

На правах рукописи

Весир Илья Рахимович

**ВЛИЯНИЕ КОМПРЕССИРУЮЩИХ УСТРОЙСТВ НА ЗДОРОВУЮ И
ЦИРРОТИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННУЮ ПЕЧЕНЬ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

3.1.9. Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН,
заслуженный деятель науки РФ **Дамбаев Георгий Цыренович**

Научный консультант:

доктор технических наук,
профессор, заслуженный деятель науки РФ **Гюнтер Виктор Эдуардович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной хирургии
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» **Подолужный Валерий Иванович**

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей хирургии
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный
медицинский университет» **Штофин Сергей Григорьевич**

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___»_____2022 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.068.01 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, г. Томск, Московский тракт, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в Научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «___»_____2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета **Петрова Ирина Викторовна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), цирроз печени (ЦП) – это диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП является терминальной стадией таких хронических заболеваний как вирусный гепатит В или С, алкогольная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени и др. По данным ВОЗ, в последние два десятилетия в мире наблюдается тенденция к росту числа хронических заболеваний печени различной этиологии, а также увеличение смертности от цирроза печени [Мехтиев С.Н. и соавт., 2015; Пикиреня И.И., 2015; Everson G, 2005; Farrell G et al., 2006].

Несмотря на широкий спектр фармакологических средств, во многих случаях у пациентов трудно бывает достичь стабилизации процесса. К тому же высокая летальность при циррозах обусловлена развитием осложнений [Петракова О.С. и соавт., 2012; Холматов П.К. и соавт., 2013]. С целью продления жизни пациентов применяются различные паллиативные хирургические вмешательства. Радикальным же методом лечения является трансплантация печени, которая имеет множество ограничений в виде нехватки доноров, операционного риска, высокой стоимости, иммунного ответа на трансплантат и др. [Готье С.В., 2017; Fung J. et al., 2005; Perry I. et al., 2005]. Одновременно с оптимизацией методов хирургической коррекции осложнений цирроза печени остается актуальным поиск различных современных способов стимуляции регенерации печени [Красовский В.С., 2013; Пикиреня И.И., 2015; Бурганова Г.Р. и соавт. 2012].

Степень разработанности темы исследования. Существуют такие способы хирургической стимуляции регенерации, как посегментарная резекция печени, интраоперационная лазерная и электрокоагуляция поверхности печени, криодеструкция печени, а также введение в печень стволовых клеток или различных препаратов. Большинство из данных способов являются достаточно травматичными для цирротически измененной печени, а их стимулирующий эффект кратковременен. Либо они дорогостоящи, но при этом малоэффективны или недостаточно изучены [Гарбузенко Д.В., 2008; Налобин Д.С. и соавт., 2016].

В последние годы широко используются в медицине конструкции и имплантаты из никелида титана. Выбор материала определяется соответствием требованиям биомеханической и биохимической совместимости [Гюнтер В.Э. и др., 2011; Дамбаев Г.Ц. и др. 2012]. При этом до настоящего времени не изучено

влияние компрессирующих устройств с различной степенью давления на здоровую и цирротически измененную печень.

Цель исследования: разработать в эксперименте способ лечения цирроза печени на основе влияния на нее компрессирующих устройств из никелида титана.

Задачи исследования:

1. Разработать способ воздействия на ткань печени компрессией устройства из сверхэластичного никелида титана с эффектом памяти формы.
2. Изучить степень давления различных видов компрессионных устройств.
3. Изучить морфофункциональное состояние здоровой печени под влиянием компрессии различных видов компрессионных устройств.
4. Изучить морфофункциональное состояние цирротически измененной печени на фоне компрессии различными видами компрессионных устройств.

Научная новизна

Впервые разработан в эксперименте способ воздействия на печень компрессионного устройства с целью лечения цирроза печени. Впервые изучено морфофункциональное состояние здоровой печени на фоне компрессии различными компрессионными устройствами. Впервые изучено морфофункциональное состояние цирротически измененной печени на фоне компрессии различными компрессионными устройствами. Впервые дана оценка возможности применения компрессионных устройств в качестве способа лечения цирроза печени.

Теоретическая и практическая значимость

В эксперименте изучено влияние компрессии на здоровую и цирротически измененную печень у крыс.

При постепенной атрофии «отжатого» участка цирротически измененной печени, в основной массе органа происходит компенсаторное восстановление недостающей массы органа, уменьшение доли соединительной ткани, восстановление нормальной структуры ткани печени и биохимических показателей.

Результаты выполненной диссертационной работы могут быть использованы в качестве теоретического задела для дальнейших исследований по оптимизации лечения заболеваний печени, а разработанный способ в дальнейшем может быть применен в клинической практике. Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре

госпитальной хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования

Согласно поставленным задачам выбраны современные методологические подходы, имеющиеся в научно-исследовательских лабораториях ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ, НИИ медицинских материалов и имплантов с памятью формы. В качестве объекта исследования использованы крысы линии Wistar – самки массой 180-310 г в возрасте 6-7 мес. На части животных смоделирован токсический цирроз печени. Работа представляет собой комплекс экспериментальных исследований здоровой и цирротически измененной печеночной ткани под влиянием компрессирующих устройств из никелида титана с различной степенью давления. Исследования выполнены с использованием патоморфологических, морфометрических, биохимических, биометрических, микроскопических методов с применением соответствующих способов статистической обработки данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Компрессия краевого участка печени имплантатом из никелида титана в эксперименте является простым, малотравматичным и эффективным способом воздействия на печень.
2. Увеличение числа волнообразных периодических структур в конструкции клипсы уменьшает степень её давления за счёт увеличения эластичности. Компрессия при защемлении локального участка органа осуществляется мягче, без ранения.
3. Компрессия при защемлении маргинального участка органа приводит к плавному снижению трофики и атрофии ткани этого участка. В интактной ткани печени появляются признаки регенерации. При этом, чем больше участок, подвергшийся атрофии, тем более выражена регенерация в оставшемся объеме.
4. После моделирования токсического цирроза печени у лабораторных крыс и прекращения воздействия гепатотропного яда, цирротический процесс имеет обратное развитие, вплоть до полного восстановления структуры и функции ткани печени. При применении клипсы для пережатия паренхиматозных органов отмечается ускорение восстановления структуры, массы и функции печени.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений (использован материал от 180 крыс), наличием групп сравнения, использованием современных методов

исследования, воспроизводимостью результатов, применением корректных методов статистического анализа.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены: на VII межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы абдоминальной хирургии», г. Томск, 2018; на научной конференции с международным участием «Нейрогуморальные механизмы регуляции физиологических функций в норме и при патологии», г. Томск, 2019.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 148 рисунками и 5 таблицами. Работа состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы. Библиографический список содержит 152 источника литературы (98 отечественных и 54 иностранных).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы. Из них 2 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 зарубежная статья, 1 патент РФ на изобретение.

Личное участие автора в получении результатов, изложенных в диссертации. Автор лично выполнил аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме. Автором сформулированы цель, задачи исследования, проведена экспериментальная работа с использованием лабораторных животных. Полученные в ходе эксперимента данные проанализированы лично автором, на основании чего сформулированы выводы. Подготовка к публикации статей выполнена лично автором или при его непосредственном участии.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы диссертационного исследования, сформулированы цель и задачи исследования, определена научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме исследования. Обзор литературы данной работы посвящен хирургическим методам лечения при циррозе печени. Один параграф посвящен современным методам лечения и профилактики пищеводных и желудочных кровотечений при синдроме портальной гипертензии. Во втором параграфе описана история зарождения и развития такого направления в хирургии, как стимуляция регенерации печени. Подробно рассмотрены преимущества и недостатки существующих методов, начиная от классической модели –

частичной гепатэктомии, до современных разработок в области регенеративной медицины. Рассмотрены актуальные вопросы трансплантации печени, являющейся на сегодняшний день единственным радикальным методом лечения при хронических диффузных заболеваниях печени и циррозе, при этом имеющим массу ограничений в применении. В третьем параграфе уделено внимание развитию такого направления в хирургии, как применение изделий медицинского назначения и имплантатов из никелида титана. Данный материал имеет уникальные свойства и широко применяется в медицине.

Вторая глава диссертации посвящена описанию материалов и методов исследования.

Экспериментальная модель хронического гепатита и цирроза печени

Работа выполнена на 180 крысах линии Вистар, самках, в условиях вивария Центральной научно-исследовательской лаборатории СибГМУ. Содержание, кормление и уход за животными производился согласно внутреннему распорядку вивария. Эксперименты с животными выполнены в соответствии с положениями Федерального Закона «О защите животных от жестокого обращения», введенным в действие 01.01.1997 г. и Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в других научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.). На проведение исследования получено одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «СибГМУ» МЗ РФ, заключение № 5604 от 06.11.2017 г.

У 98 лабораторных крыс смоделирован цирроз печени путем интрагастрального введения с помощью зонда 40%-го раствора CCl_4 (четырёххлористый углерод, тетрахлорметан) на оливковом масле из расчета 0,2 мл на 100 г массы тела два раза в неделю на протяжении 12 недель. Для потенцирования развития цирроза печени вместо питьевой воды крысы получали 5%-ный раствор этилового спирта с 3-х суток эксперимента. После моделирования цирроза печени 60 крысам установлены компрессирующие устройства на печень (по 20 крыс на каждую разновидность клипс – всего 3 группы) путем лапаротомии под эфирным наркозом. 20 крыс ложноперированы, им произведена лапаротомия с выведением края печени в рану, с экспозицией 3 минуты. После чего печень укладывалась в брюшную полость, и рана ушивалась наглухо (табл. 1). 18 животных погибло после 6-9 недель затравки тетрахлоруглеродом от признаков острой печеночной недостаточности.

60 здоровых крыс были оперированы с установкой имплантов из никелида титана на печень (3 группы по 20 крыс), 20 крыс были

ложнооперированы (табл. 1). У 2 здоровых крыс были взяты образцы интактной печени.

Таблица 1 – Схема эксперимента.

I	II
Здоровые крысы (всего 80 животных)	Крысы с моделированным циррозом печени (всего 80 животных)
1 группа – 20 животных с применением имплантата «Дуга»	1 группа – 20 животных с применением имплантата «Дуга»
2 группа – 20 животных с применением имплантата «Волна»	2 группа – 20 животных с применением имплантата «Волна»
3 группа – 20 животных с применением имплантата «Зигзаг»	3 группа – 20 животных с применением имплантата «Зигзаг»
4 группа – 20 животных ложнооперированные (контроль)	4 группа – 20 животных ложнооперированные (контроль)

Животные выводились из эксперимента по 5 из каждой группы через 3, 7, 14, 28 дней, путем декапитации под наркозом с дальнейшим проведением комплекса гистологических исследований печени, биохимических анализов, а также биометрических измерений.

Утилизация биологического материала проводилась через ЦНИЛ СибГМУ, путем проведения захоронения в специально организованных местах, где данный материал подлежит разложению.

Серия компрессирующих устройств

Совместно с НИИ медицинских материалов с памятью формы СФТИ ТГУ разработана и изготовлена серия компрессирующих устройств из никелида титана, имеющих различные конструктивные особенности.

Исследования неупругого поведения проводили с использованием методики механических испытаний на оригинальной установке, работающей в условиях деформации растяжением (рис. 1).

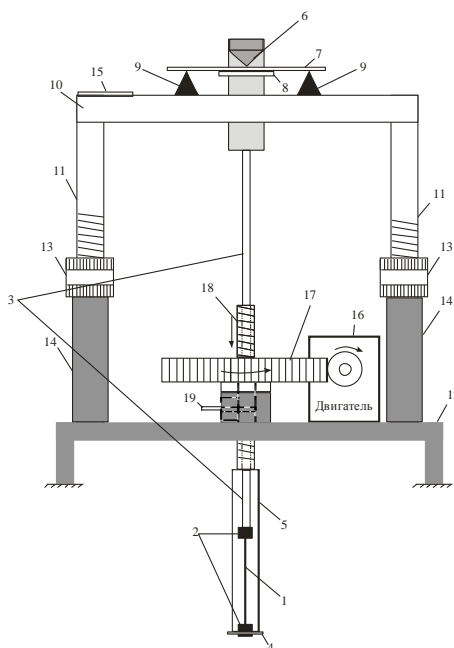


Рисунок 1 – Схема потенциометра (установки для определения характеристик разрушения и развиваемых усилий):

1 - исследуемый образец; 2 - специальные зажимы для образца; 3 - шток; 4 - стопорная шайба; 5 - труба; 6 - крюк; 7 - пластина с тензодатчиками; 8 - рабочие тензодатчики; 9 - неподвижные опоры; 10 - перекладина; 11 - стойки; 12 - станина; 13 - гайки; 14 - опоры; 15 - компенсирующие тензодатчики; 16 - двигатель; 17 - шестерня; 18 - толкатель с резьбой; 19 - штифт.

Операция установки компрессирующих устройств на печень. Анестезия

Лабораторным животным проводилась общая анестезия – масочный эфирный наркоз препаратом «Форан» (Изофлуран), на аппарате EZ-7000 ClassicSystem (USA). Сначала проводился вводный наркоз в специальной камере, а затем после фиксации животного на операционном столе, надевалась маска для постоянного вдыхания эфира в течение операции.

Методика операции

Наркотизированным животным, после депиляции и обработки операционного поля, проводилась верхне-срединная лапаротомия. В рану выводился свободный край печени и на него накладывалось компрессирующее устройство, предварительно раскрытое в охлажденном до 0 - -4 градусов 70 % - ном спиртовом растворе (рис. 2). Под действием температуры тела животного устройство постепенно нагревалось и в течение 2-3 минут бранши, постепенно смыкаясь, создавали компрессию данного участка печени (рис. 3). После этого печень погружалась в брюшную полость, и лапаротомная рана ушивалась наглухо. Послеоперационные швы смазывались мазью «Бетадин» (Повидон-йод).



Рисунок 2 – Клипса в охлажденном состоянии с раскрытыми браншами.



Рисунок 3 – Клипса, установленная на печень, после формовосстановления при температуре тела.

Биометрия

Производилось определение массы тела животных на различных этапах эксперимента и определение массы печени после вывода из эксперимента перед фиксацией макропрепаратов.

Рассчитывался массовый коэффициент (МК) - процентное отношение массы печени к массе тела, интегральный показатель, используемый для оценки состояния внутренних органов. Печень, извлеченная при выводе животного из эксперимента, взвешивалась влажной, как можно скорее, после некропсии, чтобы избежать ее высыхания. Расчет массовых коэффициентов производился по формуле: $МК = \frac{\text{Масса органа (г)}}{\text{масса тела (г)}} * 100\%$.

Гистологическое исследование

Пробы ткани брались с одной из отдаленных долей (А), из «не зажатого» участка доли печени, подверженной компрессии (В), и ткань из «зажатого» участка компрессии (С) (рис. 4). У ложнооперированных – один образец ткани.



Рисунок 4 – Участки печени, взятые на гистологическое исследование.

Обзорная микроскопия и морфометрия реализовывалась на микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование гистологических препаратов осуществлялось под световым микроскопом KarlZeis «Axioskop 40 FL».

При помощи программы ImageJ 1.48. (режим доступа <http://www.rsb.info.nih.gov/ij/>) на гистологических препаратах (7-10 случайных полей зрения для каждого среза) и на 1 мм² ткани измеряли следующие морфометрические параметры: удельный объем гепатоцитов с признаками дистрофии (мм³/мм³), удельный объем двуядерных гепатоцитов (мм³/мм³), удельный объем соединительной ткани (мм³/мм³), число гепатоцитов с некротическими изменениями (на 1 мм²), плотность клеточного инфильтрата (на 1 мм²).

Функция печени

Биохимические показатели крови определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Architect (Abbott, США). Для исследования использовались стандартные методики согласно приложенным к наборам инструкциям. Оценивали следующие показатели: 1. Общий билирубин, 2. Прямой билирубин, 3. Общий белок, 4. АСТ, 5. АЛТ, 6. Щелочная фосфатаза, 7. Креатинин

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов произведена на персональном компьютере в среде Microsoft Windows 7 с помощью программы SPSS Statistica 21. В качестве параметрического критерия для нескольких независимых групп использовался однофакторный дисперсионный анализ. А в качестве непараметрического – критерий Краскала–Уоллиса. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при уровне значимости $p \leq 0,05$.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований и их обсуждение. Определены физико-технические характеристики компрессирующих устройств. Изучено влияние дозированной компрессии печени на фоне экспериментально вызванного токсического цирроза печени и на здоровой печени у крыс. Даны результаты, характеризующие влияние компрессии на морфологическое и функциональное состояние печени. Это позволяет высказать обоснованные предположения о стимулирующем

репаративную регенерацию печени эффекте, при использовании компрессирующих устройств из никелида титана.

Изучение степени давления компрессирующих устройств из никелида титана в зависимости от их конструкции

Характеристика устройства №1. Устройство изготовлено из сплава никелида титана ТН-10 с эффектами памяти формы и сверхэластичности, выполнено в виде двух дугообразных параллельных бранш, которые сомкнуты по всей длине, соединены по обоим концам. Проволока в сечении круглая, диаметром 0,8 мм (рис. 5).



Рисунок 5 – Устройство №1 «Дуга». Внешний вид.

При охлаждении до 0°C – 3°C проводили деформирование конструкции с усилием F , равным сопротивлению зажима, так, чтобы максимальное расстояние между браншами зажима изменилось с $L_0=2$ мм до $L_1=10$ мм, т.е. величина деформации составляла $\Delta L=8$ мм. После окончания деформации нагрузку снимали. В деформированном и охлажденном состоянии конструкция частично восстанавливала форму за счет сверхэластичности. В дальнейшем, по мере нагревания, происходило постепенное восстановление формы конструкции, которая развивала силу - F .

Сила (F) была определена потенциометром и составила для данной конструкции $F=15$ Н.

Суммарная площадь давления бранш конструкции S высчитывалась по формуле $S=d/2 \cdot l$, где d -диаметр сечения проволоки, а l -длина проволоки одной бранши.

$$S = 0,8/2 \cdot 33 = 13,2 \text{ мм}^2.$$

Максимальное давление P составило:

$$P = F/S = 15/13,2 = 1,14 \text{ н/мм}^2 = 1,14 \cdot 10^{-6} \text{ н/м}^2.$$

Так как давление конструкции мерили вблизи точки контакта, учитываем 1/3 ее поверхности вблизи точки контакта. Полное формовосстановление происходило при $t \approx 37^\circ\text{C}$.

Характеристика устройства №2. Устройство изготовлено из сплава никелида титана ТН-10 с эффектами памяти формы и сверхэластичности, выполнено в виде двух дугообразных параллельных бранш, которые сомкнуты по всей длине, соединены по обоим концам. Бранши имеют форму идентичных гнутых в виде синусоиды периодических структур, которые ориентированы плоскостями волн симметрично плоскости дуги устройства. Толщина проволоки 0,8 мм (рис. 6).



Рисунок 6 – Устройство №2 «Волна». Внешний вид.

При охлаждении до 0°C – 3°C проводили деформирование конструкции с усилием F , равным сопротивлению зажима, так, чтобы максимальное расстояние между браншами зажима изменилось с $L_0=3$ мм до $L_1=15$ мм, т.е. величина деформации составляла $\Delta L=12$ мм. После окончания деформации нагрузку снимали. В деформированном и охлажденном состоянии конструкция частично восстанавливала форму за счет сверхэластичности. В дальнейшем, по мере нагревания, происходило постепенное восстановление формы конструкции, которая развивала силу F .

Сила (F) была определена потенциометром и составила для данной конструкции $F=5$ Н.

Суммарная площадь давления бранш конструкции S высчитывалась по формуле $S=d/2 \cdot l$, где d – диаметр сечения проволоки, а l – длина проволоки одной бранши.

$$S = 0,8/2 \cdot 83 = 33,2 \text{ мм}^2.$$

Максимальное давление P составило:

$$P = F/S = 5/33,2 = 0,15 \text{ н/мм}^2 = 0,15 \cdot 10^{-6} \text{ н/м}^2.$$

Так как давление конструкции измеряли вблизи точки контакта, учитываем $1/3$ ее поверхности вблизи точки контакта. Полное формовосстановление происходило при $t \approx 37^\circ\text{C}$.

Характеристика устройства №3 (Патент RU 2 286 103). Устройство изготовлено из сплава никелида титана ТН-10 с эффектами памяти формы и сверхэластичности, выполнено в виде двух дугообразных параллельных бранш,

которые сомкнуты по всей длине, соединены по обоим концам. Бранши имеют форму идентичных гнутых в виде меандра периодических структур, которые ориентированы плоскостями волн симметрично плоскости дуги устройства. Толщина проволоки 0,8 мм (рис.7).



Рисунок 7 – Устройство №3 «Зигзаг». Внешний вид.

При охлаждении до $0^{\circ}\text{C} - 3^{\circ}\text{C}$ проводили деформирование конструкции с усилием F , равным сопротивлению зажима, так, чтобы максимальное расстояние между браншами зажима изменилось с $L_0=4$ мм до $L_1=20$ мм, т.е. величина деформации составляла $\Delta L=16$ мм. После окончания деформации нагрузку снимали. В деформированном и охлажденном состоянии конструкция частично восстанавливала форму за счет сверхэластичности. В дальнейшем, по мере нагревания, происходило постепенное восстановление формы конструкции, которая развивала силу F .

Сила (F) была определена потенциометром и составила для данной конструкции $F=4,5$ Н.

Суммарная площадь давления бранш конструкции S высчитывалась по формуле $S=d/2 \cdot l$, где d – диаметр сечения проволоки, а l – длина проволоки одной бранши.

$$S = 0,8/2 \cdot 138 = 55,2 \text{ мм}^2.$$

Максимальное давление P составило:

$$P = F/S = 4,5/55,2 = 0,08 \text{ н/мм}^2 = 0,08 \cdot 10^{-6} \text{ н/м}^2.$$

Так как давление конструкции мерили вблизи точки контакта, учитываем $1/3$ ее поверхности вблизи точки контакта. Полное формовосстановление происходило при $t \approx 37^{\circ}\text{C}$.

Таким образом, с увеличением суммарной площади давления бранш уменьшается максимальное давление. Это достигается путем увеличения числа волнообразных периодических структур в конструкции клипсы, что увеличивает также ее эластичность (табл. 2). Благодаря этому компрессия при защемлении локального участка органа осуществляется мягко, без ранения.

Таблица 2 – Физико-технические характеристики компрессирующих устройств.

Виды устройств	Диаметр проволоки, мм	Длина устройства, мм	Форма поперечного сечения проволоки	Давление устройства в центре при восстановлении формы, н/м ²	Давление устройства по краям, при восстановлении формы, н/м ²
	0,8	30		$1,14 \cdot 10^{-6}$	$1,40 \cdot 10^{-6}$
	0,8	60		$0,15 \cdot 10^{-6}$	$0,30 \cdot 10^{-6}$
	0,8	60		$0,08 \cdot 10^{-6}$	$0,15 \cdot 10^{-6}$

Морфологические изменения в здоровой печени при применении компрессирующих устройств

В «отжатом» участке при применении имплантата «Дуга» происходил некроз с последующим замещением соединительной тканью и формированием скоплений детрита. При применении имплантата «Волна» наблюдалась атрофия центральной зоны с некрозом ближе к концам бранш имплантата. При использовании имплантата «Зигзаг» имела место атрофия «отжатого» участка без участков некроза (рис. 8 – 11).



Рисунок 8 – Имплантат «Зигзаг». Вывод из эксперимента на 3 сутки. Внешний вид печени.



Рисунок 9 – Имплантат «Зигзаг». Вывод из эксперимента на 7 сутки. Внешний вид печени.



Рисунок 10 – Имплантат «Зигзаг». Вывод из эксперимента на 14 сутки. Внешний вид печени.

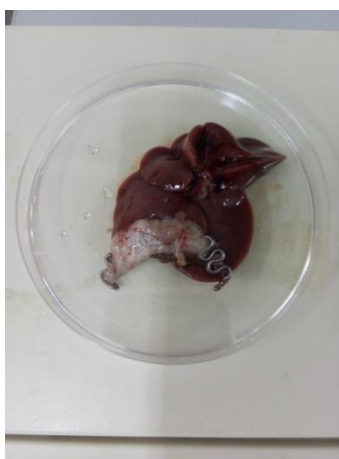


Рисунок 11 – Имплантат «Зигзаг». Вывод из эксперимента на 28 сутки. Внешний вид печени.

Интактные участки печени внешне не имели изменений на всех сроках эксперимента. Однако в препаратах интактных участков долей печени, подвергшихся компрессии, микроскопически отмечается достоверное

увеличение размеров гепатоцитов и увеличение числа двуядерных гепатоцитов при применении имплантатов «Волна» и «Зигзаг» (рис. 12).

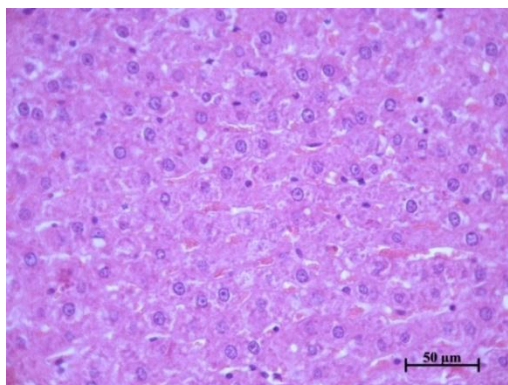


Рисунок 12 – Гистологический препарат здоровой печени животного. Использование имплантата «Зигзаг». Вывод из эксперимента на 3 сутки. Интактный участок доли, подверженной компрессии. Увеличение числа гипертрофированных и двуядерных гепатоцитов.

Морфологические изменения в цирротически измененной печени при применении компрессирующих устройств

Процессы дистрофических и некротических изменений в «отжатом» участке печени на фоне цирроза протекают аналогично, как и на фоне здоровой печени, с разницей лишь в изначальном изменении структуры ткани цирротическим процессом.

Интактные участки доли печени, подверженной компрессии, и ткань отдаленных долей, в сроке 3-7 дней после операции, внешне не отличались от ткани печени контрольных групп. В сроках от 14-ти до 28-ми дней в основных и контрольных группах отмечался регресс цирротического процесса. Это проявлялось восстановлением цвета ткани печени, блеска капсулы. Узлы уменьшались в размерах, сглаживались и становились менее четкими их границы. При этом в основных группах с применением имплантатов «Волна» и «Зигзаг» внешне данные явления были более выражены.

Гистологически данные процессы характеризовались следующим образом.

В контрольных группах с течением времени уменьшалась выраженность дистрофических явлений, уменьшалось количество гепатоцитов с признаками некроза, удельный объем соединительной ткани уменьшался с 14 дня после операции за счет уменьшения толщины септ. В этот же срок отмечалось снижение плотности клеточного инфильтрата.

При применении имплантата «Дуга» в препаратах достоверных различий измеряемых нами показателей, по сравнению с контрольными группами, не выявлено. При применении имплантатов «Волна» и «Зигзаг» достоверно отмечалось более выраженное изменение вышеуказанных показателей с 14 дня после операции, по сравнению с контрольными группами. Также в этих препаратах достоверно увеличивался удельный объем двуядерных гепатоцитов. Также определено, что регресс цирротических изменений и признаки регенерации были более выражены в интактных участках долей печени, подвергшихся компрессии, чем в долях без данного воздействия (рис. 13 – 15, табл. 3).



Рисунок 13 – Цирроз печени. Внешний вид печени. Печень бугристая за счет появления узлов.

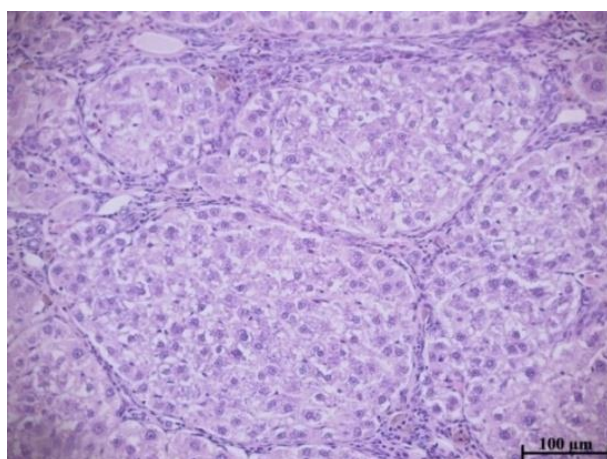


Рисунок 14 – Гистологическая картина цирроза печени. Структура ткани в виде ложных долек.

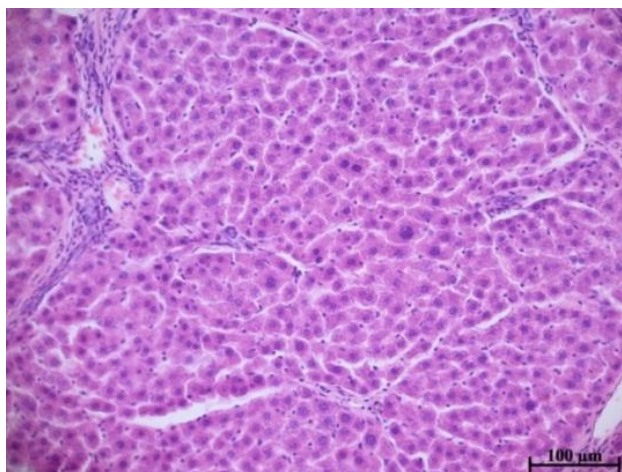


Рисунок 15 – Гистологический препарат печени животного с циррозом. Использование имплантата «Зигзаг». Вывод из эксперимента на 28 сутки. Интактный участок доли печени, подверженной компрессии. Уменьшение доли соединительной ткани. Восстановление нормальной структуры ткани печени.

Таблица 3 – Морфометрические показатели здоровой печени, печени при циррозе и на 28 сутки после лечения клипсами «Волна» и «Зигзаг».

Показатели	Здоровая печень	После затравки Четырёххлористым углеродом	28 суток после лечения клипсами «Волна» и «Зигзаг» при циррозе (n=10)	P
Удельный объем гепатоцитов с признаками дистрофии составил	3,9±2,05	71,56±12,45	21,6±8,5	p<0,05
Удельный объем соединительной ткани	4,24±1,76	12,56±5,91	6,7±4,3	p<0,05
Удельный объем двоядерных гепатоцитов	2,22±0,61	7,00±1,76	4,2±1,3	p<0,05
Число гепатоцитов с некротическими изменениями	4,63±1,90	18,87±11,51	5,1±2,7	p<0,05
Плотность клеточного инфильтрата	6,16±2,31	200,30±265,00	12,3±7,9	p<0,05

Биометрия

При применении всех видов имплантатов на здоровой печени, в динамике, на всех этапах эксперимента, значимых изменений массы печени не происходило. При этом оказалось, что «отжимаемый» участок печени в среднем составляет: при наложении имплантата «Дуга» - 5% от всей массы печени, а при наложении имплантатов «Волна» и «Зигзаг» - 15%. При атрофии данного участка, при применении имплантатов «Волна» и «Зигзаг», масса печени в сравнении с массой печени контрольной группы должна была показать значимые различия. Таким образом, выявлено, что при постепенной атрофии «зажатого» участка печени, в основной массе печени происходит компенсаторное восстановление недостающей массы органа.

При моделировании цирроза печени масса органа уменьшалась в среднем на 8,2 г ($p < 0,05$). При использовании имплантатов на цирротически измененной печени были выявлены следующие изменения. Масса печени от момента операции постепенно увеличивалась и достигала к 28 дню значимых различий по сравнению с исходной. При этом значимые различия отмечались на 14 день при использовании имплантатов «Волна» и «Зигзаг», в сравнении с контрольной группой, в пользу увеличения массы печени. Это позволяет нам сделать вывод о том, что восстановление массы печени при использовании имплантатов «Волна» и «Зигзаг» происходит быстрее (рис. 16).

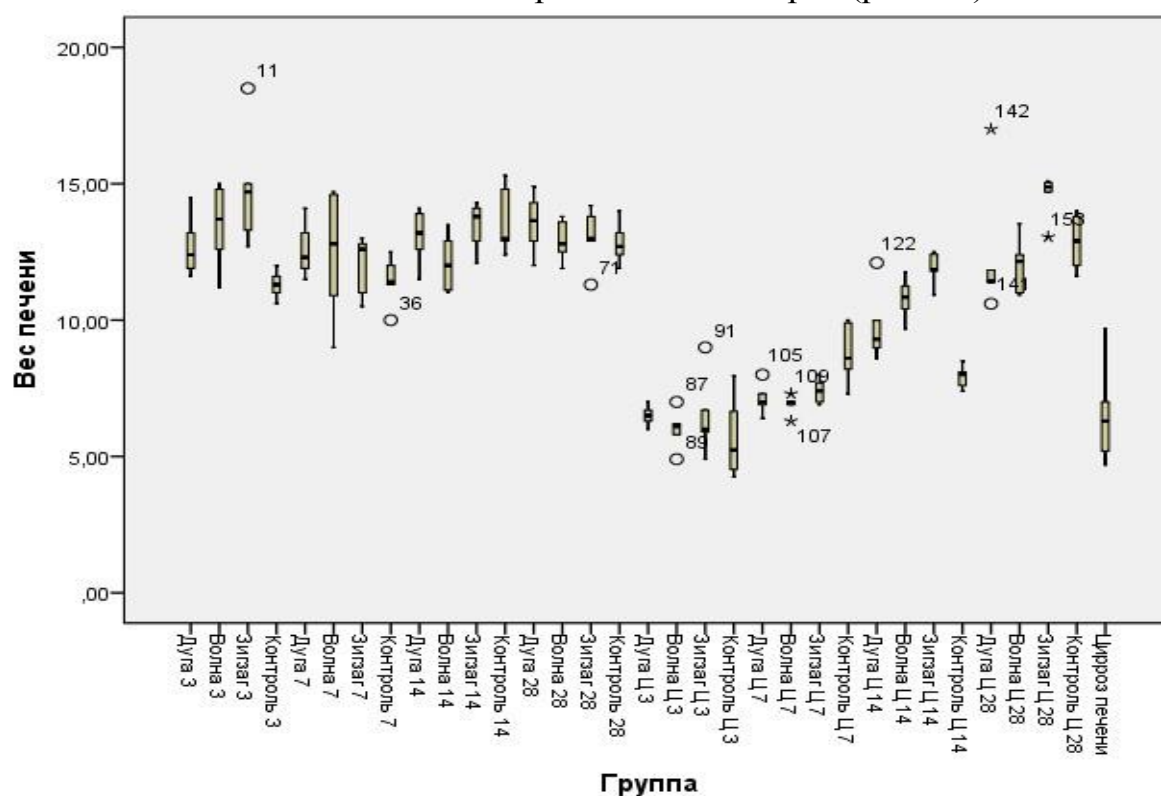


Рисунок 16 – Распределение веса печени по группам (SPSS Statistics 21).

Функция печени

При использовании всех видов компрессирующих устройств на здоровой печени на всех этапах эксперимента значимых отклонений биохимических показателей, в сравнении с контрольными группами, не наблюдалось ($p > 0,05$). Это позволяет заключить, что применение имплантатов в контексте данного эксперимента не приводит к каким-либо нарушениям функции печени. Также сделан вывод о том, что при некрозе, либо атрофии «зажатого» участка печени, функцию недостающей ткани берет на себя оставшаяся ткань печени, тем самым компенсируя её.

При использовании компрессирующих устройств при циррозе печени, биохимические показатели были близки к показателям контрольных групп к 28 дню после операции ($p > 0,05$) и не отличались от контрольных групп со здоровой печенью ($p > 0,05$). Однако при применении имплантатов «Волна» и «Зигзаг», на 14 день после операции биохимические показатели отличались от контрольной группы ($p < 0,05$) и были близки к контрольным группам со здоровой печенью ($p > 0,05$). Таким образом, восстановление функции печени, при использовании имплантатов «Волна» и «Зигзаг», происходило быстрее (табл. 4).

Таблица 4 – Биохимические показатели крови у здоровых крыс и крыс с циррозом печени, а также на 28-е сутки после лечения клипсами «Волна» и «Зигзаг».

Биохимический показатель	Единица измерения	Здоровые крысы	Крысы с циррозом печени	28 суток после лечения клипсами «Волна» и «Зигзаг» при циррозе
Общий билирубин	мкмоль\л	7,5±5,3	19,4±3,5	8,2±4,8
Прямой билирубин	мкмоль\л	0,6±0,2	2,3±1,5	0,8±0,2
общий белок	г\л	51,4±5,2	21,3±8,6	45,8±6,4
АСТ	Е\л	108,4±11,8	211,3±12,9	112,2±7,8
АЛТ	Е\л	62,7±8,1	97,7±9,8	59,4±7,2
Щелочная фосфатаза	мкмоль\л(мин х л)	259,6±21,5	450,4±38,2	270,8±25,6
Креатинин	мкМ\л	111,8±9,5	150,9±12,2	120,6±8,5

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем диссертационном исследовании в эксперименте изучено влияние компрессирующих устройств из никелида титана с эффектами памяти формы и сверхэластичности на здоровую и цирротически измененную печень. Установлено, что на степень давления оказывает влияние конструкция самого устройства. Изменяя конфигурацию компрессирующей клипсы, можно подобрать необходимое давление, при котором компрессия не будет вызывать некроза ткани. С помощью клипсы для пережатия паренхиматозных органов удалось добиться атрофии периферического участка печени. В оставшемся объеме ткани были обнаружены признаки репаративной регенерации: изменялась структура ткани в сторону восстановления, масса органа компенсировалась, восстанавливалась функция печени.

ВЫВОДЫ

1. Разработан способ компрессии ткани печени с помощью конструкции из сверхэластичного никелида титана с эффектом памяти формы, обладающий малой травматичностью и простотой применения.

2. Конструкция, имеющая бранши в виде множества гнутых меандрообразных периодических структур, оказывает меньшее давление на ткань – $0,08 \cdot 10^{-6} \text{ н/м}^2$, чем конструкция с меньшим количеством периодических структур – $0,15 \cdot 10^{-6} \text{ н/м}^2$, либо дугообразная – $1,14 \cdot 10^{-6} \text{ н/м}^2$.

3. При применении имплантов «Волна» и «Зигзаг» на здоровой печени, в препаратах интактных участков печени, микроскопически отмечается достоверное увеличение удельного объема двуядерных гепатоцитов.

4. При применении имплантов «Волна» и «Зигзаг» на цирротически измененной печени, в препаратах интактных участков печени, микроскопически отмечается достоверное увеличение удельного объема двуядерных гепатоцитов, уменьшение удельного объема соединительной ткани. Функция печени нормализуется на 14 – 28 день после установки импланта, восстанавливается масса печени.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Пат. 2 691 913 Российская Федерация, МПК7 G09B 23/28. Способ лечения цирроза печени в эксперименте / Г.Ц. Дамбаев, В.Э. Гюнтер, И.Р. Весир; заявитель и патентообладатель НПП «МИЦ». – № 2018139990; заявл. 12.11.2018; опубл. 18.06.2019, Бюл. № 17 – 1 с. <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=ae4bab7bd5b9fd13f7c893290819af95>
2. Весир, И.Р. Хирургические методы стимуляции регенерации печени (Обзор литературы) / И.Р. Весир // Вестник Кыргызско–Российского Славянского университета. – 2019. – Т.19, №9. – С. 8–13.
3. Стимуляция регенерации печени с использованием имплантата из никелида титана (экспериментальное исследование) / И.Р. Весир, Г.Ц. Дамбаев, В.Э. Гюнтер и др. // Acta biomedica scientifica. – 2020. – Т.5, №1. – С. 78 – 83.
4. Регенеративные процессы в печени на фоне применения пористых и компрессионных имплантатов из никелида титана / И.Р. Весир, Г.Ц. Дамбаев, А.Н. Вусик и др. // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2020. – Т.23, №1(72). – С. 64 – 69.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

МК – массовый коэффициент

ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория

ЦП – цирроз печени