



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 17/00 (2021.02); A61K 31/717 (2021.02); A61K 31/728 (2021.02)

(21)(22) Заявка: 2020129254, 03.09.2020

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.09.2020

Дата регистрации:
11.05.2021

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 03.09.2020

(45) Опубликовано: 11.05.2021 Бюл. № 14

Адрес для переписки:

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
БАШГОСМЕДУНИВЕРСИТЕТ, Патентный
отдел

(72) Автор(ы):

Бакиров Эльдар Рифович (RU),
Суфияров Ильдар Фанусович (RU),
Хасанов Анвар Гиниятович (RU),
Понеделькина Ирина Юрьевна (RU),
Баширова Линара Ирековна (RU),
Самородов Александр Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Бакиров Эльдар Рифович (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2192256, 10.11.2002. RU 2134068
C1, 10.08.1999. RU 2664702 C1, 21.08.2018. EP
1793872 B1, 13.06.2007. COHEN Z. et.al.
Prevention of Postoperative Abdominal Adhesions
by a Novel, Glycerol/Sodium Hyaluronate/
Carboxymethylcellulose-Based Bioresorbable
Membrane: A Prospective, Randomized,
Evaluator-Blinded Multicenter Study. Diseases
of the Colon (см. прод.)

(54) Способ укрепления межкишечных анастомозов

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к хирургии, и раскрывает способ укрепления межкишечных анастомозов после резекции кишечника. Способ характеризуется тем, что контролируют локальную температуру зоны наложения анастомоза с помощью тепловизора, достигают локальную температуру в 37.5°C, после этого проводят аппликацию на шов двухслойной пленки, содержащей малеинат высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1

адгезивного слоя и содержащей карбоксиметилцеллюлозу неадгезивного слоя, при этом пленку фиксируют адгезивной поверхностью. Способ позволяет расширять арсенал методов профилактики хирургических осложнений, обеспечивает повышение герметичности анастомоза и может быть использован для снижения частоты хирургических осложнений и несостоятельности межкишечных анастомозов. 1 табл., 1 пр.

(56) (продолжение):

& Rectum, 2005, 48(6), 1130-1139. doi:10.1007/s10350-004-0954-8.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61B 17/00 (2021.02); A61K 31/717 (2021.02); A61K 31/728 (2021.02)(21)(22) Application: **2020129254, 03.09.2020**(24) Effective date for property rights:
03.09.2020Registration date:
11.05.2021

Priority:

(22) Date of filing: **03.09.2020**(45) Date of publication: **11.05.2021 Bull. № 14**

Mail address:

**450008, g. Ufa, ul, Lenina, 3,
BASHGOSMEDUNIVERSITET, Patentnyj otдел**

(72) Inventor(s):

**Bakirov Eldar Rifovich (RU),
Sufiyarov Ildar Fanusovich (RU),
Khasanov Anvar Giniyatovich (RU),
Ponedelkina Irina Yurevna (RU),
Bashirova Linara Irekovna (RU),
Samorodov Aleksandr Vladimirovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

BAKIROV ELDAR RIFOVICH (RU)(54) **METHOD FOR STRENGTHENING INTER-INTESTINAL ANASTOMOSES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; surgery.

SUBSTANCE: invention relates to medicine, namely to surgery, and reveals a method for strengthening inter-intestinal anastomoses after intestinal resection. The local temperature of the anastomosis overlay zone is controlled using a thermal imager. A local temperature of 37.5°C is reached. Then, a two-layer membrane containing high-molecular hyaluronic acid maleate with a degree of substitution of hydroxyl groups 1 of the adhesive layer and

containing carboxymethylcellulose of the non-adhesive layer is applied to the seam. The membrane is fixed with an adhesive surface.

EFFECT: method allows expanding the arsenal of methods for the prevention of surgical complications, provides an increase in the tightness of the anastomosis, it can be used to reduce the frequency of surgical complications and the failure of inter-intestinal anastomoses.

1 cl, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к медицине, а именно хирургии и может быть использовано для снижения частоты хирургических осложнений.

Расхождение швов на кишечной стенке после внутрибрюшных операций не только повышает послеоперационные осложнения и смертность, но также удлиняет пребывание пациента в стационаре и увеличивает стоимость лечения, ухудшает результаты лечения у онкологических пациентов с резектабельными и излечимыми злокачественными новообразованиями, что приводит к снижению выживаемости без рецидива, общей выживаемости и функциональных результатов. Проблема биологической негерметичности кишечных швов и возникновение осложнений заставило хирургов разрабатывать различные методики по укреплению линии соединения сшиваемых органов. Для этой цели используется большой сальник, лоскут париетальной брюшины, аутодермальный имплантат и консервированные аллотрансплантаты, твердая мозговая оболочка, а также различные полимерные пленки и биологические клеи [Мохов Е.М., Бредихин Е.И. Укрепление толстокишечных анастомозов демукоризованным трансплантатом тонкой кишки // Вестник хирургии. - 1990. - № 6. - С. 115-117.].

Известен способ, при котором в качестве средства укрепления межкишечных анастомозов используется большой сальник. Обладая хорошо развитой системой кровеносных сосудов и высокими репаративными способностями, большой сальник оказался очень удобным для защиты соустьев полых органов от несостоятельности. Однако анализ экспериментальных и клинических данных показывает, что сальник не только не препятствует возникновению недостаточности швов, а может подвергаться в последующем полной дегенерации и замещаться грубой волокнистой соединительной тканью, что чревато стенозированием соустья [Kimura H. et al. Strangulation ileus resulting from encasement of a loop of the small intestine by the great omentum caused by abnormal adhesion // J. of Gastroenterology. - 1996. - Vol. 31, No. 5. - P. 711-716.].

Известен способ, при котором используются цианокрилатные клеи. Первоначально благоприятные отзывы были отмечены в эксперименте при резекциях желудка и тонкой кишки, когда подкрепляли однорядно наложенные швы цианокрилатом или заменяли ручной шов клеевым. Однако в последнем случае наблюдался местный некроз на 2-3-и сутки, а выраженная воспалительная реакция ослабевала лишь к концу 1-й недели. Высокий риск несостоятельности клеевого соединения не позволил экспериментаторам внедрить метод в клиническую практику. Проведенные гистоморфологические исследования показали, что подкрепление внутреннего ряда швов цианокрилатным клеем не только не приводит к усилению герметичности анастомоза, но даже ослабляет его при сравнении с контрольным шовным анастомозом из-за инфильтрации и очагового некроза слизистой оболочки [Истомин Н.П., Ратов В.Г. Шовно-клеевое цианокрилатное соединение (критический опыт) // Сборник научн. работ «Проблемы неотложной хирургии». - М., 1998. - С. 33.].

Известен регламентированный национальными и зарубежными руководствами способ герметизации кишечного шва, предусматривающий использование биологического адгезива на основе фибрина в различных модификациях, в зависимости от производителя («CryoSeal» Termogenesis, США; «Evicel» Fibrin Sealant (Human), Израиль; «ТахоКомб», Nycomed, Австрия). В его состав может входить фибриноген, тромбин, ингибитор фибринолиза апротинин и ионы кальция. Хорошие результаты получены в клинике при формировании однорядных ручных и механических толстокишечных анастомозов с укреплением линии швов фибриновым клеем/губкой. При этом отмечено, что гистосовместимость адгезива положительно влияет на скорость репаративных процессов, позволяет уменьшить количество швов соустья, снижая тем

самым угрозой ишемии. Однако наряду с хорошей адгезией были выявлены и существенные недостатки фибриновой основы. В первую очередь, это большая трудоемкость приготовления действующего раствора непосредственно перед наложением. Длительность приготовления делает пригодными его лишь для плановой ситуации. Каждый субстрат двухкомпонентного клея должен накладываться один за другим или оба компонента перед аппликацией перемешиваются, что усложняет применение таких субстанций в лапароскопической хирургии. Независимо от агрегатного состояния (клей или губка) в месте нанесения отмечается возникновение спаечного процесса [Parker J.S., Brown D., Hill P.F. Fibrinogen-impregnated collagen as a combined hemostatic agent and antibiotic delivery system in a porcine model of splenic trauma // Eur J Surg. - 1999. - Vol. 165. - P. 609-614.].

Наиболее близким аналогом изобретения является способ защиты анастомозов при резекциях кишечника, заключающийся в том, что область швов анастомоза защищают пленочным эксплантатом, который изготовлен из модифицированной гиалуроновой кислоты. При этом часть карбоксильных групп гиалуроновой кислоты ковалентно связана с 5-аминосалициловой кислотой. Способ позволяет стимулировать регенерацию тканей в области анастомоза [патент RU 2192256, 2002]. Недостатком прототипа является недостаточное влияние на герметичность анастомоза.

Задачей изобретения является расширение арсенала методов, позволяющих укреплять межкишечные анастомозы.

Технический результат при использовании изобретения - улучшение функциональных результатов за счет повышения герметичности анастомоза.

Предлагаемый способ укрепления межкишечных анастомозов осуществляется следующим образом. После резекции участка кишечника выполняют межкишечный анастомоз с использованием однорядного шва Шмидена. Контролируют локальную температуру зоны наложения анастомоза с помощью тепловизора (например, ThermoTracer TH9100XX (NEC, USA), достигают температуру в 37.5 °C (любым доступным способом - обдувание теплым стерильным воздухом, обкладывание зоны анастомоза салфеткой, смоченной теплым физиологическим раствором в случае нормы или гипотермии). Далее проводят аппликацию на шов пленочного биоимпланта, представляющего собой пленку, состоящую из двух слоев: адгезивного - содержащего малеинат высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1, и неадгезивного - содержащего карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ), широко применяемую в клинической практике для профилактики спаечного процесса в виде препарата «мезогель».

Раствор малеината высокомолекулярной гиалуроновой кислоты (ВМ ГК-М) со степенью замещения (СЗ) гидроксильных групп СЗ 1 получали согласно работе [I.Y. Ponedel'kina, A.R. Gaskarova, E.A. Khaybrakhmanova, T.V. Tyumkina, G.F. Vafina Development of solvent-free protocols for obtaining highly substituted maleates of hyaluronic acid and other glycosaminoglycans.// Carbohydrate Polymers V.235, 1 May 2020, 115938. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.115938>].

Пленки, состоящие из двух слоев, антиадгезивного (карбоксиметилцеллюлоза) и биоадгезивного (ВМ ГК-М) изготавливали следующим образом. В пластиковую форму размером 10x5 см помещали 5 мл 2%-го раствора КМЦ (ООО «Ингредико», Россия) в натрий-фосфатном буфере с pH 7.2 и высушивали. Затем на поверхность высушенной пленки КМЦ наливали 2 мл 5%-го водного раствора высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1 и высушивали при 60°C. Толщина полученной пленки составляла 2 мм.

Биоадгезивность ГК-М к соединительной ткани обусловлена свойством двойной связи малеинатного остатка в ВМ ГК-М быстро реагировать с сульфгидрильной группой аминокислоты цистеина с образованием гемисукцината (производного янтарной кислоты). А цистеин, как известно, входит в состав коллагена и других белков соединительной ткани человека и животных. Биоимплант фиксируют к поверхности сшиваемых концов кишки своей адгезивной поверхностью, а неадгезивная предупреждает образование спаек анастомоза с соседними органами.

Достижение температуры в 37,5 °С обусловлено необходимостью профилактики развития «непреднамеренной гипотермии» ядра тела пациента из-за подавления терморегулирующей функции гипоталамуса внутривенными и ингаляционными анестетиками, потери тепла при проведении искусственной вентиляции легких, низкой температуры окружающей среды 21-24 °С (СанПиН 2.1.3.2630-10), переливания растворов комнатной температуры, естественной потери тепла через открытую рану и поверхность тела. Интраоперационная гипотермия ядра тела пациента (и как следствие, в зоне анастомоза) способствует увеличению объема интраоперационной кровопотери (за счет развития коагулопатии, нарушающей формирование сгустка, дисфункции тромбоцитов, снижения активации коагуляционного каскада системы гемостаза), повышению риска развития раневой инфекции в послеоперационном периоде за счет прямого угнетения иммунной функции и снижения кровотока в зоне анастомоза, что приводит к уменьшению доставки кислорода тканям и снижению проникновения антибиотика, используемого с целью антибиотикопрофилактики, снижению заживления послеоперационных ран вследствие повышенного расхода альбуминов и подавления синтеза коллагена [Царев А.В., Мынка В.Ю., Кобеляцкий Ю.Ю. Периоперационная гипотермия: современные принципы профилактики и лечения // МНС. 2015. №2 (65).], что является факторами несостоятельности межкишечных анастомозов.

Известны биосовместимые рассасывающиеся пленки Seprafilm (США), содержащие смесь гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы, которые показаны для использования у пациентов, перенесших абдоминальную или тазовую лапаротомию для предотвращения послеоперационных спаек между брюшной стенкой и нижележащими структурами (сальник, тонкий кишечник, мочевого пузырь и желудок), а также между маткой и окружающими структурами (трубы и яичники, толстый кишечник и мочевого пузырь). Как отмечает сам производитель, пленки противопоказаны для использования непосредственно вокруг свежего анастомотического шва в связи с риском развития несостоятельности анастомоза. Препятствование заживлению анастомозов при использовании пленок Seprafilm отмечали многие авторы [Шалмагамбетов М.С. Прогнозирование и профилактика послеоперационного адгезиогенеза брюшины. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Уфа, 2019. С. 35].

В доступной научно-медицинской и патентной литературе сведений об известности применения пленочного биоимпланта на основе малеината высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1 и карбоксиметилцеллюлозы для укрепления швов анастомозов в условиях локальной гипертермии не обнаружено.

Экспериментальными исследованиями авторов установлено, что применение пленочного биоимпланта на основе малеината высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1 и карбоксиметилцеллюлозы в условиях локальной гипертермии приводит к лучшей герметизации межкишечных анастомозов.

Хирургические вмешательства производились на кафедре топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. В качестве экспериментальных животных использовались половозрелые кролики самцы породы Шиншила (n=50). В качестве материала использована петля толстой кишки. Под общим обезболиванием, в стерильных условиях, с соблюдением правил проведения экспериментальных исследований у животных, производилась лапаротомия, резекция участка толстой кишки с наложением анастомоза «конец в конец» с использованием шва Шмидена.

Все лабораторные животные были разделены на 5 групп. В каждой из пяти групп эксперимент выполнен на 10 животных, с выведением последних из эксперимента на 1-е и 3-и и 7-е сутки после хирургического вмешательства. В зависимости от метода укрепления швов анастомозов выделялись группы животных: аппликация пленочного биоимплантата на основе малеината высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1 и карбоксиметилцеллюлозы в условиях нормотермии (группа 1) и гипертермии (группа 2), наложение биоимплантата на основе гиалуроновой кислоты, часть карбоксильных групп которой ковалентно связана с 5-аминосалициловой кислотой в условиях нормотермии (группа 3) и гипертермии (группа 4), контрольная группа без применения укрепляющих компонентов (группа 5).

Герметичность анастомозов оценивали методом пневмопрессии с учетом показателя давления, при котором происходила «разгерметизация» межкишечного соустья. Измерение степени биологической герметичности механической прочности произведенных анастомозов проводили на 1-е, 3-и и 7-е сутки после формирования анастомоза.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Выявлено, что вид распределения полученных данных отличается от нормального, поэтому при дальнейшей работе использовались непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Дисперсионный анализ проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Результаты исследования представлены в таблице. На 1-е и 3-и сутки самые большие показатели давления, оказываемого на анастомоз, при котором появляются признаки проницаемости (разгерметизации) линии кишечных швов, определились в группе 2.

Наименьшие значения давления при пневмопрессии наблюдались в контрольной группе 5 (однорядные анастомозы без имплантов). Показатели давления в группе 4 были статистически ниже, чем в группе 2, но выше, чем в контрольной 5. В целом локальная гипертермия способствовала более эффективному укреплению анастомозов имплантатами. При этом биоимплантат на основе малеината высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1 и карбоксиметилцеллюлозы оказался эффективнее биоимплантата на основе гиалуроновой кислоты, часть карбоксильных групп которой ковалентно связана с 5-аминосалициловой кислотой в соответствующих температурных условиях. На седьмые сутки показатели давления «разгерметизации» анастомоза выровнялись и статистически не отличались во всех исследуемых группах, что свидетельствует об окончании периода так называемой «биологической негерметичности».

Способ укрепления межкишечных анастомозов

Таблица

Показатели давления разгерметизации анастомоза в эксперименте с пневмопрессией, мм рт.ст

Сутки	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5
1	100,1(98,4- 102,3)*, §	118,4(115,6-120,9)*, f, §	92,4 (90,1-94,7)*	100,3 (98,7-102,4)*, f	74,6 (73,5-76,1)
3	150,5(148,3-151,8)*, §	159,3 (157,1-162,6)*, f, §	143,1(140,6-(145,3)*,	149,2 (148,3-151,6))*, f	136,8 (134,2-138,7)
7	171,4(168,1-173,7)	169,4(167,2-172,8)	170,2(168,4-171,4)	168,5(167,4-170,5)	172,7(170,3-173,1)

Примечание: представлены медиана и межквартильный интервал, Me (0.25-0.75). * - $p < 0.05$ в сравнении с группой 5 (контролем),

f - $p < 0.05$ в сравнении нормотермии против гипертермии для пленочного биоимплантата на основе малеината высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1 и карбоксиметилцеллюлозы (группа 1 vs группа 2) и биоимплантата из гиалуроновой кислоты, часть карбоксильных групп которой ковалентно связана с 5-аминосалициловой кислотой (группа 3 vs группа 4).

§ - $p < 0.05$ в сравнении биоимплантата из гиалуроновой кислоты, часть карбоксильных групп которой ковалентно связана с 5-аминосалициловой кислотой, против пленочного биоимплантата на основе малеината высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1 и карбоксиметилцеллюлозы (группа 1 vs группа 3 и группа 2 vs группа 4).

(57) Формула изобретения

Способ укрепления межкишечных анастомозов после резекции кишечника, включающий аппликацию на шов анастомоза пленочного биоимплантата, содержащего производное гиалуроновой кислоты, отличающийся тем, что контролируют локальную температуру зоны наложения анастомоза с помощью тепловизора, достигают локальную температуру в 37.5°C , после чего в качестве биоимплантата используют двухслойную пленку, состоящую из адгезивного слоя, содержащего малеинат высокомолекулярной гиалуроновой кислоты со степенью замещения гидроксильных групп 1, и неадгезивного слоя, содержащего карбоксиметилцеллюлозу, при этом пленку фиксируют адгезивной поверхностью.