



ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения и социального развития»



кафедра общей хирургии

Институт биофизики СО РАН

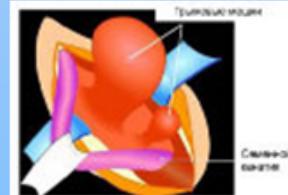
Сибирский федеральный университет

ОСОБЕННОСТИ МАКРОФАГАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВИДЫ СЕТЧАТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ПРИ ГЕРНИОПЛАСТИКЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Красноярск - 2012

Преимущества и недостатки оперативного лечения паховых грыж

Классические методы, заключающиеся в закрытии грыжевого дефекта местными тканями сопровождаются высокой частотой рецидивов (до 10% при первичных и до 30% при рецидивных грыжах).



Современные протезирующие методы более надежны, позволяют сократить частоту рецидивов до 1% и менее, даже при сложных формах заболевания.



Однако, протезирование передней брюшной стенки сопровождается рядом проблем, в частности возникают эндопротез-ассоциированные осложнения. Это приводит к ухудшению качества жизни пациентов в отдаленном периоде после лечения.



В связи с этим постоянно ведутся поиски новых материалов для производства эндопротезов для герниологии.





Цель исследования:

**Оптимизация хирургического лечения паховых грыж
посредством применения сетчатых эндопротезов
модифицированных биосовместимым резорбируемым
покрытием на основе биополимеров класса
полигидроксиалканоатов (ПГА).**



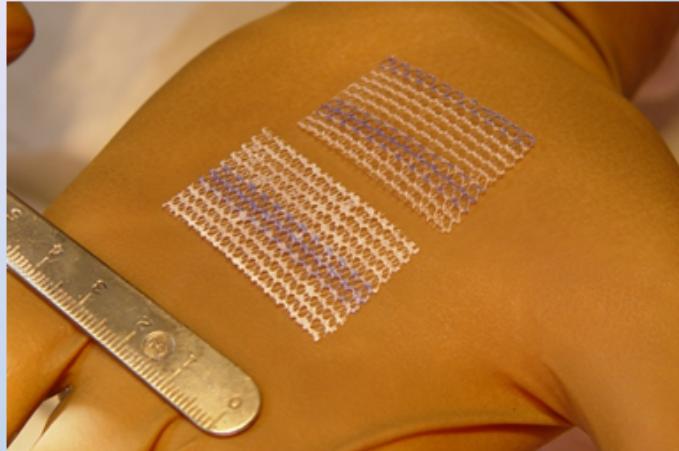
Задачи исследования:

1. Исследовать морфологические особенности взаимодействия полипропиленовых сетчатых эндопротезов, а также комбинированных эндопротезов и протезов, модифицированных покрытием на основе полигидроксиалканоатов с тканями передней брюшной стенки в эксперименте, при размещении в позициях «sublay» и «intraabdominal».
2. Оценить влияние полипропиленовых эндопротезов, а также комбинированных эндопротезов и протезов с покрытием на основе полигидроксиалканоатов на образование внутрибрюшной адгезии в эксперименте, при размещении в позиции «intraabdominal».
3. Изучить принципиальную возможность выполнения протезирующих паховых грыжесечений с помощью сетчатых эндопротезов, модифицированных покрытием на основе биополимеров класса полигидроксиалканоатов.
4. Оценить ближайшие и отдаленные клинические результаты протезирующих грыжесечений с применением эндопротезов с покрытием на основе полигидроксиалканоатов у больных с паховыми грыжами.
5. Изучить и сравнить влияние грыженосительства, а также протезирующих грыжесечений с применением различных эндопротезов, в том числе модифицированных покрытием на основе полигидроксиалканоатов, на кровоснабжение яичка.
6. Изучить и сравнить влияние протезирующих грыжесечений с использованием полипропиленовых эндопротезов, а также комбинированных эндопротезов и их аналогов с покрытием на основе полигидроксиалканоатов, на качество жизни пациентов в отдаленном периоде после лечения.

Экспериментальные группы животных в зависимости от типа материала, из которого изготовлен сетчатый эндопротез, и техники протезирования (всего 180 животных – кроликов породы «Шиншилла»).

Группа	Состав материала сетки	Тип установки	Количество (n)
1	Полипропилен («Эсфил»)	Sublay	30
2	Полипропилен и сополимер лактида и гликолида («VIPRO II»)	Sublay	30
3	Полипропилен («Эсфил») + покрытие из ПГБ	Sublay	30
4	Полипропилен («Эсфил»)	Intraabdominal	30
5	Полипропилен и сополимер лактида и гликолида («VIPRO II»)	Intraabdominal	30
6	Полипропилен («Эсфил») + покрытие из ПГБ	Intraabdominal	30

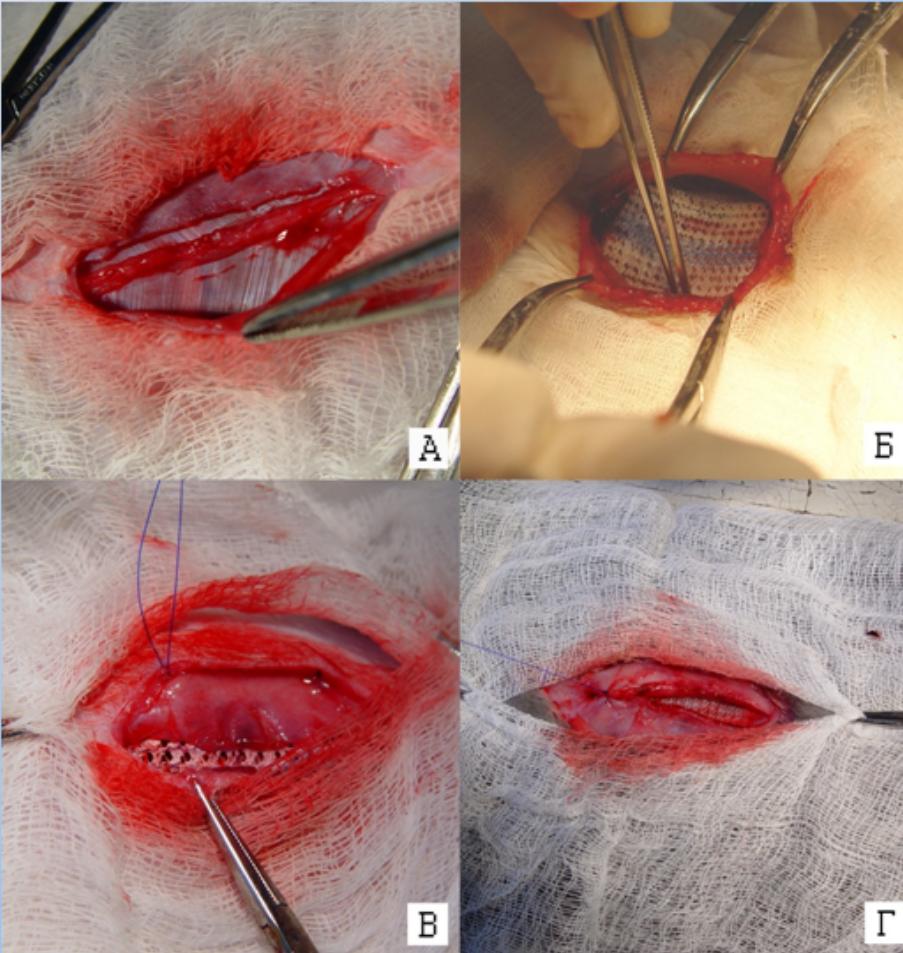
Типы сетчатых эндопротезов



1. Плетеный сетчатый эндопротез «Эсфил» производства «Линтекс» (Санкт-Петербург) состоящий из полипропиленовых волокон.
2. Сетчатый эндопротез «Эсфил», модифицированный покрытием из ПГА (полигидроксибутират).
3. Облегченный комбинированный сетчатый эндопротез «VIPRO II» производства «Ethicon» (США), состоящий на 50% из полипропилена и на 50% из сополимера лактида и гликолида.

Техника «sublay»

А – подготовлено
ложе для
ретромускулярного
расположения
эндопротеза



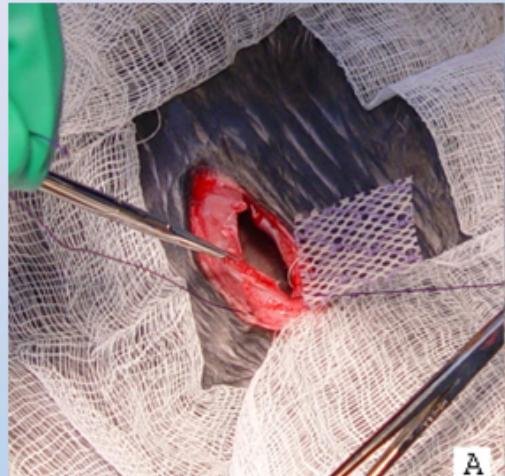
Б – выкроен лоскут
сетчатого
эндопротеза
необходимого
размера, размещен в
подготовленном
пространстве;

В – эндопротез фиксируется к мышечно-
апоневротическому слою отдельными
узловыми швами

Г – восстановление целостности мышечно-
апоневротического слоя животного
непрерывным швом

Техника «intraabdominal»

А – проведена лапаротомия, выкроен лоскут сетчатого эндопротеза необходимого размера;



Б – эндопротез фиксируется к мышечно-апоневротическому слою отдельными узловыми швами;



В – вид раны после фиксации эндопротеза;

Г – восстановление целостности мышечно-апоневротического слоя животного непрерывным швом.

Критерии сравнения в эксперименте

Животные выводились из эксперимента группами по 10 особей на 30, 60 и 90 сутках эксперимента.

При секционном исследовании оценивались:

- состояние эндопротеза - его положение, плотность сращения с тканями брюшной стенки.
- наличие и отсутствие спаечного процесса в брюшной полости, степень выраженности спаечного процесса оценивалась количественным способом – методом семантического дифференциала.

Для морфологического исследования забирались фрагменты передней брюшной стенки в области установки эндопротеза, срезы окрашивались гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизон. Верификация макрофагов выполнялась посредством иммуногистохимического анализа с применением моноклональных антител к CD68 антигену макрофагов. Оценивали следующие параметры:

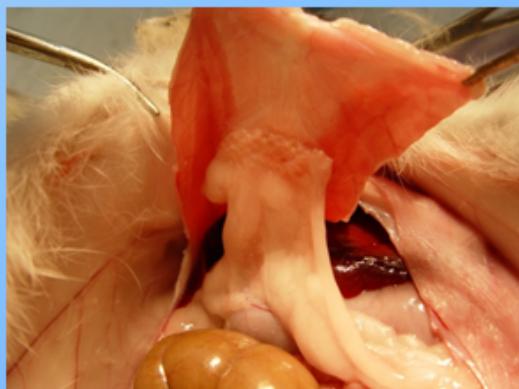
- степень выраженности макрофагальной реакции
- степень распространенности макрофагальной реакции
- формирование гранулом
- степень выраженности гигантоклеточной реакции
- степень развития коллаген-содержащей неоформленной грубоволокнистой соединительной ткани
- распространенность склеротических реакций

Выраженность спаечного процесса в брюшной полости у животных 4, 5 и 6 групп

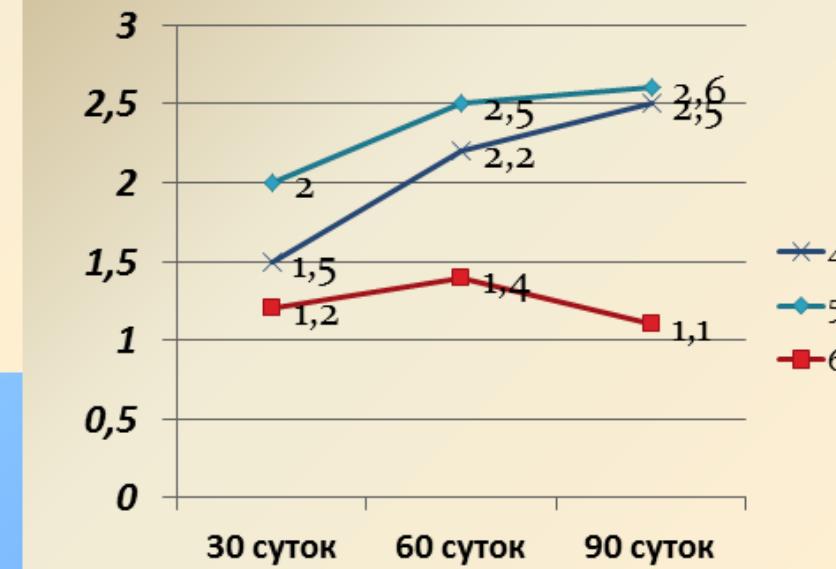
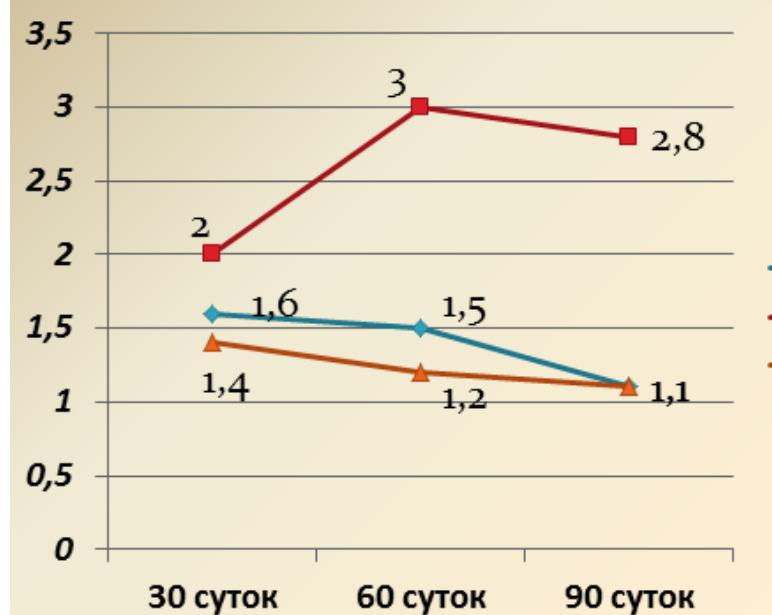
Группа	Вид эндопротеза и техника установки	Количество животных со спаечным процессом в брюшной полости	Оценка спаечного процесса, баллы
№4 (n=40)	«Эсфил», «Intraabdominal»	40 (100%)	2,54±0,78
№5 (n=40)	«VIPRO II», «Intraabdominal»	39 (97,5%)	2,19±0,93
№6 (n=40)	«Эсфил», с ПГА покрытием, «Intraabdominal»	<u>3 (7,5%)*</u>	<u>0,87±0,67*</u>

Примечание: * отличия от остальных групп статистически значимы, $p<0,05$

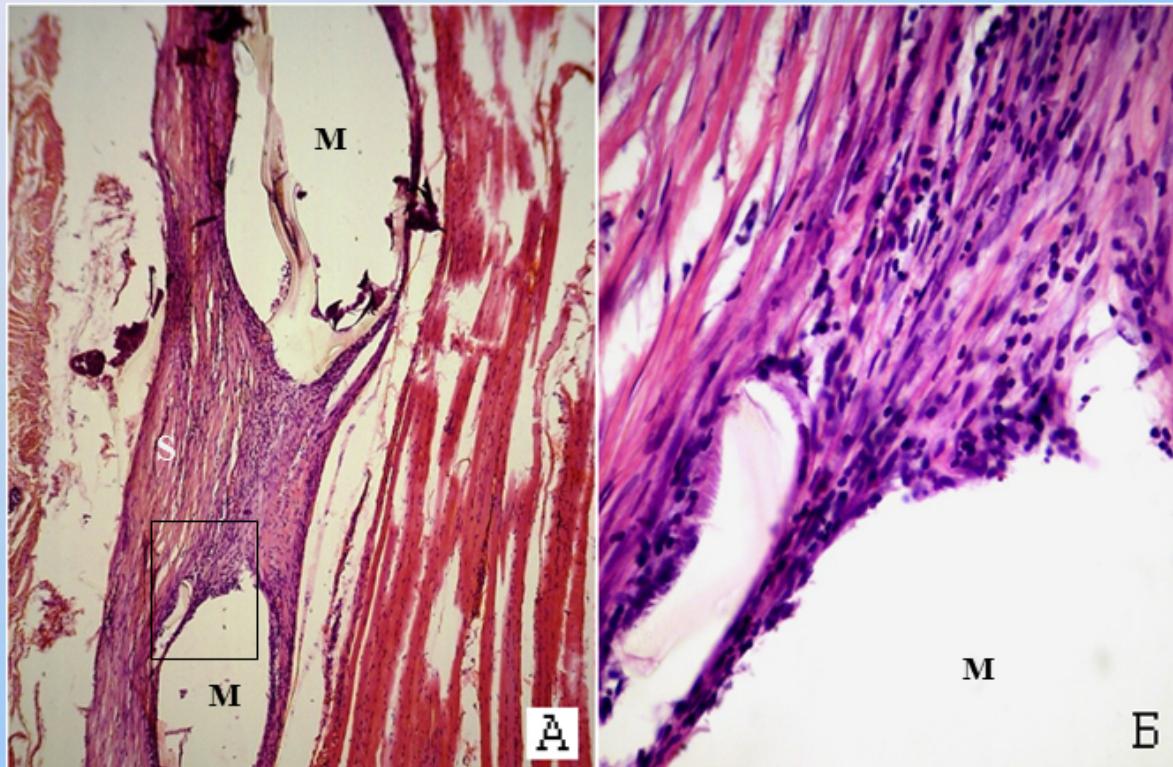
Спаечный процесс в брюшной полости животных, которым во внутрибрюшную позицию устанавливались эндопротезы без покрытия.



Средний показатель активности макрофагальной реакции в группах животных, баллы.



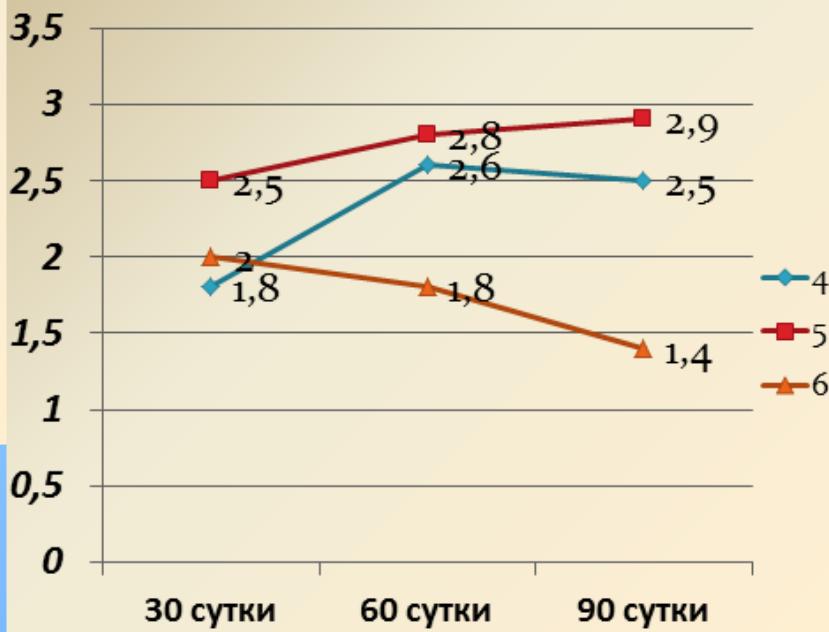
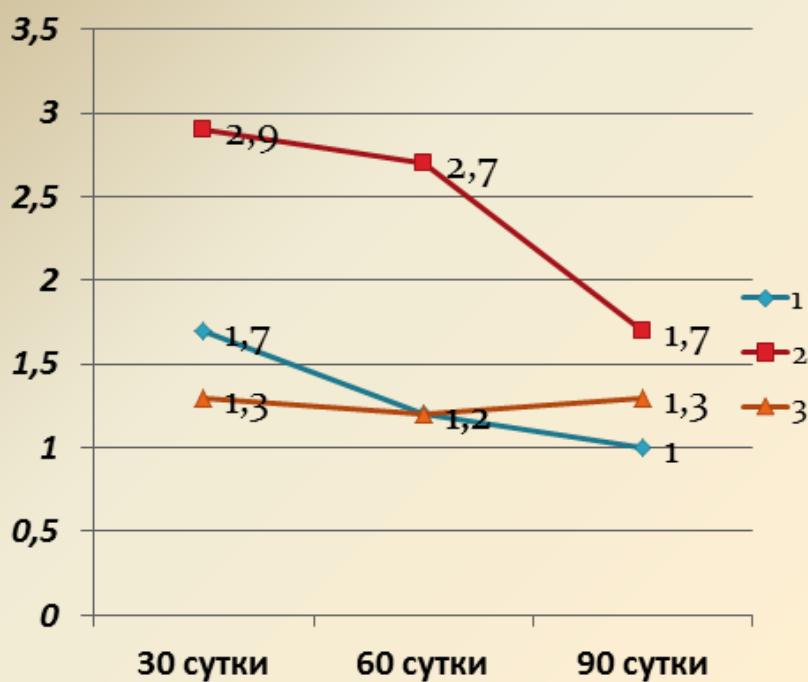
Гистологическая картина, наблюдаемая в области установки эндопротеза с ПГА покрытием по технике «sublay».



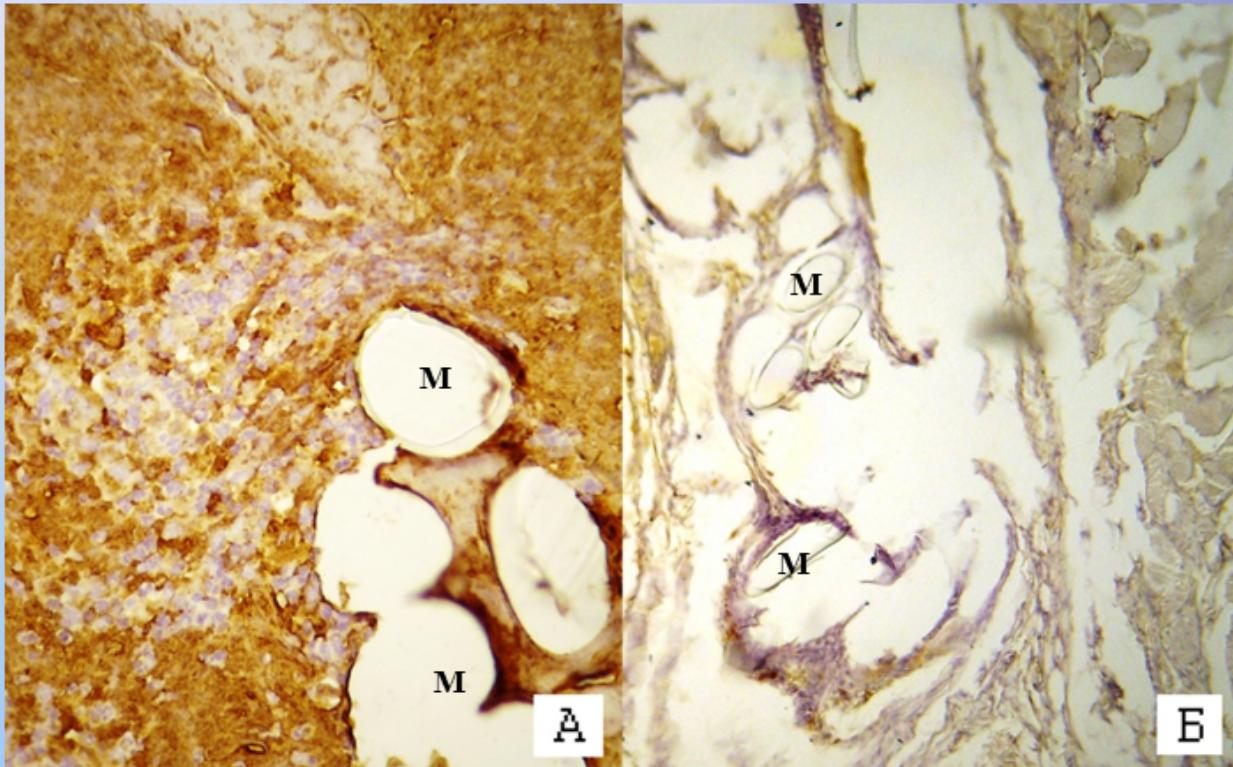
А – 1 месяц после операции; лимфо-плазмацитарный инфильтрат, окружающий сетчатый эндопротез, покрытый ПГА (М) с четкой зоной склероза (S), x100.

Б – деталь выделенного участка рисунка А; лимфо-плазмоцитарная инфильтрация вокруг волокнистых элементов сетки (Рс), x400. Окр. Г.Э.

Средний показатель распространенности макрофагальной реакции, баллы



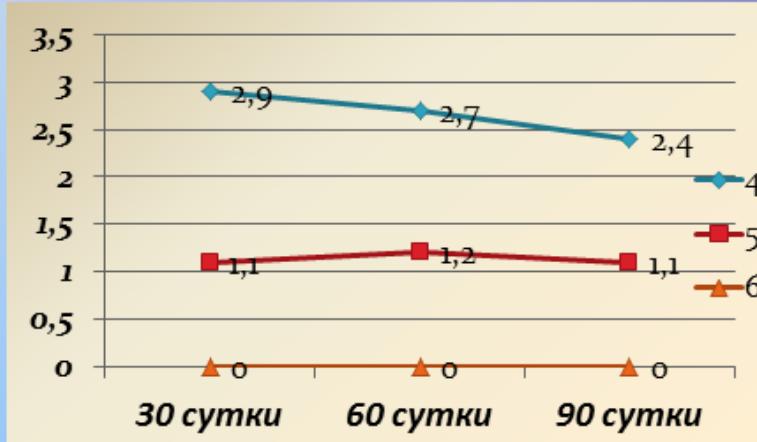
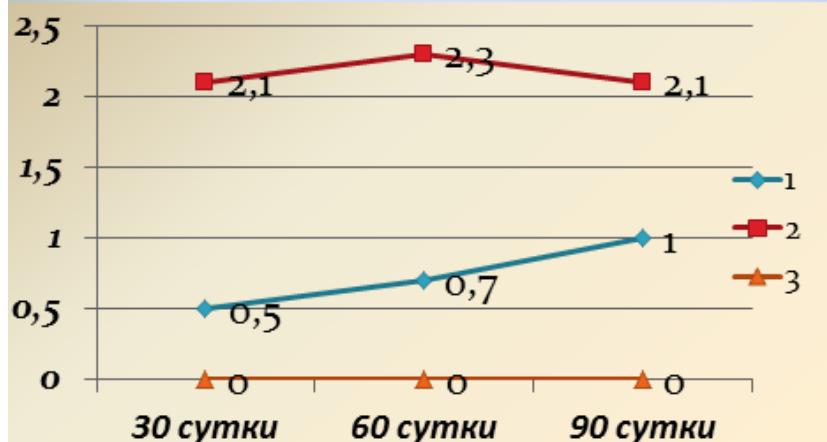
Гистологическая картина, наблюдаемая в области установки эндопротезов по технике «sublay»



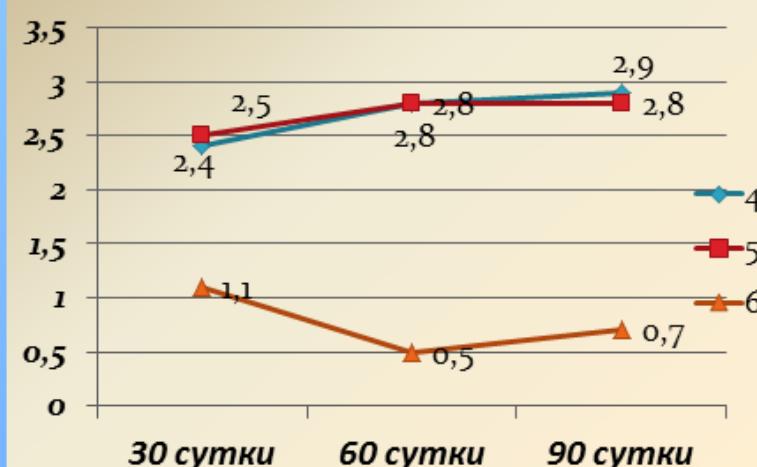
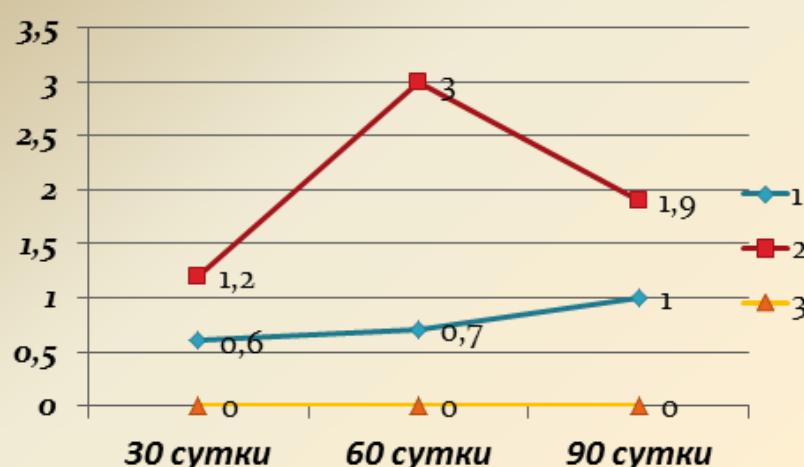
А – Массивная инфильтрация макрофагами, экспрессирующими интенсивно гранулярно CD68, участков тканей, окружающих сетчатый эндопротез «Эсфил», x400.

Б – Очаговая инфильтрация единичными макрофагами, экспрессирующими интенсивно гранулярно CD68 участков тканей, окружающих сетчатый эндопротез «Эсфил» с ПГА-покрытием, x200.
Иммуногистохимическое исследование с антителами в отношении CD68.

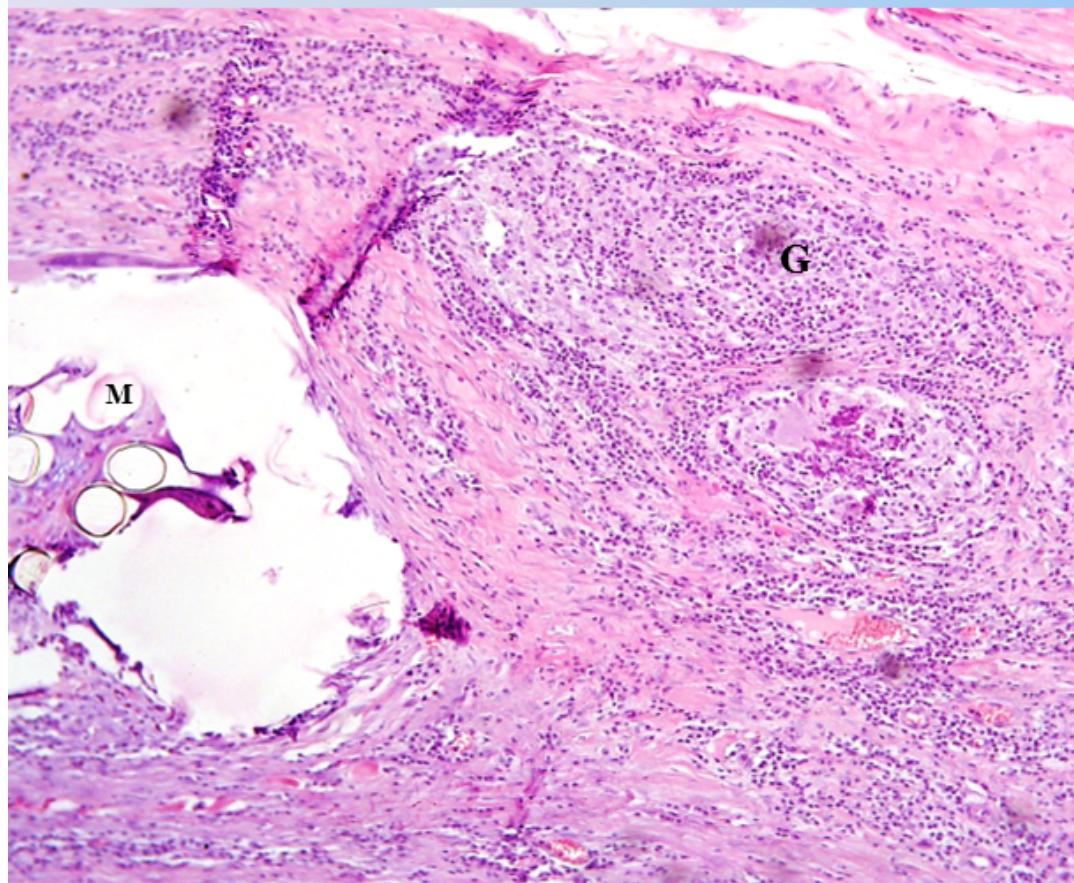
Средний показатель активности гранулематозной реакции в области установки эндопротеза, баллы



Средний показатель выраженности гигантоклеточной реакции в области установки эндопротеза, баллы.

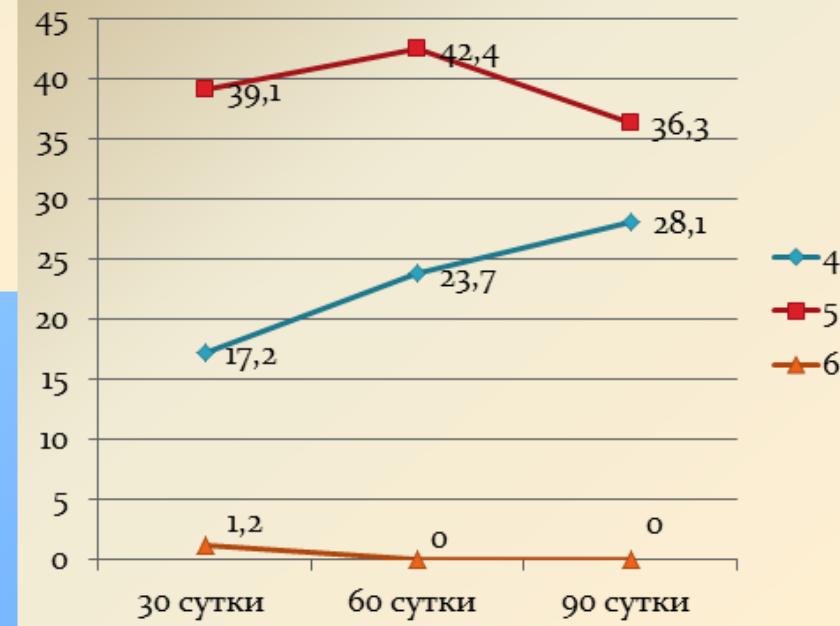
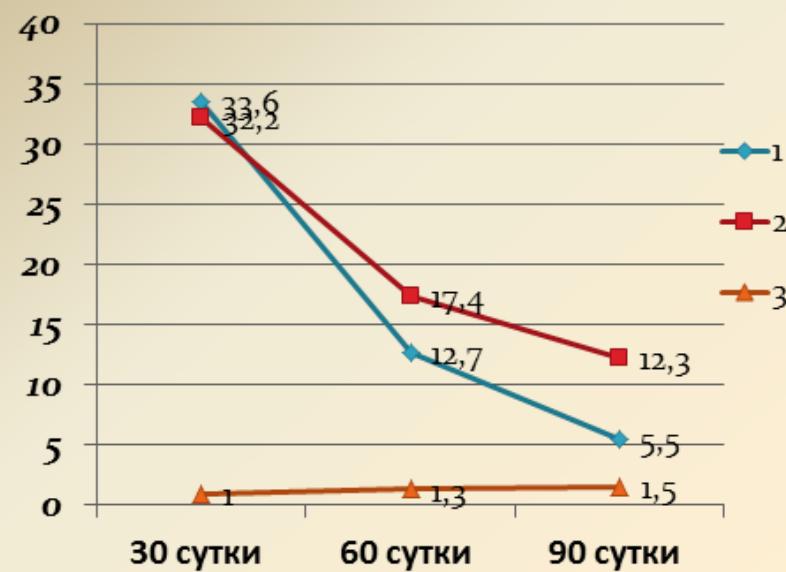


Гистологическая картина, наблюдаемая в области установки
комбинированного сетчатого эндопротеза «VIPRO II»,
техника «sublay»; Окр.: Г.+Э.

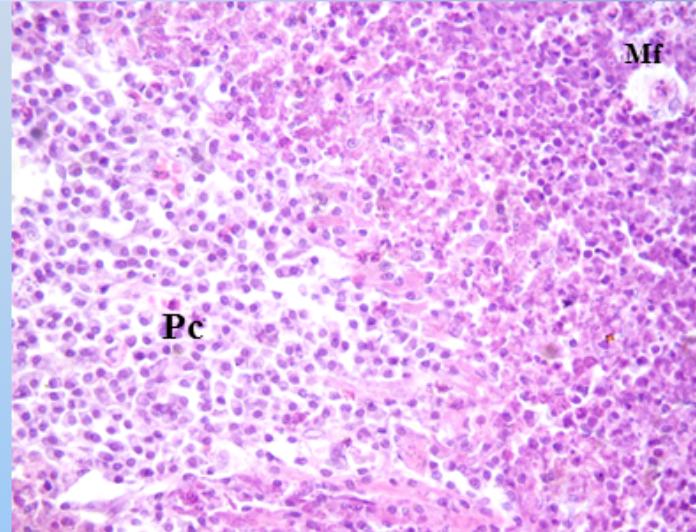
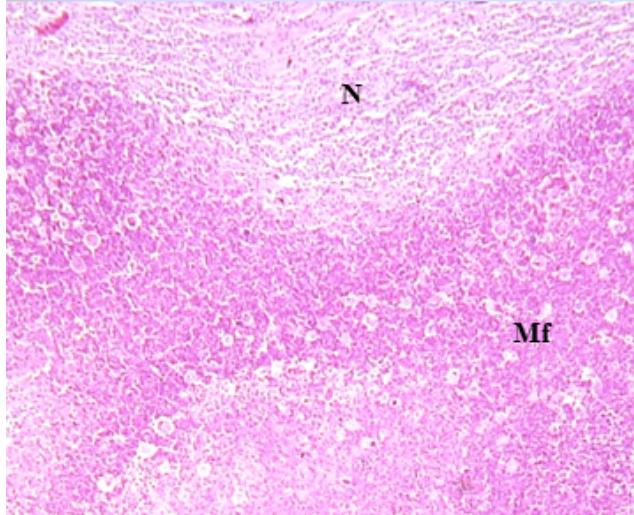


продуктивная
гранулематозная реакция
(G) вблизи эндопротеза
(M), в центре гранулемы
гигантская многоядерная
клетка инородных тел,
х40.

Удельный объем, занимаемый некрозом в зоне размещения эндопротеза, %.

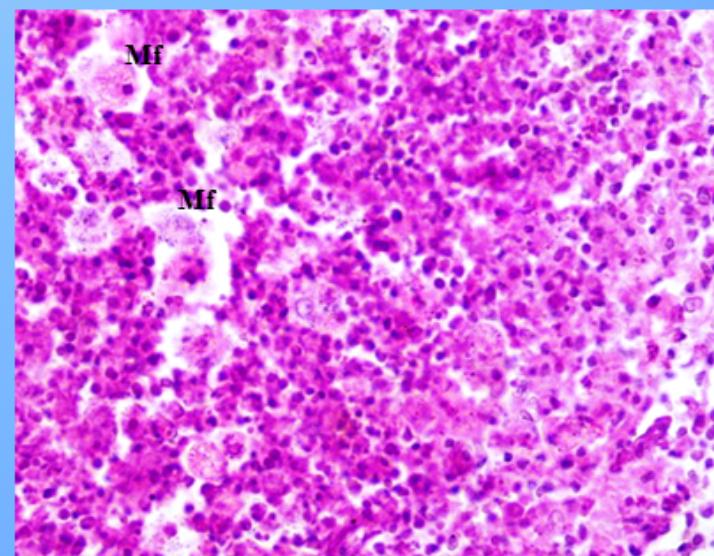


**Гистологическая картина, наблюдаемая в области установки
комбинированного сетчатого эндопротеза «VIPRO II», техника «sublay»;**



**обширные некрозы (N) с
макрофагальной реакцией
типа «звездного неба», х100.**

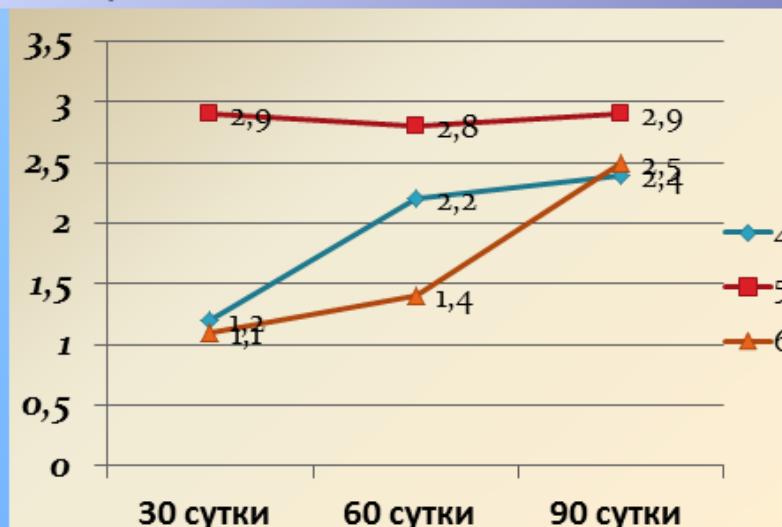
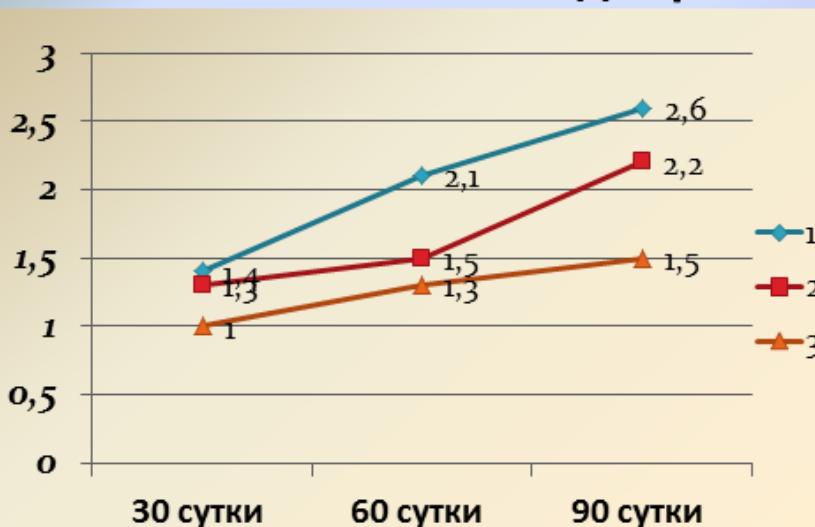
**лимфо-плазматарный инфильтрат
(Pc), окружающий гнойно-
некротический детрит с
макрофагами (Mf), х400**



Удельный объем грубоволокнистой неоформленной соединительной ткани в участках стояния эндопротеза, %.



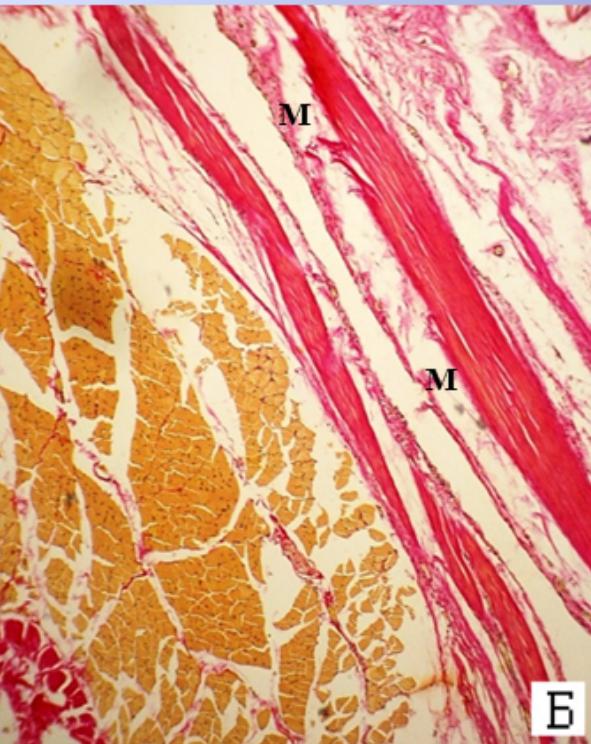
Степень вовлеченности в склеротический процесс окружающих эндопротез тканей, баллы



Гистологическая картина, наблюдаемая в области установки эндопротезов по технике «sublay»:



А



Б

Б – группа 3 («Эсфил» с ПГА покрытием; 2 мес.); четко очерченная зона склероза, без признаков распространения склеротических изменений на мышечный слой. Окр. пикрофуксином по Ван-Гизон; х100.

А – группа 2 («VIPRO II», 2 мес.); выраженное разрастание фиброзной ткани, распространяющейся на прилежащие мышечные слои брюшной стенки (S), продуктивная грануллематозная реакция (G) в области эндопротеза (M);

Группы пациентов, включенных в исследование (всего 88 человек – мужчин с паховыми грыжами)

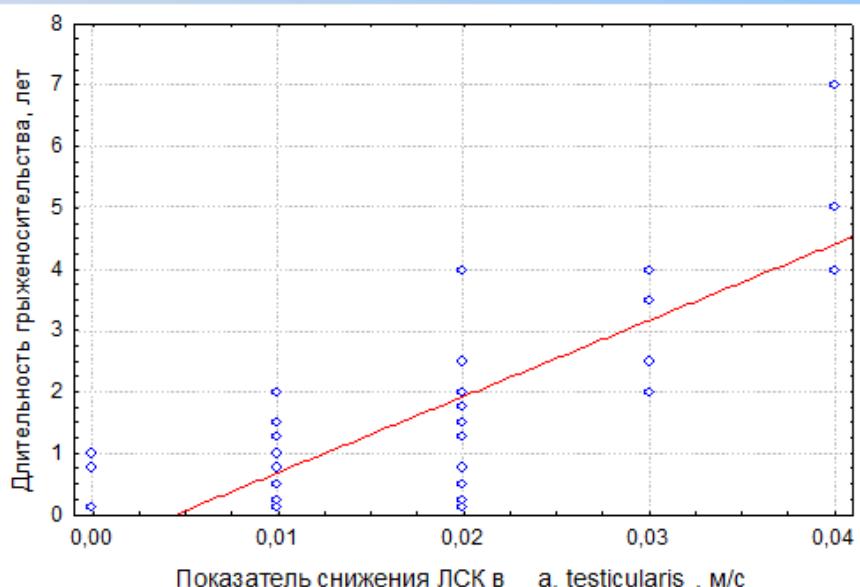
Группа	Вид эндопротеза	Число пациентов (n)
Группа клинического сравнения I	«Эсфил»	24
Исследуемая группа I	«Эсфил» с ПГА-покрытием	21
Группа клинического сравнения II	«VIPRO II»	22
Исследуемая группа II	«VIPRO II» с ПГА-покрытием	21

Оценка влияния грыженоносительства на кровоснабжение яичка

Показатели яичкового кровотока у пациентов с косыми, прямыми и рецидивными паховыми грыжами, Me (LQ; UQ)

Вид грыжи	ЛСК в a.testicularis, м/с		Разница со здоровой стороной	
	Интактная сторона	Пораженная сторона	Абс.	%
Косые (n=50)	0,20 (0,19; 0,22)	0,19 (0,17; 0,20)*	0,02 (0,01; 0,02)	9,1 (5,0; 10,5)
Прямые (n=33)	0,20 (0,18; 0,21)	0,20 (0,18; 0,20)	0,00 (0,00; 0,01)	0,0 (0,0; 4,6)
Рецидивные (n=5)	0,22 (0,20; 0,23)	0,19 (0,18; 0,19)*	0,03 (0,02; 0,03)	13,1 (10,0; 13,6)

Примечания: * статистически значимо меньше показателя на интактной стороне.

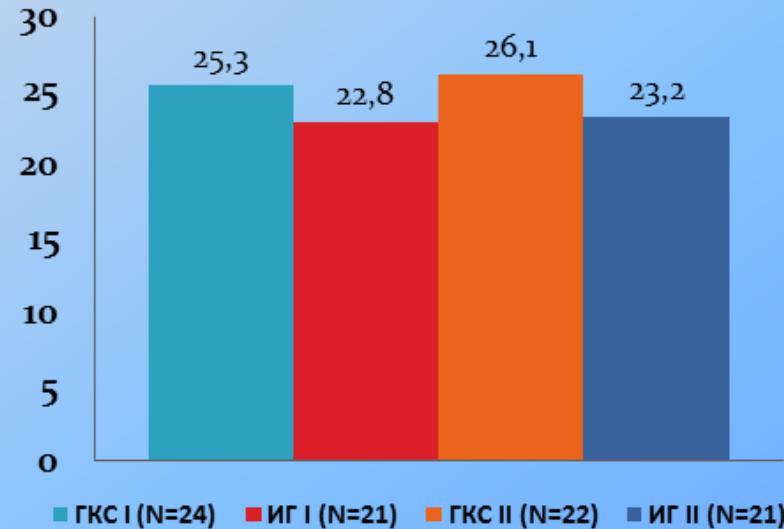
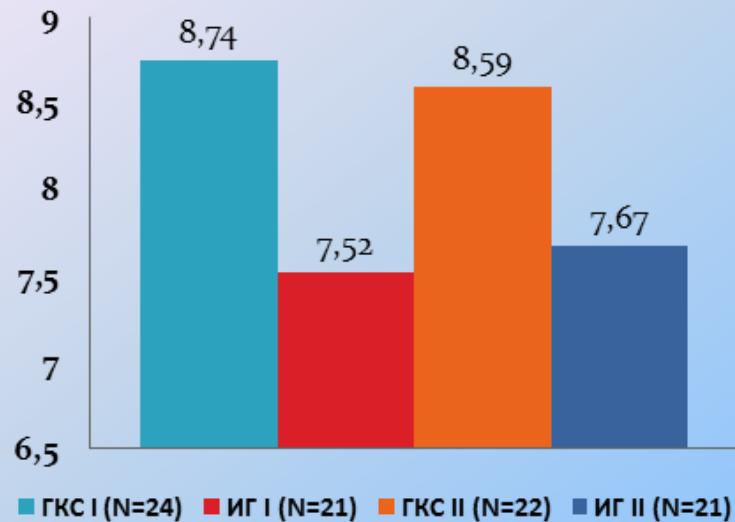


Частота ранних осложнений в группах исследования

Осложнения	Клинические группы, n (%)			
	КГС I	ИГ I	КГС II	ИГ II
Гематома	1 (4,2%)	2 (9,5%)	-	2 (9,5%)
Серома	5 (20,8%)	3 (14,3%)	7 (31,8%)*	<u>2 (9,5%)*</u>
Инфильтрат	2 (8,3%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	1 (4,8%)
Нагноение	1 (4,2%)	-	1 (4,5%)	-
Отек мошонки	2 (8,3%)	1 (4,8%)	-	1 (4,8%)
Выраженный болевой синдром	1 (4,2%)	1 (4,8%)	1 (4,5%)	1 (4,8%)
Всего пациентов с осложнениями	8 (33,3%)	5 (23,8%)	7 (31,8%)	6 (28,6%)

Примечание: * статистически значимые различия наблюдались только по частоте возникновения сером в группах где применялся эндопротез VIPRO II ($\phi^*=1,87$; $p<0,05$).

Продолжительность госпитального лечения и временной нетрудоспособности в группах



Продолжительность госпитального лечения, сутки.

ГКС I (N=24)	ИГ I (N=21)	ГКС II (N=22)	ИГ II (N=21)
9,0 (8,5; 9,0)	8,0 (7,0; 9,0)	9,0 (8,0; 9,0)	8,0 (7,0; 8,0)

Сроки временной нетрудоспособности, сутки.

ГКС I (N=24)	ИГ I (N=21)	ГКС II (N=22)	ИГ II (N=21)
25,3±1,69	22,8±2,79	26,1±1,36	23,2±2,41

Частота отдаленных осложнений в группах, число пациентов с осложнениями

Вид осложнения	Клинические группы, n (%)			
	КГС I (N=24)	ИГ I (N=21)	КГС II (N=22)	ИГ II (N=21)
Чувство инородного тела и дискомфорта в паховой области	5 (20,8%)	2 (9,5%)	4 (18,2%)	2 (9,5%)
Боли при физической нагрузке	2 (8,3%)	1 (4,8%)	2 (9,1%)	1 (4,8%)
Хронические боли	3 (12,5%)	1 (4,8%)	2 (9,1%)	1 (4,8%)
Нарушение эрекции	2 (8,3%)	-	3 (13,6%)	-
Рецидив грыжи	-	-	-	-
Пациенты с осложнениями	9 (37,5%)	3 (14,3%)	8 (36,4%)	3 (14,3%)

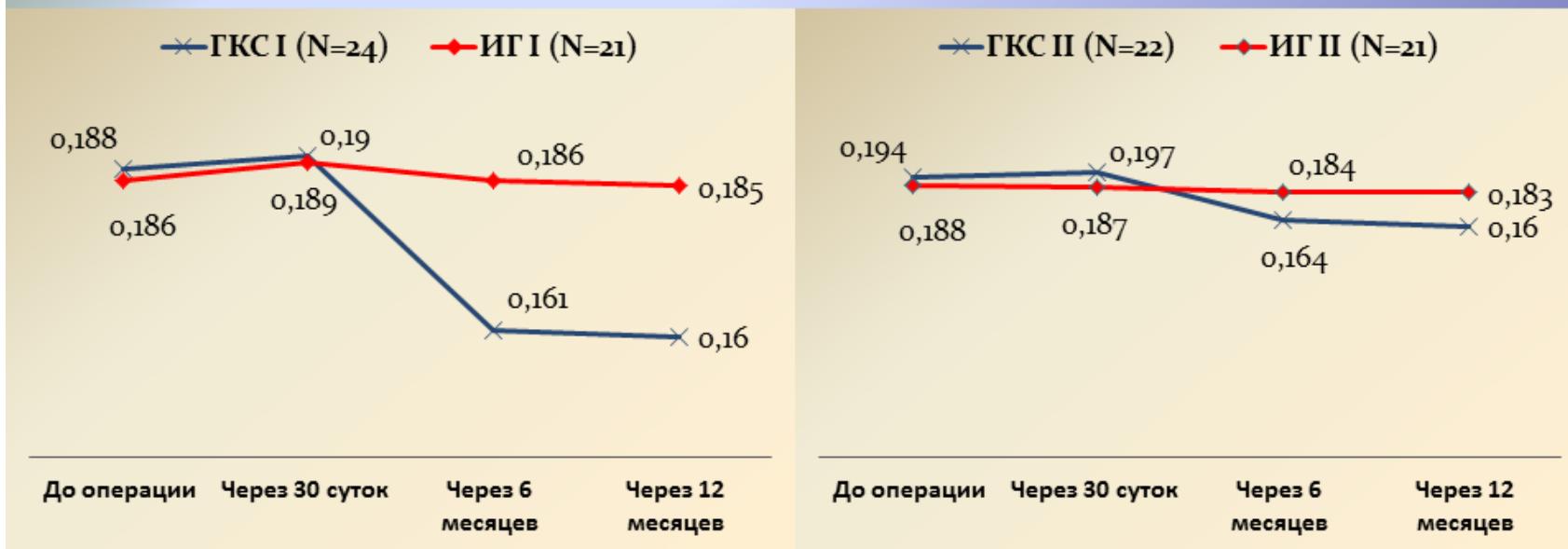
Изменения показателя ЛСК в яичковой артерии на стороне грыжи в динамике

Группа	ЛСК в a.testicularis, M±SD, м/с			
	До операции	Через 3-4 недели	Через 6 месяцев	Через 12 месяцев
ГКС I (N=24)	0,188±0,0177	0,190±0,0173	0,161±0,0208* ^{**}	0,160±0,0177
ИГ I (N=21)	0,186±0,0180	0,189±0,0158	0,186±0,0147	0,185±0,0157
ГКС II (N=22)	0,194±0,0137	0,197±0,0152	0,164±0,0144* ^{**}	0,160±0,0145
ИГ II (N=21)	0,188±0,0148	0,187±0,0156	0,184±0,0124	0,183±0,0131

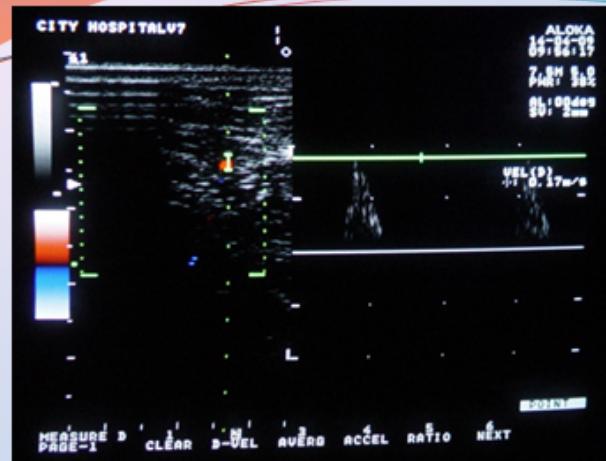
Примечания: * статистически значимо меньше показателя группы сравнения;

** статистически значимо меньше показателя полученного на раннем сроке исследования.

Годовая динамика яичкового кровотока на стороне поражения



Результаты УЗДГ у пациента ГКС I, где применялись эндопротезы «Эсфил»

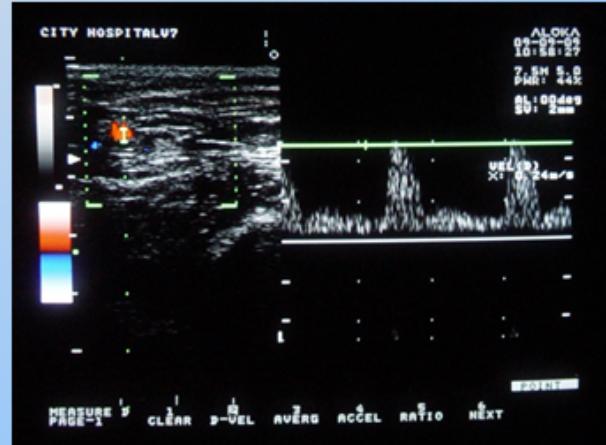


До операции, ЛСК=0,17м/с

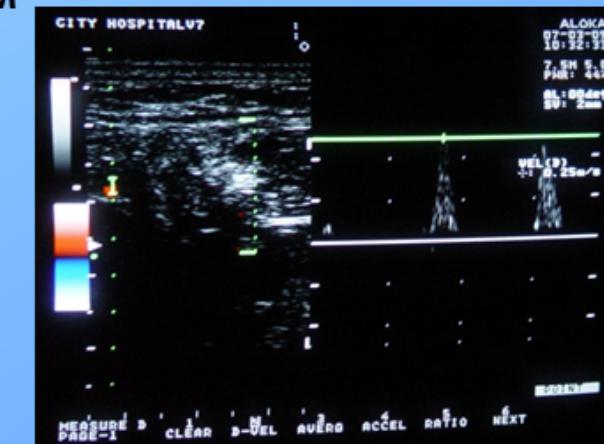


Через 6 мес после операции, ЛСК=0,14м/с

Результаты УЗДГ у пациента ИГ I, где применялись эндопротезы «Эсфил» с ПГА-покрытием

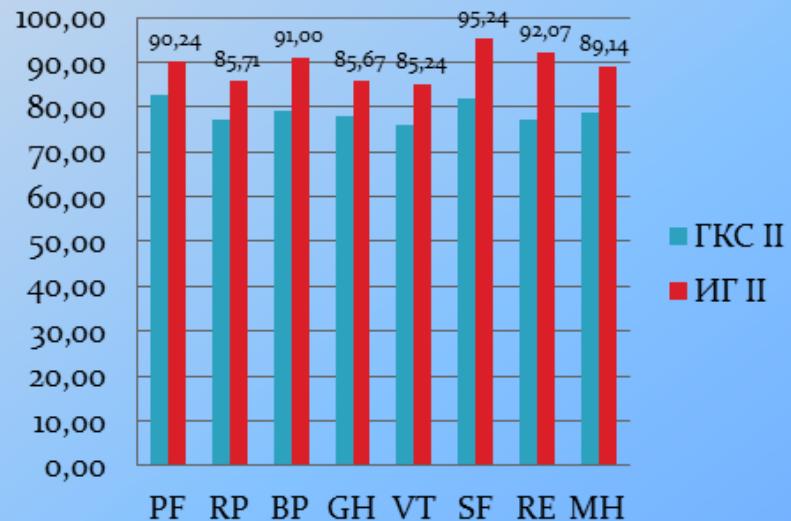
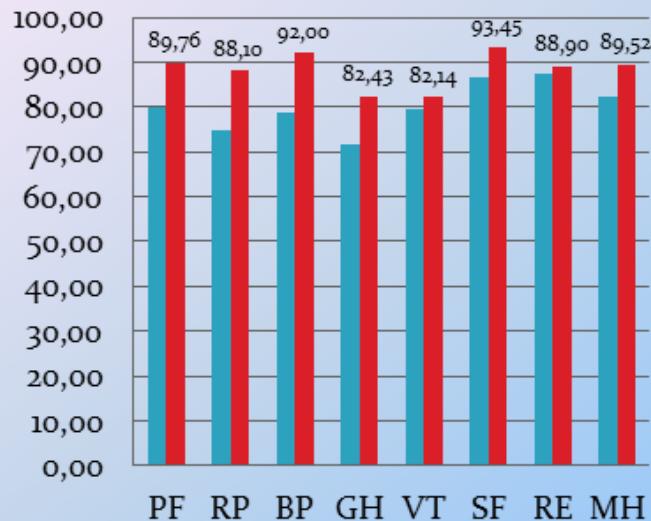


До операции, ЛСК=0,25м/с



Через 6 мес после операции,
ЛСК=0,24м/с

Оценка различий показателей шкал опросника SF-36 в группах.



Шкала	GKS I (n=24)	IG I (n=21)	GKS II (n=22)	IG II (n=21)
Физическое функционирование (PF).	80,0 [70,0; 92,5]	90,0 [85,0; 95,0]	85,0 [75,0; 90,0]	90,0 [85,0; 95,0]
Ролевое (физическое) функционирование (RP).	75,0 [62,5; 87,5]	100,0 [75,0; 100,0]	75,0 [75,0; 100,0]	100,0 [75,0; 100,0]
Боль (P)	84,0 [56,5; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]	84,0 [62,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
Общее здоровье (GH)	77,0 [64,5; 84,5]	87,0 [72,0; 97,0]	77,0 [67,0; 87,0]	87,0 [77,0; 95,0]
Жизнеспособность (VT)	79,58±7,649	82,14±8,598	75,0 [75,0; 80,0]	85,0 [80,0; 90,0]
Социальное функционирование (SF)	87,5 [75,0; 100,0]	100,0 [87,5; 100,0]	75,0 [75,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
Эмоциональное функционирование (RE)	100,0 [66,7; 100,0]	100,0 [66,7; 100,0]	66,7 [66,7; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
Психологическое здоровье (MH)	84,0 [76,0; 88,0]	92,0 [88,0; 92,0]	78,0 [72,0; 84,0]	92,0 [84,0; 92,0]



Благодарю за внимание!