УДК 617:665.93

И. Х. ГЕВОРКЯН, Г. А. ЧУХАДЖЯН, А. В. ГАЗАРЯН

МЕДИЦИНСКИЕ КЛЕЕВЫЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ ПОЛИВИНИЛБУТИРАЛЯ

Дается характеристика синтезированных в Армянской ССР на основе поливинилбутирала клеевых композиций и ставится вопрос об «идеальном» медицинском клее.

За последние 20 лет медицинские клеевые композиции находят широкое применение как в экспериментальной, так и клинической хирургии. В нашей стране и за рубежом синтезировано множество клеевых композиций, выполненных на разнообразной химической и биологической основе (цианоакрилатные, полиуретановые, резорцин-желатин-формальдегидные, полибутилметакрилатные и др.).

Из многочисленных клеевых композиций в медицинской практике наибольшее распространение получили клеевые композиции, синтезированные на основе цианоакрилатных соединений. Однако каждая клеевая композиция, в том числе цианоакрилатные, имеет свои положительные и отрицательные свойства. Сегодня, когда уже накоплен значительный опыт по применению клеевых композиций в различных областях медицины и имеется обширная литература, посвященная этой проблеме, можно ставить вопрос об «идеальном» медицинском клее. «Идеальным» мы считаем такой клей, который отвечает следующим требованиям: 1) не токсичен и не обладает канцерогенным и сенсибилизирующим действием; 2) обладает высокими клеящими свойствами, быстро соединяет мягкие ткани и прочно их удерживает в процессе заживления раны; 3) рассасывается в процессе регенерации тканей и не вызывает с их стороны резкой морфологической реакции; 4) должен быть аустерильным и обладать бактерицидными свойствами; 5) склеивание тканей выполняется без добавления различных катализаторов и не сопровождается температурной реакцией, отрицательно влияющей на организм; 6) физико-химические свойства клея должны быть оптимальными для тканей и активировать процесс свертывания крови; 7) клей не должен подвергаться различным физико-химическим изменениям под

Доложена на научной сессии ЕрМИ 28/І—1981 г.

воздействием климатических факторов и переносить транспортировку на любое расстояние и любым транспортом; 8) техника применения клея должна быть простой и общедоступной, а его стоимость не должна быть высокой.

Большинству из указанных требований отвечают клеевые композиции, созданные на основе соединений поливинилового спирта. Как известно, последний и многие его производные находят широкое применение в народном хозяйстве, в частности в пищевой и фармацевтической промышленности. С другой стороны, поливиниловый спирт и многие его производные, в частности поливинилбутираль, широко производятся в нашей стране и дают возможность иметь сырье в неограниченном количестве. Наконец, сравнительная дешевизна этого полимера сулит большие перспективы в его использовании как основы при синтезе клеевых композиций.

Около 20 лет на кафедре госпитальной хирургии Ереванского медицинского института ведутся поиски клеевых композиций на основе поливинилбутираля. Параллельно с этими поисками велись экспериментальные исследования и клинические наблюдения по применению различных синтетических изделий в хирургии [1—5]. В 1969 г. были опубликованы сведения о поливинилбутиралевоом клее и опыте его применения в хирургии [6]. В дальнейшем при кафедре госпитальной хирургии была организована научно-исследовательская лаборатория по изысканию и синтезу медицинских изделий из полимера. Эта лаборатория в комплексе с Всесоюзным научно-исследовательским институтом ПОЛИМЕР продолжила поиски клеевых композиций на основе поливинилбутираля. Была синтезирована первая клеевая композиция, получившая условное название—Армянский медицинский клей-1 (АрМК-1). В состав этой композиции входили: поливинилбутираль, олигомер ацетальдегида, толуилендиизоцианат и этиловый спирт, все ингредиенты в очищенном виде. Проверка прочности этой клеевой композиции на сдвиг и разрыв выявила 6,3 и 16,0 кг/см². Однако эти показатели были недостаточными для прочного склеивания тканей, поэтому поиски были продолжены. Были синтезированы новые композиции АрМК-2 и АрМК-3. В состав последней клеевой композиции входили: поливинилбутираль, низкомолекулярный полиуретан, производные канифоли, пластификатор, спирт.

Всестороннее изучение свойств этой клеевой композиции дало основание рекомендовать ее для внедрения в практику народного здравоохранения. Ниже приводятся краткие сведения о результатах испытания свойств АрМК-3.

Физико-химические свойства. АрМК-3 пленкообразующая жидкость желтоватого оттенка, вязкость которой при 20°C 65,5. РН клея нейтральная, составляет 6,9—7,0. Показатель преломления клеевой композиции 1,3770. Жизнеспособность АрМК-3 весьма высокая. Клей в герметической стеклянной упаковке сохраняется долгие годы (по нашим наблюдениям до 8 лет).

АрМК-3 хорошо растворяется в спирте, не растворяется в воде, через 1—3 мин после его нанесения полимеризуется без выраженного теплового эффекта, образует пленку и обеспечивает необходимую прочность соединения.

Физико-механические свойства. Прочность АрМК-3 на сдвиг 7 кг/см^2 , на отрыв $21,0 \text{ кг/см}^2$. Твердость по Бринелю составляет $15,0 \text{ кг/мм}^2$.

Морфологическая реакция тканей на имплантацию АрМК-3. Эксперименты были поставлены на 21 собаке, 12 кроликах и 15 белых крысах. Клей вводился в скорифицированный апоневроз передней брюшной стенки, в раневую поверхность мышечной ткани, в паренхиму печени, почек и селезенки, а также им покрывалась десерозированная поверхность тонкой кишки. Гистоморфологическое изучение резецированных участков указанных тканей и органов в сроки от 1 часа до 360 дней показало, что АрМК-3 не обладает токсическими свойствами и не вызывает выраженной тканевой реакции [7, 13].

Результаты исследований токсических свойств АрМК-3. Токсические свойства АрМК-3 были изучены в лаборатории токсикологии и промышленной санитарии ВНИИПОЛИМЕР (зав. лабораторией М. С. Гижларян). В итоге проведенных исследований лаборатория пришла к следующему заключению: «несмотря на применение больших доз клея, кроме одной крысы, павшей от кишечной непроходимости после введения клея в брюшную полость, все остальные 27 подопытных животных остались жить и нормально развиваться. Клей не оказывает раздражающего действия на кожу. На слизистой оболочке желудка и пищевода, а также на серозной оболочке кишечника клей вызывает умеренное расширение сосудов, что выражается гиперемией, которая держится в пределах 10 дней, а затем проходит бесследно. Дальнейшие наблюдения за животными в сроки до 4 месяцев не выявили у них каких-либо расстройств, и животные продолжали нормально жить. При исследовании нескольких животных, которым клей был введен в брюшную полость, через 360 дней гистоструктурных изменений со стороны головного мозга, печени, селезенки и почек не выявлено.

Все сказанное дает основание прийти к заключению, что данная клеевая композиция токсическими свойствами не обладает».

Проведенные в дальнейшем в токсикологической лаборатории ВНИИ МТ и испытательный институт МЗ СССР исследования также подтвердили, что клеевые композиции на основе поливинилбутирала не обладают токсическими свойствами.

Результаты проверки аутостерильности и бактерицидности АрМК-3. Были проведены три серии исследований. В первой серии двухмиллиардная взвесь культуры гемолитического стафилококка, стрептококка, энтерококка, синегнойной палочки, кишечной палочки и протей заседалась по 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 и 0,5 мл в пробирки, содержащие по 5 мл клея. После инкубирования в термостате в течение 20 часов произво-

дильсь высевы на соответствующие питательные среды, которые после семидневной термостатной выдержки остались стерильными.

Во второй серии исследований все вышеперечисленные штаммы бактерий засеивались на чашки Петри с плотной питательной средой и выращивались при оптимальной температуре в течение суток, после чего посеы заливались слоем клея в количестве 10 мл на каждую чашку и оставлялись в термостате в течение 20 часов. Произведенные после этого срока высевы из чашек Петри (учет результатов опыта производился через семь суток) также остались стерильными.

Наконец, в третьей серии исследований в пробирки, содержащие сахарный бульон и кровяной агар, было введено по 3 мл клея и пробирки оставались открытыми на 24 часа в условиях комнаты при t 20°C. Дальнейшая проверка показала, что содержимое пробирок оставалось стерильным.

Таким образом, результаты трех различных серий бактериологических исследований дают основание считать, что АрМК-3 является аутостерильным и обладает бактерицидными свойствами в отношении наиболее распространенных патогенных микроорганизмов.

Влияние АрМК-3 на свертывающую систему крови. Исследования были проведены в лаборатории свертывающей системы крови Армянского НИИ гематологии и переливания крови им. Р. О. Еоляна. Были изучены следующие показатели свертывающей системы крови: время рекальцификации плазмы, тромботест, толерантность плазмы к гепарину, протромбиновая активность, содержание фибриногена, фибринолитическая активность крови, протромбиновое время, свободный гепарин, естественный лизис, время образования фибринового сгустка.

Указанные показатели были исследованы в крови 35 доноров. После установления исходных величин в крови *in vitro* добавлялся клей в количестве трех капель и через 10 мин повторно определялись показатели свертывающей системы крови.

Результаты повторных исследований показали, что введение в кровь даже трех капель клея приводит к заметной активации коагуляционных свойств крови. Так, добавка клея привела к сокращению времени рекальцификации на 21 сек, к достижению тромботеста VI степени, повышению толерантности плазмы к гепарину в среднем на 28%, увеличению, правда незначительному, прокоагуляционной активности крови, концентрации протромбина на 5%, фибриногена на 14%, снижению уровня свободного гепарина на 60%, повышению фибринолитической активности на 40% и ускорению образования фибринового сгустка на 37 сек. В 30% исследованных порций крови наблюдались также отчетливые изменения и в протромбиновом времени.

Таким образом, результаты проведенных исследований дают основание прийти к заключению, что под действием нашей клеевой композиции изменяются все три фазы свертывающей системы крови, приводящие к значительным гиперкоагуляционным сдвигам в исследованных порциях крови.

Наши экспериментальные исследования и клинические наблюдения подтверждают результаты лабораторных исследований и показывают, что клеевые композиции на основе поливинилбутираля действительно активируют свертывающую систему крови и способствуют остановке кровотечения, в частности из паренхиматозных органов.

Как было указано, клеевые композиции на основе поливинилбутираля относятся к пленкообразующим клеевым соединениям. Это обстоятельство сыграло большую роль в их применении в различных разделах хирургии [9—13]. Мы изучили отдаленные результаты применения синтетических изделий, в частности клеевых композиций, на основе поливинилбутираля в сроки до 15 лет и убедились в том, что они не обладают канцерогенными свойствами и не сенсибилизируют организм больного [14]. Экспериментальные исследования и клинические наблюдения позволили разработать следующие показания к применению клеевых композиций на основе поливинилбутираля в хирургии:

На покровах тела. 1. Для клеевой обработки операционного поля. 2. При кишечных свищах различного происхождения для профилактики кожи от раздражения, при дерматитах, дерматозах. 3. Для покрытия ожоговой поверхности после ее первичной хирургической обработки. 4. Для бесповязочного ведения поверхностных ран покровов, в частности в спортивной медицине и сельскохозяйственном производстве. 5. Для бесповязочного ведения послеоперационных асептических ран.

В полостях тела.

1. Остановка капиллярного кровотечения, в частности из паренхиматозных органов. 2. Покрытие десерозированных поверхностей париетальной и висцеральной брюшины и плевры. 3. Укрепление швов, наложенных на органы брюшной и грудной полостей. 4. Профилактика образования спаек в брюшной полости, в частности при спаечной непроходимости кишечника после иссечения и рассечения спаек. 5. Склеивание петель тонкой кишки при операции направленного образования спаек (операция энтеропликации). 6. Склеивание различных ауто- и гомо-трансплантатов органами и тканями (кожные, сосудистые, апоневротические, мышечные и др.). 7. Для герметизации швов, а также их укрепления при оперативных вмешательствах на органах мочеполовой системы, при удалении эхинококка из печени, легких и др.

Склеивание мягких тканей (кожи, апоневроза, мышц и др.).

Медицинские клеевые композиции противопоказаний к применению не имеют. При использовании клеевых композиций в полостях тела и для соединения тканей необходимо марлевой салфеткой предварительно осушить поверхность органов и тканей, а затем смазать ее тонким слоем клея и при полимеризации, которая наступает через 2—3 мин, произвести склеивание.

ԲժՇԿԱԿԱՆ ՍՈՍՆՁԱՅԻՆ ԿԱԶՄՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ՝
ՊՈԼԻՎԻՆԻԼԲՈՒԹԻՐԱԿԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ

Վերջին տարիներում ինչպես Սովետական Միությունում, այնպես էլ արտասահմանում առաջարկվել են բազմաթիվ բժշկական սոսինձներ: Հեղինակները նկարագրում են Սովետական Հայաստանում պոլիվինիլբուտիրալի հիման վրա ստացված բժշկական սոսինձը և հարց են դնում «իդեալական բժշկական սոսնձի» մասին, տալով վերջինիս հիմնական հատկությունները:

I. KH. GEVORKIAN, G. A. CHOUKHADJIAN, A. V. GHAZARIAN

MEDICAL GLUE COMPOSITIONS ON THE BASE OF
POLYVINYLBUTYRAL

The characteristics of the new glue compositions, synthesized in the Armenian SSR are given in the article. The problem of the „ideal medical glue“ is touched upon.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Геворкян И. Х. Тр. Армянского НИИ гематологии и перелив. крови, 1963, стр. 10.
2. Геворкян И. Х. Матер. 3-й Всесоюзн. конференции по пересадке тканей. Ереван, 1963.
3. Геворкян И. Х. В кн.: Аллопластика в хирургии и травматологии. Л., 1965, стр. 37.
4. Геворкян И. Х. Хирургия, 1966, 2, стр. 35.
5. Геворкян И. Х. Материалы 49-й научной сессии Ереванского мед. института, 1971, стр. 8.
6. Геворкян И. Х. Ж. exper. и клин. мед. АН Армянской ССР, 1969, IX, 4, стр. 33.
7. Геворкян И. Х., Газарян А. В. Ж. exper. и клин. мед. АН Армянской ССР, 1974, т. XIV, 5, стр. 3.
8. Геворкян И. Х. В кн.: Тезисы докладов XIII пленума Правления Всесоюзн. общества хирургов. Волгоград, 1972, стр. 125.
9. Геворкян И. Х. В кн.: Восстановит. хирургия, т. II. Ростов н/Дону, 1974, стр. 95.
10. Геворкян И. Х. Ж. exper. и клин. мед. АН Армянской ССР, 1974, XIV, 2, стр. 35.
11. Газарян А. В. Дисс. канд. М., 1978.
12. Заргарян А. Х. Дисс. канд. Ереван, 1969.
13. Чарчян Ю. В., Григорян Д. С., Оганесян Р. А., Газарян А. В. Ж. exper. и клин. мед. АН Армянской ССР, 1976, т. XVI, 5, стр. 80.