

Эффективность применения человеческого плацентарного гидролизата в профилактике несостоятельности швов кишечных анастомозов

Э. К. Агаев, Т. Э. Мамедов, Э. М. Гасымов, З. Э. Исмайлова
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Республика Азербайджан

Efficacy of application of a human placenta hydrolysate in prophylaxis of the intestinal anastomoses sutures insufficiency

E. K. Aghayev, T. E. Mamedov, E. M. Gasimov, Z. E. Ismayilova
Azerbaijani Medical University, Baku, Republic of Azerbaijan

Реферат

Цель. Изучение влияния человеческого плацентарного гидролизата на регенерацию кишечного анастомоза и профилактику несостоятельности его швов.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования были проведены на двух группах кроликов. В каждой группе была создана модель острой странгуляционной кишечной непроходимости. Спустя сутки кроликам обеих групп была выполнена релапаротомия, некротизированные сегменты кишечника резецированы и наложены анастомозы бок в бок. После операции кролики контрольной группы получали стандартное лечение, а у кроликов основной группы в дополнение к стандартному лечению использовали препарат гидролизата плаценты «Laennec». На 3, 5, 7-е и 15-е сутки соответствующие сегменты кишечника были взяты для морфогистохимического исследования.

Клинические исследования проведены на 122 больных, которым выполнили резекцию различных сегментов кишечника с наложением анастомозов. Контрольную группу составили 60, основную – 62 больных. Данные больных контрольной группы изучены ретроспективно. У больных основной группы с целью профилактики несостоятельности швов кишечных анастомозов параллельно с стандартным лечением использовали человеческий плацентарный гидролизат «Laennec».

Результаты. Основываясь на результатах экспериментов, можно утверждать, что применение препарата «Laennec» усиливает регенерацию и ангиогенез в зоне анастомоза, так как у животных основной группы по сравнению с контрольной отмечали высокий митозный индекс, хороший ангиогенез и сохранность моторно–эвакуаторной функции. В клинической практике несостоятельность швов анастомоза в контрольной группе возникла в 13,3% наблюдений, в основной группе – в 1,6% наблюдений.

Выводы. Полученные нами успешные клинические и экспериментальные результаты дают основание считать приемлемым применение человеческого плацентарного гидролизата для профилактики несостоятельности швов кишечных анастомозов.

Ключевые слова: резекция кишечника; несостоятельность швов анастомоза; плацентарный гидролизат.

Abstract

Objective. Studying of impact of a human placenta hydrolysate on regeneration of intestinal anastomosis and prophylaxis of their sutures insufficiency.

Materials and methods. Experimental investigations were conducted on two groups of rabbits. In every group a simulation model of an acute strangulation ileus was created. In a one day a relaparotomy, resection of necrotized intestinal segments with anastomosing in a “side-to-side” fashion were done in rabbits of both groups. After the operation the control group rabbits have obtained a standard treatment, while in the main group the rabbits together with a standard treatment have obtained a human placenta hydrolysate preparation «Laennec». On the days 3, 5, 7 and 15th the according intestinal segments were probed for morpho–histochemical investigations.

Clinical investigations were conducted in 122 patients, consisting of resection of intestinal segments with formation of anastomoses. The control group consisted of 60 patients, and the main one – in 62. The data of the control group were studied retrospectively. In the main group the patients, together with a standard treatment, a human placenta hydrolysate in a form of preparation “Laennec” was applied for prophylaxis of insufficiency of the intestinal anastomoses sutures.

Results. Basing on experimental results it may be stressed, that application of preparation «Laennec» strengthens regeneration and angiogenesis in zone of anastomosis, because in animals of the main group, comparing with a control one, high mitotic index, good angiogenesis and the motor–evacuation function integrity were noted.

In clinical practice the anastomotic sutures insufficiency in the control group have occurred in 13.3% of observations, and in the main group – in 1.6% of observations.

Conclusion. Application of the human placenta hydrolysate for prophylaxis of the sutures insufficiency in intestinal anastomoses is affordable due to successive clinical and experimental data obtained.

Keywords: intestinal resection; the anastomosis sutures insufficiency; hydrolysate of placenta.

В хирургической практике резекция кишечника занимает особое место. Основными показаниями к резекции кишечника можно считать кишечную непроходимость

различного генеза, дивертикулез и полипоз кишечника, мезентериальный тромбоз и тромбоэмболию, мегадолохоколон, не поддающийся консервативному лечению и

осложненный хроническим запором, перфорацию, травматические повреждения и др. В раннем периоде после резекции кишечника могут возникать различные осложнения, наиболее опасным из которых является несостоятельность швов кишечных анастомозов (НШКА) [1 – 3].

Несмотря на усовершенствование техники соединения тканей, применение многочисленных методов прогнозирования, профилактики и ранней диагностики, радикальных решений проблемы НШКА не предложено, хотя она приобретает особую актуальность у больных после экстренной и неотложной резекции кишечника на фоне острой кишечной непроходимости, распространенного перитонита, раковой и гнойной интоксикации, сочетанной травмы органов брюшной полости, а также у больных пожилого и старческого возраста [4]. Кроме того, в возникновении данного осложнения имеют особое значение технические погрешности при формировании анастомоза, нарушение кровоснабжения сшиваемых тканей, вовлечение в воспалительный процесс стенки кишки, прилегающей к анастомозу, снижение ее защитно-барьерной функции для флоры, вегетирующей в просвете кишечника, анемия, гипопроteinемия и т. д. [5, 6].

В клинической практике для профилактики данного осложнения применяют различные методы и средства, такие как укрепление кишечных швов различными биологическими клеевыми композициями [7, 8], перманентная внутрибрюшечная блокада и лимфотропная терапия, лазеромагнитотерапия зоны анастомоза [9], внедрение современных сшивающих аппаратов [10, 11], лечебные мероприятия, направленные на улучшение кровоснабжения зоны анастомоза, и др. [12, 13]. Но, несмотря на это, у 3,4 – 15,5% больных возникает НШКА [9], то есть проблема актуальна и необходимы изучение и внедрение в клиническую практику обоснованного метода профилактики данного осложнения [14, 15].

Цель исследования: изучение влияния человеческого плацентарного гидролизата на регенерацию кишечного анастомоза и профилактику несостоятельности его швов.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования проведены на двух группах (контрольной и основной) кроликов породы шиншилла массой тела 3 – 4 кг. В каждой группе было по 20 кроликов. Операции выполняли под внутривенным каллипсоловым наркозом из расчета 3 – 4 мг/кг. Была создана модель острой странгуляционной кишечной непроходимости путем перевязки петли терминального отдела подвздошной кишки стерильной турундой на расстоянии 25 – 30 см от илеоцекального угла.

Спустя сутки кроликам обеих групп выполняли релапаротомию и обнаруживали гангрену перевязанной петли кишечника. Этот сегмент резецировали в пределах здоровых тканей и накладывали однорядный анастомоз бок в бок. После операции кроликам контрольной группы проводили стандартное лечение (40% раствор глюкозы 1,5 – 2,0 мл/кг внутривенно, цефтриаксон 15 мг/кг внутримы-

шечно, 50% раствор анальгина 50 – 70 мг/кг, 1% раствор димедрола 1,5 мг/кг внутримышечно). Спустя сутки после операции кролики получали стандартную еду.

У кроликов основной группы стандартное лечение дополняли препаратом гидролизата плаценты «Laennec» в дозе 0,15 мл/кг (8,4 мг/кг) один раз в день внутримышечно. Всем кроликам обеих групп на 3, 5, 7-е и 15-е сутки была выполнена релапаротомия и соответствующий сегмент кишечника взят для морфогистохимического исследования.

Клинические исследования проведены на 122 больных, которым в период с 2014 по 2019 г. открытым и лапароскопическими способами выполнили резекцию различных сегментов кишечника с наложением анастомозов. Основную группу составили 62 пациента, данные которых изучены проспективно, сравнительную группу – 60 пациентов, у которых изучены ретроспективные данные.

В сравнительной группе было 29 (48,3%) женщин и 31 (51,7%) мужчины: в возрасте до 30 лет – 9 (15%), от 30 до 49 лет – 10 (16,7%), от 50 до 70 лет – 31 (51,7%), старше 70 лет – 10 (16,7%). Самому младшему пациенту было 18, самому старшему – 79 лет.

Поступили в клинику в удовлетворительном состоянии 8 (13,3%) больных, в состоянии средней тяжести – 30 (50%), в тяжелом состоянии – 22 (36,7%).

В сравнительной группе 9 (15%) больных были оперированы лапароскопически, 51 (85%) – открытым хирургическим способом.

Из числа больных, оперированных лапароскопически, 1 (11,1%) больному выполнили правостороннюю гемиколэктомию с илеотрансверзостомией, 6 (66,7%) – субтотальную колэктомию с илеосигмостомией, 2 (22,2%) – резекцию сигмовидной кишки с колоректостомией. У 8 (88,9%) больных анастомоз сформировали вручную, у 1 (11,1%) больного – с помощью линейного степлера. Из числа больных, оперированных открытым способом, 1 (2,0%) больному выполнили резекцию IV сегмента двенадцатиперстной кишки с дуоденоеюностомией, 5 (9,8%) – резекцию тонкой кишки с еюноеюностомией, 15 (29,4%) – правостороннюю гемиколэктомию с илеотрансверзостомией, 9 (17,6%) – субтотальную колэктомию с илеосигмостомией, 1 (2,0%) – резекцию поперечной ободочной кишки с трансверзотрансверзостомией, 6 (11,8%) – левостороннюю гемиколэктомию с колоректостомией, 8 (15,7%) – резекцию сигмовидной кишки с колоректостомией, 6 (11,8%) – переднюю резекцию прямой кишки с колоректостомией. У 23 (38,3%) больных анастомоз был наложен конец в конец, у 37 (61,7%) – бок в бок. У 4 (6,7%) больных анастомозы сформировали с помощью циркулярного степлера, у 1 (1,7%) – с помощью линейного степлера, а у 55 (91,6%) – вручную.

Из 60 больных сравнительной группы 40 (66,7%) выполнили плановую операцию, 20 (33,3%) – экстренную. Из 40 больных, оперированных в плановом порядке, 8 (20%) операция была выполнена лапароскопически, 32 (80%) – открытым способом; у 24 (60%) больных анастомозы на-

ложены бок в бок, у 16 (40%) – конец в конец; у 36 (90%) больных – вручную, у 4 (10%) – с помощью циркулярного степлера. Из 20 больных, оперированных экстренно, 1 (5%) операция выполнена лапароскопически, 19 (95%) – открытым способом. У больного, оперированного лапароскопически, анастомоз наложен бок в бок с помощью линейного степлера. У 13 (65%) пациентов, оперированных экстренно, анастомозы наложены бок в бок, у 7 (35%) – конец в конец.

В основной группе женщин было 32 (51,6%), мужчин – 30 (48,4%): в возрасте до 30 лет – 10 (16,1%), от 30 до 49 лет – 13 (21,0%), от 50 до 70 лет – 26 (41,9%), старше 70 лет – 13 (21,0%). Самому младшему пациенту было 15 лет, самому старшему – 83 года.

Поступили в клинику в удовлетворительном состоянии 20 (32,3%) больных, в состоянии средней тяжести – 29 (46,8%), в тяжелом состоянии – 13 (21,1%).

Из 62 больных основной группы 10 (16,1%) были оперированы лапароскопически, 52 (83,9%) – открытым хирургическим способом.

У 3 (30%) больных, оперированных лапароскопически, выполнили правостороннюю гемиколэктомию с илеотрансверзостомией, у 3 (30%) – левостороннюю гемиколэктомию с трансверзостомией, у 3 (30%) – резекцию сигмовидной и прямой кишок с колоректостомией, у 1 (10%) – тотальную колэктомию с илеоректостомией. У 6 (60%) больных анастомоз был наложен вручную, у 4 (40%) – с помощью циркулярного степлера. Всем 10 больным анастомозы сформировали конец в конец.

У 52 больных, оперированных открытым способом, было наложено 55 анастомозов. У 3 больных сформировали 6 анастомозов: у 2 – энтероэнтеро- и трансверзоректоанастомозы, у 1 – илеоцеко- и десцендоректоанастомозы. У 1 (1,8%) пациента из-за артериомезентериального дуоденостаза была выполнена дуоденоюностомия, у 6 (10,9%) – резекция тонкой кишки с энтероэнтеростомией, у 1 (1,8%) – резекция подвздошной кишки с илеоцеко-костомией, у 7 (12,7%) – правосторонняя гемиколэктомию с илеотрансверзостомией, у 2 (3,7%) – с трансверзостомией, у 18 (32,7%) – субтотальная колэктомию с илеосигмостомией, у 8 (14,5%) – левосторонняя гемиколэктомию с трансверзостомией, у 5 (9,1%) – резекция сигмовидной кишки с колоректостомией, у 5 (9,1%) – передняя резекция прямой кишки с сигморектостомией, у 2 (3,7%) – резекция прямой и сигмовидной кишок с колоректостомией. У 30 (46,2%) больных анастомозы были наложены конец в конец, у 35 (53,8%) – бок в бок; 9 (14%) анастомозов сформировали циркулярным степлером, 56 (86%) – вручную.

Из 62 больных основной группы у 43 (69,4%) была выполнена плановая операция, у 19 (30,6%) – экстренная.

У 10 (23,3%) больных, оперированных в плановом порядке, операцию выполнили лапароскопически, у 33 (76,7%) – открытым способом. Из 43 планово оперированных больных у 22 (51,2%) анастомозы были наложены бок в бок, у 21 (48,8%) – конец в конец; у 35 (81,4%)

больных анастомоз сформировали вручную, у 8 (18,6%) – интракорпорально с помощью циркулярного степлера.

У экстренно оперированных 19 больных были наложены 22 анастомоза. У 3 больных сформировали 6 анастомозов: у 2 – энтероэнтеро- и трансверзоректоанастомозы, у 1 – илеоцеко- и десцендоректоанастомозы; у 12 (54,5%) больных анастомоз сформировали бок в бок, у 10 (45,5%) – конец в конец.

У больных основной группы с целью профилактики НШКА параллельно с стандартным лечением использовали человеческий плацентарный гидролизат «Laennec» в дозе 2 – 4 мл внутримышечно 1 – 2 раза в день в течение 7 – 10 дней.

Результаты

Гистологическое и гистохимическое исследования препаратов, взятых во время экспериментов у подопытных животных контрольной группы, показали, что на 3, 5, 7-е и 15-е сутки после операции митозный индекс, фибриллогенез и ангиогенез низкие, сохраняются воспалительно-инфильтративные проявления, отмечаются грубые фибриллярные структуры и лимфоидно-эпителиоидные микрогрануломы.

В аналогичные сроки у животных основной группы по сравнению с контрольной наблюдали высокий митозный индекс, уплотнение крипт и коллагеновых волокон, более интенсивный микроангиогенез. Была отмечена хорошая сохранность местных регуляторов моторно-эвакуаторной функции стенки анастомоза – интрамуральных вегетативных нервных стволов. Применение препарата «Laennec» в этой группе подопытных животных способствовало появлению равновесия в процессах фибриллогенеза и фибролизиса, а также сохранению мышечной прослойки, обеспечивающей моторно-эвакуаторную функцию (перистальтические движения) на оптимальном морфофункциональном уровне. Это позволяет в будущем предупреждать появление возможной циркулярной гиперплазии и явлений фибросклероза. Также под влиянием препарата «Laennec» метаболический статус стенки анастомоза сохранялся на оптимальном уровне.

Из 60 больных сравнительной группы у 8 (13,3%) возникла НШКА, 4 (50%) из которых были оперированы планово, 4 (50%) – в экстренном порядке: у 7 (87,5%) операции выполнены открыто, у 1 (12,5%) – лапароскопически.

У 5 (21,7%) из 23 больных, которым анастомоз сформировали конец в конец, и у 3 (8,1%) из 37 больных, которым анастомоз сформировали бок в бок, наблюдали НШКА.

Из 62 больных основной группы только у 1 (1,6%) возникла НШКА. Первая операция у этого пациента включала субтотальную колэктомию с илеосигмостомией бок в бок. Через 8 дней после первой операции была выявлена НШКА. Выполнены релапаротомия, ликвидация анастомоза, наложение илеостомы с последующей санацией и дренированием брюшной полости. Через 13 дней после операции больного выписали из клиники в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

На наш взгляд, нельзя связывать тот факт, что в основной группе частота НШКА была на 11,7% меньше, только лишь с применением человеческого плацентарного гидролизата «Laennec». В первую очередь, мы считаем, в прогнозировании и профилактике соответствующего осложнения играют основную роль ранняя диагностика и адекватность комплексного лечения. Но, основываясь на полученных экспериментальных данных, можем убедительно утверждать, что применение препарата «Laennec» усиливает регенерацию и ангиогенез в зоне шва анастомоза, а также уравнивает процессы синтеза и лизиса коллагена, способствует его более прочному образованию. Полученные успешные клинические данные, подтверждающие результаты экспериментальных исследований, обосновывают приемлемое применение человеческого плацентарного гидролизата в этой сфере. Наряду с этим, по нашему мнению, применение гидролизата плаценты будет иметь положительное значение и в профилактике НШКА «высокого риска».

Выводы

Исходя из изложенного, с целью усиления регенерации и ускорения процессов заживления, а также для профилактики НШКА считаем целесообразным применение препарата «Laennec» наряду с стандартным лечением у больных после операций с формированием кишечных анастомозов.

Подтверждение

Финансирование. Финансирование научных исследований было осуществлено за счет авторов.

Информация об участии авторов. Агаев Э. К. – клинические исследования, анализ данных; Мамедов Т. Э. – экспериментальные исследования, сбор и обработка данных; Гасымов Э. М. – создание структуры статьи и перевод текста; Исмайлова З. Э. – дизайн статьи и перевод текста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

References

1. Lee SY, Kim CH, Kim HR. Anastomotic stricture after ultralow anterior or intersphincteric resection for very low lying rectal cancer. *Journal Surgical Endoscopy*. 2018;32(2):660–6. doi.org/10.1007/s00464-017-5718-3.
2. Rybakov EG, Shelygin YA, Khomyakov EA, Zarodniuk IV. Risk factors for postoperative ileus after colorectal cancer surgery. *Colorectal Dis*. 2018;20(3):189–94. doi: 10.1111/codi.13888.
3. Kingham T, Peter, Pachter H, Leon. Colonic Anastomotic Leak: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *J Am Coll Surg*. 2009;208(2):269–78. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015.
4. Heisler KA. Treatment of Anastomotic Leak. *J Am Coll Surg*. 2014;219(3):592. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.004.
5. Phillips B. Reducing gastrointestinal anastomotic leak rates: review of challenges and solutions. *Open Access Surgery*. 2016;9:5–14. doi:10.2147/oas.s54936.
6. Fujita F, Torashima Y, Kuroki T, Eguchi S. The risk factors and predictive factors for anastomotic leakage after resection for colorectal cancer: reappraisal of the literature. *Surg Today* 2014;44(9):1595–1602. doi:10.1007/s00595-013-0685-3.
7. Nordentoft T, Pommergaard HC, Rosenberg J, Achiam MP. Fibrin glue does not improve healing of gastrointestinal anastomoses: a systematic review. *Eur Surg Res*. 2015;54(1–2):1–13. doi: 10.1159/000366418.
8. Wu Z, Boersema GS, Vakalopoulos KA, Daams F, Sparreboom CL. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectal anastomosis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014;102(3):635–42. doi: 10.1002/jbm.b.33039.
9. Aghayev EK. Prevention of incompetence of sutures of intestinal anastomoses by the method of permanent intramesenteric blockade and lymphotropic therapy. *Vestnik khirurgii*. 2013;172(1):81–4. doi: 10.24884/0042-4625-2013-172-1-081-084.
10. Neutzling CB, Lustosa SA, Proenca IM, da Silva EM, Matos D. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(2):1–8. doi: 10.1002/14651858.cd003144.pub2.
11. Placer C, Enriquez-Navascués JM, Elorza G, Timoteo A, Mugica JA, Borda N, et al. Preventing complications in colorectal anastomosis: results of a randomized controlled trial using bioabsorbable staple line reinforcement for circular stapler. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(10):1195–201. doi: 10.1097/DCR.0000000000000207.
12. Sumer A, Altinli E, Senger S, Koksall N, Onur E, Eroglu E, et al. Effect of pentoxifylline and vanopocetine on the healing of ischemic colon anastomosis: an experimental study. *Ulusal Trauma Acil Cerrahi Dergisi*. 2011;17(6):482–7. doi: 10.5505/tjtes.2011.75428.
13. Ding P, An X, Pan E. Meta-analysis of selective defunctioning stoma in low anterior resection. *Ai Zhong*. 2009;28(7):756–61. doi: 10.5732/cjc.008.10805.
14. Brisinda G, Vanella S, Cadeddu F, Mazzeo P. Colonic anastomotic leak: Risk factors, diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg*. 2009;208(6):1152–3. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.02.048.
15. Reisinger KW, Poeze M, Hulsewe KW, van Acker BA, van Bijnen AA, Hoofwijk AG, et al. Accurate prediction of anastomotic leakage after colorectal surgery using plasma markers for intestinal damage and inflammation. *J Am Coll Surg*. 2014;219(4):944–751. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.011.

Надійшла 01.06.19