. Petersburg, 199034, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-4794-0588>

Petr K. Yablonsky, Dr. Med. sci., Professor, Director of the St. Petersburg Research Institute of Phthiopulmonology (2/4, Ligovsky Ave., St. Petersburg, 191036, Russia); Vice-Rector for Medical Activities, St. Petersburg State University (7–9, Universitetskaya nab. st., St. Petersburg, 199034, Russia).

<https://orcid.org/0000-0003-4385-9643>

Поступила в редакцию 24.01.2022; одобрена после рецензирования 16.02.2022; принята к публикации 25.02.2022
The paper was submitted 24.01.2022; approved after reviewing 16.02.2022; accepted for publication 25.02.2022

ЮБИЛЕЙ

<https://doi.org/10.52581/1814-1471/81/17>
УДК 617(091)(092)

ГЕОРГИЙ ЦЫРЕНОВИЧ ДАМБАЕВ – ХИРУРГ, УЧЕНЫЙ, НОВАТОР, НАСТАВНИК (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

Н.Э. Куртсеитов, А.Н. Вусик, М.М. Соловьёв

*Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация*

Аннотация

Георгий Цыренович Дамбаев – выдающийся российский хирург. Он прошёл научный и практический путь от врача-хирурга участковой больницы до члена-корреспондента РАН, заведующего кафедрой госпитальной хирургии старейшего медицинского вуза Сибири, основателя известной хирургической школы. Под его руководством изучен и внедрен в практику практически всех отраслей хирургии новый класс пористых и сверхэластичных имплантатов из никелида титана. Профессор Г.Ц. Дамбаев бережно сохранил и творчески развил принципы оперирования, унаследованные от хирургической школы академика АМН СССР А.Г. Савиных.

Ключевые слова: Георгий Цыренович Дамбаев, хирургия, никелид-титановые сплавы, история медицины

Для цитирования: Куртсеитов Н.Э., Вусик А.Н., Соловьёв М.М. Георгий Цыренович Дамбаев – хирург, ученый, новатор, наставник (к 80-летию со дня рождения) // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2022. Т. 25, № 2. С. 148–150. doi 10.52581/1814-1471/81/17

JUBILEE

GEORGIY TSYRENOVICH DAMBAYEV – SURGEON, SCIENTIST, INNOVATOR, MENTOR (ON THE 80TH ANNIVERSARY)

N.E. Kurtseitov, A.N. Vusik, M.M. Soloviev

*Siberian State Medical University,
Tomsk, Russian Federation*

Abstract

Georgiy Tsyrenovich Dambayev, an outstanding Russian surgeon, went from a surgeon at a local hospital to a corresponding member of the Russian Academy of Sciences, head of the Department of Hospital Surgery at the oldest medical university in Siberia, the founder of a well-known Surgical School. Under his leadership, a new class of porous and superelastic titanium nickelide implants was studied and put into practice in almost all branches of surgery. He carefully preserved and creatively developed the operating principles inherited from the Surgical School of Academician of the Academy of Medical Sciences of the USSR A.G. Savinykh.

Keywords: Georgiy Tsyrenovich Dambayev, surgery, nickel-titanium alloys, history of Medicine

For citation: Kurtseitov N.E., Vusik A.N., Soloviev M.M. Georgiy Tsyrenovich Dambayev – surgeon, scientist, innovator, mentor (on the 80th anniversary). *Issues of Reconstructive and Plastic Surgery*. 2022;25(2):148–150. doi 10.52581/1814-1471/81/17



18 июня 2022 г. отмечает свой 80-летний юбилей Георгий Цыренович Дамбаев – выдающийся отечественный хирург, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заслуженный деятель науки Республики Бурятия, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Сибирского государственного медицинского университета.

Г.Ц. Дамбаев родился 18 июня 1942 г. в селе Холуй Кяхтинского района Бурят-Монгольской АССР. В 1959 г. окончил Большекударинскую среднюю школу и поступил на лечебный факультет Читинского медицинского института. После окончания вуза, с 1965 по 1969 г. работал хирургом и главным врачом участковой больницы пос. Баляга Читинской области. В этот период он кропотливо совершенствовал хирургическую технику, отрабатывая ее в созданном им экспериментальном отделе. Параллельно Георгий Цыренович занимался организацией лаборатории по лиофилизации сухожилий и сосудистых протезов. Полученные сухожилия он неоднократно применял во время операций.

В Читинском облздраве заметили успехи молодого хирурга, у которого в больнице за 4 года не умер ни один больной, и поощрили его стремление к освоению новых методов лечения, направив в 1969 г. в ординатуру. С 1969 по 1971 г. Г.Ц. Дамбаев обучался в клинической ординатуре на кафедре общей хирургии Томского медицинского института (ТМИ).

С 1971 г. Георгий Цыренович – врач-хирург, с 1973 г. – заведующий хирургическим отделением Петровск-Забайкальской центральной больницы №1. Работая практическим врачом, он совместно с Георгием Кирилловичем Жерловым отрабатывал новые методики операций, исследовал моторную деятельность пищеварительных органов, проводил сегментарную плетизмографию трахеи. По результатам этих исследований Г.Ц. Дамбаев в 1973 г. защитил кандидатскую

диссертацию по специальностям «Хирургия» и «Физиология» на тему «Механо-электрический метод регистрации моторики желудочно-кишечного тракта».

Результаты работы Г.Ц. Дамбаева и его соратника и коллеги по работе в Петровск-Забайкальской ЦРБ Г.К. Жерлова определили появление нового направления в хирургии – реконструктивно-восстановительной гастроэнтерологии. Основной идеей этого направления явились оперативные вмешательства, ориентированные на сохранение и реконструкцию естественного клапанного аппарата пищеварительного тракта.

В 1976 г. Георгий Цыренович переехал в Томск, с которым неразрывно связана вся его дальнейшая деятельность.

С марта 1976 г. он – врач-ординатор клиники общей хирургии, с сентября того же года – ассистент кафедры общей хирургии ТМИ. С 1979 г. Г.Ц. Дамбаев – доцент кафедры общей хирургии и заведующий клиникой общей хирургии ТМИ. В эти годы он продолжил изучение моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и способов ее стимуляции, совместно с В.Ф. Агафонниковым, В.В. Пекарским и О.С. Поповым разработал автономный электростимулятор ЖКТ. По предложению профессора В.В. Пекарского в это же время совместно с заведующим кафедрой нервных болезней ТМИ профессором А.Я. Шияневским Георгий Цыренович изучал изменения тимуса у пациентов с прогрессирующей мышечной дистрофией. В 1988 г. он защитил докторскую диссертацию «Хирургическая коррекция систем и органов у больных с прогрессирующей мышечной дистрофией». Предложенные подходы к хирургическому лечению миастении позволили вывести на новый уровень качество лечения больных с прогрессирующей мышечной дистрофией.

В 1989 г. Георгий Цыренович был избран заведующим кафедрой госпитальной хирургии с курсом онкологии ТМИ, расположенной на базе клиники им. А.Г. Савиных. В дальнейшем, вплоть до настоящего времени, вся деятельность профессора Г.Ц. Дамбаева связана с творческим развитием достижений хирургической школы А.Г. Савиных в хирургии ЖКТ и с изучением и внедрением в различные отрасли хирургии нового класса имплантатов из никелида титана, обладающих эффектами сверхэластичности и термомеханической памяти формы. Основой для развития этого направления явилась многолетняя дружба и творческое сотрудничество с профессором Виктором Эдуардовичем Гюнтером – основателем и руководителем НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы. Результатами исследований в этом направлении,

выполненных в различных городах Сибири, явились более 100 диссертационных работ. Только под непосредственным руководством Георгия Цыреновича защищено 50 кандидатских и 23 докторские диссертации. Г.Ц. Дамбаев является автором 659 печатных работ, в том числе 22 монографий и 91 изобретения.

Профессор Г.Ц. Дамбаев входит в число соавторов многотомного руководства по применению имплантатов с памятью формы в медицине, изданного на русском и английском языках. В 2009 г. он в соавторстве опубликовал атлас хирургических операций «Имплантаты с памятью формы в хирургии». Помимо этого, в 2010 г. при участии Георгия Цыреновича был издан атлас циркулирующих клеток злокачественных новообразований – уникальный труд, показывающий наличие различных форм опухолевых клеток в крови человека, а также большой сброс этих клеток во время операции в кровеносное русло, что требует изменения технологии оперативных вмешательств.

В период с 1998 по 2015 г. Г.Ц. Дамбаев возглавлял Общество хирургов Томской области. Он постоянно ведет активный научный поиск, является членом диссертационного совета при СибГМУ и Международной академии A-SME (Имплантаты с памятью формы), редакционных коллегий журналов: «Сибирский медицинский

журнал», «Имплантаты с памятью формы», «Медицина в Кузбассе».

В 1997 г. профессор Г.Ц. Дамбаев был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук, в 2014 г. стал членом-корреспондентом РАН.

За высокие научные достижения и научно-практические разработки Георгий Цыренович Дамбаев награжден медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2000), золотой медалью ВДНХ (1984), золотой медалью на Международной выставке в Брюсселе (2000, 2015) «Diploma di Merito award», медалью «Профессионал России» (2007), орденом Гиппократ (2008), орденом «За профессиональную честь, достоинство и почетную деловую репутацию» II степени (2008), почетным знаком «Гордость Томска» (2017), орденом «Томская слава» (2017). Г.Ц. Дамбаев – победитель конкурса «Человек года в Томской области – 2010» и лауреат государственной премии Республики Бурятия (2011).

В 2014 г. профессор Г.Ц. Дамбаев был удостоен звания «Заслуженный деятель науки РФ». Ему также присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Республики Бурятия» (2003), звание почетного профессора Монгольского медицинского университета (2006) и Иркутского Научного центра хирургии и травматологии.

Дорогой Георгий Цыренович!

Коллектив возглавляемой Вами кафедры госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии Сибирского государственного медицинского университета, друзья, коллеги и многочисленные ученики сердечно поздравляют Вас с Юбилеем, желают Вам крепкого здоровья на долгие годы и дальнейших успехов в творческой деятельности!





НИИ МИКРОХИРУРГИИ
ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ХИРУРГИИ