

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ВНУТРИБРЮШНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ СЕТЧАТЫХ ПОЛИПРОПИЛЕНОВЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ С АНТИАДГЕЗИВНЫМ РЕЗОРБИРУЕМЫМ ПОЛИЛАКТИДНЫМ ПОКРЫТИЕМ

Янышев А.А.^{1,3}, Морозов А.Г.², Базаев А.В.^{1,3}, Абелевич А.И.^{1,3}, Зарубенко П.А., Шварук Э.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ, Нижний Новгород, e-mail: lex565@yandex.ru;

²ФГБУН «Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева Российской академии наук», Нижний Новгород, e-mail: morozov@iomc.ras.ru;

³ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород, e-mail: bazaewandrei@yandex.ru

Для оценки антиадгезивных свойств разработанных композитных синтетических эндопротезов на основе полипропилена с покрытием из полилактида, синтезированного с применением катализатора-металлокомплекса, в условиях хронического эксперимента выполнили 18 операций, заключающихся в имплантации представленных изделий, эндопротезов Parietex Optimized Composite mesh и стандартных полипропиленовых эндопротезов без покрытия. К брюшной стенке кролика, слева и справа от лапаротомной раны изнутри, с помощью атравматической нити 4/0, непрерывным швом по периметру фиксировались имплантаты размерами 3x3 см. Выведение животных из эксперимента осуществлялось после 30 суток наблюдения. При аутопсии визуально оценивали интенсивность спаечного процесса с использованием методики Вандерbiltского университета. Баллы суммировались с результатами от 0 до 7. Распределение значений изучили методами: статистический анализ проводили при помощи тестов Mann – Whitney, Kruskal-Wallis, распределение изучали методом Shapiro – Wilk. При $p < 0.05$ различия признавались достоверными. Установлено, что имплантация разработанных композитных эндопротезов приводила к достоверно менее выраженному спаечному процессу. Обнаруженные отличия оказались статистически значимыми. В то же время при сравнительном анализе антиадгезивных свойств полученных образцов на основе полипропилена, покрытых PLLA, с используемыми в клинической практике изделиями достоверных отличий не выявлено.

Ключевые слова: композитный сетчатый эндопротез, послеоперационная грыжа, интраперитонеальная протезирующая пластика.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE ADHESIVE PROCESS AFTER INTRA-ABDOMINAL IMPLANTATION OF MESH POLYPROPYLENE ENDOPROSTHESES WITH AN ANTIADHESIVE RESORBABLE POLYLACTIDE COATING

Yanyshev A.A.^{1,3}, Morozov A.G.², Bazaev A.V.^{1,3}, Abelevich A.I.^{1,3}, Zarubenko P.A.¹, Shvaruk E.A.¹

¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, e-mail: lex565@yandex.ru;

²Institute of Organometallic Chemistry of Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, e-mail: morozov@iomc.ras.ru;

³Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Nizhny Novgorod, e-mail: bazaewandrei@yandex.ru

To evaluate the anti-adhesive properties of the developed composite synthetic endoprostheses based on polypropylene coated with polylactide synthesized using a metal complex catalyst, 18 operations were performed under chronic experimental conditions, consisting in implantation of the presented products, Parietex Optimized Composite mesh endoprostheses, and standard polypropylene endoprostheses without coating. Implants of 3x3cm in size were fixed to the abdominal wall of the rabbit, to the left and right of the laparotomy wound from the inside, using an atraumatic thread 4/0, with a continuous suture along the perimeter. The animals were removed from the experiment after thirty days of observation. During the autopsy, the intensity of the adhesive process was visually assessed using the Vanderbilt University technique. The scores were summed up with the results from 0 to 7. The distribution of values was studied by the methods of Statistical analysis was carried out using the Mann – Whitney, Kruskal-Wallis tests, the distribution was studied by the Shapiro – Wilk method. At $p < 0.05$, the differences were recognized as significant. It was found that the implantation of the developed composite endoprostheses led to a significantly less pronounced adhesive process. The differences found were statistically significant. At the same time, a comparative analysis of the anti-adhesive properties of the obtained samples based

on polypropylene coated with PLLA, with products used in clinical practice, did not reveal significant differences.

Keywords: composite mesh, incisional hernia, intraperitoneal onlay mesh.

Проблема лечения пациентов как с послеоперационными, так и с парастомальными грыжами живота сохраняет свое значение, несмотря на бурное развитие хирургических технологий. В настоящий момент значительные успехи в лечении этого состояния были достигнуты с внедрением в практику синтетических сетчатых эндопротезов [1]. Каждый год во всем мире выполняется более 1 миллиона операций с применением подобных устройств [2]. Один из наиболее многообещающих способов пластики передней брюшной стенки с интраперитонеальным расположением специально разработанных для этой цели имплантатов (ИПОМ) в последнее время, небезосновательно подвергается критике. Совершенного, доступного композитного эндопротеза до сих пор не создано, ввиду чего осложнения, ассоциированные с адгезивным процессом в зоне соприкосновения имплантата с органами брюшной полости, являются одними из самых очевидных недостатков методики [3]. Однако нельзя не отметить тот факт, что данная категория вмешательств наиболее проста в освоении, имеет наименьшее число рецидивов, сохраняя при этом достоинства лапароскопического доступа [4]. Европейское общество колопроктологов рекомендует лапароскопическую интраперитонеальную пластику по Sugarbaker как метод выбора при хирургическом лечении парастомальных грыж [5]. Поэтому, принимая во внимание сохраняющуюся потребность в композитных эндопротезах, а также низкую экономическую доступность используемых в клинике изделий, по-прежнему привлекают внимание работы, исследующие потенциал антиадгезивных покрытий.

Цель исследования – оценить интенсивность спаечного процесса при внутрибрюшной имплантации сетчатых полипропиленовых эндопротезов, покрытых тонкопленочными мембранами из полилактида.

Материалы и методы исследования

Полилактид для антиадгезивного покрытия получали путем полимеризации L-лактида с раскрытием цикла. Целостный композитный эндопротез создавали, помещая полипропиленовую сетку между тонкопленочными мембранами (толщина 20–100 мкм) из полилактида несколько большей площади и прокатывая получившийся «сэндвич» между двумя листами тефлона через ламинатор при температуре 130 °С, герметично инкапсулируя полипропиленовый остов с обеих сторон.

С 05.02.2020 по 06.03.2020, с разрешения Этического комитета (протокол № 1 от 17.01.2020), в соответствии с законодательством РФ, на базе Приволжского исследовательского университета в условиях вивария для крупных животных, на кроликах

породы «русская шиншилла» мужского пола, средний вес которых составлял 3560 г, было выполнено пилотное экспериментальное исследование разработанных композитных полимерных имплантатов, содержащих покрытие на основе биосовместимого резорбируемого синтетического материала. Выполнено 18 операций (n=18). Для анестезии использовали Золетил 20 мг/кг. Операционное поле обрабатывали йодопираном, затем выполняли среднесрединную лапаротомию. К брюшной стенке кролика слева и справа от лапаротомной раны, изнутри с помощью атравматической нити 4/0, непрерывным швом по периметру фиксировались имплантаты размерами 3x3 см (рис. 1). В эксперименте использовались следующие эндопротезы: стандартный полипропиленовый сетчатый имплантат (PP Std, нить - 120 мкм, удельный вес - 62 г/м²) с симметричным плетением без покрытия, аналогичный имплантат с покрытием из полилактида, синтезированного с применением металлоорганического катализатора, а также композитный эндопротез Parietex Optimized Composite Mesh. Распределение имплантаций показано в таблице 1. Лапаротомную рану ушивали послойно непрерывным швом ПГА 2-0. Выведение животных из эксперимента осуществлялось после 30 суток наблюдения. При аутопсии визуально оценивали интенсивность спаечного процесса с использованием методики Вандербильтского университета (табл. 2). Баллы суммировались с результатами от 0 до 7. Статистический анализ значений проводили при помощи тестов Mann – Whitney, Kruskal - Wallis, распределение изучали методом Shapiro – Wilk. При p <0.05 различия признавались достоверными.

Таблица 1

Виды имплантированных эндопротезов

Число	Вид эндопротеза		
	PP Std	Polyester +collagen (Parietex optimized composite mesh)	PP Std + PLLA
n	6	6	6

Таблица 2

Шкала Вандербильтского университета для оценки выраженности спаечного процесса

Площадь спаечного процесса (0–4 балла)	Спаек нет - 0 До 25% площади имплантата покрыты спайками – 1 балл От 25 до 50% площади имплантата покрыты спайками – 2 балла От 50 до 75% площади имплантата покрыты спайками – 3 балла Более 75% площади имплантата покрыты спайками – 4 балла
--	---

Прочность адгезий (0–3 балла)	Спаек нет – 0 Спайки легко разделяются – 1 балл Спайки разделяются инструментом тупым путем – 2 балла Спайки могут быть разделены только с помощью инструмента острым путем – 3 балла
----------------------------------	--

Результаты исследования и их обсуждение

Все животные были выведены на 30-е сутки, послеоперационной летальности не было. У одного животного было нагноение раны. Вид зон имплантации представлен на рисунках 2–4. Результаты эксперимента суммированы в таблице 3, где Me – медиана, M – среднее арифметическое, n – количество операций, Q1 и Q3 – первый и третий квартили.

Таблица 3

Результаты имплантации

	Вид эндопротеза			
	PP Std	Polyester +collagen (Parietex optimized composite mesh)	PP Std+PLA	P
n	6	6	6	0.05
M	6.5	1,8	1,8	
Me	6,7	3	2	
Q1	2.7	0	2	
Q3	6	3	2	

Примечание. n - число операций, Me – медиана, M – среднее арифметическое
Q1 - первый квартиль, Q3 – третий квартиль

Особенностью эксперимента было то, что репаративный процесс в зоне имплантации используемых эндопротезов, в отличие от большинства опубликованных исследований, изучался на одном и том же животном. Это условие позволило нивелировать влияние индивидуальной предрасположенности животного к развитию спаечного процесса на результаты работы. Действительно, при всех прочих равных условиях как имплантат на основе полиэстера с покрытием из «сшитого» коллагена, так и разработанный имплантат с покрытием из полилактида способствовал развитию спаечного процесса только в двух случаях и у одних и тех же животных. Так, в месте имплантации Parietex Optimized Composite Mesh отмечено возникновение плотных сращений, в том числе с вовлечением петель кишечника. У этих же двух животных имплантация разработанных композитных эндопротезов, покрытых

полилактидом, также индуцировала развитие спаечного процесса, но с минимальными по площади рыхлыми сращениями в зоне фиксации. В остальных четырех случаях адгезии в зоне имплантации композитных имплантатов отсутствовали. При этом у всех животных стандартный полипропилен индуцировал развитие выраженного спаечного процесса с развитием прочных адгезий, покрывающих большую часть эндопротеза. Таким образом, имплантация композитных эндопротезов приводила к достоверно менее выраженному спаечному процессу. Обнаруженные отличия оказались статистически значимыми и не противоречат данным зарубежных исследователей [6]. В то же время при сравнительном анализе антиадгезивных свойств разработанных образцов на основе полипропилена, покрытых PLLA, с используемыми в клинической практике изделиями достоверных отличий не выявлено. Тот факт, что композитные эндопротезы способствовали развитию спаечного процесса у одних и тех же животных, очевидно, свидетельствует о том, насколько важное значение имеет индивидуальная предрасположенность к спаечному процессу. Применение полилактида в качестве противоспаечного компонента хирургических сеток уже в некоторой мере описано в зарубежной литературе [7]. Являясь производным молочной кислоты, данный полимер имеет высокую степень биосовместимости, демонстрируя отсутствие цитотоксичности, что подтверждается клеточными экспериментами *in vitro*. Кроме того, низкомолекулярные продукты гидролитического распада полилактида, выделяющиеся в процессе его биорезорбции, усиливают локальную пролиферацию клеток, что может усиливать прочность фиксации нерезорбируемой основы [8]. Полученные нами данные о противоспаечных свойствах полилактидных мембран не противоречат сведениям других исследователей [9; 10]. Основным препятствием на пути к широкому использованию PLA в качестве противоспаечного барьера в составе композиции является отсутствие оптимального способа его фиксации на нерассасывающейся полипропиленовой основе. При этом, учитывая длительные сроки резорбции PLA, некоторые исследователи пытались использовать антиадгезивные полилактидные мембраны в качестве материала для интраперитонеальной протезирующей пластики [11]. Но, как и в случае с другими биоразлагаемыми материалами, их обособленное использование без инертного не рассасывающегося остова приводит к значительному повышению риска рецидива грыжи [12]. Предложенный нами способ фиксации полилактидной пленки на полипропиленовую основу позволил создать и исследовать композиции полипропилена и полилактида в эксперименте.

Немаловажное значение имеет способ получения, используемого полилактида. Синтез ПЛА с использованием металлоорганических катализаторов на основе щелочноземельных металлов способен удешевить процесс получения медицинского полилактида за счёт сокращения издержек на его очистку. Использование синтезированного таким образом

полилактида в качестве антиадгезивного барьера позволит получить экономически доступные композитные сетчатые эндопротезы, обладающие подходящими сроками резорбции антиадгезивного слоя и в то же время сохраняющие преимущества полипропилена. Их применение сможет обеспечить как безопасность хирургического вмешательства, так и расширение спектра выполняемых операций.

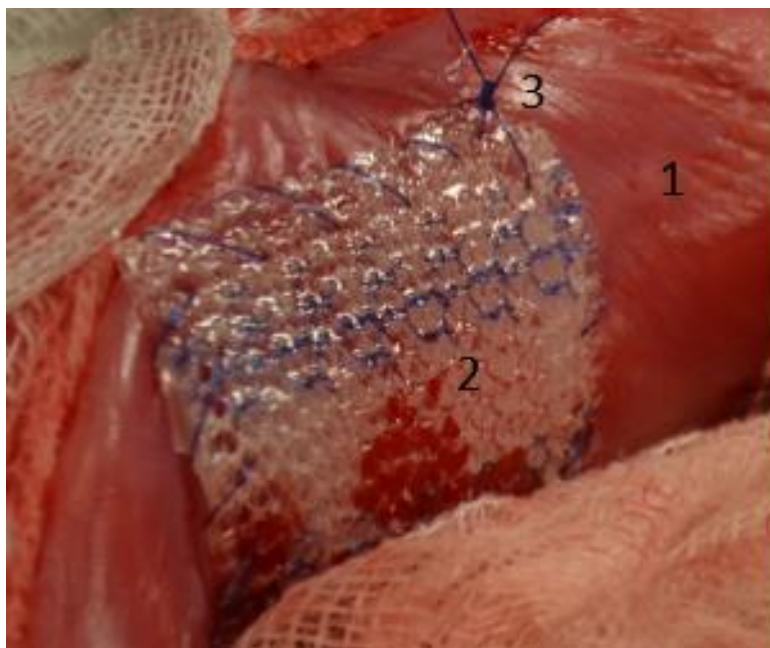


Рис. 1. Вид зоны имплантации разработанного синтетического эндопротеза со стороны брюшной полости: 1 - брюшная стенка; 2 - сетка; 3 – лигатура

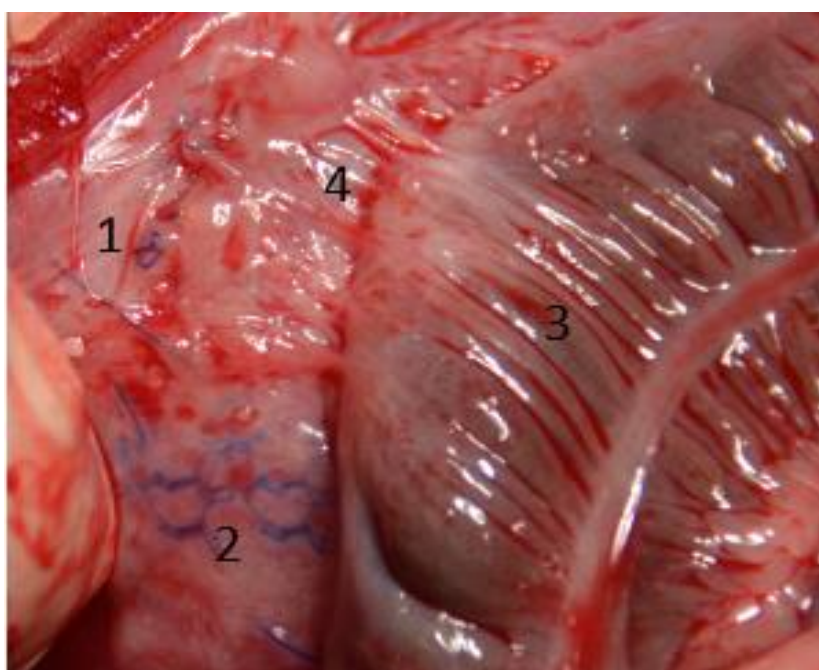


Рис. 2. Вид зоны имплантации через 30 дней. Стандартный полипропилен. Спаечный процесс в зоне сетки: 1 - брюшная стенка; 2 - сетка; 3 – кишечник; 4 – спайки

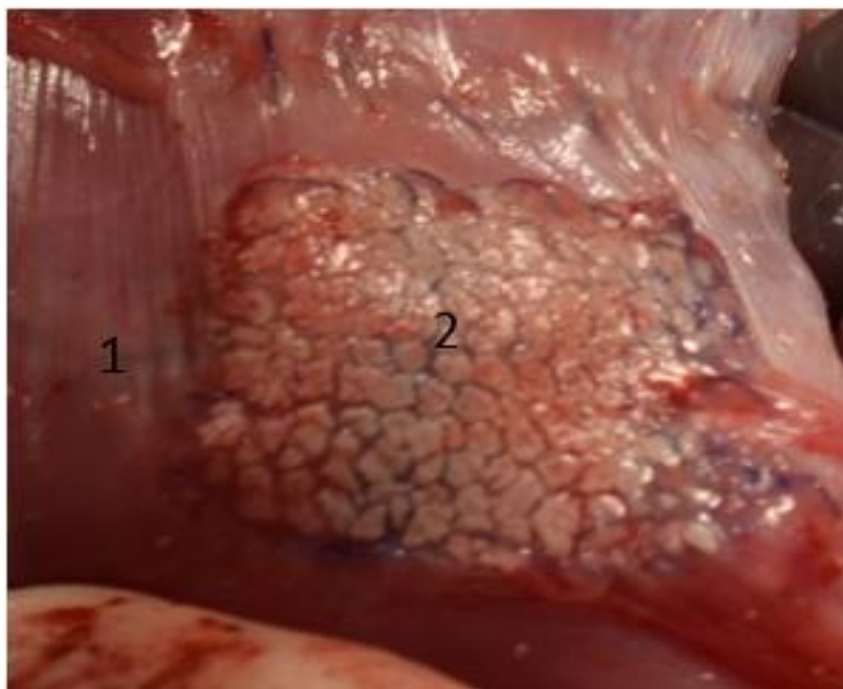


Рис. 3. Вид зоны имплантации через 30 дней. Исследуемый прототип. Спаечный процесс в зоне сетки отсутствует: 1 - брюшная стенка; 2 - сетка

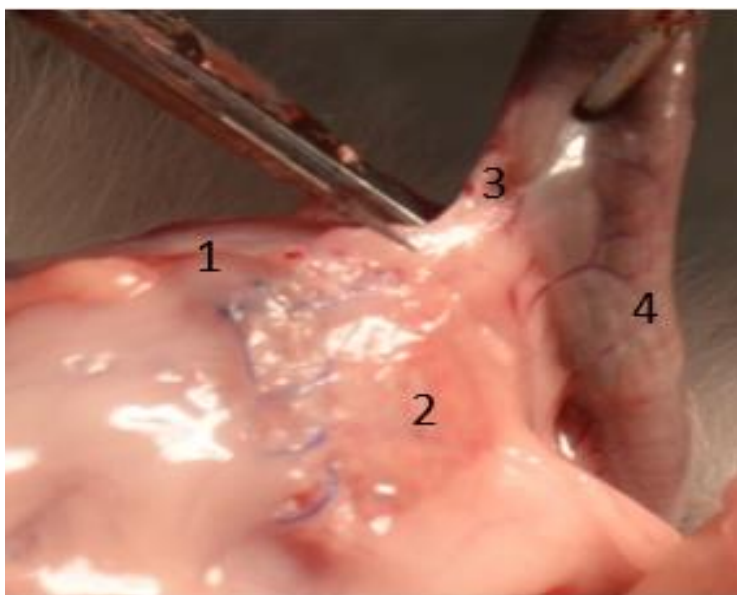


Рис. 4. Вид зоны имплантации через 30 дней. Parietex Optimized Composite Mesh. Спаечный процесс в зоне сетки: 1 - брюшная стенка; 2 - сетка; 3 - спайки; 4 - кишечник

Заключение

Экспериментальный опыт интраперитонеальной протезирующей пластики брюшной стенки с применением композитных эндопротезов с антиадгезивным резорбируемым покрытием на основе полилактида признан удовлетворительным. При отсутствии цитотоксичности разрабатываемая композиция не увеличивает частоту инфекционных осложнений, является биосовместимой, а также препятствует образованию адгезий,

увеличивая при этом локальную пролиферацию клеток, способствующих прочной фиксации. Результаты анализа полученных данных свидетельствуют о том, что разработанный полимерный имплантат демонстрирует противоспаечные свойства, сопоставимые с таковыми у используемых в клинической практике аналогов.

Тем не менее необходимо изучение морфологических особенностей репаративного процесса на фоне применения разработанных имплантатов, особенно в случае непосредственного контакта изделия с кишечной трубкой. Кроме того, в доработке нуждается способ фиксации полилактида на полипропиленовую основу. Принимая во внимание полученные результаты, допускается применение разработанных полимерных композитных имплантатов в клинической практике.

Список литературы

1. Савельев В.С. Клиническая хирургия. Национальное руководство. 2010. 548 с.
2. Ануров М.В., Титкова С.М., Эттингер А.П. Классификация протезов для пластики грыжевых дефектов передней брюшной стенки (аналитический обзор литературы) // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2015. № 1. С. 5-10.
3. LeBlanc K.A., Kingsnorth A., Sanders D.L. (ed.). Management of abdominal hernias. Springer, 2018. P. 286.
4. Köckerling F., Simon T., Adolf D., Köckerling D., Mayer F., Reinpold W., Bittner R. Laparoscopic IPOM versus open sublay technique for elective incisional hernia repair: a registry-based, propensity score-matched comparison of 9907 patients. Surgical endoscopy. 2019. V. 33. № 10. P. 3361-3369.
5. McDermott F.D., Bhangu A., Brandsma H.T., Daniels I.R., Pinkney T.D. Prevention and treatment of parastomal hernia: a position statement on behalf of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Colorectal Disease. 2018. V. 20. P. 5-19.
6. Sezer U.A., Sanko V., Gulmez M., Aru B., Sayman E., Aktekin A., Sezer S. Polypropylene composite hernia mesh with anti-adhesion layer composed of polycaprolactone and oxidized regenerated cellulose. Materials Science and Engineering. 2019. № 99. P. 1141-1152.
7. Aydin O., Aydinuraz K., Agalar F., Sahiner I.T., Agalar C., Bayram C., Atasoy P. The effect of thymoquinone coating on adhesive properties of polypropylene mesh. BMC surgery. 2017. V. 17. № 1. P. 1-7.
8. Morozov A.G., Razborov D.A., Egiazaryan T.A. In Vitro Study of Degradation Behavior, Cytotoxicity, and Cell Adhesion of the Atactic Polylactic Acid for Biomedical Purposes. Journal of Polymers and the Environment. 2020. V. 28. P. 2652-2660.

9. Xiaolong Y., Xiaoyan H., Bo W., Jianglong H., Xiaofeng Y., Xiao T., Hongbo W. Ventral hernia repair in rat using nanofibrous polylactic acid/polypropylene meshes. *Nanomedicine*. 2018. V. 13. № 17. P. 2187-2199.
10. Zhang Z., Zhang T., Li J., Ji Z., Zhou H., Zhou X., Gu N. Preparation of poly (l-lactic acid)-modified polypropylene mesh and its antiadhesion in experimental abdominal wall defect repair. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2014. V. 102. № 1. P. 12-21.
11. Rastegarpour A., Cheung M., Vardhan M., Ibrahim M.M., Butler C.E., Levinson H. Surgical mesh for ventral incisional hernia repairs: Understanding mesh design. *Plastic Surgery*. 2016. V. 24. № 1. P. 41-50.
12. Warwick A.M., Velineni R., Smart N.J., Daniels I.R. Onlay parastomal hernia repair with cross-linked porcine dermal collagen biologic mesh: long-term results. *Hernia*. 2016. V. 20. № 2. P. 321-325.