

УДК 616-77

АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ ПРОТЕЗИРУЮЩЕЙ ПЛАСТИКЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЕТЧАТЫХ ЭНДОПРОТЕЗОВ С НАНОРАЗМЕРНЫМ АЛМАЗОПОДОБНЫМ УГЛЕРОДНЫМ ПОКРЫТИЕМ

Куликовский В.Ф., Битенская Е.П., Солошенко А.В., Ярош А.Л.

ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, e-mail: katrinab1985@mail.ru

Проведены исследования системной и локальной воспалительной реакции при пластике передней брюшной стенки с использованием протеза с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием у больных с вентральными грыжами. Результаты исследований свидетельствуют, что эндопротезы с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием позволили улучшить непосредственные результаты лечения больных с вентральными грыжами. Это характеризовалось как достоверно меньшим количеством отграниченных жидкостных паратрансплантатных образований, так и более низким количеством пункционных вмешательств под УЗ-наведением, понадобившихся для адекватной санации. Имплантация сетчатых протезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием у больных с вентральными грыжами позволяет значительно снизить выраженность воспалительной реакции. Доказательством этому служит и анализ продукции про- и противовоспалительных цитокинов у больных исследуемых групп после эндопротезирования передней брюшной стенки на системном и локальном уровне.

Ключевые слова: углеродное покрытие, протез, воспалительная реакция

ANALYSIS OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WHEN IMPLANTED DIAMOND-LIKE-CARBON-COATED MESHES

Kulikovskiy V.F., Bitenskaya E.P., Soloshenko A.V., Yarosh A.L.

Belgorod State University, Belgorod, e-mail: katrinab1985@mail.ru

We have done the research of systemic and local inflammatory response at implantation diamond-like-carbon-coated meshes for abdominal hernia repair. Diamond-like-carbon-coated meshes can improve the results of treatment of patients with ventral hernias. It was described as significantly less liquid delineated and a lesser amount puncture will be needed for adequate sanitation. Implantation of diamond-like-carbon-coated meshes in patients with ventral hernias significantly reduces the severity of the inflammatory response. Proof of this is the analysis of production pro- and anti-inflammatory cytokines in patients after abdominal hernia repair with diamond-like-carbon-coated meshes.

Keywords: diamond-like-carbon, prosthesis, inflammatory response

До недавнего времени вопрос о том, что эндопротезы провоцируют неблагоприятные для исхода операции явления, не был в числе обсуждаемых. Однако в последнее время в литературе все чаще стали появляться сведения о том, что имплантация сетчатых протезов запускает каскад сложных гистопатологических процессов, являющихся ответной реакцией организма на внедрение инородного тела [2, 3, 5]. И после оптимизма первого опыта применения синтетических материалов наступило время серьезного изучения механизмов взаимодействия имплантатов с тканями организма и характера регенераторного процесса, с одной стороны, и изучение «судьбы» (включая кинетику биодеструкции и динамику прочностных свойств) имплантируемого материала – с другой. Одним из возможных путей улучшения непосредственных результатов протезирующей пластики передней стенки живота является создание максимально благоприятных условий для быстрого «вживления» синтетических протезов. С этой целью используют физические, химические

и физико-химические методы модифицирования, направленные на изменение физико-химических свойств поверхности. Особый интерес представляют методы модифицирования, которые позволяют изменять физико-химические, структурные и функциональные свойства поверхности, не влияя на объемные характеристики изделия, такие как прочность, эластичность, электрофизические параметры [1, 4, 6]. Интересным с этой точки зрения и перспективным нам представляется наноразмерное алмазоподобное углеродное покрытие, разработанное в научно-исследовательской лаборатории «Проблем разработки и внедрения ионно-плазменных технологий» ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».

Цель исследования – изучить системную и локальную воспалительную реакцию при протезирующей пластике передней брюшной стенки с использованием сетчатых имплантов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием у больных с вентральными грыжами.

Материалы и методы исследований

Клинические наблюдения проводились на базе хирургического отделения № 1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Под постоянным наблюдением находились 127 больных с вентральными грыжами. В основную группу вошли 75 больных, которым эндопротезирование выполнялось с помощью разработанных сетчатых эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием. В контрольную группу вошли 52 больных, которым при пластике передней брюшной стенки применялся полипропиленовый эндопротез «Эсфил легкий». Все исследуемые пациенты оперированы по способу ненатяжной пластики с расположением протеза «inlay». Всем больным был проведен стандартный объем исследований, включающий общие анализы крови и мочи, биохимические анализы крови, электрокардиографию, УЗИ органов брюшной полости, консультации смежных специалистов.

Во время операции выполнялось дренирование области протезирования трубчатыми силиконовыми дренажами. После удаления дренажей выполняли УЗ-мониторинг области послеоперационной раны, при обнаружении паратрансплантатных скоплений жидкости проводили пункции. В послеоперационном периоде учитывали температуру тела, лейкоцитоз; объем и характер жидкостных скоплений (сером). В периферической крови, а также в раневой жидкости, полученной из дренажа или при пункции, определяли концентрации цитокинов TNF α , IL 1 β , 2, 6, 8, 10 и IL 1 RA на 1-е, 3-и и 7-е сутки после имплантации.

Результаты исследований и их обсуждение

Первоначально мы оценили температурную реакцию в послеоперационном периоде у больных после эндопротезирования передней брюшной стенки в контрольной и основной группах. Повышенная температура тела регистрировалась в контрольной группе в течение $5,8 \pm 1,7$ и $3,8 \pm 1,2$ суток – в основной. Достоверных отличий в продолжительности температурной реакции в исследуемых группах выявлено не было. У больных обеих исследуемых групп к 10-м суткам послеоперационного периода температура тела приходила в норму. При этом в обеих исследуемых группах уровень лейкоцитов на 1-е сутки послеоперационного периода оставался пределах нормы. В основной группе повышенный уровень лейкоцитов наблюдался $2,8 \pm 0,9$ суток с максимальным значением показателей на 7-е сутки. Тогда как у больных контрольной группы повышенный уровень лейкоцитов наблюдался в течение $5,9 \pm 1,5$ суток с максимальным значением на 3-и сутки послеоперационного периода. К 10-м суткам послеоперационного периода уровень лейкоцитов достигал нормальных значений в обеих исследуемых группах.

Далее мы провели анализ цитокинового профиля в периферической крови больных

на различных сроках послеоперационного периода. У больных контрольной группы в послеоперационном периоде выявлен достоверный рост концентрации провоспалительного цитокина IL 6 более чем в два раза, а также рост концентрации противовоспалительного цитокина IL 1 RA уже на 1-е сутки. Кроме того, отмечалось снижение уровня противовоспалительного цитокина IL 10. Остальные показатели цитокинового профиля достоверно не изменялись. Следует отметить, что на 3-и и 7-е сутки уровень IL 6 продолжал расти, достигнув максимального значения на 7-е сутки послеоперационного периода. Уровень противовоспалительного интерлейкина IL 1 RA, достигнув максимальных значений на 3-и сутки послеоперационного периода, к 7-м суткам снижался, так и не достигнув первоначальных значений, полученных до проведения оперативного вмешательства. К 3-им суткам наблюдалось выраженное снижение уровня IL 10 более чем в два раза. Также к этому сроку происходил значительный рост концентрации провоспалительных интерлейкинов IL 1 β и IL 2 по сравнению с показателями, полученными до и на 1-е сутки после оперативного вмешательства. Остальные показатели цитокинового профиля достоверно не изменялись (табл. 1).

У больных основной группы на 1-е сутки послеоперационного периода отмечается достоверный рост концентрации противовоспалительного цитокина IL 10, а также снижение концентрации провоспалительных цитокинов IL 8 и IL 2 при неизменном уровне других параметров цитокинового профиля. К 3-м суткам отмечали рост противовоспалительной активности IL 1 RA, уровень которого достигал максимальных значений на 7-е сутки послеоперационного периода. К этому сроку также отмечалось незначительное повышение уровня провоспалительного IL 8, что было достоверно по отношению к предыдущим параметрам. Также отмечали снижение уровня провоспалительного IL 6, которое достигало минимальных значений на 7-е сутки послеоперационного периода. Концентрация же провоспалительных цитокинов TNF α и IL 1 β за все время послеоперационного периода значительно не изменялась (табл. 2).

Таким образом, сравнительный анализ цитокинового профиля в периферической крови больных исследуемых групп в послеоперационном периоде выявил достаточно однотипные изменения концентрации провоспалительного цитокина TNF α . В остальном динамика про- и противовоспалительных цитокинов в крови больных

исследуемых групп была различной. Это характеризовалось достоверно более низким выбросом провоспалительных IL 8

и IL 2 и более высокой концентрацией про- противовоспалительных цитокинов IL 10 и IL 1 RA в крови пациентов основной группы.

Таблица 1

Динамика концентрации цитокинов (пкг/мл) в периферической крови больных при пластике дефектов передней брюшной стенки эндопротезом «Эсфил легкий» (контрольная группа)

| Цитокин | До операции | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки |
|--------------|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| TNF α | 8,78 \pm 0,6 | 8,28 \pm 0,8 | 7,2 \pm 1,1 | 7,01 \pm 1,1 |
| IL 1 β | 6,34 \pm 0,92 | 8,1 \pm 1,12 | 12,01 \pm 1,6 ^{*1,2} | 14,4 \pm 2,3 ^{*1,2} |
| IL 2 | 78,2 \pm 4,64 | 82,2 \pm 4,1 | 101,75 \pm 6,8 ^{*1,2} | 96,4 \pm 2,1 ^{*1,2} |
| IL 6 | 7,1 \pm 2,9 | 19,2 \pm 2,9 ^{*1} | 23,41 \pm 3,7 ^{*1} | 30,1 \pm 6,64 ^{*1,2} |
| IL 8 | 154,64 \pm 26,6 | 168,7 \pm 20,3 | 178,2 \pm 16,8 | 210,87 \pm 52,4 |
| IL 10 | 6,9 \pm 1,84 | 3,2 \pm 1,1 ^{*1} | 1,31 \pm 0,23 ^{*1,2} | 1,1 \pm 0,67 ^{*1,2} |
| IL 1 RA | 1893,2 \pm 278,9 | 2560,1 \pm 116,2 ^{*1} | 3220 \pm 120,6 ^{*1,2} | 2860,3 \pm 90,2 ^{*1,3} |

Пр и м е ч а н и е . * – достоверность различий средних величин в группах, $p \leq 0,05$.

Таблица 2

Динамика концентрации цитокинов (пкг/мл) в периферической крови при пластике дефектов передней брюшной стенки эндопротезом с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (основная группа)

| Цитокин | До операции | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки |
|--------------|--------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| TNF α | 8,06 \pm 0,8 | 8,26 \pm 0,45 | 7,56 \pm 0,55 | 8,35 \pm 0,69 |
| IL 1 β | 6,04 \pm 0,7 | 7,83 \pm 7,40 | 7,61 \pm 0,47 | 7,48 \pm 0,24 |
| IL 2 | 78,2 \pm 5,47 | 59,67 \pm 5,59 ^{*1} | 54,20 \pm 8,35 ^{*1} | 58,79 \pm 8,62 ^{*1} |
| IL 6 | 8,0 \pm 3,4 | 7,76 \pm 1,34 | 6,36 \pm 1,76 | 4,97 \pm 1,80 ^{*1} |
| IL 8 | 50,3 \pm 4,1 | 25,64 \pm 1,86 ^{*1} | 31,78 \pm 5,51 ^{*1} | 49,12 \pm 7,01 ^{*2,3} |
| IL 10 | 21,4 \pm 8,1 | 34,81 \pm 1,83 ^{*1} | 31,19 \pm 4,94 | 31,31 \pm 4,26 |
| IL 1 RA | 1300,8 \pm 160,5 | 1578,69 \pm 154 | 1700,89 \pm 217,34 | 2448,23 \pm 314,39 ^{*1,2,3} |

Пр и м е ч а н и е . * – достоверность различий средних величин в группах, $p \leq 0,05$.

Далее мы провели оценку экссудативной реакции у больных исследуемых групп. Для этого первоначально мы провели оценку суточной продукции отделяемого по дренажам. При сравнительной оценке количества отделяемого по дренажам из подкожно-жировой клетчатки у больных в послеоперационном периоде нами установлены выраженные отличия, которые заключались в достоверно более обильной экссудации на всех сроках наблюдения у больных контрольной группы. При этом средний срок продукции раневой жидкости, и, соответственно, «функционального» дренажной системы, составил 5,01 \pm 0,9 суток. Дренажи были удалены на 5,57 \pm 0,9 сутки послеоперационного периода. В основной группе средний срок функционирования дренажей составил 3,14 \pm 0,2 суток, дренажи же были уда-

лены на 3,46 \pm 0,4 сутки после операции ($p < 0,05$). После удаления дренажей при активном УЗ-мониторинге отграниченные жидкостные парапротезные образования (серомы) выявлены у 18 больных (34,6%) в контрольной группе, у 9 (12%) – в основной. При этом в контрольной группе для полной санации сером потребовалось выполнить 3,1 \pm 0,8 пункций под УЗ-контролем, в основной группе этот показатель составил 1,55 \pm 0,2 ($p \leq 0,05$).

Далее мы провели исследование локального цитокинового статуса в раневой жидкости у больных исследуемых групп. Сравнительный анализ цитокинового профиля в раневом экссудате на 1-е сутки после операции показал, что для обеих групп характерны достаточно высокие концентрации как про-, так и противовоспалительных цитокинов. При этом IL 2 и IL 6 в основной

группе демонстрируют достоверно более низкие показатели, чем в контрольной. В то время как уровень противовоспалительного

IL 1 RA на 1-е сутки послеоперационного периода в основной группе значительно выше, чем в контрольной (табл. 3, 4).

Таблица 3

Динамика концентрации цитокинов (пкг/мл) в раневой жидкости при пластике дефектов передней брюшной стенки эндопротезом «Эсфил легкий» (контрольная группа)

| Цитокины | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки |
|--------------|--------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| TNF α | 20,1 \pm 2,8 | 19,8 \pm 3,2 | 23,6 \pm 4,8 |
| IL 1 β | 260,8 \pm 29,2 | 240,6 \pm 40,6 | 180,2 \pm 30,6 ^{*1} |
| IL 2 | 92,68 \pm 9,39 | 96,5 \pm 10,1 | 86,2 \pm 7,3 |
| IL 6 | 1200,3 \pm 48,1 | 1464,1 \pm 108,1 ^{*1} | 1960,3 \pm 160,4 ^{*1,2} |
| IL 8 | 674,2 \pm 90,2 | 704 \pm 88,6 | 690,2 \pm 90,6 |
| IL 10 | 61,12 \pm 11,6 | 60,2 \pm 11,8 | 51,4 \pm 16,5 |
| IL 1 RA | 2200,3 \pm 210,4 | 1080 \pm 101,43 ^{*1} | 700,6 \pm 86,2 ^{*1,2} |

Пр и м е ч а н и е . * – достоверность различий средних величин в группах, $p \leq 0,05$.

Таблица 4

Динамика концентрации цитокинов (пкг/мл) в раневой жидкости при пластике дефектов передней брюшной стенки эндопротезом с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (основная группа)

| Цитокины | 1-е сутки | 3-и сутки | 7-е сутки |
|--------------|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | 1 | 2 | 3 |
| TNF α | 23,0 \pm 3,13 | 22,61 \pm 5,14 | 25,55 \pm 3,82 |
| IL 1 β | 220,75 \pm 25,0 | 130,39 \pm 23,09 ^{*1} | 109,21 \pm 21,51 ^{*1} |
| IL 2 | 43,27 \pm 6,7 | 36,75 \pm 7,73 | 40,15 \pm 5,56 |
| IL 6 | 926,34 \pm 25,48 | 924,06 \pm 66,582 | 924,18 \pm 57,16 |
| IL 8 | 570,01 \pm 59,89 | 474,32 \pm 112,23 | 430,16 \pm 61,54 ^{*1} |
| IL 10 | 52,92 \pm 8,49 | 68,56 \pm 15,89 | 79,55 \pm 17,93 |
| IL 1 RA | 3982,51 \pm 129,09 | 3690,32 \pm 264,06 | 4146,86 \pm 359,30 |

Пр и м е ч а н и е . * – достоверность различий средних величин в группах, $p \leq 0,05$.

В дальнейшем различия в динамике цитокинового профиля исследуемых групп становились еще более выраженными. Это характеризовалось прогрессивным достоверным снижением концентраций провоспалительных цитокинов IL 1 β и IL 8 у больных основной группы при относительной стабильности их уровней в контрольной группе на протяжении всего срока наблюдения. Концентрация же провоспалительного цитокина IL 6, наоборот, в контрольной группе прогрессивно возрастала и достигала максимальных значений к 7-м суткам, тогда как в основной группе она оставалась практически неизменной на всех сроках наблюдения. При анализе динамики противовоспалительных цитокинов IL 10 и IL 1 RA в исследуемых группах выявлены следующие закономерности. При относительной стабильности концентрации IL 10 в раневом экссудате больных контрольной группы на всех сроках исследования, в основной

группе происходило незначительное повышение его уровня. Концентрация IL 1 RA в раневой жидкости больных в основной группе уже на первые сутки достоверно превышала его концентрацию у больных контрольной группы. Уже на 3-и сутки наблюдения у больных контрольной группы происходило его резкое достоверное снижение как по сравнению с показателями предыдущего срока внутри группы, так и по сравнению с показателями больных основной группы. У больных же основной группы уровень противовоспалительного IL 1 RA на 7-е сутки послеоперационного периода достигал максимальных значений. Сравнительный анализ цитокинового профиля раневой жидкости у больных исследуемых групп после эндопротезирования передней брюшной стенки выявил достаточно серьезные различия, которые характеризовались более низким уровнем провоспалительных цитокинов IL 2 и IL 6 и более

высоким уровнем противовоспалительного цитокина IL 1 RA в основной группе по сравнению с контрольной. Результаты исследований позволяют сделать вывод о том, что имплантация сетчатых протезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием у больных с вентральными грыжами позволяет значительно снизить выраженность воспалительной реакции в зоне операции.

Заключение

Таким образом, нами впервые созданы синтетические эндопротезы для пластики дефектов передней брюшной стенки с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием (Патент РФ № 98906) и проведены исследования локальной и системной воспалительной реакции при их использовании для протезирования передней брюшной стенки. Результаты исследований свидетельствуют, что синтетические эндопротезы с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием позволяют улучшить непосредственные результаты лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами.

Список литературы

1. Клинические аспекты биоинертности протезов для герниопластики / В.М. Седов, А.А. Гостевой, С.Д. Тарбаев и др. // Научные исследования в реализации программы «Здоровье населения России»: материалы III междунар. хирург. конгр. – М., 2008. – С. 59–60.
2. Синтез биосовместимых поверхностей методами нанотехнологии / А.П. Алехин, Г.М. Бoleyko, С.А. Гудкова и др. // Российские нанотехнологии. – Т. 5. – № 9–10. – С. 128–136
3. Хенч Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс. – М.: Техносфера, 2007. – С. 305 (Серия «Мир биологии и медицины»).
4. Coating of titanium implant materials with thin polymeric films for binding the signaling protein BMP2 / C. Lorenz, A. Hoffman, G. Gross [et al.] // *Macromol. Biosci.* – 2011. Feb 11. – № 11 (2). P. 234–44.
5. Comparative study of inflammatory response and adhesions formation after fixation of different meshes for

inguinal hernia repair in rabbits / A. Goldenberg, J. Matone, W. Marcondes [et al.] // *Acta Cir. Bras.* – 2005. – Vol. 20, № 5. – P. 347–352.

6. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and uncoated nitinol stents in a canine iliac artery model / J.H. Kim, J.H. Shin, M.W. Moon [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2011. Mar. – № 84 (999). – P. 210–5.

References

1. Klinicheskie aspekty bioinertnosti protezov dlya germioplastiki / V.M. Sedov, A.A. Gostevoy, S.D. Tarbaev i dr. // *Materialy III mezhdunar. khirurg. kongr. «Nauchnye issledovaniya v realizatsii programmy «Zdorove naselenia Rossii»*. M., 2008. pp. 59–60.
2. Sintez biosovmestimykh poverkhnostey metodami nanotekhnologii / A.P. Alekhin, G.M. Boleyko, S.A. Gudkova i dr. // *Rossiyskie nanotekhnologii*. Tom 5. no. 9–10. pp. 128–136.
3. Khench L. Biomaterialy, isskustvennyye organy i inzhiniring tkaney / L. Khench, D. Dzhons. M.: Technosfera, 2007. pp. 305 (Seria «Mir biologii i meditsiny»).
4. Coating of titanium implant materials with thin polymeric films for binding the signaling protein BMP2 / C. Lorenz, A. Hoffman, G. Gross [et al.] // *Macromol. Biosci.* 2011. Feb 11. no. 11 (2). pp. 234–44.
5. Comparative study of inflammatory response and adhesions formation after fixation of different meshes for inguinal hernia repair in rabbits [Text] / A. Goldenberg, J. Matone, W. Marcondes [et al.] // *Acta Cir. Bras.* 2005. Vol. 20, no. 5. pp. 347–352.
6. Comparison of diamond-like carbon-coated nitinol stents with or without polyethylene glycol grafting and uncoated nitinol stents in a canine iliac artery model / J.H. Kim, J.H. Shin, M.W. Moon [et al.] // *Br. J. Radiol.* 2011. Mar. no. 84 (999). pp. 210–5.

Рецензенты:

Олейник Н.В., д.м.н., профессор, кафедра хирургических болезней ФПМО Медицинского института, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород;

Афанасьев Ю.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней № 1 Медицинского института, ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Работа поступила в редакцию 18.02.2014.