

УДК 616.34-007.43-089.84-092

А.А. Григорюк, Ю.А. Кравицов, В.А. Ковалев,
А.М. Чейшвили**ПРИМЕНЕНИЕ МЕДИЦИНСКОГО КЛЕЯ МК-7М
В ХИРУРГИИ ГРЫЖ БРЮШНОЙ СТЕНКИ:
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ**Владивостокский государственный медицинский
университет,
Дальневосточный государственный медицинский
университет (г. Хабаровск)*Ключевые слова: вентральная грыжа, медицинский клей.*

В настоящее время вентральная грыжа (ВГ) является распространенным хирургическим заболеванием, что связано с большим количеством операций, выполняемых на органах брюшной полости и малого таза. В стационарах Приморского края за год делается до 18 тысяч чревосечений (табл. 1). По данным И.Г. Лещенко [9], свыше 5% всех лапаротомий в течение первого года осложняются грыжами в области рубца. Таким образом, ежегодно число пациентов с вновь образовавшимися ВГ в Приморском крае в среднем составляет около 900 человек (табл. 2). Однако лишь небольшая часть этих больных (до 15%) обращается за помощью с целью устранения дефекта [12].

Этиологические факторы ВГ многообразны: в одних случаях возникновение дефекта в мышечно-апоневротическом слое является следствием ранних послеоперационных осложнений, в других – это дряблость и атрофия мышц, истончение и дегенерация апоневрозов и фасций. На третьем месте среди причин ВГ стоит техническое несовершенство операции. Сюда следует, например, отнести практику использования гинекологами для сшивания апоневроза и фасции кетгута, который рассасывается быстрее, чем образуется прочный апоневротический рубец [1, 7]. По данным М.С. Дерюгиной [5], после акушерско-гинекологических чревосечений образование ВГ наблюдается в 54% слу-

чаях. Имеет значение и нарушение анатомичности соединения слоев брюшной стенки из-за наложения либо слишком частых (что ухудшает кровоснабжение тканей), либо слишком редких швов (что приводит к недостаточно равномерному сопоставлению краев раны) [6, 12]. В связи с этим для улучшения результатов хирургического лечения ВГ актуален поиск новых пластических и шовных материалов.

Первые сообщения о клеящих свойствах алкил-2-цианакрилатов появилось в 1956 г. Были проведены обширные экспериментальные исследования по использованию цианакрилатного клея (ЦАК) в хирургии сосудов, кишечника, желудка, пищевода, паренхиматозных органов и др. [15]. Во время операций на брюшной стенке тканевые клеи применяли для фиксации аллотрансплантатов при закрытии грыжевого дефекта, лечении паховых грыж у детей и склеивания кожных ран [2, 4, 8, 10, 13]. Было доказано, что в количествах, используемых во время вмешательств, ЦАК не оказывает общетоксического, аллергизирующего и канцерогенного влияния. К недостаткам клеевых композиций на основе цианакрилатов относят гистотоксичность гомологов (метил- и этилцианакрилата), а также образование жесткой пленки при избытке клея [15].

Цель настоящей работы состояла в экспериментальном и клиническом обосновании возможности применения синтетического тканевого клея МК-7М в хирургии брюшной стенки для улучшения результатов оперативного лечения малых и средних ВГ.

Эксперимент был проведен на 90 белых нелинейных крысах весом 150–170 г (срок наблюдения 6 месяцев). Модель ВГ создавали путем иссечения под тиопенталовым наркозом мышечно-апоневротического лоскута диаметром 1 см на передней брюшной стенке. Дефект закрывали тремя способами: 1) ушивание шелковыми узловыми швами (30 крыс); 2) пластика по Сапезко (30 крыс); 3) путем формирования шовно-клеевой дубликатуры (30 крыс).

Шовно-клеевую пластику начинали с наложения направляющего П-образного шва, при помощи которого формировали два лоскута (левый и правый).

Таблица 1*Количество операций, проведенных в Приморском крае на органах брюшной полости и малого таза с 2000 по 2005 г.*

Операции	Кол-во по годам, абс.						Среднее кол-во
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
На органах брюшной полости	14439	15095	14521	14818	14172	13286	14389±256
Акушерско-гинекологические	196	231	145	154	158	153	173±14
Кесарево сечение	2908	3172	3342	3516	3825	4084	3474±176
Всего:	17543	18498	18008	18488	18155	17523	18036±177

Таблица 2*Количество вентральных грыж по Приморскому краю с 2000 по 2005 г.*

Показатель	Кол-во по годам, абс.						Среднее кол-во
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
Всего лапаротомий	17543	18498	18008	18488	18155	17523	18036±177
Кол-во ВГ при 5% осложнений	877	925	900	924	908	876	902±9

Таблица 3

Динамика прочности шва передней брюшной стенки в зависимости от сроков после операции

Срок после операции, сут.	Пневмопрессия, мм рт. ст. (M±m) ¹		
	1-я группа	2-я группа	3-группа
1	56,7±1,7	68,3±1,7	96,7±3,3
3	61,7±1,7	73,3±1,7	106,7±3,3
5	78,3±1,7	91,7±1,7	113,3±1,7
7	91,6±1,7	101,7±1,7	128,3±1,7
11	103,3±1,7	128,3±1,7	143,3±3,3
14	106,7±1,7	138,3±1,7	173,3±3,3
30	141,7±1,7	166,7±1,7	186,7±1,7
90	171,7±1,7	183,7±1,7	188,3±1,7
120	181,7±1,7	186,7±1,7	191,7±1,7
180	186,7±1,7	188,3±1,7	191,7±1,7

¹ Исходное давление в брюшной полости при пункционной манометрии у неоперированных животных (контроль) — 198,3±1,7 мм рт. ст.

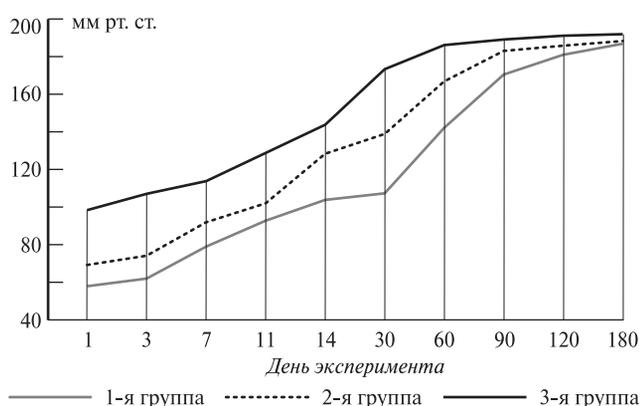


Рис. 1. Динамика прочности соединения при различных способах закрытия грыжевого дефекта.

Между лоскутами наносили тканевой клей МК-7М² и фиксировали на 30–60 с, одновременно завязывая второй ряд узловых швов.

Животных выводили из опыта на 1, 3, 5, 7, 11, 14, 30, 90, 120 и 180-е сутки с момента имплантации. Вырезали лоскут ткани, содержащий подкожную клетчатку, мышечную дубликатуру с тканевым клеем и брюшину. После фиксации в формалине из препарата по стандартной методике готовили гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Проверку прочности закрытия дефекта передней брюшной стенки изучали методом пневмопрессии, которую выполняли при помощи системы, состоящей из пункционной иглы, соединительных трубок, груши и ртутного манометра, измеряющего давление в брюшной полости [3].

У всех животных 3-й группы операционная рана зажила первичным натяжением. Нагноение со стороны рубца наблюдали у 7 крыс: в 4 случаях (13,3%) после ушивания узловыми швами и в 3 (10%) после пластики по Сапежко. Сравнительное изучение про-

чности шовно-клеевого и шовных способов закрытия грыжевого дефекта методом пневмопрессии проводили в срок от 1 до 180 дней. Прочность соединения шва в 3-й группе в 1-е сутки оказалась выше, чем при обычных способах пластики на 40 мм рт. ст., и эта тенденция сохранялась до 30-го дня (табл. 3, рис. 1).

По данным морфологического исследования, в 1-е сутки вокруг масс клея развивалась экссудативная реакция по типу асептического серозного воспаления с появлением полинуклеарных лейкоцитов и незначительного количества лимфоцитов. На 3-и сутки после операции среди полинуклеаров и лимфоцитов регистрировалось большое количество фибробластов. К 5-м суткам в очаге формировалась молодая грануляционная ткань. К 7-м суткам число полинуклеарных лейкоцитов резко уменьшилось, а количество лимфоцитов увеличилось, что характерно для завершения воспалительного процесса и начала формирования рыхлой соединительной ткани. На 11-е сутки эксперимента при сохранении большого количества фибробластов в зоне аппликации клея оставались макрофаги, моноциты, лимфоциты и эозинофилы. Происходила коллагенизация стромы, появлялись сосуды пропульсивного типа. К 14-м суткам интерстициальная воспалительная инфильтрация (лимфоциты, моноциты и макрофаги) значительно редуцировалась, встречались единичные эозинофилы. К 30-му дню появились многоядерные гигантские клетки типа инородных тел, количество их достигало 2–3 в поле зрения, происходило запустевание сосудов, шел процесс уплотнения коллагеновых волокон (рис. 2, а). К 90-м суткам вокруг массы клея формировалась фиброзная капсула (рис. 2, б). К 120-м суткам наступала стадия окончательного разрешения воспалительной реакции с резким уменьшением числа клеточных форм, среди коллагеновых волокон оставались включения клея. К окончанию эксперимента, на 180-й день, клеточная инфильтрация не определялась, клей полностью замещался соединительной тканью, по структуре подобной апоневрозу.

В двух других группах животных на первом этапе восстановления рубца имело место асептическое воспаление с расширением сосудистой сети в области вмешательства, явлениями экссудации и лейкоцитарной инфильтрации уже через 2–3 часа после операции. Раньше других в большом количестве мигрировали нейтрофильные лейкоциты. К 7-м суткам, по мере уменьшения нейтрофильной инфильтрации, появлялись крупные одноядерные клетки (лимфоциты, моноциты и макрофаги). К 11-му дню стихали процессы, связанные с асептическим воспалением, спадала лейкоцитарная инфильтрация, на первый план выступали изменения фибробластического ряда с развитием процессов регенерации. К 30-м суткам свободные макрофаги переходили в состояние покоя. Юная соединительная ткань преобразовывалась в рубцовую.

² Клей МК-7М разработан в отделе медицинских полимеров Всесоюзного научно-исследовательского и испытательного института медицинской техники Минздрава СССР в 1976 г. и разрешен к применению в клинической практике Комитетом по новой медицинской технике Минздрава 24.06.1982 г. [11].

После экспериментального исследования шовно-клеевой метод был апробирован в клинических условиях. В клинике детской хирургии ДВГМУ оперировано 17 детей в возрасте от 3 до 14 лет, из них 11 мальчиков (64,7%) и 6 девочек (35,3%). Преобладали наблюдения с малыми и средними грыжами.

В клинике у детей вмешательства с формированием шовно-клеевой дубликатуры по поводу ВГ выполнены в 5 случаях и по поводу сочетания грыж белой линии с диастазом прямых мышц живота или пупочными грыжами – в 12 случаях. После выделения ворот и обработки грыжевого содержимого лоскуты апоневроза захватывали зажимами за края и подшивали край левого лоскута к основанию правого лоскута изнутри П-образным швом. Далее край правого лоскута фиксировали редкими узловыми направляющими швами к основанию левого, но швы не завязывали. Поверхности, подлежащие склеиванию, протирали спиртовым тупфером и наносили тонким слоем клей МК-7М, затем прижимали правый лоскут к нижележащему, одновременно завязывая направляющие швы. В результате на месте грыжевых ворот получали участок удвоенного апоневроза, между слоями которого находились клеевые массы. Рану послойно ушивали и накладывали интрадермальный косметический шов.

Послеоперационный период у детей протекал гладко, каких-либо серьезных осложнений не отмечалось. Нагноений не было. Температурная реакция не превышала субфебрильных цифр и отмечалась лишь в первые двое суток после операций. Каких-либо клинических и лабораторных проявлений токсикоза при использовании тканевого клея не отмечено.

В клинике госпитальной хирургии ВГМУ прооперированы 15 женщин 39–64 лет, из них 4 – с пупочными грыжами и 11 – с ВГ. Согласно классификации В.Н. Янова [14], в 4 случаях отмечались грыжи маленьких размеров и в 11 – средние. Все женщины страдали ожирением II–III степени, которое во всех наблюдениях сочеталось с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а в двух – с сахарным диабетом II типа.

Операцию проводили по вышеописанной методике, только с оставлением резиновых выпускников в подкожной клетчатке. Объем вносимого в рану клея не превышал 1 мл. В послеоперационном периоде больные были активны, на 2–3-й день начинали ходить, температура держалась на нормальных цифрах. Кожные швы снимали на 8–10-е сутки. Осложнение развилось в одном случае – лигатурный свищ на фоне обострения сахарного диабета. Отдаленные результаты изучены в срок до 10 лет, рецидива грыж не выявлено.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод, что экзотермическая реакция клея МК-7М, относящаяся к группе «холодного отвержения», не поражает окружающие ткани брюшной стенки при его полимеризации. Образующаяся клеевая пленка устойчива к воздействию жидких сред организма и обеспечивает хороший герметический эффект. Мес-

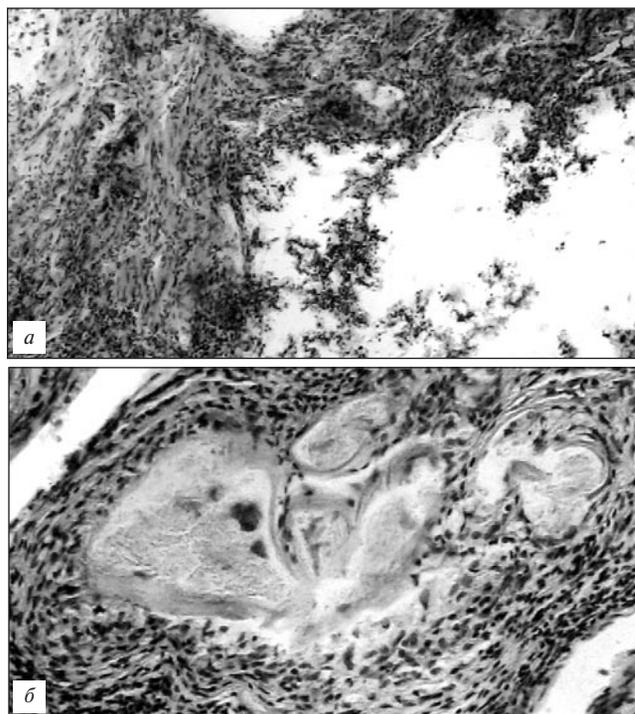


Рис. 2. Тканевая реакция в области аллотрансплантата на 30-е (а) и 90-е (б) сутки.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$ (а) и 200 (б). Описание в тексте.

тная тканевая реакция ограничивается зоной аппликации ЦАК и сравнима с тканевой реакцией на шовный хирургический материал (шелк). Нагноение в месте аппликации клея не наблюдали. Синтетическая клеевая композиция замещалась плотной соединительной тканью. К преимуществам клеевого соединения тканей можно отнести: простоту исполнения, уменьшение количества оставляемого в ране шовного материала, ускорение хода операции и достаточную прочность соединения на длительное время при нанесении ЦАК тонким слоем. Применение указанного способа на 32 больных характеризовалось благоприятным течением послеоперационного периода и отсутствием рецидивов.

Литература

1. Акунц К.Б. *Оперативная гинекология: атлас*. – М.: Медицинское информационное агентство, 1996.
2. Буренко Г.В. *Материалы сравнительного изучения клеевого и шовного соединения мышечно-апоневротической ткани в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Черновцы, 1971.
3. Григорюк А.А., Кравцов Ю.А., Красников Ю.А. // *Удостоверение на рационализаторское предложение БРИЗ ВГМУ № 2660 от 21.06. 2006.*
4. Дерюгина М.С. // *Акт. вопр. реконструктивной и восстановительной хирургии: тез. итог. работ ВСФ СО АМН СССР.* – Иркутск, 1989. – Ч. 2. – С. 299–300.
5. Дерюгина М.С. // *Хирургия* – 1997. – № 6. – С. 62–63.
6. Еляшевич Б.Л., Рамазанов Р.М. // *Казанский мед. журнал.* – 1985. – Т. 66, № 10. – С. 37–38.

7. Жебровский В.В. Ранние и поздние послеоперационные осложнения в хирургии органов брюшной полости. — Симферополь: КГМУ, 2000.
8. Кравцов Ю.А., Белых С.И., Деркач Г.М. // Хирургия. — 1995. — № 4. — С. 16–19.
9. Леценко И.Г. Релапаротомия при повреждении живота — Куйбышев: КМИ, 1991.
10. Микуляк Р.В. // Клиническая хирургия. — 1984. — № 1. — С. 25–27.
11. Смирнов А.М., Арлаудов Д., Иванчев Н. и др. // Хирургическая коррекция и интенсивная терапия тяжелых патологических состояний у детей: сб. науч. тр. — М., 1987. — С. 35–39.
12. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Грыжи брюшной стенки. — М.: Медицина, 1990.
13. Шапкина А.П., Кравцов Ю.А. // Вестник хирургии. — 1984. — № 11. — С. 100–103.
14. Янов В.Н. Аутодермальная пластика больших и гигантских послеоперационных и пупочных грыж: автореф. дис. ... д-ра мед наук. — М., 1978.
15. Matsumoto T., Nemhauser M., Soloway H. et al. // *Milit. Med.* — 1969. — Vol. 134, No. 4. — P. 247–252.

Поступила в редакцию 18.01.2007.

MEDICAL GLUE MK-7M IN ABDOMINAL HERNIA SURGERY: EXPERIMENTAL AND CLINICAL INVESTIGATION

A.A. Grigoryuk, Yu.A. Kravtsov, V.A. Kovalev, A.M. Cheyshivili
Vladivostok State Medical University, Far-Eastern State Medical University (Khabarovsk)

Summary — The authors have performed experimental work in efforts to model frontal abdominal wall hernias on 90 white non-pedigree rats. This defect was closed via: 1) closure with silk interrupted suture; 2) Sapezhko's plasty; and 3) sutural glue duplication. The sutural glue connection had some advantages over the other methods. These were: acceleration of surgery procedure, decreased number of suture material to be left in wound, and adequate connection strength. No suppuration was observed near the glue application area. The postoperative course of 32 patients undergone sutural glue plastic surgery for frontal abdominal wall was favourable. The late fates had been studied during 10 years, and no recurrence of hernias was diagnosed.

Pacific Medical Journal, 2007, No. 4, p. 76–79.

УДК 618.19-006.6-07:611.018:577.171

В.И. Невожай, Е.С. Мюллер

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторы опухолевых клеток, стероиды.

В настоящее время иммуногистохимический метод широко распространен в онкологической практике. Применяется он в первую очередь для диагностики гематопозитических, лимфопролиферативных новообразований, анапластических опухолей, мягкотканых сарком. Естественно, разработан целый арсенал иммуногистохимических маркеров и для такого распространенного заболевания, как рак молочной железы (РМЖ). Используются такие маркеры, как erbB-2/HER-2/neu, bcl-2, p53, рецепторы стероидных гормонов, Ki-67, отражающие разные стороны и уровни функционирования опухолевой клетки, позволяющие определять прогноз заболевания, предсказывать эффективность лечебных мероприятий. Особенно часто используется определение рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), без данных о которых невозможно правильное назначение гормонотерапии [3, 7–9].

Рецепторы стероидных гормонов — это белки, специфически и избирательно связывающие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие их биологические эффекты. Определение рецепторов эстрадиола и прогестина в опухолях молочной железы позволяет достоверно высказаться о предполагаемой чувствительности к гормонотерапии. По данным ли-

тературы, у рецепторно-негативных больных эффект может быть отмечен от любых видов гормонального лечения лишь в 5–10% случаев, а среди больных с положительными рецепторами — в 60–81% наблюдений. И лишь 41% больных с одним видом рецепторов реагируют на то же лечение [1, 4–6].

Известно, что из ситуаций «ER+ PR+», «ER– PR+» и «ER+ PR–» в третьей резистентность к гормонотерапии (тамоксифен) определяется чаще, чем в первых двух. Это объясняется тем, что у больных с «ER+ PR–» выше уровень экспрессии Her-2/neu и EGFR. [1, 2, 6]. Они наименее чувствительны к химиотерапии: полная морфологическая регрессия опухоли регистрируется в 4 раза реже, чем при «ER– PR–» [2]. Лучшие результаты гормонального лечения РМЖ достигаются при «ER+ PR+» статусе [1, 6]. Было замечено, что положительная реакция на рецепторы определяется в 70% опухолей молочной железы, метастазирующих в кости, и наоборот, весьма редко она обнаруживается в висцеральных метастазах РМЖ [1]. Показано, что обнаружение ER, PR при РМЖ зависит от менструального статуса больных: в пременопаузе большинство опухолей (63%) «ER–», а в постменопаузе подавляющее число (64%) новообразований — «ER+ PR+» [1, 10]. При наличии на опухолевых клетках рецепторов прогестерона больные имеют лучшую безрецидивную выживаемость, чем при ситуации «PR–». Наличие рецепторов эстрогенов здесь менее информативно, то есть PR являются более надежным прогностическим маркером [1, 6].

Целью нашего исследования стало сравнительное изучение возраста пациенток и различного сочетания рецепторов эстрогенов и прогестерона при РМЖ.

Были проанализированы уровни рецепторов эстрогенов и прогестерона, изученные иммуногистохимическим способом в биоптатах, полученных при