
ВЕСТНИК ХИРУРГИИ

имени И.И.Грекова

Научно-практический журнал
Основан в 1885 году

Том 168 • № 6 • 2009

БИБЛИОТЕКА
ГОУВПО СПбГМУ
им. И.И. Мечникова



«ЭСКУЛАП» • 2009

© Коллектив авторов, 2009
УДК 617.55-007.43-089.819.843

Н.А. Пострелов, Г.Е. Афиногенов, Б.Я. Басин, А.Г. Афиногенова,
А.И. Кольцов, А.Н. Ключев

ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ СЕТЧАТОГО ПРОТЕЗА С АНТИМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Росздрава (ректор — академик РАМН А.В. Шабров); Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Росмедтехнологий (дир. — проф. Р.М. Тихилов); ЗАО «Плазмобиль» (ген. дир. — Б.Я. Басин), Санкт-Петербург

Ключевые слова: герниопротез, антимикробное действие, биопленки, репаративная функция, имплантация.

Введение. Современные принципы устраниения грыж предусматривают «ненатяжную» герниопластику, выполнение которой значительно сократило количество рецидивов. Для ее осуществления необходимы специальные расходные материалы. Предпочтительными являются неадсорбирующий шовный материал и полипропиленовый сетчатый протез. Дальнейшее улучшение результатов лечения большинство авторов видят в использовании таких материалов, которые способствовали бы более благоприятному течению репаративных реакций в зоне имплантации и образованию прочного, снижающего вероятность рецидива грыжки соединительнотканного рубца. Идет поиск новых полимерных материалов с оптимальной тканевой совместимостью, с минимальной материалоемкостью, устойчивостью к биодеструкции, а также обладающих структурой, способствующей быстрому прорастанию соединительной тканью [2, 3].

Нам представлялось, что рост и созревание соединительной ткани вокруг имплантата зависят также от инфекционного фактора [1]. Последний обсуждается в структуре послеоперационных осложнений герниопластики и проявляется нагноением послеоперационной раны с частотой до 4,2% [4]. Это определило целесообразность изучения течения инфекционного процесса в ране после герниопластики с сетчатым протезом и возможности его предупреждения.

Материал и методы. В ЗАО «Плазмобиль» разработан, освоен промышленный выпуск и зарегистри-

рован в Росздраве сетчатый протез для герниопластики с антимикробными свойствами (ПСГА) в комплекте с антимикробным шовным материалом.¹

Для придания протезу антимикробных свойств на изготовленную из лавсана сетку наносят покрытие, содержащее нанокластеры серебра, стабилизированные синтетическим полимером. Высокодисперсное серебро придает эндопротезу антимикробные свойства широкого спектра действия. Выбор материала герниопротеза определяется оптимальной биосовместимостью лавсановой комплексной нити и особенностями ее строения. Адгезивное антимикробное покрытие устраняет капиллярность и фитильность комплексных нитей ПСГА, превращая их в мононити. После имплантации полимер, постепенно растворяясь в тканевой жидкости, освобождает пустоты между нитями, что способствует эффективному прорастанию сетки соединительной тканью. При этом в течение 1-й недели исходная масса протеза уменьшается на 10%, сохраняя его прочность и эластичность.

Антимикробное действие покрытия определяли следующим образом: *in vitro* оценивали антимикробное действие ПСГА по величине задержки роста тест-штаммов *St. aureus* ATCC 6538, *Escherichia coli* ATCC 35218, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442, *Candida albicans* ATCC 10232 в дозе 100 млн КОЕ/см².

In vivo изучали микробную колонизацию в ране после имплантации протеза под кожу лопаточной и тазобедренной областей морским свинкам, обладающим среди лабораторных животных наиболее уязвимым иммунитетом. Животных выводили из опыта на 1-, 2-е и 3-и сутки. Фрагменты имплантированных протезов извлекали в асептических условиях и подвергали микробиологическим исследованиям.

С целью изучения влияния антимикробной композиции на поведение инфекта в ране проведена оценка скорости формирования микробной биопленки на ПСГА. В качестве тест-культуры служил штамм *St. aureus* 209 P «Оксфорд» при микробной нагрузке 1×10^7 КОЕ/мл. Опыт *in vitro* проводили в планшетах для клеточных культур. Фрагменты сетки помещали в лунки с инокулированным питательным бульоном. В течение 3 нед еженедельно оценивали скорость формирования микробной биопленки на поверхностях сетки без нанокластеров серебра и ПСГА по количеству КОЕ/см² и белка (метод Лоури) в питательной среде и на поверхности

¹ Патент на изобретение (РФ) № 2252224. Способ изготовления сетчатого протеза с антимикробными свойствами для герниопластики / Б.Я. Басин, Г.Е. Афиногенов, Н.А. Пострелов и др. — Заявл. 11.07.2005 г. № 2005121826.

сетки. Оценивали также формирование биопленки на поверхности сетки при просмотре в сканирующем микроскопе и микробного матрикса, тестируемого при помощи видеотест-системы («ВидеоТест Мастер Морфология»).

В опытах *in vivo* сетчатый протез размещали подкожно морским свинкам в условиях контаминации штаммом *St. aureus* 209 P «Оксфорд» при микробной нагрузке 1×10^9 КОЕ/мл. Оценку антимикробной активности сеток проводили дискодиффузным методом. Для изучения бактерицидной активности сеток и скорости формирования биопленок на них животных выводили из эксперимента на 1-, 3-, 5-й день.

Особенности течения репаративной реакции сетки в зоне имплантации изучены в эксперименте на 22 морских свинках. У 10 из них проводились гистологические исследования околопротезных тканей в сроки 7 и 15 дней после вмешательства. При этом использовались протезы с различной концентрацией антисептика в антимикробной композиции с целью выбора оптимального варианта. На 12 животных проведена сравнительная оценка ПСГА в сопоставлении с сетками, изготовленными из моно- и полифиламентных лавсановых нитей, а также из полипропилена без антимикробной защиты. Фрагменты сеток размером $1,5 \times 1,5$ см имплантировали подкожно. Морфологическое изучение образцов тканей из места имплантации проводили на 7-, 14-, 21-й и 28-й день. Особенности репаративной функции соединительной ткани оценивали по следующим показателям: отек, экссудация, клеточная реакция, новообразование сосудов, фибропластическая реакция и т.д.

При клиническом применении в условиях операционной протез извлекали из упаковки и делали выкройку протеза ножницами соответственно размерам мышечно-апоневротического дефекта и другим топографо-анатомическим условиям. Фиксацию протеза к подлежащим тканям производили антимикробным шовным материалом непрерывными или узловыми швами, отступая 2 см от края сетки. В зависимости от условий операции протез помещали над- или подапоневротически. При устранении послеоперационной грыжи пользовались активным дренированием раны. При клиническом применении ПСГА после герниопластики проводили оценку как реактивных изменений асептического характера в области раны (гематома, серома), так и воспалительной реакции с присоединением инфекции в области хирургического вмешательства. При этом дифференцировали признаки поверхностной инфекции области хирургического вмешательства: гнойное отделяемое из поверхностной раны, выделение микроорганизмов из жидкости или ткани, полученной асептически из области поверхностной раны, раскрытие раны при наличии двух из следующих признаков: болезненность, ограниченная припухлость, краснота, повышение температуры тела. К проявлениям глубокой инфекции относили гнойное отделяемое из глубины раны, спонтанное расхождение краев раны или намеренное ее раскрытие, когда у пациента имелась лихорадка $37,5$ °C или локализованная болезненность, абсцесс или другие признаки инфекции в глубоких слоях раны, а том числе отторжение протеза через нагноение. Оценивали общие воспалительные реакции, сопровождающие местные изменения: повышение температуры тела, лейкоцитоз, сдвиг в лейкоцитарной формуле влево.

Протез был использован также при лапароскопической герниопластике. Никому из исследованных больных антибиотикопрофилактику не проводили.

Результаты и обсуждение. Проведенные микробиологические исследования с

использованием указанных выше монокультур позволили выявить необходимую терапевтическую концентрацию серебра, которая составила 20 мкг на 1 см² ПСГА и была подтверждена отсутствием токсичности. Было определено наилучшее соотношение компонентов антимикробной композиции, которое обеспечивало надежную фиксацию антисептика на сетке и способствовало уничтожению в ране условно-патогенных и облигатных микроорганизмов. В результате проведенных исследований был получен оптимальный состав композиции для герниопротеза с антимикробными свойствами пролонгированного действия.

Особого внимания заслуживают данные, касающиеся изучения микробной биопленки. Контрольные планшеты (*in vitro*) показали значительный рост инфекта в питательной среде после инкубации сетки без антимикробного состава: к концу 1-й недели — $(5,6 \pm 1,1) \times 10^8$ КОЕ/мл в гомогенизате микробной биопленки, через 2 нед — $(1,2 \pm 0,3) \times 10^{10}$ КОЕ/мл, к концу 3-й недели — $(2,3 \pm 0,4) \times 10^{11}$ КОЕ/мл. В отличие от этого, в опытных планшетах с сеткой, пропитанной антимикробной композицией, не наблюдался рост тест-штамма в питательной среде в течение 3 нед. При этом на поверхности протеза наблюдали отсутствие биопленки. В контроле оценка количества белка (по Лоури) на поверхности сетки (*in vitro*) показала его увеличение по мере нарастания матрикса микробной биопленки, соответственно к концу 1-й недели — $(0,42 \pm 0,09)$ ед., 2-й недели — $(0,65 \pm 0,04)$ ед., 3-й недели — $(2,61 \pm 0,11)$ ед. При этом на поверхности ПСГА аналогичные показатели составляли к концу 1-й недели $(0,001 \pm 0,0002)$ ед., 2-й недели — $(0,16 \pm 0,03)$ ед., 3-й недели — $(0,13 \pm 0,01)$ ед. В опытах *in vivo* на контрольной сетке формировалась микробная биопленка: в 1-й день — 10^3 КОЕ/см², на 3-й день — 10^6 КОЕ/см², на 5-й день — 10^9 КОЕ/см², что было подтверждено методом сканирующей микроскопии. Образцы ПСГА на 1-, 3-, 5-й день были стерильны, при исследовании методом диффузии в агар обладали антимикробным свойством в отношении тест-культуры *St. aureus*. Видеотест-системой подтверждено отсутствие микробной биопленки на поверхности сетки с серебром в отличие от контрольной сетки без антисептического покрытия.

Морфологические исследования подтвердили влияние антимикробного фактора на репарати рассмотрены данные гистологического исследования 40 препаратов, представленных в зависимости от концентрации антисептика на 1 см² сетки и от соотношения компонентов антимикробной композиции. Оказалось, что при концентрации серебра 20 мкг на 1 см² ПСГА и при оптимальном соотноше-

нии компонентов композиции течение воспаления в ране происходило по асептическому типу. К окончанию 1-й недели после вмешательства появлялось значительное количество фибробластов и коллагеновых волокон. Последними формировались пучки, которых было больше в зоне контакта с имплантатом. Отмечалось вращание коллагеновых волокон в имплантат, умеренное число макрофагов и нейтрофилов, множество тонких новообразованных сосудов, стенка которых состояла из одного слоя клеток. При более низких концентрациях антисептика на 7-е сутки определялись признаки субклинического течения нагноения (лейкоцитарная инфильтрация, микроабсцессы, массивное разрастание грануляционной ткани, большое количество гигантских клеток). Только к 14-м суткам проявлялись начальные признаки пролиферативной реакции соединительной ткани около имплантата на фоне воспалительной реакции. К 21-м суткам имелась выраженная тенденция к стиханию воспалительного процесса и прорастанию сетки грануляционной тканью. К 30–40-му дню гистологически формировался соединительнотканый рубец с сетчатыми включениями.

Сравнительная оценка репаративной реакции соединительной ткани на ПСГА с сетчатыми протезами, изготовленными из полифиламентного и монофиламентного лавсана, а также из полипропилена без антисептической защиты при исследовании биоптатов показала, что на 7-е сутки после имплантации при использовании ПСГА были выражены признаки начала пролиферативной реакции (очаговое разрастание грануляционной ткани, представленной макрофагами, сосудами, фибробластами вокруг кровоизлияний). Имплантация других видов сетчатых протезов на 7-е сутки сопровождалась выраженной экссудативной реакцией (отек, клеточная инфильтрация), и только на 14-е сутки определялись признаки пролиферации. Отмечена более быстрая на всех сроках эксперимента интеграция ПСГА по асептическому типу с окружающими тканями при отсутствии признаков, характеризующих осложненное течение имплантации.

Нами оперированы 148 больных с использованием ПСГА, 20 из них — в других хирургических стационарах при проведении клинических испытаний, которые были начаты в октябре 2006 г. По возрасту больные распределялись следующим образом: от 20 до 29 лет — 9, от 30 до 49 лет — 47, от 50 до 69 — 55, от 70 до 80 и более лет — 27. Мужчин было 103, женщин — 45. В связи с паховыми грыжами оперированы 93 пациента, среди которых 7 — по поводу двусторонних, 7 — с рецидивными. С пупочными грыжами опериро-

ваны 11 больных. По поводу послеоперационных грыж оперированы 45 пациентов. С высоким риском воспалительных и септических осложнений — 15 человек. По поводу ущемленных грыж оперированы 10 больных. У 1 больной с сепсисом герниопластика дополняла реконструктивную операцию по поводу рубцового стеноза гепатикоюноанастомоза и гнойного холангита, у 1 пациента выполнена герниопластика после правосторонней гемиколэктомии по поводу ущемления и острой кишечной непроходимости.

В ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде поверхностные и глубокие нагноительные осложнения в ране не отмечены. Инфильтрации, образования свищей, отторжения сетчатого протеза через нагноение не наблюдали. У 3 больных после устранения послеоперационных грыж с надопоневротической фиксацией ПСГА, размером 30×30 см возникли осложнения, требовавшие продолжительного лечения. У одного из них в связи с исходными трофическими нарушениями тканей грыжевого покрова образовалась серома, леченная закрытой ежедневной эвакуацией содержимого через неокрепший кожный рубец в течение 40 дней. У одной больной разошлись края кожной раны. Физиотерапевтическое лечение способствовало заживлению кожно-подкожного слоя раны над гранулирующей поверхностью сеточно-соединительнотканного каркаса. У другой больной отмечены расхождение краев раны и Причиной этих локальных разраста и грануляций над сеточно-соединительнотканым каркасом через 1 год после герниопластики были не замеченные при герниопластике и нагноившиеся впоследствии лигатуры, после иссечения которых из-под сетки рана зажила вторичным натяжением. При надопоневротическом расположении ПСГА отмечалось скопление в ране серозной жидкости, которое устраняли обычно ко времени снятия швов. Образование серомы в таких случаях рассматривали как реакцию на имплантат грыжевого покрова, степень выраженности которой была связана с площадью сетчатого протеза.

При более чем двухлетнем использовании ПСГА нагноительных осложнений и аномального развития перипротезной рубцовой ткани в зоне имплантации, а также рецидива грыжи не отмечено.

Выводы. 1. Существенным фактором, определяющим благоприятное течение имплантации герниопроинфекта.