



Цыплаков К.Г.¹, Денисенко В.Л.¹, Гаин Ю.М.²✉, Коваленко А.Э.³, Млявый А.Н.⁴

¹ Витебский областной клинический специализированный центр, Витебск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

³ Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины, Витебск, Беларусь

⁴ Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро, Витебск, Беларусь

Экспериментальное обоснование применения методов биологической защиты толстокишечного анастомоза, сформированного в условиях лапароскопически ассистированной операции

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Цыплаков К.Г., Денисенко В.Л. – выполнение эксперимента, сбор материалов и анализ, статистическая обработка, написание статьи; Гаин Ю.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Коваленко А.Э. – выполнение эксперимента, сбор материалов; Млявый А.Н. – анализ результатов морфологических исследований.

Этическое заявление. Экспериментальное исследование выполнено в соответствии с современными принципами и нормами биоэтики.

Исследование проведено в рамках инициативной темы НИР (номер государственной регистрации 20191550 от 02.07.2019).

Подана: 03.04.2023

Принята: 12.06.2023

Контакты: gain@tut.by

Резюме

Введение. Несмотря на прогрессивное развитие медицинской науки и практики, непрерывное совершенствование хирургической техники и технологий, несостоятельность толстокишечного анастомоза и ее тяжелые последствия по-прежнему остаются значимой проблемой современной колоректальной хирургии. Технические аспекты формирования толстокишечного анастомоза в настоящее время довольно хорошо изучены. Продолжаются исследования, направленные на повышение надежности и безопасности кишечного шва, совершенствование методов его защиты.

Цель. В эксперименте на лабораторных животных в условиях лапароскопически ассистированной операции в сравнительном аспекте оценить эффективность отдельных методов физической и биологической защиты толстокишечного анастомоза при различных вариантах его формирования.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на трех группах животных – одной контрольной и двух основных. В основных группах анастомоз дополнительно укрепляли аппликацией препарата фибринолат и губки тахокомб. В контрольной группе применялся толстокишечный анастомоз без дополнительной защиты. Животных выводили из эксперимента группами по 4 особи на 3-и, 6-е, 9-е сутки. Исследованы клинические и инструментальные данные, гистологическая картина кишечного шва, результаты микробиологической оценки крови и смывов из брюшной полости.



Результаты. При сличении гистологической картины зоны толстокишечного анастомоза в контрольной группе выявлена воспалительная реакция тканей с наличием некробиотических изменений вплоть до мышечной пластинки. Обработка швов фибриноста́том и тахокомбом статистически значимо повышает уровень физической и биологической герметичности кишечного анастомоза.

Выводы. Укрытие шва толстой кишки фибриноста́том и тахокомбом повышает показатели физической и биологической герметичности анастомоза. В условиях лапароскопической или лапароскопически ассистированной операции на толстой кишке с интракорпоральным формированием низкого колоректального анастомоза для его герметизации предпочтительно использование жидкой формы лекарственного средства фибриноста́т.

Ключевые слова: фибриновый клей, гемостатическая губка, лапароскопическая хирургия, толстокишечный анастомоз, несостоятельность швов

Tsyplakov K.¹, Denisenko V.¹, Gain Yu.²✉, Kovalenko A.³, Mlyaviy A.⁴

¹ Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, Vitebsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

³ Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Belarus

⁴ Vitebsk Regional Clinical Pathology Anatomy Bureau, Vitebsk, Belarus

Experimental Substantiation of Biological Protection Methods Applying for Colonic Anastomosis Formed under Conditions of Laparoscopically Assisted Surgery

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Tsyplakov K., Denisenko V. – experiment carrying out, materials collection and analysis, statistical processing, article writing; Gain Yu. – study concept and design, editing; Kovalenko A. – experiment carrying out, materials collection; Mlyaviy A. – analysis of morphological research results.

Ethics statement. The experimental study was carried out in accordance with modern principles and norms of bioethics.

The study was conducted within the framework of the initiative research topic (state registration number 20191550 dated July 02, 2019).

Submitted: 03.04.2023

Accepted: 12.06.2023

Contacts: gain@tut.by

Abstract

Introduction. Despite the progressive development of medical science and practice, and continuous improvement of surgical techniques and technology, colonic anastomosis failure and its severe consequences still remain a significant challenge in modern colorectal surgery. Technical aspects of colonic anastomosis formation are currently quite well studied. Studies are still under way aiming at increasing reliability and safety of the intestinal suture and improving methods of its protection.

Purpose. To evaluate the effectiveness of several methods of physical and biological protection of colonic anastomosis in different variants of its formation in an experiment on laboratory animals under conditions of laparoscopically assisted surgery in a comparative aspect.

Materials and methods. The experiment was carried out on three groups of animals: one control and two main groups. In the main groups, the anastomosis was additionally strengthened by application of fibrinostat and tachocombe sponge. In the control group, a colonic anastomosis without additional protection was used. The animals were withdrawn from the experiment by groups of 4 specimens on the 3rd, 6th, and 9th days. Clinical and instrumental data, histological picture of the intestinal suture, results of blood microbiological assessment and abdominal flushes were studied.

Results. When comparing the histological picture of the colonic anastomosis zone in the control group, an inflammatory tissue reaction with the presence of necrobiotic changes up to the muscle plate was revealed. Fibrinostat and tachocombe treatment of sutures statistically significantly increases the level of physical and biological tightness of intestinal anastomosis.

Conclusions. Covering the colon suture with fibrinostat and tachocombe increases the indicators of physical and biological tightness of the anastomosis. In conditions of laparoscopic or laparoscopically assisted colorectal surgery with intracorporeal formation of a low colorectal anastomosis for its sealing, the use of a liquid form of the drug fibrinostat is preferable.

Keywords: fibrin glue, hemostatic sponge, laparoscopic surgery, colonic anastomosis, suture failure

■ ВВЕДЕНИЕ

Несостоятельность толстокишечного анастомоза и ее тяжелые последствия по-прежнему являются значимой проблемой в хирургии ободочной и прямой кишки. Технические аспекты формирования толстокишечного анастомоза в настоящее время довольно хорошо изучены. Вместе с тем совершенствование хирургической техники (применение прецизионных методик и однорядного шва, лапароскопические и роботические операции, лазерная реканализация и эндоскопическое стентирование опухолей и стриктур в комплексной подготовке кишечника к операции и др.), появление нового шовного материала и методов гемостаза, применение механического шва, пред- и интраоперационная оценка кровообращения анастомозируемых сегментов кишки (висцеральная ангиография, КТ-ангиография, флуоресцентная ICG-лапароскопия) позволили позитивно повлиять на факторы риска возникновения несостоятельности шва толстой кишки и улучшить результаты хирургического лечения пациентов с патологией толстой кишки [1–5]. Несмотря на достигнутые успехи, операции на толстой кишке с наложением анастомоза, выполненные даже в плановом порядке, до настоящего времени сопровождаются клинически значимой частотой несостоятельности швов анастомоза, что составляет 1,5–24% [6, 7]. В условиях ургентной хирургии при наличии других факторов риска и патологически измененной кишечной стенки этот показатель существенно возрастает. Развитие разлитого перитонита в таком случае вынуждает хирургов прибегать к релапаротомии, разобщению анастомоза, формированию проксимальной стомы, что неизбежно ухудшает как непосредственные, так и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов [2, 4, 5]. Летальность при этом может достигать 90% [3].



Отечественными учеными установлено, что биологическая герметичность анастомоза зависит от способа его формирования. Так, было доказано, что наибольшая степень инфицирования брюшины в зоне анастомоза отмечается при двухрядном ручном шве с прошиванием слизистой оболочки, существенно меньше микробная контаминация выражена при однорядном серозно-мышечном шве. Наилучший результат достигается при использовании механического скрепочного шва. Микробная проницаемость кишечного шва становится максимальной ко 2–3-м суткам с момента формирования соустья. В случае наличия достаточного количества микробных тел возникают условия для развития воспалительного процесса в зоне анастомоза, при этом существенно возрастает риск развития его несостоятельности [8].

Выбор метода соединения тканей при наложении толстокишечного анастомоза обусловлен различными факторами. К ним относят локализацию анастомоза, условия выполнения оперативного вмешательства, оснащенность операционной, наличие сшивающих аппаратов, личные предпочтения и опыт хирурга. В зависимости от различных факторов применяют ручной шов в той или иной модификации, компрессионные анастомозы, аппаратный скрепочный шов и их комбинации. У каждого из этих методов есть как преимущества, так и недостатки. Так, например, аппаратный анастомоз незаменим при наложении низких колоректальных анастомозов, когда наложение ручного шва связано с большими техническими сложностями либо вовсе неприменимо. Напротив, есть ситуации, когда наложение анастомоза механическим швом не оправдано, как в случае с закрытием петлевой колостомы из местного доступа [6, 9].

Ручной межищечный анастомоз, сформированный опытным хирургом с применением прецизионной техники, обеспечивает идеальное сопоставление стенок кишки под контролем зрения, при высокой уверенности в надежности гемостаза и физической герметичности шва. Тем не менее, ручной анастомоз требователен к шовному материалу, при этом имеются сведения о более частом возникновении анастомозита, а вместе с ним и нарушения кишечной проходимости вследствие отека тканей в зоне соустья в послеоперационном периоде в сравнении с механическим швом. В отличие от ручного, механический шов обладает высокой степенью инертности тканей кишки к материалу шва, менее требователен к точности сопоставления и однородности тканей, скорость его наложения существенно выше. Также меньшее значение при этом приобретает опыт оперирующего хирурга, хотя навык обращения с технически сложными устройствами, какими являются современные сшивающие аппараты, безусловно, очень важен. Некоторыми авторами отмечено, что наложение анастомоза механическим швом при помощи сшивающего аппарата приводит к значительному ухудшению кровотока в зоне скрепочного шва в сравнении с ручным. Эта особенность не увеличивает частоты несостоятельности механического анастомоза из-за его высокой механической и биологической герметичности, однако влияет на более частое формирование фиброзных сужений таких анастомозов в отдаленном послеоперационном периоде [9]. Достаточно высокая стоимость хирургических сшивающих аппаратов в условиях полного финансирования затрат на лечение за счет бюджета организации обуславливает их менее частое использование в сравнении с ручным швом.

Широкое внедрение лапароскопических колоректальных оперативных вмешательств, сопровождающихся резекцией кишки и наложением анастомоза, внесло

существенные изменения в технику оперативных вмешательств, что привело к более частому применению механического шва как удобного для использования в замкнутом пространстве брюшной полости, более стандартизированного и простого для использования. Хотя по мере накопления хирургического опыта и развития мануальных навыков некоторыми хирургами при этом отдается предпочтение ручному интракорпоральному шву при наложении межкишечных анастомозов [6, 10–12].

Не является секретом то, что межкишечный анастомоз не обладает абсолютной биологической герметичностью. При достаточном количестве микробных тел в зоне анастомоза вне просвета кишки и наличии других факторов риска это может существенным образом увеличить частоту развития несостоятельности кишечного шва. Различными авторами применяются самые разнообразные методы повышения биологической и физической герметичности кишечных анастомозов путем укрытия их пленками на основе цианакрилатов и других полимеров, карбоксицеллюлозой, фибрин-желатиновыми субстанциями, покрытиями на основе коллагена, фибриногена и других биологических субстанций [8, 13].

Высокую клиническую эффективность для повышения биологической герметичности анастомоза продемонстрировала губка тахокомб, что также было подтверждено в эксперименте на животных. При этом отмечена меньшая интенсивность воспалительного и спаечного процессов, а также почти на порядок меньшая микробная контаминация брюшины в зоне кишечного соустья в сравнении с кишечным швом без защиты губкой [14, 15].

В последнее время для использования в этом направлении пристальное внимание обращено на фибриновые клеи [10, 15]. В Республике Беларусь разработаны и разрешены для клинического использования отечественные лекарственные средства на основе фибрина (фибринонат, фибринонат М), которые доступны для широкого применения и имеют приемлемую цену. Эти лекарственные средства имеют высокую биологическую совместимость с тканями тела, относительно просты в применении, эффективность их при наложении анастомоза при выполнении полостных вмешательств довольно хорошо изучена [16, 17]. Вместе с тем применение таких клеевых субстанций в лапароскопической колоректальной хирургии изучено недостаточно.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

В эксперименте на лабораторных животных в условиях лапароскопически ассистированной операции в сравнительном аспекте оценить эффективность отдельных методов физической и биологической защиты толстокишечного анастомоза при различных вариантах его формирования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть исследования проведена на кафедре общей, частной и оперативной хирургии УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины», аутопсия, забор биологических сред, подготовка микропрепаратов и гистологическое исследование выполнены на кафедре анатомии животных названного учреждения образования. В экспериментальной модели принимают участие клинически здоровые взрослые особи кроликов одной из крупных пород, возраст



животных $2,1 \pm 0,34$ года, живой массой тела $4,6 \pm 0,22$ кг. Разделение животных на группы проводили методом случайного распределения в день проведения эксперимента до его начала. До операции, во время вмешательства и в различные сроки послеоперационного периода оценивали массу животного (электронные весы ВЭМ-150-«Масса-К»), сатурацию и частоту сердечных сокращений (при помощи пульсоксиметра, монитора, наркозного аппарата), проводили подсчет частоты дыхательных движений, измерение температуры тела (электронный термометр «Интеграл ТЭ-04»).

Всех лабораторных животных содержали в условиях вивария на стандартном рационе, специальной подготовки кишечника до вмешательства не проводили. Экспериментальное исследование выполнено в соответствии с современными принципами и нормами биоэтики, в том числе в соответствии с «Европейской конвенцией по защите прав позвоночных животных, используемых в эксперименте и для других научных целей» (1986), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных», Этическим кодексом СММНО (1985), «Всемирной декларацией прав животных», принятой Международной лигой прав животных 23.09.1977 в Лондоне и объявленной 15.10.1978 в штабе ЮНЕСКО в Париже, а также Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, которые используются в научных целях.

Эксперимент проведен на трех группах животных – одной контрольной и двух основных. В контрольной и основных группах наложение толстокишечного анастомоза проводилось одним из двух вариантов кишечного шва: двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена и механический триангулярный шов, сформированный линейными сшивающе-режущими аппаратами. В контрольной группе дополнительная защита наложенного анастомоза не применялась. В первой основной группе применялась защита анастомоза путем применения фибринового клея фибриностаг. Во второй основной группе защита анастомоза производилась путем аппликации губки тахокомб на сформированный толстокишечный анастомоз. В каждой из групп было по 12 животных. В зависимости от вида шва формировались подгруппы. Распределение животных по группам отражено в табл. 1.

Таблица 1
Распределение животных по экспериментальным группам и подгруппам
Table 1
Distribution of animals by experimental groups and subgroups

Подгруппа	Контрольная группа (n=12)	Подгруппа	Первая основная группа (n=12)	Подгруппа	Вторая основная группа (n=12)
I (n=6)	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена без защиты	III (n=6)	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой фибриностагом	V (n=6)	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой тахокомбом
II (n=6)	Механический триангулярный шов без защиты	IV (n=6)	Механический триангулярный шов с защитой фибриностагом	VI (n=6)	Механический триангулярный шов с защитой тахокомбом

В контрольной и основных группах животных оперативное вмешательство проводилось в лапароскопически ассистированном исполнении под изофлюрановым эндотрахеальным наркозом с приподнятым каудальным концом. Во время проведения оперативного вмешательства осуществлялся мониторинг сатурации и частоты сердечных сокращений.

Перед проведением оперативного вмешательства в первой основной группе готовили два компонента фибринового клея. В соответствии с инструкцией по применению получали раствор фибриногена и раствор тромбина, до момента нанесения компоненты препарата содержали в термостате при 37 °С.

Доступ в брюшную полость осуществляли по методике Н.М. Hasson (1971): ниже пупка по средней линии живота, вводили основной 5 мм троакар для оптики, дополнительный 5 мм троакар вводили в левой подреберной области под контролем зрения (рис. 1). Этот порт использовали для введения атравматического зажима. При обзорной лапароскопии оценивали состояние брюшной полости и кишечника. Учитывая особенности анатомии кролика (дистальная часть ободочной кишки имеет малый диаметр и толщину стенки), для наложения механического толстокишечного анастомоза использовали проксимальную часть ободочной кишки, где ее диаметр был не менее 1,5 см. Слепую кишку животных для наложения анастомоза не использовали. Под контролем лапароскопии атравматическим зажимом захватывали стенку ободочной кишки и подводили к передней брюшной стенке. В проекции выбранного участка ободочной кишки (справа от средней линии живота) выполняли мини-лапаротомию, достаточную для выведения петли кишки за пределы брюшной полости. Выведенную петлю кишки и прилегающую брыжейку пересекали, обязательным условием являлось пересечение краевого сосуда, следующего вдоль стенки ободочной кишки (рис. 2).

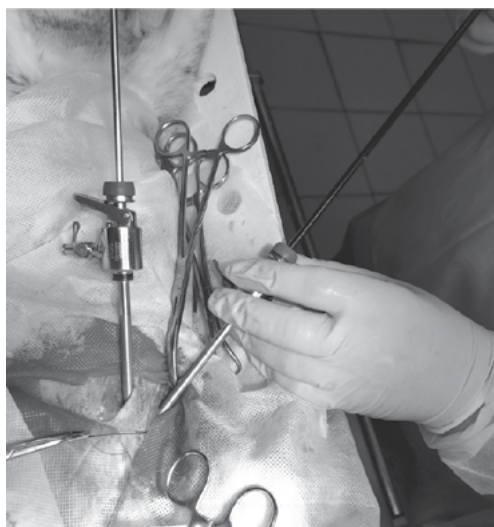


Рис. 1. Обеспечение лапароскопического доступа в брюшную полость лабораторного животного
Fig. 1. Providing laparoscopic access to the abdominal cavity of a laboratory animal



Рис. 2. Сформирован аппаратный толстокишечный анастомоз у лабораторного животного по типу «триангулярного соустья»

Fig. 2. A hardware colon anastomosis was formed in a laboratory animal according to "triangular anastomosis" type

Восстановление непрерывности толстой кишки осуществляли двумя видами шва – ручным и механическим. Ручной толстокишечный анастомоз накладывали непрерывным серозно-мышечно-подслизистым однорядным швом полидиоксановой нитью 5,0 (торговое наименование «ДАР-ВИН») по типу «конец в конец». Механический толстокишечный анастомоз формировали при помощи линейного эндоскопического сшивающе-режущего аппарата по типу «триангулярного соустья». Использован линейный эндоскопический сшивающий аппарат для наложения анастомоза с кассетами для тканей нормальной толщины.

В контрольной группе в обеих подгруппах защита анастомоза не применялась и после наложения анастомоза кишка погружалась в брюшную полость, рана наглухо ушивалась.

В первой основной группе с целью повышения герметичности толстокишечного анастомоза применяли препарат фибринолат. Для этого после введения браншей аппарата в кишку на всю предполагаемую линию скрепочного шва наносили подготовленный фибриновый клей путем одновременного нанесения двух компонентов препарата при помощи прилагаемого коннектора. На этом этапе расходовали половину объема лекарственного средства. После прошивания стенки кишки выжидали в течение 5 минут с целью получения фибринового сгустка на «склеенных» поверхностях и адгезии препарата. После этого поверхности кишки промокали сухой стерильной салфеткой для удаления излишней влаги и равномерно наносили вторую порцию фибринового клея на поверхность анастомоза (рис. 3). После этого кишку погружали в брюшную полость. В подгруппе с ручным толстокишечным анастомозом препарат распределяли по поверхности сформированного анастомоза после его предварительного просушивания марлевым тампоном с целью удаления избытка влаги и мелких сгустков крови, выжидали в течение 5 минут и также погружали кишку в брюшную полость. Раны ушивали.

Во второй основной группе с целью повышения герметичности толстокишечного анастомоза применяли губку тахокомб, которую после удаления следов крови



Рис. 3. Нанесение второй порции лекарственного средства фибриноста на поверхность сформированного толстокишечного анастомоза

Fig. 3. Application of the second portion of the drug fibrinostat to the surface of the formed colon anastomosis

и жидкости с линии анастомоза фиксировали на линию анастомоза таким образом, чтобы поверхность с нанесенными факторами свертывания крови была обращена к кишечному соустью. Предварительно губку нарезают в виде полосок, чтобы избежать избытка препарата. Губку фиксируют таким образом, чтобы она закрывала линию анастомоза и прилегающую серозную оболочку кишки или ее брыжейки не менее чем на 1 см. Губку предварительно смачивали небольшим количеством физиологического раствора. В отдельных случаях, при неполной адгезии, края губки дополнительно фиксировали узловыми швами мононитью 5,0. После фиксации препарата к стенке кишки последнюю погружали в брюшную полость. Рану ушивали.

Ежедневно оценивали общее состояние животного, наличие или отсутствие перистальтики и/или стула, проводили термометрию, измеряли сатурацию, частоту сердечных сокращений (ЧСС), осуществляли контроль массы тела в динамике с использованием электронных весов. Животному обеспечивали покой, питье и питание в достаточном количестве.

В контрольной и основных группах из эксперимента выводили по 4 животных (на 3-и, 6-е, 9-е сутки), по 2 животных из каждой подгруппы. Всего в каждой из групп исследовано 12 животных. В день вывода животного из эксперимента до начала вмешательства проводили взвешивание на электронных весах, оценку сатурации, ЧСС и частоты дыхания (ЧД).

Животному под общим наркозом производилась эвтаназия. Выполняли вскрытие грудной и брюшной полостей животных. Оценивали состояние брюшной полости,



кишечника, наличие или отсутствие экссудата, налетов фибрина, абсцессов, воспалительной инфильтрации, спаечного процесса. Выполняли посев из брюшной полости из зоны анастомоза с количественным определением содержания микрофлоры и брюшины на удалении. Затем производили резекцию участка кишки с анастомозом.

Выполняли пробу на физическую герметичность анастомоза. Под физической герметичностью анастомоза следует понимать способность кишечного шва выдерживать среднефизиологическое внутрипросветное давление, которое в норме составляет 20–30 мм рт. ст. [18, 19]. Оценку механической герметичности проводили методом пневмопрессии. Для этого на один конец кишки накладывали зажим, второй конец присоединяли к аппарату для измерения артериального давления (АД) с герметизацией, кишка помещалась в емкость с водой, в просвет плавно нагнетали воздух, при появлении пузырьков газа из области соустья отмечали давление, при котором оно наступило, – этот показатель регистрировался в качестве уровня физической герметичности анастомоза. Заведомо избыточного давления в просвет кишки не подавали, чтобы не допускать разрыва анастомоза и стенки кишки, что могло исказить гистологическую картину. Макропрепарат осматривали и направляли для гистологического исследования. При этом по всему периметру анастомоза по возможности иссекали до 8 фрагментов соустья, каждый из которых исследовали изолированно. Гистологической оценке подвергали изменения в других органах (сердце, селезенка, печень, почки). При осмотре макропрепарата оценивали целостность анастомоза, наличие или отсутствие воспалительной инфильтрации, абсцессов, налетов фибрина, проверяли проходимость анастомоза. При оценке микропрепаратов особое внимание уделяли наличию признаков острого воспаления и степени их выраженности.

Сравнительному анализу в основных и контрольной группах подвергали частоту сердечных сокращений, сатурацию, температуру тела, показатели физической герметичности анастомоза по результатам пневмопрессии, степень микробной контаминации брюшины, крови в системах воротной и задней полых вен, гистологическую картину кишки в зоне анастомоза.

Количественное определение микроорганизмов в смывах из различных отделов брюшной полости животных проводили методом секторных посевов по G. Gould (1971). Для этого в асептических условиях после вскрытия брюшной полости лабораторного животного делали смывы поочередно из заведомо некомпрометированного отдела брюшной полости (в большинстве случаев из левого поддиафрагмального пространства) и из зоны толстокишечного анастомоза. В результате исследования определяли количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл смыва.

Оценку степени выраженности спаечного процесса в брюшной полости проводили с целью дополнительной оценки воспалительного процесса по модифицированной шкале О.И. Блинникова (1993): 0 степень – отсутствие сращений, I степень – единичные рыхлые сращения в зоне толстокишечного анастомоза, II – плотные, трудноотделяемые сращения в зоне толстокишечного анастомоза, III – трудноотделяемые плотные сращения в зоне толстокишечного анастомоза и в соседних анатомических областях, IV – массивные сращения в различных отделах в брюшной полости.

С целью статистической обработки полученных результатов применяли сравнение медианы, межквартильные диапазоны. С целью определения достоверности

различий в группах применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Различия в сравниваемых группах показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все оперативные вмешательства у лабораторных животных завершились успешным формированием толстокишечного анастомоза. Лабораторные животные хорошо перенесли оперативное вмешательство в условиях пневмоперитонеума и общей анестезии. До момента проведения эвтаназии признаков нарушения поведения и сознания не было. Рвоты, вздутия живота, локальной болезненности или мышечного дефанса у животных основных групп не было. Отмечался хороший аппетит, перистальтика, ежедневный самостоятельный стул.

Смывы из брюшной полости у лабораторных животных контрольной и основных групп в день начала эксперимента роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры не выявили.

Гистологическому исследованию подвергали ткани из зоны толстокишечного анастомоза. Ткань кишки для подготовки микропрепаратов забиралась лезвием скальпеля вдоль скрепочного шва с избеганием попадания металлических элементов в исследуемый материал.

У животных первой основной группы (для защиты анастомоза применялся препарат фибриностат) со стороны анастомоза были выявлены изменения, наиболее выраженные на 3-и и 6-е сутки (рис. 4, 5).

У животных второй основной группы (где для защиты анастомоза, сформированного механическим швом, применялся препарат тахокомб) макроскопически

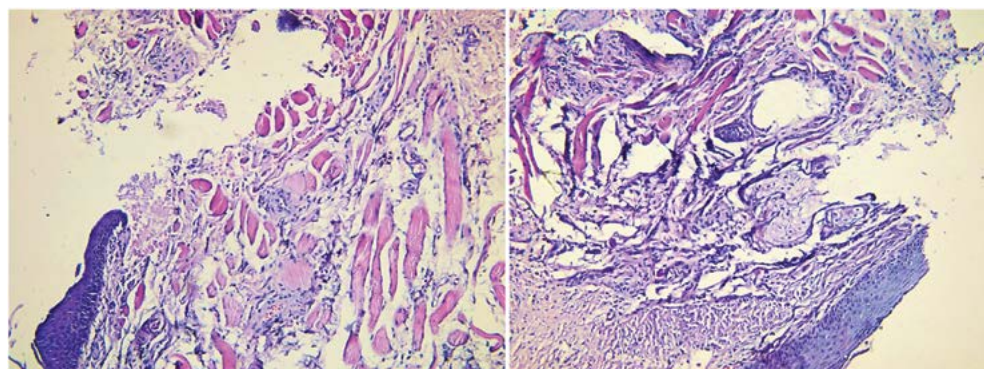


Рис. 4. Область шва при аппаратном анастомозе толстой кишки с защитой фибриностатом на 3-и сутки после операции. Слизистая покрыта многослойным плоским эпителием с участком изъязвления; собственная пластинка слизистой оболочки инфильтрирована лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами, нейтрофилами. В мышечной оболочке имеются очаговые лимфоплазмозитарные инфильтраты. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 250$
Fig. 4. Suture area during hardware colon anastomosis with fibrinostat protection on the 3rd day after surgery. The mucosa is covered with a multilayered squamous epithelium with a site of ulceration; the own plate of the mucous membrane is infiltrated by lymphocytes, plasma cells, eosinophils, neutrophils. There are focal lympho-plasmocytic infiltrates in the muscle membrane. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 250$

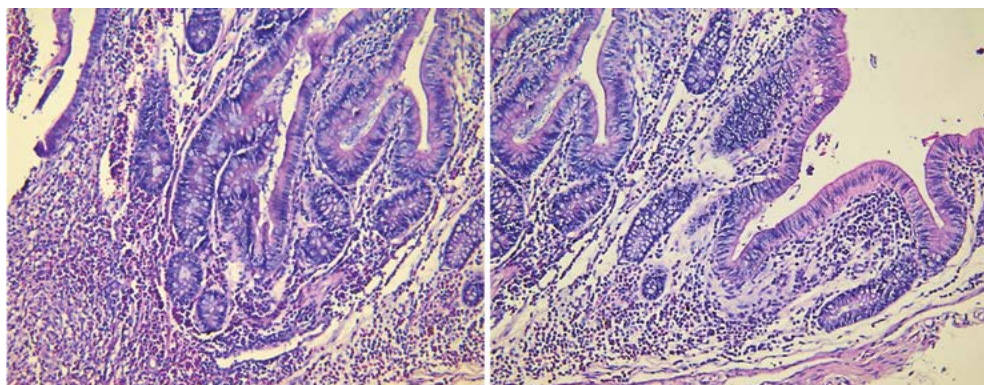


Рис. 5. Область, прилегающая к механическому шву в аппаратном анастомозе толстой кишки с защитой фибриностадом, на 6-е сутки после операции. Слизистая выстлана цилиндрическим эпителием. В ней отмечаются отек, выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами. В подслизистом слое – очаговые кровоизлияния, отек, воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 250$

Fig. 5. Area adjacent to the mechanical suture in the hardware anastomosis of the colon, protected by fibrinostat on the 6th day after surgery. The mucosa is lined with a cylindrical epithelium. It shows edema, pronounced inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes. In the submucosal layer – focal hemorrhages, edema, inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 250$



Рис. 6. Толстокишечный анастомоз кролика на 6-е сутки после начала эксперимента. Губка хорошо фиксирована к стенке толстой кишки

Fig. 6. Colon anastomosis of a rabbit on the 6th day after the start of the experiment. The sponge is well fixed to the wall of the colon

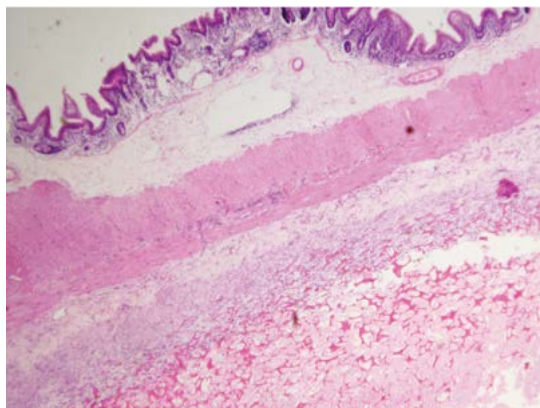


Рис. 7. Гистологические изменения в области, прилегающей к механическому шву в аппаратном анастомозе толстой кишки с защитой тахокомбом, на 6-е сутки после начала эксперимента. В подслизистом слое умеренно выраженный отек и полнокровие сосудов. Со стороны серозной оболочки рыхлая соединительная ткань, прилежащая к гемостатической губке, с умеренной инфильтрацией лимфоцитами и плазмócитами, примесью эозинофильных гранулоцитов и наличием мелких новообразованных сосудов капиллярного типа. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 150$

Fig. 7. Histological changes in the area adjacent to the mechanical suture in the hardware colon anastomosis with tachocomb protection on the 6th day after the start of the experiment. There is moderate swelling and fullness of blood vessels in the submucosal layer. On the part of the serous membrane, loose connective tissue adjacent to the hemostatic sponge, with moderate infiltration by lymphocytes and plasmocytes, an admixture of eosinophilic granulocytes and the presence of small newly formed capillary vessels. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 150$

признаков острого воспаления и нарушения проходимости в зоне анастомоза на 3-и, 6-е и 9-е сутки не выявлено (рис. 6). При гистологическом исследовании отмечалась хорошая фиксация губки к стенке кишки, минимальная воспалительная реакция тканей с наличием неоангиогенеза в зоне губки (рис. 7). Во всех наблюдениях применение фибринового клея и гемостатической губки избавляло зону соустья от прочных сращений с близлежащими органами (сальником, петлями кишечника).

В контрольной группе (ручной и механический шов без защиты) животные выводились из эксперимента также группами по четыре особи на 3-и, 6-е и 9-е сутки. До момента проведения эвтаназии признаков нарушения поведения и сознания у большинства животных не было. Рвоты, вздутия живота, локальной болезненности или дефанса не отмечалось. Отмечался хороший аппетит, перистальтика, ежедневный самостоятельный стул.

Один кролик контрольной группы на третьи сутки после операции с применением ручного шва (в день вывода из эксперимента) был вялым, плохо ел, имел повышенную до $41,8^{\circ}\text{C}$ температуру, частота его сердечных сокращений достигала 188 в минуту, перистальтика была вялой. При пальпации живота животное проявляло беспокойство. Во время аутопсии в брюшной полости находилось умеренное количество мутного серозного экссудата в области анастомоза и бокового канала. Эти изменения макроскопически соответствовали местному серозно-фибринозному перитониту. Кишка в зоне анастомоза гиперемирована, утолщена с наложением фибрина. К зоне соустья припаяна петля тонкой кишки, при отделении которой

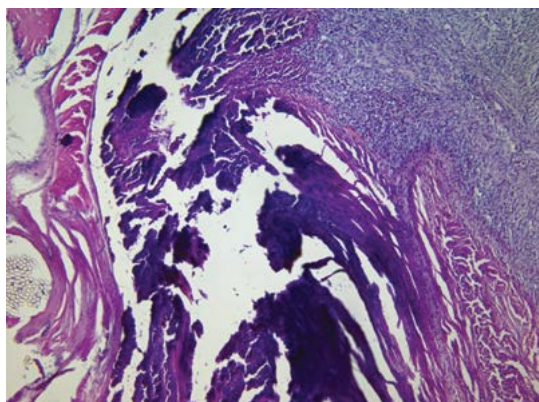


Рис. 8. Область толстокишечного анастомоза без защиты с признаками несостоятельности на 3-и сутки. В области шовного материала определяется обширный некроз и выраженная воспалительная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 125$
Fig. 8. Area of colonic anastomosis without protection with signs of insolvency on the 3rd day. Extensive necrosis and pronounced inflammatory infiltration by neutrophilic leukocytes, lymphocytes, eosinophils, plasma cells are detected in the suture area. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 125$

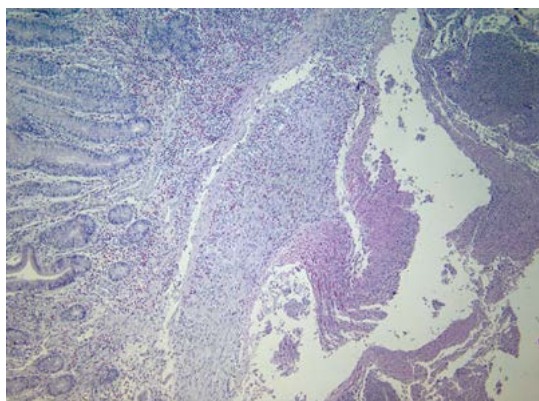


Рис. 9. Область аппаратного толстокишечного анастомоза без защиты и признаков несостоятельности на 6-е сутки. В слизистой отмечается отек, выраженная воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами; в подслизистой – очаговые кровоизлияния, отек, воспалительная инфильтрация лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофилами и нейтрофильными лейкоцитами; очаги некроза мышечной пластинки. В мышечном слое – воспалительная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение $\times 125$
Fig. 9. Area of hardware colonic anastomosis without protection and signs of insolvency on the 6th day. In the mucosa there is edema, pronounced inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes, in the submucosa – focal hemorrhages, edema, inflammatory infiltration by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and neutrophil leukocytes; foci of necrosis of the muscle plate. In the muscle layer – inflammatory infiltration by neutrophilic leukocytes, lymphocytes, eosinophils, plasma cells. Staining with hematoxylin-eosin. Magnification $\times 125$

обнажилась зона несостоятельности шва толстой кишки в виде точечного дефекта до 1 мм в диаметре. При исследовании смывов из брюшной полости получен рост *E. coli* (5×10^6 КОЕ/мл). Учитывая клиническую картину несостоятельности анастомоза, также проведены посевы крови на стерильность из воротной и задней полой вен животного. Посев крови из задней полой вены роста микрофлоры не выявил. В крови из воротной вены отмечен рост *Kl. pneumoniae*. При оценке физической герметичности методом пневмопрессии пузырьки воздуха появились уже при давлении 8 мм рт. ст. Гистологически в зоне несостоятельности шва в толстой кишке определялись обширный некроз и выраженная воспалительная инфильтрация стенки нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, эозинофилами, плазматическими клетками (рис. 8).

В контрольной группе животных при формировании соустьев механическим швом даже без применения средств биологической защиты у всех остальных животных случаев несостоятельности соустьев зарегистрировано не было. Гистологически у них отмечалось более позднее разрешение воспалительных изменений тканей в зоне механического шва по сравнению с основными группами вплоть до некробиотических изменений слизистой до мышечной пластинки (рис. 9). На 3-и сутки у всех животных контрольной группы с брюшины в области соустья, после отделения припаянных органов, высевались микроорганизмы (*E. coli* в концентрации $3,0 \times 10^3$ – $5,0 \times 10^3$ КОЕ/мл).

Основные показатели лабораторных животных в начале и по окончании эксперимента, а также статистические данные отражены в табл. 2.

Данные об инфицировании брюшной полости и степени выраженности в ней спаечного процесса в день вывода животных контрольной и основных групп отражены в табл. 3.

При этом отмечены достоверно менее выраженные признаки системного воспалительного ответа (по характеру температурной реакции) и более высокий уровень физической герметичности (по данным пневмопрессии) у животных при использовании толстокишечных анастомозов с защитой фибриноостатом по сравнению с животными контрольной группы ($p < 0,05$). Значимо хуже, чем у животных с защитой кишечного шва тахокомбом, были показатели частоты пульса, температуры и результаты пневмопрессии животных контрольной серии ($p < 0,05$). Показатели лабораторных животных в день выведения их из эксперимента при использовании фибриностата и тахокомба статистически между собой не различались ($p > 0,05$).

Степень микробной контаминации брюшной полости была в большей мере выражена у животных контрольной группы, у которых защита анастомоза не применялась, что свидетельствует о более низком уровне у них биологической герметичности кишечного шва. Наихудший показатель отмечен у лабораторного животного с признаками несостоятельности анастомоза, сформированного ручным швом Альберта – Шмидена, у этого же животного диагностированы признаки сепсиса (с наличием бактериемии).

Оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости показала, что применение механического шва с защитой фибриноостатом и тахокомбом достоверно уменьшает выраженность спаечного процесса как в сравнении с механическим швом без защиты ($p = 0,03508$, $z = 2,1074$), так и в сравнении с ручным швом без защиты ($p = 0,00951$, $z = 2,5932$), что косвенно подтверждает более выраженную биологическую герметичность кишечных швов по сравнению с группой контроля (без защиты).



Таблица 2
Сравнение базовых показателей лабораторных животных в день проведения эксперимента и по окончании эксперимента (Me; Q_{25%}–Q_{75%})
Table 2
Comparison of basic indicators of laboratory animals on the day of the experiment and at the end of the experiment (Me; Q_{25%}–Q_{75%})

Изменения	Группы			Z	P
	1. Шов без защиты	2. Шов с защитой фибриностагом	3. Шов с защитой тахокомбом		
ЧСС до начала эксперимента, в мин.	137,0; 128,5–146,0	142,5; 135,5–149	134,5; 126,5–140	Z1–2=1,065603; Z1–3=0,716860; Z2–3=1,782464;	P1–2=0,859809; P1–3=1,000000; P2–3=0,224021
ЧСС в день выведения из эксперимента, в мин.	153,0; 147,0–156,5	142,5; 138,5–150	145; 136–154,5	Z1–2=2,014959; Z1–3=1,821213; Z2–3=0,193746	P1–2=0,131727; P1–3=0,205723; P2–3=1,000000
ЧД до начала эксперимента, в мин.	30,0; 26,0–35,0	31; 27–36,5	34,5; 32–41	Z1–2=0,629675; Z1–3=1,927773; Z2–3=1,298099	P1–2=1,000000; P1–3=0,161650; P2–3=0,582760
ЧД в день выведения из эксперимента, в мин.	39,0; 36,0–45,0	40; 36–46	34,5; 31,5–42,5	Z1–2=0,280932; Z1–3=1,036541; Z2–3=1,317473	P1–2=1,000000; P1–3=0,899849; P2–3=0,563040
SpO ₂ до начала эксперимента, %	99,0; 99,0–99,0	99; 99–99	99; 99–99	Z1–2=0,658737; Z1–3=0,968730; Z2–3=0,309994	P1–2=1,000000; P1–3=0,998039; P2–3=1,000000
SpO ₂ в день выведения из эксперимента, %	99,0; 98,5–99,0	99; 99–99	99; 99–99	Z1–2=1,307786; Z1–3=1,307786; Z2–3=0,000000	P1–2=0,572838; P1–3=0,572838; P2–3=1,000000
Температура тела до начала эксперимента, °C	38,8; 38,45–39,1	38,75; 38,6–39,15	39,05; 38,75–39,2	Z1–2=0,339056; Z1–3=1,462783; Z2–3=1,123727	P1–2=1,000000; P1–3=0,430580; P2–3=0,783386
Температура в день выведения из эксперимента, °C	39,85; 39,1–40,7	39,15; 38,7–39,55	39,05; 38,65–39,55	Z1–2=2,160269; Z1–3=2,576823; Z2–3=0,416554	P1–2=0,092256; P1–3=0,029914; P2–3=1,000000
Результат пневмомпрессии, мм рт. ст.	167,0; 139,0–176,5	208; 191,5–233,5	210; 200–239	Z1–2=3,448680; Z1–3=4,020231; Z2–3=0,571551	P1–2=0,001690; P1–3=0,000174; P2–3=1,000000

Таблица 3
Показатели микробной обсемененности брюшной полости и спаечного процесса у лабораторных животных
Table 3
Indicators of microbial contamination of the abdominal cavity and the adhesive process in laboratory animals

День эксперимента	Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена без защиты			Механический триангулярный шов без защиты			Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой фибриностадом			Механический триангулярный шов с защитой фибрино-статом			Двухрядный ручной шов Альберта – Шмидена с защитой тахокомбом			Механический триангулярный шов с защитой тахокомбом		
	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса	Микробное число в зоне анастомоза (КОЕ/мл)	Микробное число вне анастомоза (КОЕ/мл)	Степень выраженности спаечного процесса
3	5×10 ³	0	3	3×10 ³	0	3	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	5×10 ⁶	3×10 ³	3	<10 ³	0	1	<10 ³	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
6	3×10 ³	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
	0	0	1	<10 ³	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	2	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	1
	<10 ³	0	3	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0

Таким образом, защита швов толстокишечного соустья фибриностадом и тахокомбом позволяет существенно повысить показатели физической герметичности анастомоза при выведении из эксперимента и надежность шва по результатам пневмопрессии и изучения микробной инвазии брюшины в послеоперационном периоде. Более благоприятные результаты отмечены при применении механического шва с защитой фибриностадом и тахокомбом. Вместе с тем следует отметить, что применение губки тахокомб менее удобно из-за необходимости дополнительного ее моделирования или укрепления швами в случаях недостаточной фиксации во время операции. В отдельных клинических ситуациях, как, например, в случае формирования низкого колоректального анастомоза, применение и адекватная фиксация губки могут оказаться невыполнимыми или даже нанести вред созданному соустью. Эти сложности усугубляются в условиях лапароскопической операции. Таких недостатков лишено лекарственное средство фибриностад, которое не требует специальных приемов для нанесения и фиксации и может быть использовано в любых клинических ситуациях с равным успехом.

■ **ВЫВОДЫ**

1. С целью повышения надежности толстокишечных анастомозов, формируемых в условиях открытых и лапароскопических операций, зона кишечного шва должна укрываться защитными биологическими тканеадаптирующими субстанциями.



2. В эксперименте доказаны хорошие защитные свойства гемостатической губки тахокомб и отечественного фибринового клея фибринолат, достоверно повышающих физическую и биологическую герметичность швов толстокишечного соустья в послеоперационном периоде.
3. Использование биологических средств защиты толстокишечного анастомоза целесообразно после формирования анастомоза с использованием механического (аппаратного) шва, это позволяет максимально снизить интенсивность и сократить продолжительность микробной контаминации брюшной полости через зону анастомоза, а также уменьшить выраженность спаечного процесса в зоне операции. Наихудшие показатели отмечены у лабораторных животных при использовании на толстой кишке ручного двухрядного шва Альберта – Шмидена.
4. В условиях лапароскопической или лапароскопически ассистированной операции на толстой кишке с интракорпоральным формированием низкого колоректального анастомоза для его герметизации предпочтительно использование жидкой формы лекарственного средства фибринолат, которое не требует специальных приемов для нанесения и фиксации, может быть использовано в любых клинических ситуациях с одинаковым успехом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tutone S., Hill A.G. Anastomotic Leak After Colonic Resection. *Dis Colon Rectum*. 2019;62(1):9–13. doi: 10.1097/DCR.0000000000001269
2. Awad S., Abd El-Rahman A.I., Abbas A., Althobaiti W., Alfaram Sh., Alghamdi S., Alharthi S., Alsaba Kh., Ghedan S., Alharthi R., Asiri M., Alzahrani A., Alotaibi N., Shoma A., Abou Sheishaa M.S. The assessment of perioperative risk factors of anastomotic leakage after intestinal surgeries; a prospective study. *BMC Surg*. 2021;21(29):1–9. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12893-020-01044-8>
3. Melnik V.E., Poyda A.I. Diagnostics, treatment and prevention of complications associated with the formation of anastomoses in the colon. *Khirurgiya*. 2003;8:69–74. (in Russian)
4. Gaydarov S.G., Mamedli Z.Z., Lebedko M.S., Selchuk V.Yu., Tataev I.Sh. Colorectal anastomosis in rectal cancer surgery: methods of anastomotic leakage prevention. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya*. 2021;11(2):36–43. doi: 10.17650/2686-9594-2021-11-2-36-43. (in Russian)
5. Zarnescu E.C., Zarnescu N.O., Costea R. Updates of Risk Factors for Anastomotic Leakage after Colorectal Surgery. *Diagnostics*. 2021;11:2382. Available at: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122382>
6. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Kolesnikov E.N., Kharagezov D.A., Kolesnikov V.E., Kozhushko M.A. Stapling interintestinal anastomosis in colorectal cancer: short-term results. *Koloproktologia*. 2016;1(55):48–53. (in Russian)
7. Akhmetzyanov F.Sh., Egorov V.I., Valeev A.I., Bukhalova V.A. Management of colorectal anastomotic leak: is it possible to save anastomosis? *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2018;17(1):92–98. Available at: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-1-92-98>. (in Russian)
8. Shott A.V., Zaporozhets A.A., Kipel V.S. *Fundamentals of the theory and practice of intestinal suture: a collection of scientific works*. Minsk.: MGMI, 1994. (in Russian)
9. Achkasov S.I., Kalashnikova I.A., Starodubov V.I., Shelygin Yu.A. *Intestinal stoma. A guide for physicians*. M.: GEOTAR-Media, 2021. (in Russian)
10. Huh J.W., Kim H.R., Kim Y.J. Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: The impact of fibrin glue. *The American Journal of Surgery*. 2010;199(4):435–441. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.01.018>
11. Chernikovskiy I.L., Melnikov P.V., Savanovich N.V., Gavrilukov A.V., Chernikov D.A., Markushin L.I. Intracorporeal anastomosis in laparoscopic right hemicolectomy: a review of evidence and a single-center experience. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2019;8(2):65–69. Available at: <https://doi.org/10.17116/hirurgia201908265>. (in Russian)
12. Puchkov K.V., Rodichenko D.S. *Manual suture in endoscopic surgery*. M.: Medpraktika-M, 2004. (in Russian)
13. Kaminsky I.V. Ten years of experience of the using intestine sutures on different level gastro-intestine tract. *Consilium Medicum*. 2017;19(7.2 Surgery):45–50. doi: 10.26442/2075-1753_19.7.2.45-50. (in Russian)
14. Salmin R.M., Prokopchik N.I., Zhuk I.G., Gayduk A.V., Goretskaya M.V., Pavlyukovets A.Yu., Zhmakin A.I. Efficacy estimation of the colon anastomosis zone strengthening with the sponge "TachoComb". *Novosti Khirurgii*. 2012;20(3):3–8. (in Russian)
15. Franco I., Bashankaev B.N., Yunusov B.T., Aliev V.A., Shavgulidze K.B., Loria I.Zh., Grigorieva O.A. Experience of application of TachoSil in laparoscopic surgeries. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2017;23(6):19–24. Available at: <https://doi.org/10.17116/endoskop201723619-24>. (in Russian)
16. Gain Yu., Nitkin D., Bordakov V., Doronin M., Shakhrai S., Bordakov P., Gain M., Karpenko F., Rasiuk T. *The use of the domestic drug "Fibrinostat" in surgery*. Minsk: BelMAPO, 2018. (in Russian)
17. Gain Yu., Nitkin D., Bordakov V., Doronin M., Shakhrai S., Bordakov P., Gain M., Karpenko F., Rasiuk T. *Domestic drug "Fibrinostat M"*. Minsk: BelMAPO, 2018. (in Russian)
18. Kolesnikov L.L. *Human sphincter apparatus*. SPb.: SpetsLit, 2000. (in Russian)
19. Medvedeva L.V., Aleksenko N.B., Makarova P.B. Comparative evaluation of mechanical strength of single-row and double-row sutures of internal hollow organs in experiment. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. Veterinarnaya meditsina*. 2015;5(127):118–122. (in Russian)