

УДК: 616+615.038-616.5-089-74

Назарчук С. А., Суходоля А. І., Назарчук О. А., Назарчук Г. Г.

Оцінка ефективності застосування антимікробних ксенодермоімплантатів в абдомінальній хірургії

Хмельницький обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Хмельницький,

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Резюме. Одним зі способів попередження грізних ускладнень в хірургії шлунково-кишкового тракту, пов'язаних з неспроможністю анастомозів, є укріплення останніх біологічними та синтетичними матеріалами.

Мета. Обґрунтувати експериментально та клінічно ефективність застосування деепідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів (ДКК) з антимікробними властивостями в абдомінальній хірургії.

Матеріали і методи. Протимікробні властивості ДКК, імпрегнованих антимікробною композицією декаметоксину, вивчали щодо *S. aureus* ATCC 25923. Мікробну проникливість кишкових швів (неукріплених та укріплених антимікробним ДКК) досліджували в експерименті на білих щурах: в першій групі – без перитоніту (n=20); в другій – на моделі добового перитоніту (n=20).

Клінічне дослідження охопило 43 пацієнти. Основну групу склали 23 хворих, яким були застосовані ДКК, насичені антимікробною композицією декаметоксину. Оцінку стану кишкових анастомозів проводили за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), лабораторної діагностики.

Результати. Діаметр зони затримки росту *S. aureus* ATCC 25923 навколо диску ДКК, насиченого антимікробною композицією, становив 21,0 мм, а навколо ДКК без обробки – 10,0 мм.

В тварин без перитоніту колонізація дослідних анастомозів на першу добу ((43,5±9,3) колонієутворюючих одиниць – КУО/мл), була у 2,2 рази, на третю добу – в 14,5 разів, на сьому добу – в 14,8 разів нижча від колонізації анастомозів порівняння (p<0,001).

На моделі перитоніту встановлено, що в першу добу колонізація анастомозу, покритого ДКК з антимікробною обробкою ((49,9±10,1) КУО/мл), була в 3,6 рази, на третю добу – в 27,5 разів, на сьому – 20,4 разів меншою від колонізації анастомозів порівняння (p<0,001). В жодному випадку неспроможності анастомозу, укріпленого антимікробним ДКК, не виявили.

У пацієнтів основної групи діагностували запальний інфільтрат біля місця сформованого анастомозу в 2 випадках (8,7%). Загальна кількість гнійно-запальних ускладнень неспроможності кишкового анастомозу в групі порівняння складала 20,0%.

Висновки. Насичення ДКК антимікробною композицією на основі декаметоксину підвищує в 2,1 раза протимікробні властивості ксеноскіри щодо еталонного штаму *S. aureus*. Застосування ДКК в експерименті забезпечує біологічну герметичність кишкових анастомозів, особливо в умовах перитоніту. Порівняльна клінічна оцінка застосування ДКК з антимікробною обробкою композицією декаметоксину для попередження неспроможності анастомозів показала їх високу ефективність, про що свідчить зменшення кількості випадків неспроможності анастомозів майже у 2,3 рази.

Ключові слова: кишкові шви, анастомози, ксенодермоімплантати, попередження неспроможності.

Вступ. Неспроможність анастомозів шлунково-кишкового тракту є актуальною проблемою сучасної хірургії. Саме неспроможність стає частою причиною післяопераційної абдомінальної інфекції (перитоніт, абсцес черевної порожнини, тощо) та летальних наслідків [1, 9].

З метою зменшення ризику виникнення неспроможності кишкових анастомозів, останні укріплюють біологічними та синтетичними матеріалами. Одним з таких матеріалів є деепідермізовані кріоліофілізовані ксенодермоімплантати (ДКК) зі шкіри свині, що містять потужні біологічно активні речовини, які, в свою чергу, здатні позитивно впливати на регенерацію пошкоджених тканин [2, 6 – 8]. З огляду на те, що в просвіті кишки є аутомікрофлора, а також на можливість накладання анастомозів в умовах перитоніту, що вже розвинувся, перспективним є надання ДКК антимікробних властивостей шляхом імпрегнації їх протимікробними засобами.

Мета. Обґрунтувати експериментально та клінічно

ефективність застосування деепідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів з антимікробними властивостями в абдомінальній хірургії.

Матеріали і методи

Вивчали *in vitro* протимікробні властивості ДКК (стандартні диски діаметром 5 мм), імпрегнованих антимікробною композицією на основі декаметоксину, та ДКК без обробки щодо *S. aureus* ATCC 25923 [5]. Протимікробну активність вивчали на щільному поживному середовищі (м'ясопептонний агар), оцінювали через добу за діаметром зони затримки росту навколо дисків ДКК (в мм).

Дослідження на лабораторних тваринах проводили із дотриманням принципів біоетики у відповідності з чинним міжнародним та українським правом. Мікробну проникливість швів досліджували в експерименті на двох групах білих щурів-самців: в першій – без перитоніту (n=20); в другій – на моделі добового перитоніту (n=20). Перетинали тонку кишку шляхом лінійного розрізу через усі шари порожньої кишки, формували ентеро-ентеро анастомоз “кінець-в-кінець”, накладали однорядний вузловий інвертований кишковий шов, вузликами на зовні (атравматична голка, монофіламентний дексон 6/0). На 7 см проксимальніше першого кишкового анастомозу здійснювали аналогічний розріз, накладали аналогічний анастомоз та ушивали за тією ж методикою з покриттям ДКК (1,0×0,5 см), насиченим антимікробною композицією декаметоксину [3, 5]. Мікробну проникливість швів вивчали на 1-у, 3-у, 7-у доби після операції. В стерильних умовах виконували релaparотомію, посіви для мікробіологічного дослідження брали з поверхні досліджуваних анастомозів та анастомозів порівняння, з поверхні анастомозів після видалення імплантату, та з просвіту кишки.

У другій групі тварин моделювали перитоніт шляхом введення в черевну порожнину аутокалової суміші (0,1 мл на 100 мг маси тварини). У всіх тварин зі змодельованим перитонітом при релaparотомії через 24 години реєстрували явища поширеного перитоніту. Формували анастомози за вищеописаною методикою. Візуальний контроль і забір матеріалу для мікробіологічного дослідження виконували на 1-у, 3-у, 7-у доби після формування кишкових анастомозів. Забір матеріалу для мікробіологічного дослідження проводили аналогічно попередній групі.

Клінічне дослідження ефективності застосування ДКК, імпрегнованих антимікробною композицією декаметоксину, охопило 43 пацієнти. Усі хворі знаходились на стаціонарному лікуванні в Хмельницькому обласному онкологічному диспансері. Всім пацієнтами було проведено хірургічне лікування з приводу онкологічної патології шлунково-кишкового тракту. Основну групу склали 23 хворих (середній вік (68,1±8,5) років; 43,5% чоловіків; 56,5% жінок), яким з метою укріплення кишкових анастомозів, були застосовані ДКК, насичені антимікробною композицією декаметоксину. В групу порівняння увійшло 20 хворих (середній вік (67,7±9,5) років; 55,0% чоловіків; 45,0% жінок).

Оцінку стану кишкових анастомозів проводили за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД). Оцінювали стан тканин, що оточували анастомози, товщину привідної та відвідної петель, характер перистальтики у тій же зоні, наявність або відсутність випоту та рідинних утворів у черевній порожнині. Лабораторна діагностика неспроможності кишкових швів передбачала визначення концентрації аміаку в ексудаті з черевної порожнини колориметричним методом за В. А. Черкасовим (2003) [4].

В стандартному пакеті прикладних програм для медико-біологічних досліджень „STATISTICA 5,5” (ліцензійний №АХХR910A374605FA, належить ЦНІГ ВНМУ ім. М. І. Пирогова) виконали статистичну обробку одержаних числових результатів.

Результати та обговорення

Досліджуючи бактерицидну дію ДКК, насиченого антимікробною композицією декаметоксину, та ДКК порівняння (без антимікробної обробки) встановили збільшення бактерицидної дії шкіри, просоченої антисептиком, в 2,1

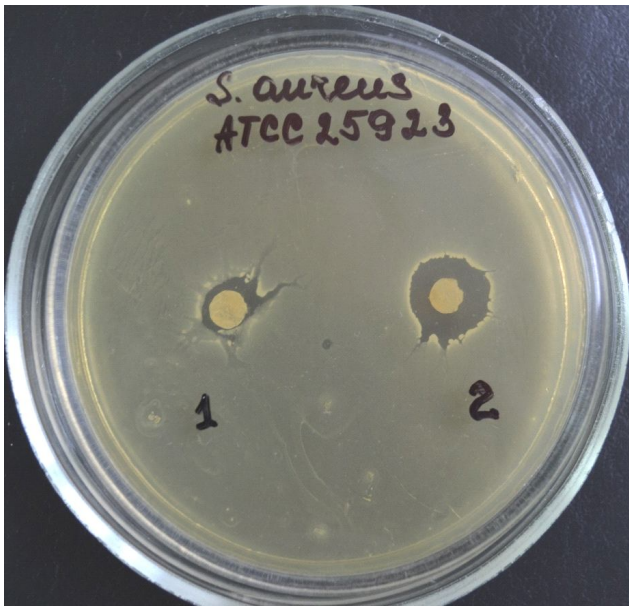


Рис. 1. Антимікробна активність деепідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів щодо *S. aureus* ATCC; 1- ДКК без антимікробної обробки; 2- ДКК, імпрегновані антимікробною композицією декаметоксину

раз, порівняно зі стандартною ксеношкірою (діаметр зони затримки росту (ДЗЗР) *S. aureus* ATCC 25923 21,0 і 10,0 мм відповідно; рис. 1).

При порівнянні мікробної колонізації дослідних кишкових анастомозів та анастомозів порівняння встановили, що в тварин без перитоніту на першу добу колонізація дослідних анастомозів, покритих антимікробних ДКК ($43,5 \pm 9,3$) колонієутворюючих одиниць – КУО/мл, була у 2,2 рази нижчою, ніж колонізація в групі порівняння ($94,1 \pm 11,2$) КУО/мл; $p < 0,01$) та просвіті кишки ($95,9 \pm 10,7$) КУО/мл; $p < 0,01$). Якісний склад досліджуваних ділянок був подібним ($p > 0,05$). Виділена мікрофлора з ділянки дослідного, порівняльного анастомозів, та просвіту кишки була представлена переважно штамми *Escherichia coli* (100 %) з них в монокультури 56,5 %. В окремих випадках було виділено *E. coli* в асоціації з *Proteus vulgaris* (33,5 %) та *Enterococcus faecalis* (10,0 %). На третю добу мікробна колонізація анастомозів спостереження ($5,6 \pm 1,8$) КУО/мл зменшилась в 14,5 разів, ніж анастомозів порівняння ($81,4 \pm 9,1$) КУО/мл $p < 0,001$), та в 22,8 разів була нижчою за колонізацію просвіту кишки ($127,8 \pm 15,5$) КУО/мл; $p < 0,001$). На сьому добу мікробна колонізація анастомозів спостереження ($4,2 \pm 0,7$) КУО/мл була в 14,8 разів нижчою колонізації анастомозів порівняння ($62,3 \pm 9,6$) КУО/мл; $p < 0,001$).

На моделі перитоніту, порівнюючи мікробну колонізацію анастомозів спостереження та анастомозів порівняння в першу добу, встановлено, що колонізація анастомозу, покритого ДКК з антимікробною обробкою ($49,9 \pm 10,1$) КУО/мл була в 3,6 рази нижчою, ніж контрольного ($178,9 \pm 21,3$) КУО/мл; $p < 0,01$) і 4,1 рази нижчою, ніж у просвіті кишки ($204,1 \pm 25,3$) КУО/мл; $p < 0,01$). На третю добу мікробна колонізація дослідних швів була в 27,5 разів меншою, ніж контрольних ($6,1 \pm 0,9$) і ($167,6 \pm 29,4$) КУО/мл відповідно; $p < 0,001$). Перший показник був у 37,3 рази нижчим за кількісні характеристики мікрофлори, що населяла просвіт кишки ($227,3 \pm 34,5$) КУО/мл; $p < 0,001$). На сьому добу мікробна колонізація дослідних швів була в 20,4 разів меншою, ніж контрольних ($5,9 \pm 0,4$) і ($120,6 \pm 18,8$) КУО/мл відповідно; $p < 0,001$). Перший показник був у 30,9 рази нижчим за кількісні характеристики мікрофлори, що населяла просвіт кишки ($182,5 \pm 29,2$) КУО/мл; $p < 0,001$).

В жодному випадку неспроможності анастомозу, укріпленого антимікробним ДКК, не виявили, тоді як на другу добу виявили три випадки неспроможності неукріпленого анастомозу. Злукотний процес, запальна інфільтрація були більш виражені в ділянці контрольного анастомозу.

Проведені експериментальні дослідження дозволили встановити, що ДКК, насичений антимікробною композицією на основі декаметоксину, значно збільшує біологічну герметичність кишкових анастомозів, особливо в умовах внутрішньочеревної інфекції.

У клінічній частині дослідження можливість формування первинного тонко-товстокишкового, товсто-товстокишкового, езофаго-ентеро та гастро-ентеро анастомозів оцінювали на основі загального стану хворого, віку, стадії захворювання та ступеня поширеності пухлини на сусідні органи, інших захворювань. Формування первинних анастомозів не виконували при гнійному перитоніті та обтураційній непрохідності.

При аплікації ДКК на анастомози за методикою, описаною вище, дотримувались наступних умов: анастомози, що сформовані “кінець в кінець” або “бік в бік” укріплювали повністю із захватом частини брижі на 2 см; при формуванні бокових співств’ укріплювали передню та задню губи анастомозу.

У переважній більшості хворих основної групи (13 хворих – 56,5%) були сформовані товсто-товстокишкові анастомози. У інших 6 хворих (26,1%) сформовані тонко-товстокишкові анастомози, езофагоентеро анастомози та гастро-ентеро анастомози (4 пацієнти – 17,4%).

Аналіз частоти післяопераційних ускладнень в основній та порівняльній групах показав, що в основній групі діагностували запальний інфільтрат біля місця сформованого анастомозу в 2 випадках (8,7%). В групі порівняння спостерігали значно більшу кількість гнійно-запальних ускладнень. Всі ускладнення констатували після формування товсто-товстокишкових анастомозів: в одному випадку (5,0%) – гостра форма неспроможності анастомозу, в одному випадку (5,0%) – підгостра форма неспроможності кишкових швів (діагностована за концентрацією аміаку 480 мкмоль NH₃/л) та у 2 пацієнтів (10,0%) – запальний інфільтрат (за даними УЗД). Загальна кількість гнійно-запальних ускладнень неспроможності кишкового анастомозу в основній групі хворих склала 8,7%, а в групі порівняння – 20,0%.

Висновки

1. Насичення деепідермізованої кріоліофілізованої ксеношкіри антимікробною композицією на основі декаметоксину підвищує в 2,1 раз протимікробні властивості ксеношкіри щодо еталонного штаму *S. aureus*, порівняно зі стандартною.

2. Застосування деепідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів в експерименті забезпечує біологічну герметичність кишкових анастомозів особливо в умовах перитоніту. Кількісні показники мікробної колонізації дослідних анастомозів, укріплених імплантатом, насиченим антимікробною композицією, на першу добу в 3,6 рази, на третю добу в 27,5 разів нижчі за ті ж показники, що були отримані з кишкових анастомозів порівняння в умовах експериментального перитоніту.

3. Порівняльна клінічна оцінка застосування деепідермізованих кріоліофілізованих ксенодермоімплантатів з антимікробною обробкою композицією декаметоксину для попередження неспроможності анастомозів показала їх високу ефективність, про що свідчить зменшення кількості випадків неспроможності анастомозів та пов’язаних із нею ускладнень (запальні інфільтрати, абсцеси черевної порожнини) майже у 2,3 рази.

Література

1. Агаев Э. К. Несостоятельность швов кишечных анастомозов

у больных после экстренной и неотложной резекции кишки/ Э. К. Агаев // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2012. – № 1. – С. 34 – 37.

2. Бігуняк В. В. Застосування комбінованого генетично неоднорідного субстрату в хірургічній дермопластиці / В. В. Бігуняк, В. В. Дем'яненко, Н. О. Старикова // Шпитальна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 52 – 54.

3. Пат. 17110 Україна МПК А 61В17/03. Спосіб герметизації кишкового анастомозу / В. Б. Гоцинский, С. А. Назарчук, М. В. Бойчук; заявник і власник патенту Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. – № 200602373; заявл. 03.03.2006; опубл. 15.09.2006, Бюл. № 9.

4. Пат. 2198408 Российская Федерация, G01N33/84 Способ диагностики несостоятельности кишечных швов в раннем послеоперационном периоде у больных с дренированием брюшной полости / В. А. Черкасов, Н. А. Зубарева, Д. Ю. Соснин, П. Я. Сандаков, С. И. Зинец; заявитель и патентообладатель Пермская государственная медицинская академия. – № 2001120468/14; заявл. 23.07.01; опубл. 10.02.03.

5. Пат. u201205692 Україна, А61 L 15/12, А 61 L 15/03. Композиція для надання медичним текстильним матеріалам антимікробних властивостей з пролонгованою дією / Назарчук О. А., Палій В. Г., Кулаков О. І. та ін.; заявник і власник патенту Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. – № 74853; заявл. 10.05.2012; Опубл. 12.11.2012; Бюл. № 21.

6. Проблема состоятельности кишечного шва [Электронный ресурс] / В. А. Горский, М. А. Агапов, А. Е. Климов [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 5 (14). – Режим доступа к статье: <http://pmarchive.ru/problema-sostoyatelnosti-kishechnogo-shva>.

7. Сучасні підходи до діагностики та лікування хворих на відмежовані форми перитоніту / І. Ю. Полянський, В. В. Максим'юк, В. В. Тарабанчук [та ін.] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – №2, Т.11. – С. 61 – 64.

8. Identifying Important Predictors for Anastomotic Leak After Colon and Rectal Resection: Prospective Study on 616 patients / K. Trencheva, K. P. Morrissey, M. Wells [et al.] // Annals of Surgery. – 2013. – Vol. 257, № 1. – P. 108 – 113.

9. Nordentoft T. Sealing of gastrointestinal anastomoses with fibrin glue coated collagen patch [Электронный ресурс] / T. Nordentoft // Danish Medical Journal. – 2015. – P. 1 – 13. Режим доступа до статті: http://www.danmedj.dk/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=10803448. PDF.

Назарчук С. А., Суходоля А. И., Назарчук А. А., Назарчук Г. Г.

Оценка эффективности применения антимикробных ксенодермоимплантатов в абдоминальной хирургии

Хмельницький обласний клінічний онкологічний диспансер, г. Хмельницький, Вінницький національний медичний університет ім. Н. И. Пирогова, г. Вінниця, Україна

Резюме. Одним из способов предупреждения грозных осложнений в хирургии желудочно-кишечного тракта, связанных с несостоятельностью анастомозов, является укрепление последних биологическими либо синтетическими материалами.

Цель. Обосновать экспериментально и клинически эффективность использования дэпидермизированных криолиофилизированных ксенодермоимплантатов (ДКК) с антимикробными свойствами в абдоминальной хирургии.

Материалы и методы. Противомикробные свойства ДКК, импрегнированных антимикробной композицией декаметоксина, изучали относительно *S. aureus* ATCC 25923. Микробную проницаемость кишечных швов (неукрепленных и укрепленных антимикробными ДКК) исследовали в эксперименте на белых крысах: в первой группе – без перитонита (n=20); во второй – на модели суточного перитонита (n=20).

Клиническое исследование охватило 43 пациента. Основную группу составили 23 больных, у которых применили ДКК, насыщенные антимикробной композицией декаметоксина. Оценку состояния кишечных анастомозов проводили при помощи ультразвукового исследования (УЗИ), лабораторной диагностики.

Результаты. Диаметр зоны задержки роста *S. aureus* ATCC 25923 вокруг диска ДКК, насыщенного антимикробной композицией, составил 21,0 мм, а вокруг ДКК без обработки – 10,0 мм.

У животных без перитонита колонизация исследуемых анастомозов на первые сутки ((43,5±9,3) колониеобразующих единиц – КОЕ/мл), была в 2,2 раза, на третьи сутки – в 14,5 раз, на седьмые сутки – в 14,8 раз ниже колонизации анастомозов сравнения (p<0,001).

На модели перитонита установлено, что на первые сутки колонизация анастомоза, покрытого ДКК с антимикробной

обработкой ((49,9±10,1) КУО/мл), была в 3,6 раза, на третьи сутки – в 27,5 раз, на седьмые сутки – в 20,4 раз ниже колонизации анастомозов сравнения (p<0,001). Ни в одном из случаев несостоятельности анастомоза, укрепленного ДКК, не диагностировали.

У пациентов основной группы диагностировали воспалительный инфильтрат возле места сформированного анастомоза в 2 случаях (8,7%). Общее количество гнойно-воспалительных осложнений несостоятельности кишечного анастомоза в группе сравнения составила 20,0%.

Выводы. Насыщение ДКК антимикробной композицией на основе декаметоксина повышает в 2,1 раза противомикробные свойства ксенокожи относительно эталонного штамма *S. aureus*. Использование ДКК в эксперименте обеспечивает биологическую герметичность кишечных анастомозов особенно в условиях перитонита. Сравнительная клиническая оценка использования ДКК с антимикробной обработкой композицией декаметоксина для предупреждения несостоятельности анастомозов показала их высокую эффективность, про что свидетельствует уменьшение количества случаев несостоятельности анастомозов в 2,3 раза.

Ключевые слова: кишечные швы, анастомозы, ксенодермоимплантаты, предупреждение несостоятельности.

S. A. Nazarchuk, A. I. Suhodolya, O. A. Nazarchuk, G. G. Nazarchuk Estimation of Effectiveness of Antimicrobial Xenoderm Grafts Use in Abdominal Surgery

Khmelnitskyi regional oncological dispensary, Khmelnytskyi, Vinnytsya National M. I. Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Abstract. One of the ways to prevent threatening complications in gastrointestinal tract surgeries connected with anastomotic dehiscence is anastomosis enhancement by bio or synthetic materials.

The objective of the research was to prove experimentally and clinically effectiveness of antimicrobial disepidermic cryolyophilized xenoderm grafts (DCXG) usage in abdominal surgery.

Materials and methods. DCXG antimicrobial properties impregnated with antimicrobial composition of decamethoxin were studied regarding *S. aureus* ATCC 25923. Microbial permeability of intestinal sutures (non-fortified and fortified with antimicrobial DCXG) was experimentally studied on white rats without peritonitis (group I, n=20) and on the model of daily peritonitis (group II, n=20).

43 patients with oncopathology of gastrointestinal tract were included in clinical part of the research. The main group consisted of 23 patients who were applied DCXG saturated with antimicrobial decamethoxin composition. The assessment of intestinal anastomosis state was performed by ultrasound examination and laboratory diagnostics.

Results. Diameter of *S. aureus* ATCC 25923 inhibition zone around the antimicrobial DCXG disc was 21.0 mm, that was 2.1 times greater than around DCXG without antimicrobial manipulation (10.0 mm).

Colonisation of experimental anastomosis in rats without peritonitis ((43.5±9.3) colony forming units – CFU/ml) was lower than colonisation of control anastomosis by 2.2 times on the first day, by 14.5 times on the third day, by 14.8 times on the seventh day (p<0.001).

Using the model of daily peritonitis microbial colonisation of experimental anastomosis covered with antimicrobial DCXG ((49.9±10.1) CFU/ml) was established to be lower than colonisation of control anastomosis (p<0.001) by 3.6 times on the first day, by 27.5 times on the third day, by 20.4 times on the seventh day.

Inflammatory infiltrate near formed anastomosis was diagnosed in 2 patients of the main group (8.7%). Frequency of purulent-inflammatory complications was higher in comparison group and constituted 20.0%.

Conclusions. Microbiological researches have shown 2.1 times higher antimicrobial activity of xenoderm grafts saturated with antimicrobial composition of decamethoxin in comparison with non-antimicrobial DCXG (investigated on *S. aureus* ATCC 25923 strain). The use of DCXG in the experiment promotes biological impermeability of intestinal anastomosis, especially under the conditions of peritonitis. Comparative clinical assessment of DCXG use with antimicrobial manipulation with decamethoxin composition for prevention of anastomotic dehiscence showed their high effectiveness. This was indicated by decrease in the number of anastomotic dehiscence cases by 2.3 times.

Keywords: intestinal sutures; anastomoses; xenoderm grafts; dehiscence prevention.

Надійшла 23.06.2016 року.