

ПРЕКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СПАЕК БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СЕТКИ PROCEED (PROCEED SURGICAL MESH)

Richard W. Hutchinson, DVM, PhD, DABT

Madeleine Chagnon, DVM, MSc

L. Thomas Divilio, MD, FACS

Рандомизированное, преκληническое исследование было проведено на хирургической сетке PROCEED для того, чтобы оценить способность этой многослойной сетки эффективно обеспечивать разделение тканей во время процесса заживления. Образцы различных сеток были имплантированы в свиней и кроликов, и результаты 2 недель и 3 месяцев сравнивались между собой по шкале адгезии. Было доказано, что хирургическая сетка PROCEED превосходит по адгезивным баллам полипропиленовую сетку и Septa Mesh сетку, и эквивалентна сетке BARD Composix Mesh, а также сетке Gore Dual Mesh. Дополнительным преимуществом хирургической сетки PROCEED является то, что она не тормозит повторную перитониализацию.

Введение

Существует два способа лечения грыжи хирургическим путем: закрыть дефект брюшной стенки, наложив шов с натяжением или закрыть этот дефект сеткой. Уровень рецидивов значительно ниже, когда устанавливается сетка, и для этой цели были разработаны разнообразные сетки. Сегодня наиболее широко используется полипропиленовая сетка (PP) из-за ее стабильности, прочности, инертности и отличных манипуляционных качеств. Однако когда эта сетка входит в контакт с кишечником, она имеет тенденцию вызывать спайки, которые иногда приводят к образованию свища.

Сетки с макропорами обеспечивают прорастание соединительной тканью и являются более предпочтительными по сравнению с сетками с микропорами из-за их более быстрого прорастания соединительной тканью и сопротивляемости инфекции. Однако, превосходное прорастание соединительной тканью – это палка о двух концах, поскольку это усиливает способность сетки способствовать возникновению спаек. Действительно, некоторые авторы заявляли, что когда сетка входит в контакт с сальником или кишечником, всегда появляются спайки.

Поместив сетку в наиболее глубокий по возможности слой брюшной полости, мы получаем преимущество, так как можем использовать гидростатическое давление брюшины для того, чтобы удерживать сетку на месте, что также ассоциируется с очень низким уровнем рецидива. Сетка, которая способствует хорошему прорастанию соединительной тканью, и при этом оказывает сопротивление образованию спаек, обеспечила бы значительные преимущества в лечении дефектов стенок брюшины, поскольку она использовала бы преимущество гидростатического давления брюшины, и в тоже время не стимулировала бы появление спаек.

Малацгирд и другие продемонстрировали, что сетка, составленная из полипропилена со слоями карбоксиметилцеллюлозы и гиалуроновой кислоты, снизит процент и стадию спаек брюшины, если ее имплантировать в крыс. В то время как маленькие кусочки этого материала казались, функционировали хорошо, большие куски разламывались, с них слетал их защитный слой, и полипропиленовая сетка оставалась открытой для внутренних органов.

Компания ETHICON разработала композитную сетку для имплантации в глубокие слои брюшной полости, которая была протестирована на двух моделях животных, с целью изучения ее устойчивости к спайкообразованию. Эта статья описывает развитие этого продукта, называемого хирургическая сетка PROCEED и результаты клинических

исследований, проведенных для того, чтобы оценить ее эффективность в процессе разделения тканей.

Методы и материалы

Первое поколение хирургической сетки PROCEED состояло из 3 слоев многослойной сетки, разработанной для герниопластики и других фасциальных дефектов. Сетка состояла из неабсорбируемой полипропиленовой сетки и абсорбируемого слоя окисленной регенирированной целлюлозы (ОРЦ) для разделения тканей, которая в свою очередь была разделена слоем полидиоксанонной полимерной пленки (PDS). Наличие полипропилена в продукте способствовало прорастанию соединительной тканью. ОРЦ обеспечивала саморассасывающийся слой, который физически отделял полипропиленовую сетку от лежащих под ней тканей и поверхностей органов с целью минимизировать присоединение тканей к сетке. Пленка PDS обеспечивала тонкую, гибкую связь между сеткой и ОРЦ. Предклинические исследования были проведены на двух моделях животных с целью проверить способность сетки обеспечить эффективное разделение тканей.

После демонстрации осуществимости данной задачи (концепция продукта относительно его адгезивности) – для усиления манипуляционных характеристик без увеличения доли сетки, которая входит в контакт с внутренностями, был создан продукт второго поколения. В сетке второго поколения ее многослойная структура была так изменена, чтобы полипропиленовая часть сетки была герметизирована с помощью PDS. В ней по-прежнему был слой ОРЦ между внутренними органами и слоем PDS. Однако, в этом четырехслойном дизайне дополнительный слой PDS был прикреплен к стороне сетки, граничащей с брюшной стенкой.

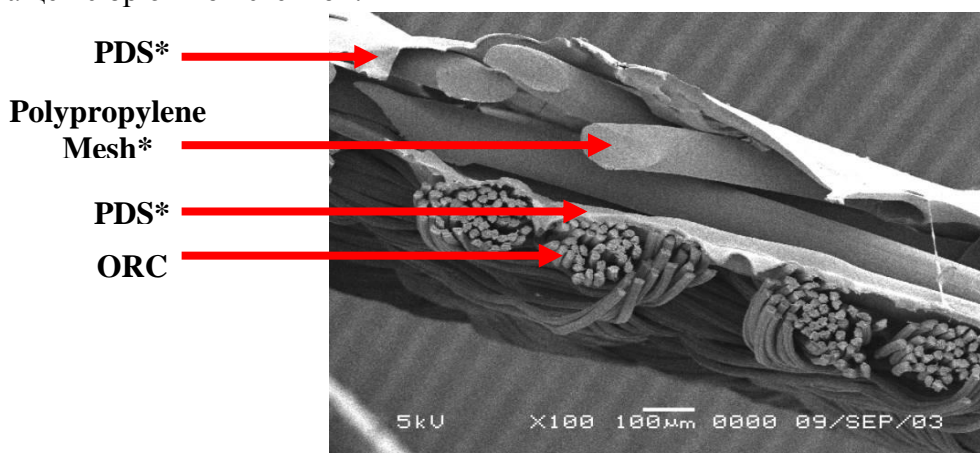


Рис.1.

Сканирующая электронная микрофотография (100 x) поперечного сечения четырехслойной сетки PROCEED. Мультифиламентная ткань внизу рисунка – это ОРЦ, которая рассасывается в течение 14 дней. Нерассасывающаяся полипропиленовая сетка расположена в верхней части снимка, и два слоя пленки PDS можно заметить с каждой стороны полипропиленовой сетки. Эти слои PDS пленки разрушатся в течение двух недель и позволят ткани врастать внутрь, потом в течение 3 месяцев они рассосутся.

Все исследования относительно сетки PROCEED были рандомизированными, контролируруемыми и открытыми, с вовлечением одной или двух контрольных групп. Предварительная работа включала в себя имплантацию в животных сеток Sepra Mesh и Gore Dual Mesh, а также других имеющихся на рынке продуктов. В рандомизированном и контролируемом исследовании животным были имплантированы такие сетки как PROCEED Surgical Mesh, BARD Composix Mesh и полипропиленовая сетка. Путем срединного доступа к брюшной полости животного внутренняя поверхность брюшной стенки была обнажена с двух сторон. Путем острого разреза были созданы

дефекты париетальной брюшины. Дополнительно, в исследовании, проводимом на молодых свиньях, ободочная кишка была обнажена, ее висцеральная брюшина была иссечена острыми надрезами. В исследовании, проводимом на кроликах, слепой кишечник был деперитонизирован с помощью стерильной марли, десять раз в продольном направлении, а потом продольном направлении, но под углом в 90 градусов относительно первого воздействия, процедуру повторили еще два раза по 10 раз, пока вся поверхность органа по всей окружности не была деперитонезирована. Во всех случаях экспериментальная модель вызывала кровотечение, для того, чтобы симулировать клинически релевантное кровяное поле. Тестируемые или контрольные протезы были затем имплантированы на внутреннюю поверхность брюшной стенки с помощью 4-0 PROLENE (полипропиленовой) нити.

Рандомизировано было выбрано 60 животных, которые получили либо прототип трехслойной сетки PROCEED Surgical Mesh либо один из двух контрольных протезов в исследовании, проводимом на молодых свиньях. В исследовании, проводимом на кроликах было выбрано 60 животных, которые получили либо прототип трехслойной сетки PROCEED Surgical Mesh либо один из двух контрольных протезов. Вслед за этими испытаниями, рандомизировано были выбраны 8 кроликов, которые получили четырехслойную сетку PROCEED Surgical Mesh или полипропиленовую сетку в изучении протезов второго поколения.

В исследовании протезов первого поколения, проводимом на молодых свиньях, дефекты на брюшной стенке были размером 4 на 6 см с двух сторон, и каждый был закрыт куском сетки размером 4 на 6 см. До завершения процедуры, боковая стенка и оголенная кишка были помещены на близкое расстояние к сетке. Срединный разрез брюшной стенки был ушит, а кожа закрыта кожным степлером.

В исследовании протезов первого поколения, проводимом на кроликах, прямоугольный кусочек тестируемого или контрольного протеза размером 2 на 4,5 см был пришит над каждым дефектом брюшной стенки. Такое же протез был помещен с каждой стороны – левой и правой – брюшной стенки каждого животного, соприкасающейся со слепым кишечником.

Животные в исследованиях протезов первого поколения были умерщвлены для макроскопической и гистологической оценки на 14 день и на 100 день в случае с молодыми свиньями, и на 14 и 91 день – в случае с кроликами. Животные в исследованиях протезов второго поколения были умерщвлены для макроскопической и гистологической оценки на 14 день.

После умерщвления места с имплантатами были изучены под микроскопом и спайки были оценены по бальной системе относительно их объема и степени тяжести с использованием модифицированной шкалы, которая была разработана в Вандербильдском университете группой, изучающей спайки с помощью шкалы адгезии. Биологически релевантная разница была определена как разница в один балл по этой шкале.

Шкала адгезий

Спайка: измеряют размер спайки, которая покрывает сетку. 0 = нет спайки, 1 = 1-25%, 2 = 26-50%, 3 = 51-75%, 4 = 76-100%.

Оценка степени тяжести: 0 = нет спайки, 1 = спайка отделена с применением минимальных усилий, 2 = спайка отделена с применением умеренных усилий, 3 = спайка отделяется с трудом.

Величины представляют собой сумму размера спайки и ее степени тяжести (шкала 0-7)

Доля (в процентах): основана на процентном отношении животных, у которых были спайки на сетке.

Каждое место с имплантантом было исследовано гистопатологически на предмет реакции тканей.

Результаты

Предварительные исследования

В предварительных исследованиях с более ранними прототипами сетки PROCEED Surgical Mesh, сеток SepraMESH и Gore Dual Mesh были имплантированы в кроликов и места имплантации были изучены на 14 день.

Таблица 1.

Заключения по результатам с сетками Dual Mesh и SepraMESH

	Групповой средний балл	Процентная доля
Dual Mesh (4)	2.0	75%
SepraMESH (4)	4.9	100%

Исследование протезов первого поколения, проводимое на молодых свиньях

В исследовании, проводимом на молодых свиньях, с использованием протеза трехслойной сетки PROCEED Surgical Mesh, гистопатологическая оценка показала, что воспаление и фиброз были сопоставимы во всех трех группах, хотя повторная перитониализация была медленнее в группе, где использовали сетку Bard Composix Mesh. Долгосрочные результаты этого исследования показывают, что сетка PROCEED Surgical Mesh дает меньше спаек (по баллам) по сравнению с полипропиленовой сеткой и Bard Composix Mesh в исследованиях, проводимых на свиньях.

Таблица 2.

Выводы по результатам исследований, проводимых на свиньях

Свиньи (количество 60)	14 дней		100 дней	
	Средний балл (шкала от 0 до 7)	Процентная доля (процент животных с любой степенью спаек)	Средний балл (шкала от 0 до 7)	Процентная доля (процент животных с любой степенью спаек)
Полипропилен (кол.20)	5,3	100%	4,5	100%
PROCEED Surgical Mesh (кол.10)	4,2	100%	2,5	80%
Bard Composix Mesh (кол.20)	4,6	100%	3,7	100%

Сетка PROCEED Surgical Mesh не снижает процесс повторной перитониализации по сравнению с сеткой Bard Composix Mesh. Не было замечено плотных спаек ни у одного из животных, которому имплантировали сетку PROCEED Surgical Mesh.

Изучение протезов первого поколения в исследованиях, проводимых на кроликах. При умерщвлении, места в имплантантами были изучены под микроскопом и спайки были оценены по баллам относительно их размера и тяжести с использованием специфической цифровой шкалы, приведенной выше. Каждое место с имплантантом было изучено

гистопатологически с целью определения реакции ткани. В таблице 3 приведены итоговые результаты этой работы.

Результаты исследований, проводимых на кроликах

Кролики (n= 60)	14 дней		91 день	
	Средний балл (шкала от 0 до 7)	Процентная доля	Средний балл (шкала от 0 до 7)	Процентная доля
Полипропиленовая сетка (n=20)	4,3	100%	3,8	100%
PROCEED Surgical Mesh (n=10)	2,4	80%	3,3	90%
Bard Composix Mesh (n=.20)	3,3	100%	2,6	100%

Краткосрочные результаты показывают, что сетка PROCEED Surgical Mesh производит меньше спаек (по баллам) по сравнению с контрольным материалом, полипропиленовой сеткой, также ее сравнили с сеткой Bard Composix Mesh. Животные в группе, где использовали Bard Composix Mesh демонстрировали явную неполную повторную перитониализацию с интервалом в 14 дней, а у животных в группе, где использовали сетку PROCEED Surgical Mesh, париетальная брюшина была полностью регенерирована. Можно предположить, что сетка Bard Composix Mesh может снижать повторную перитониализацию.

Изучение под микроскопом мест с имплантатами через 91 день показало, что воспаление и фиброз были не такими тяжелыми в группе, где использовали PROCEED Surgical Mesh по сравнению с группой, где использовали Bard Composix Mesh. Также было отмечено, что инкорпорация тканей полипропиленового компонента была идентичной той, что наблюдалась у животных, которым имплантировали PROCEED Surgical Mesh и животным, которым имплантировали полипропиленовую сетку.

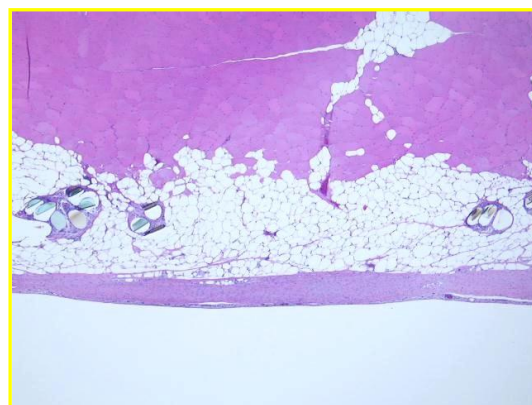


Рис.2.а, /б. Микрофотография кроликов (40) с имплантированной сеткой PROCEED Surgical Mesh.

На каждом снимке, брюшная полость расположена в нижней части микрофотографии, а брюшная стенка расположена в верхней части. Левый снимок был сделан с кролика, которому имплантировали четырехслойный материал PROCEED Surgical Mesh на две недели. Здесь часть ORC данного устройства фагоцитирована макрофагами, и можно видеть пенистые макрофаги. Часть PDS данного устройства разрушена, что позволяет нормальное прорастание полипропиленовой сетки (можно увидеть в виде четких кругов).

Наблюдается острая воспалительная реакция. Правый снимок сделан с кролика, которому имплантировали трехслойный материал PROCEED Surgical Mesh на 91 день. Здесь OPC и PDS абсорбированы, воспалительная реакция не выражена. Нерассасываемая полипропиленовая сетка окружена фибробластами и заключена в слой жировых клеток, которые играют роль подушки. На поверхности жировых клеток можно видеть толстый слой фибробластов, которые поддерживают новую брюшину.

Не было замечено никакой разницы в повторной перитонизации среди животных группы в 91 день. OPC часть PROCEED Surgical Mesh была абсорбирована за 14 дней, на 91 день не было замечено значительного количества PDS (рис.2). Полипропиленовая часть и ePTFE тестируемых и контрольных частей не были абсорбированы. Можно считать, что реакция тканей и интеграция всех имплантантов были приемлемыми.

Исследование протезов второго поколения на кроликах.

Методом случайной выборки выбрали 8 кроликов, с целью изучить и сравнить второе поколение PROCEED Surgical Mesh и полипропиленовую сетку как внутрибрюшной имплантант. Всех животных умертвили на 14 день. Через 14 дней после имплантации, воспалительный процесс и фиброз были относительно схожими в двух группах и ранжировались от минимальных к средним по интенсивности. Основная разница между двумя сетками полагает в скорости в природе воспалительной реакции, чем в интенсивности. Воспалительная реакция в случае с PROCEED Surgical Mesh включала в себя многочисленные пенистые базофильные гистиоциты, которые, как предполагается, поглотили OPC. К тому же, было отмечено, что по сравнению с полипропиленовой сеткой, реактивный мезотелий был относительно схожим, ранжируясь по интенсивности от минимального к среднему. Интеграция сетки в брюшную стенку была действующей и считалась эквивалентной дизайну первого поколения.

Рисунок 3 показывает результаты исследований с использованием кроликов, где сетка была пропитана кровью во время имплантации. При умерщвлении был замечен хорошо развитый неоперитонеум сверху сетки, при этом не было никаких спаек с передней стенкой брюшины.



Рис.3. слева фотография кролика №3 во время имплантации сетки, справа - фотография при умерщвлении на 14 день. Обратите внимание, что сетка пропитана кровью при имплантации. После умерщвлении, была обнаружена полная повторная перитонизация, при этом нет спаек с брюшной стенкой.

Статистический анализ был проведен с использованием теста ANOVA и теста многократного сравнения Bonferroni. Группы, в которых показатель p был меньше 0,05, считались статистически разными. В добавок к статистическим сравнениям, основанным на нашем опыте с этой моделью оценивания адгезии по баллам, мы рассматривали средние показатели группы, которые отличаются больше, чем на одну полную единицу по шкале от 0 до 7, чтобы быть биологически релевантными.

Процентная доля высчитывалась с учетом количества животных, а не с учетом количества мест с имплантантом.

Оценка данных, полученных в исследованиях со всеми животными и со всеми устройствами, которые были имплантированы по истечении двух недель показали, что четырехслойная сетка PROCEED Surgical Mesh показывает значительно лучшие результаты по сравнению с любым другим тестируемым устройством. Животные, которым имплантировали четырехслойную сетку PROCEED Surgical Mesh, не имели спаек между передней стенкой брюшной полости и поверхностью кишечника или сальником после 2 недель.

Выводы

PROCEED Surgical Mesh – это многослойная сетка, которая состоит из неабсорбируемого материала PROLEN (полипропилен) Soft Mesh, заключенного в капсулу слоистого материала PDS и также включающий слой абсорбируемого OPC. Эта сетка очень гибкая и хорошо располагается в тканях. Предыдущее тестирование всех компонентов, как индивидуально, так и в комбинации, подтвердило, что продукт является биосовместимым. PROCEED Surgical Mesh снижает размеры и степень тяжести спаек по сравнению с полипропиленовой сеткой. После имплантации на внутреннюю поверхность брюшной стенки у кроликов, эта сетка была полностью покрыта неоперитонеумом по истечении 14 дней. Более того, была обнаружена схожесть этой сетки и сетки BARD Composix Mesh, относительно долгосрочной реактивности ткани и способности разделять ткани, как и было показано на двух видах животных. PROCEED Surgical Mesh также эквивалентна сетке Dual Mesh в течение двух недель и сетке SepraMesh по истечении двух недель относительно адгезивных баллов.

При условиях, на которые мы наталкиваемся в большинстве случаев герниопластики, нежелательно, чтобы сетка PROCEED Surgical Mesh входила в контакт с большим количеством крови. На модели кролика, когда эта сетка была пропитана кровью и стала темно коричневого цвета, ее функциональные характеристики не утратились.