

УДК 616.34-007.253-089:615.462

ЭЛАСТИЧЕСКИЕ ОБТУРАТОРЫ ИЗ КОМПОЗИТНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАРУЖНЫХ КИШЕЧНЫХ СВИЩЕЙ: РАЗРАБОТКА, ИЗГОТОВЛЕНИЕ И ОБОСНОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

И.С. Смотрин¹, аспирант; К.Н. Жандаров¹, д.м.н., профессор;
В.М. Шейбак¹, д.м.н., доцент; П.Н. Гракович², к.т.н.;
В.Ю. Смирнов¹

1 – УО «Гродненский государственный медицинский университет»

2 – Институт механики металлополимерных систем им. В.А.Белого НАН

В работе изучено влияние имплантированных эластических obturators из композитного материала на основные биохимические параметры организма экспериментальных животных. Установлено, что данное изделие из композитного материала не влияет на цикличность изменений обменных процессов, наблюдаемых у животных в послеоперационном периоде. Кроме этого, в статье представлена технология изготовления эластических obturators для медицинских целей.

Ключевые слова: эластические obturators, композитный материал, обменные процессы, технология изготовления.

We have studied the effect of implanted elastic obturators manufactured from a composite material on main biochemical parameters of experimental animals. The device in question manufactured from a composite material has been found to have no influence on metabolic process cycle observed in animals postoperatively. In addition the article describes the technology of manufacturing elastic obturators for medical purposes.

Key words: elastic obturators, composite material, metabolic processes, technology of manufacturing.

Комплексное лечение наружных кишечных свищей в ряде случаев требует использования эластических obturators. Они применяются как на этапе подготовки больного к операции, так и в качестве основного метода лечения при трубчатых кишечных свищах. Для их изготовления используют различные материалы: резину, медицинский поролон и другие. Среди свойств, позволяющих использовать материал для изготовления эластических obturators, необходимо выделить следующие: эластичность, легкость, устойчивость к воздействию агрессивной биологической среды, хорошее обеззараживание и отсутствие отрицательного влияния на организм человека. На наш взгляд, таким материалом является пенополиуретан. Данный синтетический полимерный материал широко используется в быту, промышленности и медицине [4, 3, 1, 9]. Среди свойств, присущих пенополиуретану, необходимо выделить его легкость (плотность 0,015-0,045 г/см³). При этом пенополиуретаны не растворяются в большинстве органических растворителей, они не изменяют свои свойства при контакте с хлористоводородной (до 8 моль/л), серной (до 2 моль/л), ледяной уксусной кислотами, растворами гидроксида натрия (до 2 моль/л) и концентрированного аммиака [5, 6, 1]. Известно, что эластические пенополиуретаны обладают открыто-ячеистой структурой [1]. Такая структура элас-

тических пенополиуретанов при длительном контакте их с раневой поверхностью может сопровождаться прорастанием в ячейки грануляционной ткани. Однако устранить данный недостаток пенополиуретана можно путем нанесения на поверхность пенополиуретана второго полимера. Таким полимером, на наш взгляд, может являться фторопласт. Так, по данным Цидика И.С., после имплантации отечественного фторопласта в подкожные дефекты мягких тканей экспериментальных животных не происходит существенных изменений в специфической и гуморальной резистентности организма. Все это свидетельствует о его биологической инертности. В связи с этим вызывает интерес новый композитный материал из пенополиуретана и фторопласта «Грифтекс», физико-химические свойства которого позволяют использовать его для изготовления медицинских изделий, в том числе для лечения кишечных свищей.

Известно, что контакт полимерных материалов с биологическими жидкостями и тканями может изменять метаболизм отдельных соединений и напрямую влиять на состояние тканей, а следовательно, и всего организма в целом. В этой связи анализ биохимических параметров, характеризующих обмен веществ в организме при использовании полимерных изделий в практической хирургии, имеет большое значение. Общепринятыми

показателями, комплексно характеризующими различные пути обмена веществ, является общее содержание белка в плазме крови, мочевины, глюкозы, а также активности ферментов, катализирующих реакции переаминирования (аланинаминотрансферазы, АлТ и аспаргатаминотрансферазы, АсТ), основные индикаторы состояния функции печени – щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза [2]. Одним из важнейших интегральных показателей метаболизма являются свободные аминокислоты плазмы крови. Свободные аминокислоты являются не только составными компонентами белковых молекул, но и метаболитами, участвующими в широком спектре биохимических реакций, связывающими практически все виды обмена веществ, служат предшественниками соединений с высокой регуляторной активностью (биогенные амины), что позволяет рассматривать отдельные компоненты и структуру пула свободных аминокислот в целом в качестве показателей, характеризующих различные стороны белкового, аминокислотного и энергетического обменов [8].

Цель исследования: изготовить эластические obturatory из композитного материала (пенополиуретан-фторопласт) для лечения наружных кишечных свищей и выяснить влияние данного медицинского изделия на организм экспериментальных животных.

Материал и методы

У 15 больных с трубчатыми кишечными свищами проведено изучение строения свищевых ходов. Для изучения длины и диаметра использовались катетер Фолея, а также фистулография. Для изготовления основы эластических obturatory нами использован медицинский пенополиуретан плотностью 38-40 кг/м³, пористостью 98,5%. Поверхность заготовки из пенополиуретана в институте механики металлополимерных систем им. В.А.Белого НАН РБ модифицировалась методом лазерной абляции политетрафторэтиленовым (ПТФЭ) слоем толщиной 2 мм и пористостью около 85%. Граница раздела ППУ и фторопласта исследовалась методом ИК-спектроскопии на предмет деградации ППУ в процессе нанесения слоя ПТФЭ. Экспериментальные исследования проводились на кроликах обоего пола, массой 1,5-1,7 кг. Животные были разделены на 4 группы: 1 группа – контрольная (6 животных) – животным эластические obturatory не имплантировались; 2 группа – плацебо (18 животных) – им под калипсоловым наркозом, косым разрезом в правой подвздошной области послойно вскрывалась брюшная полость, на расстоянии 5-7 см от илеоцекального угла кишка подшивалась к брюшине, рана ушивалась; 3 группа – пенополиуретан (18 животных) – под ка-

липсоловым наркозом животным косым разрезом в правой подвздошной области послойно вскрывалась брюшная полость. На расстоянии 5-7 см от илеоцекального угла кишка подшивалась к брюшине. На кишку укладывался пенополиуретановый obturator диаметром 10 мм и высотой 5 мм, затем рана ушивалась; 4 группа – фторопласт (18 животных) – под калипсоловым наркозом, косым разрезом в правой подвздошной области послойно вскрывалась брюшная полость. На расстоянии 5-7 см от илеоцекального угла кишка подшивалась к брюшине. На кишку укладывался фторопластовый obturator, затем рана ушивалась. Кровь для исследования брали на 3, 7 и 14 сутки после операции. Содержание общего белка, мочевины, глюкозы, активности ферментов АлТ, АсТ, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы в плазме крови определяли общепринятыми методами. Содержание свободных аминокислот анализировали в хлорнокислых экстрактах, полученных из образцов плазмы крови, на автоматическом аминокислотном анализаторе ААА-339Т (Чехия) с использованием в качестве внутреннего стандарта норлейцина. Данные обработаны с использованием пакета программ Statistica 6.0, методами параметрической и непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Методом ИК-спектроскопии установлено, что на границе раздела ППУ – фторопласт отсутствует деградация ППУ в процессе нанесения слоя ПТФЭ, что свидетельствовало об отсутствии новых соединений, которые могли возникнуть в результате технологического процесса.

Проведенные исследования показали, что в группе «плацебо» (таблица 1) на 3 сутки после операции в плазме крови достоверно снижается содержание мочевины (на 36%), несколько повышается концентрация глюкозы (на 8%), уменьшается активность АлТ и АсТ (на 20% и 35%, соответственно). При этом общее содержание свободных аминокислот в плазме крови изменяется незначительно, что, совместно с колебаниями активности ферментов трансаминирования, содержания глюкозы, мочевины и общего белка, указывает на весьма

Таблица 1 – Концентрации метаболитов и активность ферментов в плазме крови животных в послеоперационном периоде в группе плацебо

Биохимические показатели крови	Контроль (n=6)	Сроки исследования		
		3 сутки (n=6)	7 сутки (n=6)	14 сутки (n=6)
Общ. белок, г/л	61,3 ± 0,33	63,2 ± 1,05	62,5 ± 0,22*	53,7 ± 0,42*†‡
Мочевина, ммоль/л	7,83 ± 0,08	4,98 ± 0,08*	7,18 ± 0,07*†	7,10 ± 0,07*†
Глюкоза, ммоль/л	13,3 ± 0,17	14,3 ± 0,23*	10,4 ± 0,06*†	14,1 ± 0,13*†
АлАТ, ед/л	86,7 ± 0,99	69,0 ± 1,63*	50,8 ± 0,31*†	57,8 ± 3,97*†
АсАТ, ед/л	27,2 ± 0,95	17,8 ± 1,19*	42,8 ± 0,54*†	23,3 ± 1,41*†‡
ЩФ, ед/л	210,3 ± 1,82	226,8 ± 7,55	275,0 ± 2,13*†	163,7 ± 7,09*†‡
ГТП, ед/л	27,0 ± 1,53	31,5 ± 2,40	35,8 ± 0,75*	29,3 ± 1,41‡

* — p < 0,05 по отношению к контролю; † — p < 0,05 по отношению к 3 суткам; ‡ — p < 0,05 по отношению к 7 суткам.

умеренный физиологический ответ организма на операционный стресс. Наблюдаемые нами изменения в плазме крови на данном сроке послеоперационного периода подразумевают усиление биосинтетических процессов в организме после травмы.

Анализ структуры пула свободных аминокислот плазмы крови животных демонстрирует стабильность его основных параметров [количество заменимых (ЗА) и незаменимых (НА) аминокислот, аминокислот с разветвленной углеродной цепью (АРУЦ), ароматических аминокислот (ААК) и соотношения АРУЦ/ААК]. Вместе с тем, по сравнению с контрольной группой, отмечается увеличение относительного количества незаменимых аминокислот (соотношение ЗА/НА составляет 6,61, по сравнению с 7,31 в контрольной группе). Увеличивается соотношение фенилаланин/тирозин, что указывает на торможение реакции гидроксилирования фенилаланина в печени. Очевидно, что одной из причин снижения образования мочевины может быть именно снижение синтеза глутамина (соотношение глутамат/глутамин на 41% выше, чем в контрольной группе). На 3 сутки в группе «плацебо» снижена и активность реакций пути транссульфирования, что ведет к повышению относительного количества метионина в пуле серосодержащих аминокислот и их производных.

В группе животных, которым имплантировали обтураторы из пенополиуретана (таблица 2), содержание общего белка, глюкозы и активность ГТП на 3 сутки опыта не отличалась от контрольных значений и от группы «плацебо», тогда как активность ферментов-маркеров состояния процессов переаминирования (АсАТ, АлАТ), щелочной фосфатазы и концентрация мочевины в плазме крови снижались. Одновременно в плазме крови несколько уменьшалось содержание свободных аминокислот (на 8%), пропорционально затрагивая уровни как заменимых, так и незаменимых аминокислот. Совместно с отсутствием существенных изменений в структуре пула это может свидетельствовать о небольшой потере этих метаболитов за счет экссудации в просвет кишечника или окружающие ткани.

В группе «фторопласт» (таблица 3) на 3 сутки в плазме крови происходят гораздо более выраженные колебания исследованных нами показателей. Так, наблюдается увеличение образования мочевины (на 65%), которое согласуется с падением содержания общего белка (на 17%) и глюкозы (на 20%), и свидетельствует об острой стрессорной реакции на операционную травму.

Однако при этом отсутствуют признаки цитолиза – активности АлТ и щелочной

фосфатазы ниже контрольных значений на 31% и 65%, соответственно. Анализ пула свободных аминокислот и их производных в плазме крови демонстрирует аминокислотдефицит с резким преобладанием количества незаменимых аминокислот (соотношение ЗА/НА составляет 5,71 против 7,31 в контрольной группе). Увеличиваются концентрации АРУЦ (лейцин, изолейцин, валин) и ААК (фенилаланин, тирозин), на 18% и 20%, соответственно. При этом их соотношение в контрольной группе и группе «фторопласт» существенно не изменяется (2,48 против 2,43). Интенсивность образования глутамина и изменения в обмене серосодержащих аминокислот, по существу, аналогичны таковым в группе «плацебо».

На 7-е сутки в группе «плацебо» регистрируются признаки усиления цитолиза в ткани печени: повышается активность АсТ, щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы (соответственно, на 57%, 31% и 33%). В плазме крови несколько снижается уровень глюкозы (с 13,25 ммоль/л до 10,38 ммоль/л). Между тем, общее количество белка в плазме крови животных несколько повышается, а уровень мочевины, напротив, снижается.

Эти изменения хорошо согласуются с данными, полученными при анализе пула свободных аминокислот. Так, в частности, в плазме крови отмечает-

Таблица 2 – Влияние пенополиуретана на концентрацию метаболитов и активность ферментов в плазме крови животных в послеоперационном периоде

Биохимические показатели крови	Контроль (n=6)	Сроки исследования		
		3 сутки (n=6)	7 сутки (n=6)	14 сутки (n=6)
Общ. белок, г/л	61,3 ± 0,33	63,2 ± 1,05	59,3 ± 0,42*†	60,5 ± 0,22*‡
Мочевина, ммоль/л	7,83 ± 0,08	4,92 ± 0,14*	4,33 ± 0,03*†	4,85 ± 0,05*‡
Глюкоза, ммоль/л	13,3 ± 0,17	12,7 ± 0,63	12,4 ± 0,12*	15,5 ± 0,03*†‡
АлАТ, ед/л	86,7 ± 0,99	69,0 ± 1,63*	29,3 ± 0,42*†	71,0 ± 0,37*‡
АсАТ, ед/л	27,2 ± 0,95	18,0 ± 1,21*	30,7 ± 0,21*†	30,7 ± 0,21*†
ЩФ, ед/л	210,3 ± 1,82	198,3 ± 2,79*	190,2 ± 1,56*†	160,3 ± 0,42*†‡
ГТП, ед/л	27,0 ± 1,53	31,5 ± 2,40	30,8 ± 0,54*	30,7 ± 0,21*

* — p < 0,05 по отношению к контролю; † — p < 0,05 по отношению к 3 суткам; ‡ — p < 0,05 по отношению к 7 суткам.

Таблица 3 – Влияние фторопласта на концентрацию метаболитов и активность ферментов в плазме крови животных в послеоперационном периоде

Биохимические показатели крови	Контроль (n=6)	Сроки исследования		
		3 сутки (n=6)	7 сутки (n=6)	14 сутки (n=6)
Общ. белок, г/л	61,3 ± 0,33	50,7 ± 0,33*	59,8 ± 0,48*†	68,3 ± 0,80*†‡
Мочевина, ммоль/л	7,83 ± 0,08	13,2 ± 0,16*	4,19 ± 0,06*†	6,08 ± 0,11*†‡
Глюкоза, ммоль/л	13,3 ± 0,17	10,5 ± 0,22*	13,7 ± 0,57†	10,0 ± 0,10*‡
АлАТ, ед/л	86,7 ± 0,99	59,3 ± 2,40*	28,5 ± 0,76*†	78,2 ± 1,01*†‡
АсАТ, ед/л	27,2 ± 0,95	27,3 ± 1,41	30,0 ± 0,45*	24,8 ± 0,91‡
ЩФ, ед/л	210,3 ± 1,82	70,0 ± 0,26*	183,7 ± 0,76*†	179,5 ± 1,38*†‡
ГТП, ед/л	27,0 ± 1,53	27,2 ± 1,40	28,5 ± 0,50	21,7 ± 0,84*†‡

* — p < 0,05 по отношению к контролю; † — p < 0,05 по отношению к 3 суткам; ‡ — p < 0,05 по отношению к 7 суткам

ся обеднение аминокислотного пула (до 75% от контрольных значений). В большей степени снижаются концентрации незаменимых аминокислот, чем заменимых – 66% и 75% от контрольных уровней, соответственно. Возрастает и соотношение ЗА/НА (8,31 против 7,31 в контрольной группе). Повышение относительного количества ароматических аминокислот в пуле (соотношение АРУЦ/ААК 2,04, по сравнению с 2,48 в контрольной группе) свидетельствует о дисбалансе в обмене незаменимых аминокислот, их конкуренции за общие механизмы транспорта через плазматические мембраны.

На 7-е сутки эксперимента в группе животных «пенополиуретан» (таблица 2) выявляется достоверное уменьшение содержания общего белка, глюкозы, мочевины. Активности тестируемых нами ферментов изменяются разнонаправленно. Так, если активности АсАТ и ГТП повышены, то, напротив, активности АлАТ и ЩФ регистрируются ниже контрольных значений. Эти сдвиги, вероятно, являются отражением напряженности энергетического метаболизма, поскольку, по сравнению с 3 сутками опыта, общее содержание свободных аминокислот увеличивается на 12%, преимущественно за счет повышения уровня заменимых аминокислот (на 20%), при одновременном снижении количества незаменимых аминокислот на 39% (коэффициент заменимые/незаменимые возрастает с 7,2 до 14,1). При этом отсутствуют признаки угнетения функции печени, о чем свидетельствует низкий коэффициент фенилаланин/тирозин (0,69 против 0,82 в контрольной группе).

В группе «фторопласт» на 7-е сутки эксперимента в целом наблюдается стабильность основных гомеостатических показателей. Хотя, несмотря на нормальные показатели уровня глюкозы и активности щелочной фосфатазы и АсТ (концентрация мочевины и активность АлТ ниже контрольных значений), все же регистрируется небольшое падение содержания общего белка (<0,05).

Анализ пула свободных аминокислот показал, что имеет место обеднение пула (общее количество свободных аминокислот и их производных уменьшается на 14%). Это происходит как в результате снижения количества заменимых аминокислот (на 12%), так и незаменимых аминокислот (на 37%). Соотношение ЗА/НА увеличивается до 10,18 (в контрольной группе – 7,31). Баланс между АРУЦ и ААК сохраняется на уровне контрольных значений, равно как и соотношения фенилаланин/тирозин и глутамат/глутамин. На 7-е сутки после операции в группе «фторопласт» резко активируются реакции утилизации метионина по пути транссульфирования – относительное количество метионина среди всех серосодержащих аминокислот и их производных с 0,39 в контрольной группе, падает до 0,19.

Таким образом, на 7-е сутки для исследуемой

группы животных характерна активация анаболических процессов, характеризующаяся как усилением биосинтеза белка, так и использованием аминокислот для иных целей в клетках (образование энергии, синтез биологически активных пептидов, метаболитов и т.п.).

Проведенный нами анализ исследованных показателей на 14-е сутки опыта показал следующее. В группе «плацебо» выявлено снижение в плазме крови содержания общего белка и мочевины, активностей АлТ и АсТ, щелочной фосфатазы, при одновременном некотором повышении уровня глюкозы (на 6%). Последнее могло быть связано с продолжающейся аминоацидезией и увеличением относительного количества заменимых аминокислот, что благоприятствует их использованию в реакциях глюконеогенеза. При этом содержание незаменимых аминокислот в плазме крови данной группы животных ниже, чем в контроле. Формирующийся дисбаланс негативно отражается на биосинтезе белка в плазме крови. Эти изменения происходят на фоне стабилизации остальных показателей, характеризующих пул свободных аминокислот.

На 14-е сутки эксперимента в группе животных «пенополиуретан» содержание общего белка в плазме крови повышается (особенно по сравнению с группой «плацебо»). Активности тестируемых ферментов остаются, по существу, на уровне значений, регистрируемых нами на 7 сутки. Остается сниженным и уровень мочевины в плазме крови. Умеренная гипергликемия (по сравнению с контрольной группой и, особенно с данными, полученными на 3 и 7 сутки) согласуется с продолжающимся увеличением общего содержания свободных аминокислот (на 21% по сравнению с 3 сутками после операции и 12% по сравнению с контрольной группой). Однако при этом структура аминокислотного пула носит более сбалансированный характер, чем в ранние сроки после операции и утилизации свободных аминокислот из плазмы крови происходит более эффективно.

Достаточно интересные изменения регистрируются в плазме крови животных группы «фторопласт». Увеличение содержания общего белка, существенное снижение уровня мочевины и глюкозы, а также активностей щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы свидетельствуют об активной утилизации субстратов с преобладающей биосинтетической компонентой. По сравнению с группой «плацебо» более умеренно повышается общее количество свободных аминокислот в плазме крови. Полученные результаты свидетельствуют, что эластические obturatory из композитного материала не оказывают токсического воздействия на организм экспериментальных животных.

После исследования кишечных свищей (длины и диаметра свищевого хода) нами выбрана универсальная форма для эластических obturatory. Та-

кой формой, по нашим данным, является цилиндр. Для изготовления эластических obturаторов были разработаны устройство для изготовления цилиндрических obturаторов (патент РБ на полезную модель № 3881, рис. 1). Данное устройство имеет съемные насадки (рис. 2) и позволяет изготавливать эластические obturаторы диаметром от 10 мм до 50 мм. Фиксацию цилиндрического obturатора в свищевом ходе можно осуществить лейкопластырем или биологическим клеем. При наличии мацерации кожи вокруг свищевого хода данные методы фиксации малоэффективны. В связи с этим были созданы специальные пневмоэластические системы фиксации obturатора в свищевом ходе (рис. 3, патент РБ на полезную модель № 4054).



Рисунок 1 – Устройство для изготовления цилиндрических obturаторов



Рисунок 2 – Набор съемных насадок



Рисунок 3 – Пневмоэластическое устройство для obtурации наружных кишечных свищей



Рисунок 4 – Устройство для obtурации наружных кишечных свищей, открывающихся на кожу через гнойную полость

В случаях, когда свищевой ход открывается наружу через гнойную полость, разработано специальное устройство для лечения таких наружных кишечных свищей (рис. 4). В данном obturаторе предусмотрена система фиксации его в свищевом ходе, а также система промывания гнойной полости. Использование различных видов obturаторов и применение различных устройств для их изготовления позволило нам создать аппарат для изготовления эластических obturаторов. Для проведения obturаторов в свищевые ходы разработаны специальные зажимы (Решение о выдаче патента РБ на полезную модель № и 20080229 от 21 июля 2008 г.).



Рисунок 5 – Зажимы для проведения эластических obturаторов в свищевой ход

Таким образом, разработана технология изготовления эластических obturатора из композитного материала (пенополиуретан-фторопласт), имплантация которых в организм экспериментальных животных не оказывают влияния на цикличность изменений обменных процессов, наблюдаемых у животных в послеоперационном периоде, а метаболические восстановительные процессы при использовании кишечного фторопластового obturатора у животных идут более активно и с меньшим напряжением адаптационных механизмов.

Литература

1. Дмитренко, С.Г. Пенополиуретан. Старый знакомый в новом качестве/ С.Г.Дмитренко// Химия. - 1998. - № 8. - С. 65-70
2. Зилва, Дж.Ф., Пэннелл П.Р. Клиническая химия в диагностике и лечении - Москва, 1988. - 528 с.
3. Золотов, Ю.А. Наука. Время. Люди. /Ю.А. Золотов// М.: Наука. - 1996. - 296 с.
4. Золотов, Ю.А. Аналитическая химия. Проблемы и достижения /Ю.А. Золотов// М.: Наука. - 1992. - 284 с.
5. Липатов, Ю.С. Структура и свойства пенополиуретанов / Ю.С.Липатов, Ю. Ю. Керча, Л.М.Сергеева // Киев.: Наук. Думка, 1970. - 277 с.
6. Саундерс, Д. Х. Химия пенополиуретанов /Д.Х.Саундерс, К.К.Фриш //М.:Химия.-1986.- 470 с.
7. Цыдик, И.С. Пластика дефектов мягких тканей отечественным фторопластом-4 // Автореф. дисс. канд. мед. наук – Гродно, 2006. – 20с.
8. Шейбак, В.М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации Гродно, 1998. – 153 с.
9. Braun, T. Polyurethane foam sorbent in separation science / T.Braun, J.D.Navratil, A.B.Farag// CRC Press.-1985.-P. 220

Поступила 03.11.08