

Е. О. БАТЫРБЕКОВ, Н. А. БУБЕЕВ,
А. Ж. БАЙТУХА, О. К. КУЛАКЕЕВ, Б. А. ЖУБАНОВ

ПРИМЕНЕНИЕ ПОЛИМЕРНЫХ БИОМАТЕРИАЛОВ НА ОСНОВЕ ПОЛИУРЕТАНОВ В ХИРУРГИИ ПИЩЕВОДА

Разработаны полимерные биоматериалы на основе полиуретанов с пролонгированным лечебным действием. Проведены клинические испытания полученных имплантатов и показана возможность их использования в хирургии пищевода.

Широкое применение в медицинской практике в качестве биоматериалов получили полиуретаны. Высокая биосовместимость этого класса полимеров к тканям человеческого организма обусловлена наличием в их цепи уретановой группы $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$, близкой по химической структуре к пептидной группе белков $-\text{CO}-\text{NH}-$. На основе полиуретанов изготавливают практически все ценные материалы медико-биологического назначения – от мягких, эластичных волокон и пленок до жестких протезов суставов и конечностей [1,2].

Перспективным направлением применения полимерных биоматериалов является их использование в хирургии пищевода. Лечение больных с различными сужениями пищевода является одной из сложных и актуальных проблем хирургии пищевода, так как имеющиеся методы лечения имеют ряд недостатков, а летальность достигает от 26–80%. Для лечения заболеваний пищевода широко применяется метод бужирования

ния, т.е. периодическое введение в пищевод эластичных трубок различного диаметра. Однако метод бужирования имеет ряд недостатков, к главным из которых относятся высокая травматичность, обострение воспалительного процесса и болезненность лечения.

Существенные недостатки метода бужирования стимулировали исследования по поиску других методов лечения заболеваний пищевода. Одним из таких методов являлось введение в просвет пищевода на длительное время трубок из различных материалов. Сначала для этих целей применялись резиновые, а позднее полихлорвиниловые трубы, которые оставляли в просвете пищевода на несколько дней или недель. В качестве материала для приготовления трубок использовали также полиэтилен, синтетический каучук, силикон [3-6]. Успешно применялись в клинике перитональные трубы, изготовленные из гетерогенной брюшины крупного рогатого скота.

Целью настоящей работы являлась разработка полимерных биоматериалов на основе сегментированных полиуретанов, обладающих пролонгированным лечебным действием, и оценка возможности их использования в качестве имплантатов в хирургии пищевода.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Сегментированные полиуретаны синтезировали двухстадийным форполимерным методом. На первой стадии взаимодействием толуилен-2,4-диизоцианата и полипропиленоксида с ММ 1200 в соотношении 2,5:1,0 получали форполимер (мацродизоцианат) с концевыми изоцианатными группами. Реакцию проводили в трехгорлой колбе, снабженной механической мешалкой, термометром, в инертной атмосфере в течение 1,0-1,5 часов при температуре 100-120°C. На второй стадии путем прибавления к форполимеру рассчитанного количества воды получали конечный полимер. Лекарственные препараты вводили в полиуретан на второй стадии в виде мелкокристаллического порошка. Полиуретановые имплантаты в виде трубок получали путем разлива смеси в специальные формы, представляющие собой стеклянные или металлические цилиндры. Антирефлюксные устройства, воронкообразные расширения и лавсановые держалки в оральном и дистальных концах трубок устанавливали в специальные формы до начала процесса заливки. Полученные полиуретановые имплантаты представляли собой мелкопористые высокоэластичные трубы, содержащие лекарственные вещества.

Для изучения кинетики выхода препаратов из полиуретановой матрицы были изготовлены образцы в форме диска, толщиной $1,0 \pm 0,02$ см и диаметром $10,0 \pm 0,1$ см. Диск помещали в 100 мл раствора Рингера-Локка при 37°C. Выход лекарства в раствор определяли на спектрофотометре «Jasco UV/VIS 7850» (Япония) при постоянном перемешивании. Терmostатирование поддерживали с помощью проточной ячейки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве полимерного биоматериала использован пористый полиуретан на основе толуилен-2,4-диизоцианата и простых полиэфиров. Образование пористых образцов происходило за счет углекислого газа, образовавшегося при вза-

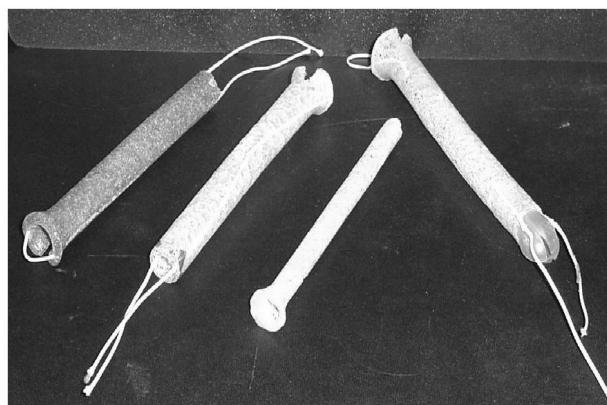


Рис.1. Фотография различных модификаций полиуретановых имплантатов пищевода

имодействии концевых изоцианатных групп форполимера с водой, а полученная аминогруппа, вступая в связь с изоцианатом, в свою очередь способствовала отверждению полимера с образованием карбамидных связей.

Разработаны различные конструкции устройств, предназначенных для лечения различных заболеваний пищевода (рис.1). На основе полиуретана получена трубка-протез для интубации пищевода, имеющая в проксимальной части коническое расширение, а в местах предполагаемых физиологических расширений - продольные разрезы, проходящие по периметру устройства [7]. Данная конструкция трубки позволяет сохранить перистальтику пищевода при прохождении пищи, обеспечивает стабильную фиксацию в пищеводе и хорошую каркасную функцию.

Для лечения глубоких ожогов пищевода разработано устройство в виде трубы-протеза [8]. Один конец трубы имеет коническое воронкообразное расширение с перфорацией, а основная часть трубы спиралевидно рассечена. Наличие перфорационных отверстий препятствует застыванию пищи и слюны между трубкой и слизистой пищевода в начальном его отделе. Наличие спиралевидного расширения позволяет трубке в процессе лечения принять форму пищевода. Использование в качестве материала для изготовления протеза биодеструктируемого полиуретана дает возможность не удалять имплантат из пищевода ввиду того, что трубка подвергается биодеструкции, прорастает грануляционной тканью и замещается соединительнотканными волокнами.

Другая конструкция искусственного пищевода выполнена в виде трубы с раструбом, позво-

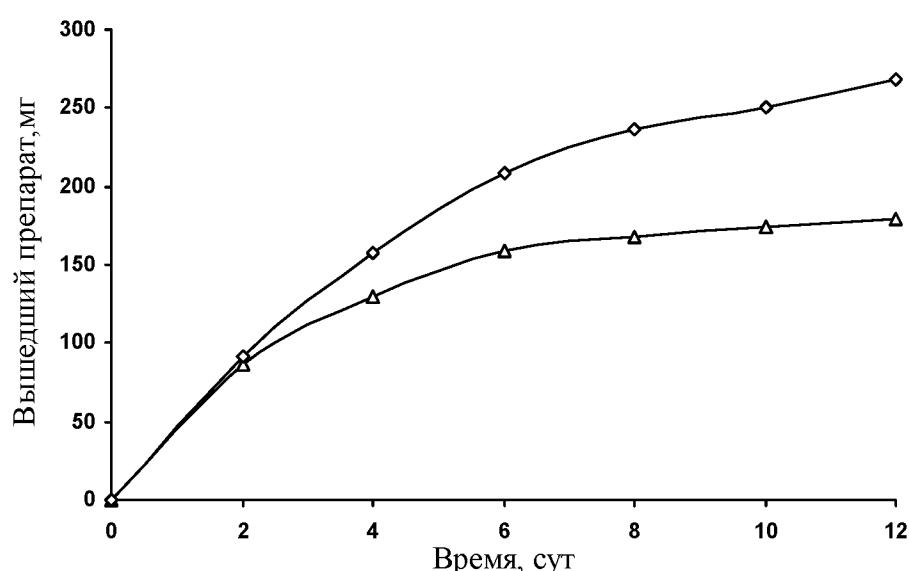


Рис. 2. Высвобождение доксорубицина из полиуретановых имплантатов в фосфатный буфер pH 7,4 при нагрузке 200 (D) и 300 (a) мг/1 г полимера

ляющей предупредить сдавливание дыхательных путей [9]. Продольный участок стенки трубы выполнен уплощенным и соответственно ему в расширенной части имеется конусовидный вырез, большее основание которого направлено к открытому торцу растрюба. Предложенная конструкция трубы устраняет возможность сдавливания дыхательных путей за счет более плотного прилегания имплантата к слизистой пищевода. При использовании трубы появляется возможность проведения лечения непосредственно под глоточным кольцом, отпадает необходимость в применении частых бужирований и наложения лечебной гастростомы.

С целью предотвращения заброса желудочного содержимого при длительной интубации пищевода разработаны различные виды антирефлюксных устройств [10,11]. Они представляют собой эластичные лепестки, закрепленные на дистальном конце пищеводной трубы по ее окружности. В устройствах центр тяжести лепестков смешен от основания к вершине за счет наличия металлических и полимерных утяжелителей.

Одной из основных задач в области создания биосовместимых полимеров является приданье полиуретановым материалам длительных лечебных свойств. Способы прививки лекарственных веществ на полимер могут быть самыми разнообразными и зависят от назначения полиуретанового материала. Особую важность

представляет при этом возможность регулирования лечебного действия полиуретанов, выполняющих роль депо лекарственных веществ в организме и контролирующих скорость подачи препаратов в пораженные участки пищевода.

Для придания имплантатам противоопухолевых свойств в полиуретан вводили доксорубицин и циклофосфан. Содержание препаратов в протезе составляло 0,2-03г на 1г полимера. При исследовании динамики высвобождения препаратов в среды, моделирующие биологические, было установлено, что количественный выход цитостатиков происходит в течение 10-12 суток (рис.2). Показано, что процесс высвобождения описывается законом Фика и происходит согласно кинетике первого порядка, т.е. зависимость выхода препаратов от квадрата времени имеет линейный характер. В таблице представлены значения коэффициентов диффузии лекарственных препаратов из полиуретановых имплантатов в различные среды, рассчитанные на начальном участке линейной зависимости. Показано, что с увеличением концентрации лекарств в полимере происходит незначительное уменьшение значений коэффициентов диффузии [12,13].

Клинические испытания метода продленной интубации с помощью полиуретановых имплантатов были проведены у детей с глубоким ожогом пищевода (4 больных), с рубцовым стенозом (18) и перфорацией (6) пищевода, медиасте-

Таблица. Коэффициенты диффузии доксорубцина и циклофосфана из полиуретановых имплантатов в различные среды

Содержание ЛВ мг / 1 г $D \times 10^{-7}$, см ² /сек	Фосфатный буфер рН 7,4	Р-р Рингера-Локка
Доксорубцин		
100	0,76	0,81
200	0,73	0,79
300	0,71	0,78
Циклофосфан		
100	6,32	6,18
200	5,91	5,84
300	5,74	5,76

нитом и переэзофагитом (4 детей). Полиуретановые трубы вводили в пораженный орган на 2-4 месяца. Применили различные конструкции протезов в зависимости от вида и размеров повреждения пищевода. Детям после проведения контрастной эзофагоскопии и определения длины пораженного участка пищевода подбирали трубку соответствующего размера. Имплантат вводили в ортоградном направлении через рот с помощью проводника или бужей-толкателей. Дети с первых дней после интубации получали обычную полужидкую пищу, применяли ее самостоятельно.

Непосредственные и отдаленные результаты лечения показали, что использование полиуретановых трубок при глубоких ожогах и стенозах пищевода позволяет значительно улучшить проходимость пищевода, исключить необходимость процесса бужирования, обеспечить местное лечебное действие и энтеральное питание. Общий срок активного лечения детей сокращается в 2-3 раза и не превышает 2-3 месяцев, тогда как при профилактическом бужировании дети могут лечиться 1,5-2 года.

По сравнению с традиционными способами лечения интубация пищевода с помощью полиуретановых имплантатов имеет следующие преимущества: полимерные трубы обеспечивают длительный и равномерный лечебный эффект непосредственно на стенке пораженного пищевода; наличие антибактериальных препаратов препятствует развитию инфекции в самом эндопротезе, что является недостатком многих существующих трубок; мягкая эластичная консистенция полимера исключает возможность образования некрозов от сдавливания; микропористая

структура полиуретана способствует быстрому приживлению имплантата; наличие антирефлюксных устройств предотвращает заброс желудочного содержимого в просвет трубы; конструкционные особенности трубок обеспечивают самостоятельное энтеральное питание [14, 15].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о несомненной перспективности применения полимерных биоматериалов на основе полиуретанов при хирургическом лечении повреждений пищевода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lelah M.D., Cooper S.L. Polyurethanes in medicine. Boca Raton. FL. 1986. 324 p
2. Пхакадзе Г.А. Биодеструктируемые полимеры. Киев. 1990. 160 с.
3. Kawamura I., Sato H., Ogoshi K. Experimental studies on an artificial esophagus using a collagen-silicone copolymer // Jpn. J. Surg. 1983. V. 13. P. 358-367.
4. Ike O., Shimizu Y., Okada T. Neoesophageal epithelialization on an artificial esophagus with collagen layer structure // Clinical Implants Materials. Elsivier Sci. Pub. : Amsterdam, 1990. P. 621-626.
5. Hepp W., Sure I., Planck H. Plastic material in the esophagus surgery: with polyurethanes possibility // Polyurethane in Biomedical Engineering. Ed. By Planck H., Egbers G., Syre I. Elsivier Sci. Pub.: Amsterdam, 1984. P. 333-361.
6. Feng-lin W., Niewenhuis P., Gogolevski S. Oesophageal Prosthesis // Polyurethane in Biomedical Engineering. Ed. By Planck H., Egbers G., Syre I. Elsivier Sci. Pub.: Amsterdam, 1984. P. 317-332.
7. А.С. № 1600785 СССР. Трубка-протез для интубации пищевода // Кожаканов К., Джаксон В.Л., Батыrbеков Е.О. и др. Опубл. 23.10.90.
8. А.С. № 1801412 СССР. Устройство для лечения ожогов пищевода // Ормантаев К.С., Батыrbеков Е.О., Кожаканов К. и др. Опубл. 15.03.93.
9. А.С. № 1694147 СССР. Устройство для интубации пищевода // Ормантаев К.С., Кожаканов К., Батыrbеков Е.О. и др. Опубл. 30.11.91.

10. А.С. № 1680215 СССР. Антирефлюксное устройство для пищеводной трубы // Джаксон В.Л., Кожаканов К., Батырбеков Е.О. и др. Опубл. 30.09.91.
11. А.С. № 1780763 СССР. Антирефлюксное устройство для пищеводной трубы // Ормантаев К.С., Джаксон В.Л., Батырбеков Е.О. и др. Опубл. 15.12.92.
12. *Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Zhubanov B.A.* Experimental and clinical study of polyurethane for use as artificial oesophageal prosthesis // 5th European Polymer Federation Symposium on Polymeric Materials. EPF-94. Abstract Book. Basel. Switzerland. 1994. P. 2. 24.
13. *Iskakov R.M., Batyrbekov E.O., Leonova M.B., Zhubanov B.A.* Preparation and release profiles of cyclophoshamide from segmented polyurethanes // J.Appl.Polym.Sci. 2000.V.75, N 1.P.35-43.
14. *Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Moshkevich S.A., Zhubanov B.A.* Evaluation of segmented polyurethanes as biomaterial for artificial oesophagus // Abst. of 9th Europ. Conf. on biomaterials. Chester. UK. 1991. P. 127.
15. *Batyrbekov E.O., Rukhina L.B., Zhubanov B.A.* Experimental and clinical study of polyurethane for use as artificial oesophageal prosthesis // 5th European Polymer Federation Symposium on Polymeric Materials. EPF-94. Abstract Book. Basel. Switzerland. 1994. P. 2. 24.

Резюме

Ұзартылған емдік әсері бар полиуретан негізіндегі полимерлі биоматериалдар жасалынды. Алынған имплантаардың клиникалық сынағы өткізіліп, оларды өңештік хирургияда пайдалану мүмкіндігі көрсетілді.

*Институт химических
наук им. А. Б. Бектурова МОН РК,
г. Алматы*

*Южно-Казахстанская государственная
медицинская академия,
г. Шымкент*

Поступила 10.06.2008 г.