

## ПРИМЕНЕНИЕ БИОДЕГРАДИРУЮЩЕГО МАТЕРИАЛА ММ-ГЕЛЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С НАГНОЕНИЕМ ПРОМЕЖНОСТНЫХ РАН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ОПЕРАЦИИ ЭВИСЦЕРАЦИИ МАЛОГО ТАЗА

С.М. Чудных<sup>1,3,4</sup>, М.И. Штильман<sup>2</sup>, К.А. Павленко<sup>3</sup>, М.А. Данилов<sup>3,4</sup>, Г.Г. Саакян<sup>3</sup>, В.С. Егоров<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ города Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>4</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

## BIODEGRADABLE MATERIAL MM-GEL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SUPPURATED PERINEAL WOUNDS AFTER PELVIC EXENTERATION

S.M. Chudnykh<sup>1,3,4</sup>, M.I. Stilman<sup>2</sup>, K.A. Pavlenko<sup>3</sup>, M.A. Danilov<sup>3,4</sup>, G.G. Saakian<sup>3</sup>, V.S. Egorov<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

\* E-mail: v.yegorov@mknrc.ru

### Аннотация

Одним из основных методов лечения местнораспространенных опухолей органов малого таза, мягких тканей промежности является хирургический, который заключается в удалении опухоли, поражающей органы малого таза, наружные половые органы, прямую кишку. Удаление местнораспространенной опухоли сопровождается формированием обширного дефекта тазового дна. Актуальной проблемой является закрытие (пластика) промежностной раны, особенно после нагноений послеоперационных ран промежности. Снижение контаминации тканей промежности и тщательный гемостаз не всегда позволяют избежать гнойных осложнений, вплоть до развития абсцессов и флегмон мягких тканей промежности. Раны промежности после эвисцерации малого таза (ЭМТ) являются серьезной проблемой – увеличение койко-дней, финансовых затрат, сроков проведения комбинированного лечения. В современной медицине все чаще используют методы хирургических вмешательств с применением различных материалов или изделий, способных заместить или восстановить функцию того или иного органа или ткани. В статье представлены результаты первого опыта применения биodeградирующего материала ММ-гель на основе шитого поливинилового спирта, совмещенного с повидон-йодом (бетодином), при лечении больных с нагноением промежностных ран после перенесенной операции ЭМТ. Данный способ был использован в комплексном лечении у пяти пациентов, оперированных по поводу местнораспространенных форм рака органов малого таза (трех женщин, двух мужчин; возраст больных – от 56 до 71 года). Предлагаемый способ может стать эффективным методом в комплексе лечебных мероприятий.

**Ключевые слова:** нагноение ран, шитый поливиниловый спирт, эвисцерация малого таза, биodeградирующий материал, местнораспространенный рак, опухоль малого таза, ММ-гель.

### Abstract

One of the basic tactics for treating locally-advanced tumors of pelvic organs and perineal soft tissues is surgery. Surgeons remove the tumor which invades into pelvic organs, external genitalia and the rectum. After the removal of locally-advanced tumor, an extensive defect is formed at the pelvic bottom. A current pressing problem is closure (plasty) of perineal wounds, especially after their postoperative suppuration. Minimized contamination in perineal soft tissues and careful hemostasis do not always allow to avoid purulent complications which may have a form of abscesses or phlegmons. Perineal wounds after pelvic exenteration is a serious problem with increased bed occupancy, financial expenses, terms of comprehensive care. In modern medicine, the number of surgical interventions with the application of various materials or products which can replace or restore the function of separate organs or tissues is steadily increasing. The authors describe their first experience in the application of biodegradable material MM-gel (cross-linked polyvinyl alcohol combined with Povidone-iodine – Betadine) for the treatment of patients with suppurated perineal wounds after evisceration. This curative modality was used in the comprehensive treatment of five patients operated on for locally-advanced forms of cancer in pelvic organs (3 women, 2 men, aged 56–71). The proposed technique can be effective if combined with other therapeutic measures.

**Key words:** wound suppuration, cross-linked polyvinyl alcohol, pelvic evisceration, biodegradable material, locally-advanced cancer, pelvic tumor, MM-gel.

**Ссылка для цитирования:** Чудных С.М., Штильман М.И., Павленко К.А., Данилов М.А., Саакян Г.Г., Егоров В.С. Применение биodeградирующего материала ММ-гель при лечении больных с нагноением промежностных ран после перенесенной операции эвисцерации малого таза. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 4: 84–87.

## Введение

Хирургический метод является одним из основных методов лечения местнораспространенных опухолей органов малого таза, мягких тканей промежности. Он заключается в удалении опухоли, поражающей органы малого таза, прямую кишку, наружные половые органы. W. Miles (1908) предложил выполнение брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки при опухолях дистальных ее отделов. Позднее американский хирург А. Brunschwig (1948) впервые опубликовал результаты эвисцерации малого таза (ЭМТ). В связи с неудовлетворительными результатами лечения, рецидивами местнораспространенных опухолей органов малого таза в настоящее время такие вмешательства применяются все чаще, в том числе и при эндохирургическом варианте. По мнению большинства современных авторов, эта операция должна присутствовать в арсенале хирургов-онкологов. После выполнения радикальной ЭМТ, по данным как отечественных, так и зарубежных авторов, пятилетняя выживаемость может достигать 35–50% при минимальной летальности в ближайшем послеоперационном периоде [1, 2]. При удалении местнораспространенных опухолей, сопровождающихся формированием обширного дефекта тазового дна, актуальной является проблема закрытия (пластики) промежностной раны, что не менее важно при устранении нагноений послеоперационных ран промежности, частота которых, по разным оценкам, может достигать 14–23%.

Снижение контаминации тканей промежности и тщательный гемостаз не всегда позволяют избежать гнойных осложнений, вплоть до развития абсцессов и флегмон мягких тканей промежности [3]. Дополнительными факторами риска инфекционных осложнений являются сопутствующее ожирение, проведение лучевой и химиотерапии, а также факторы, как пол и возраст, локализация, стадия и морфологическая характеристика опухоли, нередко никакого отношения к частоте инфекционных осложнений не имеют. В связи с этим раны промежности после ЭМТ являются серьезной проблемой – увеличивается койко-день, клиники несут большие финансовые затраты, затягиваются сроки проведения комбинированного лечения [4].

В настоящее время все чаще при выполнении хирургических вмешательств стали использоваться различные материалы или изделия, способные заместить или восстановить функцию органа или ткани, поврежденных в результате заболевания или полученной травмы. В зависимости от поставленной цели используемые материалы могут существовать в организме постоянно или замещаться его собственными тканями. Любой имплант должен отвечать следующим требованиям: не быть токсичным, выдерживать условия стерилизации стандартными методами, быть изготовленным из доступных материалов по достаточно простой технологии и невысокой цене.

В тех случаях, когда в качестве имплантов используются полимерные соединения, необходимо учитывать следующие свойства: биологическая инертность, биологическая совместимость, биодegradация, биодеструкция, биозамещение.

Синтез макропористых полимерных гидрогелей на основе шитого поливинилового спирта (ПВС) осуществляется путем сшивки заранее приготовленных и очищенных метакриловых производных ПВС в присутствии гетерофазы замороженного растворителя [5–7]. Полученные гелевые системы содержат связанные между собой поры с размерами в десятки и сотни микрометров [5]. Наличие этой пористой

структуры обеспечивает достижение таких свойств, как водопоглощение и механическая прочность.

ПВС (поли-1-гидроксиэтилен,  $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{OH})$ ) представляет собой разновидность карбоцепных полимеров [8] и обладает высокой гидрофильностью и растворимостью в воде, что обуславливает его быструю биодegradацию в организме.

Наиболее распространенным способом получения ПВС служит гидролиз или алкоголиз сложных поливиниловых эфиров, чаще всего поливинилацетата, в присутствии небольшого количества щелочи или кислоты [5].

В ходе электронно-микроскопического исследования биодegradирующих имплантатов было установлено, что разрушение материала происходит в несколько этапов.

Первым этапом разрушения является не клеточная биодegradация импланта, в ходе которой происходит разрушение поверхностного слоя вследствие химического и биохимического гидролиза ионов и ферментов, которые содержатся в окружающей среде.

Во время клеточного этапа биодегенерации макрофаги прикрепляются к поверхностному слою импланта и поглощают образовавшиеся частицы. В дальнейшем происходит деструкция частиц под воздействием ферментов лизосом и митохондрий макрофагов.

Также макрофаги вырабатывают белки – интерлейкин-1, который стимулирует активность фибробластов, заставляя их продуцировать коллаген, что вызывает пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток.

Продолжительность биодеструкции составляет в среднем от одной до двух недель. Сначала происходит формирование рыхлой соединительной ткани, ее клетки формируют капсулы вокруг импланта, внедряются в его углубления, образуя среду, через которую прорастают сосуды и нервные волокна.

К имплантам, используемым в качестве подложек для клеточной инженерии, матриц с контролируемым выделением лекарственных средств, дренажных средств, относится ММ-гель [9, 10].

ММ-гель был получен путем проведения полимеризации в водных замороженных растворах водорастворимых ненасыщенных производных ПВС.

При анализе результатов клинико-экспериментального применения ММ-геля для лечения ожоговых ран было установлено, что биодegradирующий материал ММ-гель стимулирует регенеративно-репаративные процессы при его местном применении: обеспечивает более ранний переход фаз раневого процесса, а также ускоряет формирование грануляционной ткани.

Местных раздражающих, цитостатических и аллергических реакций также отмечено не было [11–13].

Также были получены положительные результаты в торакальной хирургии, где ММ-гель применялся в ходе клинических испытаний при выполнении операции экстраплеврального пневмолиза с целью заполнения образовавшихся полостей у больных туберкулезом, (протокол клинических испытаний пористого гидрогелевого материала ММ-гель на кафедре торакальной хирургии РМАПО № 03-2270/0480 от 25.08.2005).

Представляем результаты первого опыта применения биодegradирующего материала ММ-гель на основе шитого ПВС, совмещенного с повидон-йодом (бетадином), при лечении больных с нагноением промежностных ран после перенесенной операции ЭМТ. Данный способ был использован в комплексном лечении у пяти пациентов, оперированных по поводу местнораспространенных форм рака органов



Рис. 1. Имплант ММ-геля, пропитанный бетедином



Рис. 2. Больная К., 71 год, после перенесенного комбинированного лечения, лапаротомии, уретерэктомии, удаления культи влагалища, резекции энтеронеоцистиса с формированием кондукта по Bricker, обструктивной резекции прямой кишки. Обширный дефект мягких тканей промежности с зонами некроза жировой клетчатки и мышц таза

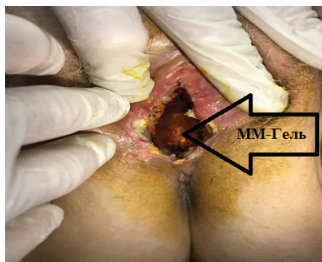


Рис. 3. Больная К., 71 год, после установки ММ-геля, пропитанного бетедином



Рис. 4. Больная К., 71 год, вид раны промежности через 14 дней после начала местного лечения

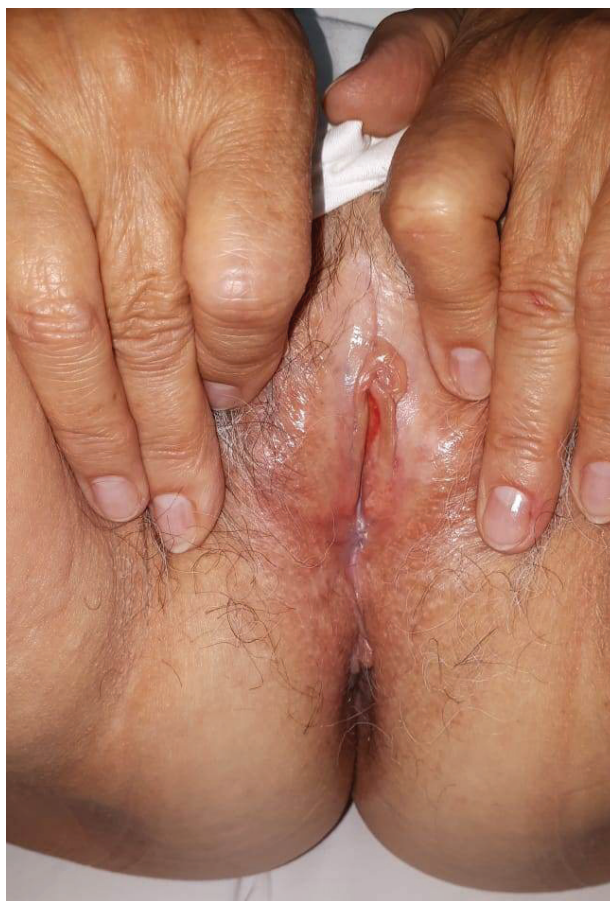


Рис. 5. Больная К., 71 год, вид раны промежности через четыре месяца после начала лечения с применением ММ-геля

малога таза, из них три женщины, возраст больных – от 56 до 71 года. В двух случаях была выполнена передняя, в двух случаях – задняя и в одном – тотальная эвисцерация малого таза. У четырех больных операции были выполнены лапаротомным доступом и у одного – лапароскопическим, и в сроки от трех до семи дней после перенесенной операции отмечено нагноение промежностной раны. У всех больных первые две недели местное лечение проводилось по одной схеме – ежедневное промывание раны растворами антисептиков, дренирование и тампонирование раны с использованием мази левомиколь и бетадина. В связи с невысокой эффективностью местного лечения ран промежности был использован биодеградирующий имплант ММ-гель. Стерилизация материала осуществлялась в стерилизационной системе STERRAD компании ASP, Johnson & Johnson. Схема применения ММ-геля была следующая: в течение первой недели имплант устанавливался на три дня с последующей заменой на стерильный, выкроенный по размерам полости материал (рис. 1), в последующем замена осуществлялась, как правило, на седьмые сутки. В среднем срок лечения составил  $21 \pm 3$  дня. Затем больных выписывали с уже постоянно установленным имплантом ММ-геля.

### Клинический случай

Больная К., 71 год, находилась на лечении в МКНЦ с 26.11.2018 по 27.12.2018.

Клинический диагноз: «рак мочевого пузыря pT2vG3N0M0R0, состояние после радикальной цистэктомии, тазовой лимфаденэктомии, энтероцистопластики по

Hautmann, экстирпации матки с придатками, аппендэктомии в 2013 г. Местный рецидив с поражением культи влагалища, неостистиса, культи уретры».

Были выполнены лапаротомия, уретерэктомия, удаление культи влагалища, резекция энтероостистиса с формированием кондуита по Bricker, обструктивная резекция прямой кишки.

Нагноение промежностной раны отмечено на четвертые сутки послеоперационного периода. Сняты швы с послеоперационной раны, разведены большие половые губы, эвакуировано до 20 мл гноя, взят посев (выделен энтерококк  $10^6$  КОЕ/мл, чувствительный к ампицилину). Визуализирована гнойная полость, дном которой является культя прямой кишки, сверху фиксированы петли тонкой кишки, спереди – лонная кость. Применение ММ-геля начато с 11.12.2018. На фоне установки импланта отмечено быстрое очищение раны и уменьшение послеоперационной полости до 4–5 см. Больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, предлагаемый способ применения биодеградирующего материала ММ-гель на основе сшитого ПВС, совмещенного с повидон-йодом (бетадином), при лечении больных с нагноением промежностных ран после перенесенной операции ЭМТ может стать эффективным методом в комплексе лечебных мероприятий.

## Литература

1. Алексеев Б.Я. и др. Возможности и результаты реконструкции мочеиспускательной системы после тотальных экзентераций малого таза у пациентов с местнораспространенными опухолями прямой кишки // Колопроктология. – 2011. – №. S3. – С. 61–61. [Alekseev B.Ya. et al. Possibilities and results of reconstruction of the urinary system after total pelvic exenterations in patients // Koloproktologija. – 2011. – №. S3. – P. 61–61. In Russian].
2. Шишкин М.М. и др. Супрачороидальная имплантация биодеградирующего имплантата «ММ-гель» в качестве носителя лекарственных веществ (экспериментальное исследование) // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2010. – Т. 5. – №. 2. – С. 71–76. [Shishkin M.M. et al. Suprachoroidal implantation of a biodegrading implant "MM-gel" as a carrier of medicinal substances (experimental study) // Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra imeni N.I. Pirogova Pirogova Pirogova (Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov). – 2010. – V. 5. – No. 2. – P. 71–76. In Russian].
3. Matheson L.A. et al. Changes in macrophage function and morphology due to biomedical polyurethane surfaces undergoing biodegradation // Journal of cellular physiology. – 2004. – Т. 199. – №. 1. – P. 8–19.
4. Ingram J.H. et al. The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by macrophages in response to ultra high molecular weight polyethylene particles // Biomaterials. – 2004. – Т. 25. – №. 17. – С. 3511–3522.
5. Артюхов А.А. и др. Макропористые полимерные гидрогели поливинилового спирта, содержащие аминогруппы // Пластические массы. – 2010. – №. 4. – С. 15–20. [Artyukhov A.A. et al. Macroporous polymer hydrogels of polyvinyl alcohol containing amino groups // Plastic masses. – 2010. – No. 4. – P. 15–20. In Russian].
6. Кризина П.С. Влияние ксенопротектора «ММ-гель» на течение раневого процесса в экспериментальных ожоговых ранах // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8. – № 3. – С. 16–18. [Krizina P.S. The influence of the xenoprotector "MM-gel" on the course of the wound process in experimental burn wounds // Klinichna anatomiya ta operativna hirurgiya. – 2009. – V. 8. – No. 3. – P. 16–18. In Russian].
7. А.А. Артюхов et al. Drug controlled release systems on the basis of macroporous polymeric hydrogels containing nano-aggregates of N-vinylpyrrolidone amphiphilic polymers // Biomaterials and Bionanomaterials: Recent Advances Safety and Toxicology Issues» (3–5 May, Heraklion), Crete-Greece, Heraklion. – 2010. – P. 59.
8. Штильман М.И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: ИКЦ «Академкнига». – 2006. [Shtilman M.I. Polymers of medical and biological purpose. Moscow: ICC "Akademkniga". – 2006. In Russian].
9. Artyukhov A.A. et al. Polyvinyl alcohol macroporous hydrogels as new materials for medicine. 1st Russian – "Hellenic symposium on polymeric biomaterials and bionanomaterials: recent advances safety and toxicology issues". – Crete-Greece, Heraklion. – 2010. – P. 34.
10. Артюхов А.А. Полимерные гидрогели сшитого поливинилового спирта и его сополимеров и их биомедицинское применение – 2017. [Artyukhov A.A. Polymer hydrogels of cross-linked polyvinyl alcohol and its copolymers and their biomedical application – 2017. In Russian].
11. Кузнецов Н.Ю. Морфологические изменения в экспериментальных глубоких ожоговых ранах кожи при местном лечении ксенопротекторами // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2009. – Т. 9. – № 4 (28). – С. 201–203. [Kuznetsov N.Yu. Morphological changes in experimental deep burn wounds of the skin during local treatment with xenoprotectors // Aktual'ni problemi suchasnoї medicine. – V. 9. – № 4 (28). – P. 201–203. In Russian].
12. Лесовой Д.Е. и др. Восстановительная терапия тяжелых дефицитов мягких тканей в экспериментальной ожоговой ране с использованием гидрогелевого раневого покрытия ММ-Гель-Р // Биомедицина. – 2010. – №. 4. – С. 33–39. [Lesovoy D.E. et al. Restorative therapy of severe soft tissue deficiencies in an experimental burn wound using a hydrogel wound coating MM-Gel-R // Biomedicina (Biomedicine). – 2010. – №. 4. – P. 33–39. In Russian].
13. Лихтер М.С. и др. Мультидисциплинарный подход к лечению больных колоректальным раком с вовлечением органов мочеиспускательной системы // Хирургия. Журнал им. НИ Пирогова. – 2012. – №. 12. – С. 34–39. [Lichter M.S. et al. Multidisciplinary approach to the treatment of patients with colorectal cancer with the involvement of the urinary system organs // Hirurgija. Zhurnal imeni NI Pirogova (Surgery. Magazine named after. NO Pirogov). – 2012. – №. 12. – P. 34–39. In Russian].