

# БИОИНЕРТНЫЕ СВОЙСТВА КОРОНАРНОГО СТЕНТА С НАНОСТРУКТУРНЫМ УГЛЕРОДИСТЫМ ПОКРЫТИЕМ

**И.Б. Коваленко** – к.м.н., доцент кафедры, рук. центра, зав.отд. РХМДил<sup>1</sup>  
**\*М.И. Бояринцев** – врач-хирург, аспирант кафедры хир. бол. №2<sup>2</sup>  
**М.В. Филатов** – врач-хирург, аспирант кафедры хир. бол. №2<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ОГБУЗ «Областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород, Россия  
 308007 Россия, г. Белгород, улица Некрасова 8/9

<sup>2</sup> Белгородский национальный исследовательский университет, Белгород, Россия.  
 308015 Россия, г. Белгород, улица Победы, 85

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- ишемическая болезнь сердца
- стентирование коронарных артерий
- рестенозы в стенте
- биоинертность
- биосовместимость стента

## РЕЗЮМЕ:

**Цель исследования:** изучение биоинертных свойств стента с наноструктурным углеродистым покрытием методом внутрисосудистой ультразвуковой визуализации.

**Материалы и методы:** экспериментальные имплантации проводили в коронарные артерии 8 годовалых овец. Оценка биоинертных свойств стентов осуществлялась внутрисосудистым ультразвуковым методом на 14, 28, 180 сутки. Биоинертные свойства экспериментальных образцов оценены в сравнении с аналогичными стентами из нержавеющей стали.

**Результаты:** анализ результатов исследования показал, что на ранних сроках (до 28 сут.) экспериментальные образцы стентов меньше вызывают тромбообразование, чем обычные баллоннорасширяемые стенты. В отдаленном периоде стенты с наноструктурным углеродистым покрытием достоверно меньше подвержены «in stent stenosis».

**Заключение:** имплантация стента с наноструктурным покрытием не препятствует естественным репаративным процессам, проходящим в стенке артерии, не вызывает формирования тромботических масс при использовании стандартных доз антиагрегантов. Экспериментальные стенты достоверно меньше поражаются «in stent stenosis», чем стенты без модификации поверхности, что говорит об их более высокой биоинертности.

# BIODINERTNESS PROPERTIES OF CORONARY NANOSTRUCTURED CARBON COATING STENTS

**I.B. Kovalenko** – MD, PhD<sup>1</sup>  
**\*M.I. Bojarincev** – MD<sup>2</sup>  
**M.V. Filatov** – MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> OGBUZ «Regional Hospital named after St. Ioasaf», Belgorod, Russia  
 Nekrasov Street 8/97, Belgorod, Russian Federation 308007

<sup>2</sup> Belgorod National Research University  
 Pobedy St. 85, Belgorod, Russian Federation 308015

## KEY-WORDS:

- coronary heart disease
- coronary artery stenting
- in-stent restenosis
- bioinertness
- biocompatibility of the stent

## ABSTRACT:

**Aim:** was to study properties of nanostructured carbon coating stents in coronary arteries with the help of intravascular ultrasonic visualization.

**Materials and Methods:** experimental implantation of stents in coronary artery was performed on 8 yearling sheep. Estimation of bioinertness properties of stents was made by intravascular ultrasonic method on the 14, 28, 180 day. Bioinertness properties were estimated in comparison with analogical bare-metal stents.

**Results:** The analysis of results showed that in early stages (up to 28 days) experimental samples of stents cause less formation of trombus than simple balloon-extendable stents. In the period of late outcomes, coronary nanostructured carbon coating stents have lower level of «in-stent stenosis».

**Conclusion:** stent implantation with nanostructured carbon coating does not prevent the natural reparative processes taking place in the artery wall, does not cause the formation of thrombotic masses under standard doses of antiagregants. Experimental stents significantly less affected in-stent stenosis, than stents without surface modification, indicating their higher bioinertness.

## Введение

В настоящее время трудно себе представить лечение ишемической болезни сердца (ИБС) без применения эндоваскулярных технологий. Одним из наиболее эффективных способов восстановления коронарного кровотока является стентирование пораженных сегментов коронарных артерий. Коронарное стентирование имеет целый ряд преимуществ перед другими видами реваскуляризации. Прежде всего, это малотрав-

матичный способ восстановления коронарного кровотока, сопряженный с низким уровнем острых осложнений, которые составляют менее 1%. Вместе с тем, внедрение стентирования сосудов хотя и значительно улучшило эффективность лечения ишемических проявлений, но не привело к желаемому результату: частота рестенозов и «in stent stenosis» остается высокой и составляет 27–30% [1–5].

\*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Бояринцев Максим Игоревич (Bojarincev M.I.), e-mail: maximus\_16@bk.ru

В современной литературе описано, что основополагающей причиной рестеноза является сам стент. Баротравма стенки артерии, возникающая во время имплантации, инициирует воспалительный процесс, а металлическая основа стента, представляя собой инородное тело, поддерживает его в течение всего периода эндотелизации, тем самым, способствуя рестенозу. Таким образом, придав стенту биоинертные свойства, возможно воздействовать на воспалительный процесс в стенке артерии, и, как следствие, снизить вероятность рестеноза.

Биоинертные материалы практически не взаимодействуют с окружающими тканями, не вызывают образования выраженного фиброзного слоя и не стимулируют миграцию гладкомышечных клеток в интиму. Толщина соединительнотканной капсулы при введении биоинертных материалов не должна превышать 50 мкм. В настоящий момент наиболее перспективным биоинертным материалом считается углерод, как самый часто встречающийся элемент в организме человека. Но в качестве покрытия для коронарного стента он использовался не так часто. Турбостратический стент (CarboStent™ Sorin, S.p.A., Италия), покрытый пленкой углерода, хорошо переносится больными. Antonucci D. и соавт. при обследовании 112 пациентов с относительно высоким риском тромбоза, позднего рестеноза или сосудистой недостаточностью не выявили случаев тромбоза внутри стента или развития острого инфаркта миокарда. [6]. Однако, уровень рестеноза внутри стента при ангиографии, спустя 6 месяцев, составил 25%. Толщина покрытия исследуемого стента составляла 45 – 65 мкм, а конструкция стента предполагала наличие покрытия только с внешней стороны.

До последнего времени, контрастная ангиография была «золотым стандартом» для оценки наличия и значимости рестеноза. Тем не менее, эта методика обеспечивает только двухмерное определение контуров просвета сосудов и неспособна непосредственно визуализировать объект исследования – сосудистую стенку, элементы стента и толщину сформированной неоинтимы. По самой природе исследования у ангиографии есть множество ограничений, которые особенно очевидны в сравнении с гистологическими методами исследования [7–12].

В настоящий момент внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) принято как новый золотой стандарт контроля результатов новых методик лечения поражения коронарных артерий [13].

Методика ВСУЗИ обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с ангиографией при исследовании потери просвета в стентированном сегменте. Внутрисосудистый ультразвук обеспечивает детализированное, высококачественное отображение поперечного среза коронарных артерий *in vivo*. Используя эту технику отображения, можно *in vivo* изучить нормальную архитектуру коронарной артерии, а так же изменения стенки артерии после имплантации стента. Можно обеспечить пря-

мую визуализацию эхопозитивных (но плохо видимых при рентгенографии) структур стента, которые трудно оценить при ангиографии [14–16].

При этом границы стента ясно отличимы от окружающей ткани и просвета сосуда. Легко измеряется площадь поперечного сечения в стенте. Таким образом, оценивая просвет и площадь поперечного сечения в стенте, можно определить степень неоинтимальной гиперплазии количественно.

**Цель работы:** изучить биоинертные свойства стента с наноструктурным углеродистым покрытием методом внутрисосудистой ультразвуковой визуализации при имплантации в коронарные артерии.

## Материалы и методы

Предметом исследования являлись экспериментальные образцы коронарных баллонорасширяемых стентов с наноструктурным углеродистым покрытием, изготовленные в НОЦ «Наноструктурные материалы и сплавы» НИУ БелГУ, научный руководитель д.ф.м.н., профессор Колобов Ю.Р. и «Лабораторией ионно-плазменного напыления» НИУ БелГУ, научный руководитель д.ф.м.н., профессор Колпаков А.Я. В качестве подопытных животных были выбраны годовалые овцы массой 45–60 кг. Экспериментальную группу составили 27 стентов с наноструктурной модификацией поверхности углеродом диаметром 3 мм и длиной 15 мм. Контрольную группу составили такое же количество стентов из нержавеющей стали идентичного дизайна и размеров. Экспериментальные имплантации проводили в переднюю межжелудочковую артерию (ПМЖА) и огибающую артерию (ОА) сердца животных. С целью предупреждения реакции тромбообразования за 3 суток до операции животным вводили по 75 мг клопидогреля перорально с водой. Распределение стентов по коронарным артериям, а так же особенности их установки приведены в **таблице 1**.

Контрольные точки исследования определены на 14, 28 и 180 сутки после операции. В эти сроки мы выполняли ВСУЗИ с целью определения ранней (тромбоз) и поздней (рестеноз) потери просвета стентированных сегментов. После выполнения обязательной ангиографии в дистальное русло ПМЖА вводили коронарный проводник. По коронарному проводнику, датчик для ВСУЗИ установки «IVUS-HRI» заводился в дистальную часть проводникового катетера, и выполнялась его программная калибровка.

Далее, по коронарному проводнику под рентгеновским контролем за зоны имплантации стентов проводился датчик для ВСУЗИ. При помощи аппарата «IVUS-HRI», осуществляли тракцию датчика в проксимальном направлении со скоростью 2 мм в секунду. Выполнялось ультразвуковое

**Таблица 1.** Распределение имплантированных стентов

Параметры имплантации	Экспериментальная группа	Контрольная группа
Локализация: ПМЖА	14	13
ОА	13	14
Оперативный доступ	Трансаортальный	Трансаортальный
Наркоз	Внутривенный	Внутривенный
Время операции, мин.	24,3±2,5	24,3±2,5
Давление имплантации, atm	14	14

**Примечания:** ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; ОА – огибающая артерия

исследование стентированных сегментов. Датчик полностью возвращался в проводниковый катетер. Проводник извлекали из ПМЖА и вводили в дистальное русло ОА. Ультразвуковой датчик вновь калибровался и заводился за стентированные сегменты огибающей артерии. Ультразвуковое исследование стентированных сегментов осуществлялось путем движения датчика в проксимальном направлении со скоростью 2 мм в секунду.

Затем проводили анализ полученных данных на аппарате. Оценивали следующие параметры:

1. Степень эндотелизации стента (процент in stent stenosis);
2. Отсутствие или наличие внутрипросветных образований;
3. Отсутствие или наличие диссекции.



Рис. 1. Пристеночный тромб в стенте из нержавеющей стали в ОА.

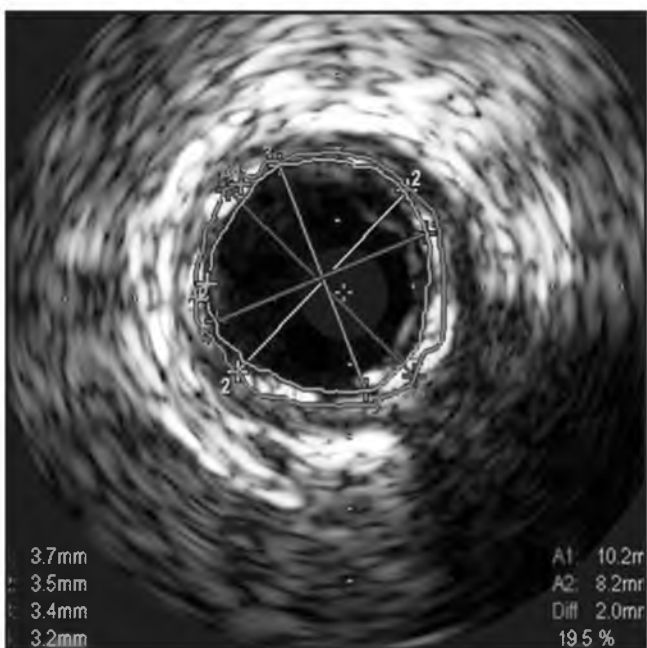


Рис. 2. Стальной стент в ОА. Потеря просвета 19,5%.

Степень эндотелизации стента определяли как отношение минимальной площади просвета стентированного сегмента артерии к площади окружности, ограниченной стентом, выраженное в процентах. Выводили максимальные величины потери просвета каждого стентированного сегмента, и средние величины в целом для группы. Статистический анализ полученных данных проведен средствами электронной таблицы Ms Excel. Достоверность результатов оценивали с помощью критерия достоверности Стьюдента.

### Результаты

На ранних сроках эксперимента (до 28 суток) сонографически определялось наличие разрастания неоинтимы по поверхности стента как в экспериментальной, так и в контрольной группах. Толщина вновь сформированной интимы носила равномерный характер и не более 1% от площади поперечного сечения просвета артерии. Диссекции интимы по границе стентированного сегмента не наблюдали ни в одном случае. На ранних сроках выявлена разница в реакции тромбообразования в контрольной и экспериментальной группах. Пристеночные тромбы (рис. 1) были обнаружены в 3 (11,1%) стентированных сегментах контрольной группы (2 из них на сроке 14 дней и 1 на 28 сутки после имплантации). В экспериментальной группе пристеночных тромбов мы не обнаружили. Стоит отметить, что пристеночное тромбообразование ни в одном случае не привело к окклюзирующему тромбозу или дистальной эмболии. На 180 сутки мы не обнаружили пристеночного тромбоза ни в одном исследованном сегменте обеих групп.

На сроке 180 дней как в исследуемой, так и в контрольной группах ВСУЗИ показало значимые видимые изменения в стентированном сегменте, а именно, наличие разрастания неоинтимы по поверхности стента. Однако, если в контрольной группе разрастание неоинтимы имело неравномерный, асимметричный характер с признаками поздней потери просвета до трети площади поперечного сечения сосуда (рис. 2), то

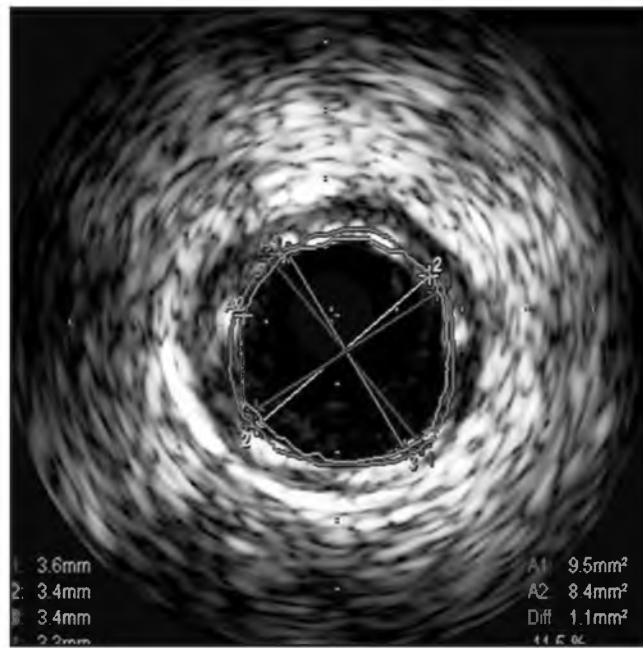


Рис. 3. Стент с модификацией поверхности в ПМЖА. Потеря просвета 11,5%.

в исследуемой группе в стентированных сегментах обнаружена равномерная эндотелизация, границы перехода на нативный сегмент артерии плавные. Максимальная потеря просвета составляла до 14,3% площади поперечного сечения (рис. 3).

Средние показатели стеноза внутри стента были следующие. В экспериментальной группе поздняя потеря просвета в ПМЖА составила –  $9,75 \pm 1,03\%$ , в ОА –  $9,2 \pm 0,3\%$ . В контрольной группе – в ПМЖА  $25,1 \pm 1,63\%$  и в ОА –  $22,03 \pm 2,7\%$ , соответственно. Среднее значение рестеноза по всем стентированным сегментам исследуемой группы –  $9,5 \pm 0,3\%$ , в контрольной группе –  $23,6 \pm 1,53\%$  ( $p < 0,01$ ).

## Список литературы

1. Libby P., Ganz P. Restenosis revisited.- new targets, new therapies. *N. Engl. S. Med.* 1997; 37: 418–419.
2. Арефьева Т.И. и др. Увеличение экспрессии монокитарных молекул адгезии и образования моноцитотромбоцитарных агрегатов в крови при коронарном рестенозе. *Терапевтический архив.* 2002; 4: 46–49.
3. Morice M.C. et al. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002. 346:1773–1780.
4. Topol E.J. et al. Artery size, neointima and remodeling time for some standards. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32:2087–2094.
5. Кремнева Л.В. Воспаление как фактор риска рестеноза и сердечно-сосудистых осложнений после чрескожных интракоронарных вмешательств. *Терапевтический архив.* 2006; 3: 89–95.
6. Лазаренко О. Н. Влияние покрытий стентов на тромбообразование и развитие рестенозов. *Практическая ангиология.* 2007; 2 (7): 10–13.
7. Демин В.В. Клиническое руководство по внутрисосудистому ультразвуковому исследованию. О. ИПК Южный Урал. 2005; 400 С.
8. Федорченко А.Н., Осиев А.Г., Кочкина Т.А., Протопопов А.В. Прогнозирование клинических результатов эндоваскулярного восстановления просвета стентированных коронарных артерий. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2007; (1), 3: 54–65.

## References

1. Libby P., Ganz P. Restenosis revisited.- new targets, new therapies.- *N. Engl.S.Med.* 1997; 37: 418–419.
2. Aref'eva T.I. et. al. Uvelichenie jekspressii monocitarnyh molekul adgezii i obrazovaniya monocitotrombocitarnyh agregatov v krvi pri koronarnom restenozе [Increased expression of monocyte adhesion molecules and the formation of aggregates monositotrombocitarnyh blood in coronary restenosis]. *Terapevticheskij arhiv.* 2002; 4:46–49 [In Russ].
3. Morice M.C. A randomized comparison of sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346:1773–1780.
4. Topol E.J. Artery size, neointima and remodeling time for some standards. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32:2087–2094.
5. Kremneva L.V. Vospalenie kak faktor riska restenozа i serdechno-sosudistyh oslozhenij posle chreskoznyh intrakoronarnyh vmeshatel'stv [Inflammation as a risk factor for restenosis and cardiovascular events after percutaneous intracoronary intervention]. *Terapevticheskij arhiv.* 2006; 3: 89–95 [In Russ].
6. Lazarenko O.N. Vlijanie pokrytij stentov na tromboobrazovanie i razvitie restenozov [Text] [Influence of coatings on the stent thrombosis and restenosis. [Text]. *Prakticheskaja angiologija.* 2007; 2 (7): 10–13 [In Russ].
7. Demin V.V. Klinicheskoe rukovodstvo po vnutrisosudistomu ul'trazvukovomu issledovaniju [Clinical guidelines for intravascular ultrasound]. О. ИПК Южный Урал. 2005; 400 s. [In Russ].
8. Fedorchenko A.N., Osiev A.G., Kochkina T.A., Protopopov A.V. Prognozirovanie klinicheskikh rezul'tatov jendovaskuljarnogo vosstanovlenija prosveta stentirovannyh koronarnyh arterij. *Diaagnosticheskaja i intervencionnaja radiologija* [Prediction of clinical results of endovascu-

## Выводы

1. Имплантация стента с наноструктурным покрытием не препятствует естественным репаративным процессам, проходящим в стенке артерии, не вызывает формирования тромботических масс при использовании стандартных доз антиагрегантов.
2. Экспериментальные стенты с наноструктурным покрытием достоверно меньше поражаются «in stent stenosis», чем стенты без модификации поверхности, что говорит о более высокой биоинертности такой поверхности стента. ■

9. Vlodaver Z., French R., Van tassel R.A. et. al. Corellation of the atamortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation.* 1973; 47:162–9.
10. Grondin C.M., dyrda I., Pasternac A. et al. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation.* 1974; 49:703–8.
11. Arnett E.N., Isner J.M., redwood D.R. et. al Coronary artery narrowing in coronary heart diseases: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91:350–6.
12. Isner J.M., Kishel J., Kent K.M. et. al. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic – histologic correlative analysys in 28 patients. *Circulation.* 1981; 63: 1056–64.
13. Иванов В.А., Мовсесянц М.Ю., Трунин И.В. Внутрисосудистые методы исследования в интервенционной кардиологии. Медпрактика. М. 2008; 112С.
14. Nakamura S., Colombo A., Gaglione A. et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantations. *Circulation.* 1994; 89:2026–34.
15. Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation.* 1995; 91:1676–88.
16. Goldberg S.L., Colombo A., Nakamura S. et al. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz – Schatz stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24:996–1003.

lar stented recovery lumen of the coronary arteries. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2007; 3(1): 54–65 [In Russ].

9. Vlodaver Z., French R., Van tassel R.A. et. al. Corellation of the atamortem coronary arteriogram and the postmortem specimen. *Circulation.* 1973; 47:162–9.
10. Grondin C.M., dyrda I., Pasternac A. et al. Discrepancies between cineangiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease and recent myocardial revascularization. *Circulation.* 1974; 49:703–8.
11. Arnett E.N., Isner J.M., redwood D.R. et. al Coronary artery narrowing in coronary heart diseases: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91:350–6.
12. Isner J.M., Kishel J., Kent K.M. et. al. Accuracy of angiographic determination of left main coronary arterial narrowing. Angiographic – histologic correlative analysys in 28 patients. *Circulation.* 1981; 63: 1056–64.
13. Ivanov V.A., Movsesjanc M.Ju., Trunin I.V. Vnutrisosudistye metody issledovanija v intervencionnoj kardiologii [Intravascular methods of research in interventional cardiology]. Медпрактика. М. 2008; 112S. [In Russ].
14. Nakamura S., Colombo A., Gaglione A. et al. Intracoronary ultrasound observations during stent implantations. *Circulation.* 1994; 89: 2026–34.
15. Colombo A., Hall P., Nakamura S. et al. Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation.* 1995; 91: 1676–88.
16. Goldberg S.L., Colombo A., Nakamura S. et al. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz – Schatz stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24:996–1003.