

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

ГРИЩУК ЯРОСЛАВ ІВАНОВИЧ



УДК: 620.3+616-007.43-089:681.784.8

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГРИЖ
ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ ШЛЯХОМ ВИБОРУ АДЕКВАТНОГО
БІОСУМІСНОГО ІМПЛАНТАТА З ВИКОРИСТАННЯМ
НАНОБІОСЕНСОРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

14.01.03. – хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора філософії (кандидата медичних наук)

Київ 2019

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами

Науковий керівник: член-кореспондент НАМНУ,
доктор медичних наук, професор
Ничитайло Михайло Юхимович,
ДУ «Національний інститут хірургії
та трансплантології» імені О. О. Шалімова
НАМН України, заступник директора
з наукової роботи.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Скиба Володимир Вікторович,
Національний медичний університет
імені О. О.Богомольця МОЗ України,
завідувач кафедри хірургічних хвороб
з курсом анестезіології та реанімації;

доктор медичних наук, професор
Фелештинський Ярослав Петрович,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України, завідувач кафедри хірургії і
проктології.

Захист дисертації відбудеться «17» грудня 2019 р. о 12⁰⁰ годині в аудиторії № 3 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.08 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий «15» листопада 2019 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



М. М. Гвоздяк

ВСТУП

Актуальність дослідження. Питання хірургічного лікування гриж передньої черевної стінки (ЧС) на сучасному етапі має велике практичне й економічне значення. Зовнішні грижі живота трапляються в 6–7 % випадків серед чоловіків і в 2,5 % – серед жінок, тобто від цієї патології потерпають приблизно 510–570 мільйонів людей [Омельченко В. А.; 2006; Johnson T. G., Von S. J., Норе W. W., 2014;]. Щорічно в світі виконується понад 20 мільйонів операцій із приводу гриж ЧС, у США ця цифра складає близько 700 тис., у Німеччині – 280 тис. [Pluta R. M. et al., 2011; Poulouse V. K. et al., 2016; Фелештинський Я. П., 2019 р.]. Захворюваність на пахові грижі (ПГ) складає близько 14 випадків на 1000 населення віком від 25 до 34 років, поступово зростає з віком і досягає 53 випадків на 1000 населення віком від 55 до 64 років. Щорічно у світі із цього приводу робиться близько 20 млн. пластичних операцій [Lermite E., Arnaud J. P., 2012; Lofgren J. et al., 2016; Kyle-Leinhase L et al. 2018; Pereira J. A. et al., 2016; 2018; Weyhe D. et al., 2018].

Інша частина проблеми гриж ЧС – післяопераційні вентральні грижі. Післяопераційна летальність після планових операцій звичайно не перевищує 0,2–0,3 % [Воробьев В. В. и др., 2002; Жебровский В. В., Эльбашир М. Т., 2002; Славин Л. Е., Фёдоров И. В., 2005]. Проте понад 30–40 % хворих оперуються за ургентними показаннями, коли летальність складає 2–8 % [Егиев В. Н., Лядов К. В., Воскресенский П. К., 2003]. Відносна кількість рецидивів післяопераційних вентральних гриж складає в середньому 20–32 % і може досягати 52,4 % [26], пахових первинних – 10 %, рецидивних – 13–42 % [Нестеренко Ю. А., Салов Ю. Б. 1980; Караванов Г. Г., 1981].

Останніми роками розроблено нові способи пластики передньої ЧС із використанням різних біологічних і синтетичних матеріалів, які дозволяють відновити в значній кількості випадків цілісність ЧС, надійно її зміцнити та значно зменшити кількість рецидивів. Але, використовуючи імплантати, хірурги зіткнулися з іншою проблемою, а саме – проблемою біосумісності тканин і, як наслідок, виникненням у найближчий і віддалений післяопераційні періоди нагноєння, нориць, лізису пластичного матеріалу, кіст, сером, келоїдних рубців тощо [Веронский Г. И., Зотов В. А., 2000; Адамян А. А., 2001; Федоров И. В., Чугунов А. Н., 2004; Борисов А. Е., 2006; Butler C. E., Navarro F. A., Orgill D. P., 2001]. З використанням імплантатів кількість ускладнень з боку рани зростає.

Отже, проблема лікування гриж передньої ЧС і вдосконалення матеріалів, що використовуються для герніопластики (імплантатів, шовного матеріалу), є цілком актуальною. Є нагальна потреба як у подальшому поширенні малоінвазивних технологій у герніології, так і в пошуку шляхів удосконалення матеріалів для герніопластики, а також у виборі раціонального способу їх фіксації в тканинах ЧС із метою підвищення біосумісності тканин, а отже, зменшення в найближчий і віддалений післяопераційні періоди кількості різноманітних ускладнень. Одним із шляхів досягнення цієї мети є індивідуальний добір типу пластичного матеріалу.

Результати даного наукового дослідження дозволять підвищити ефективність хірургічного лікування хворих із грижами передньої ЧС завдяки розробці та впровадженню інноваційних нанобіосенсорних технологій. Це дозволить зменшити кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, скоротити терміни стаціонарного лікування хворих, їх соціальної та трудової реабілітації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційну роботу виконано в ДНУ «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами з 2014 по 2018 роки. Дана робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт ДНУ «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами:

1. «Удосконалення малоінвазійних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, суглобів, внутрішніх і репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та прищитоподібних залоз, зокрема на основі нанобіосенсорних технологій», № державної реєстрації 0114U002120.

2. «Оптимізація надання спеціалізованої та високоспеціалізованої медичної допомоги хірургічного профілю на принципах «хірургії швидкого шляху» при окремих захворюваннях щитоподібної та прищитоподібних залоз, носоглотки, внутрішніх і репродуктивних органів, черевної стінки, судин і суглобів, зокрема з використанням атомно-силової мікроскопії та із застосуванням методу преламінації для обробки імплантатів», № державної реєстрації 0119U001046.

Тему дисертації затверджено вченою радою ДНУ «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами 15.05.2014 р. (Протокол № 5).

Дозвіл на проведення дослідження ухвалено рішенням комісії з питань етики при ДНУ «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами 14.05.14 р. (Протокол № 2).

Мета дослідження – оптимізувати хірургічне лікування пацієнтів із грижами передньої черевної стінки шляхом вибору та застосування адекватного біосумісного імплантата з використанням нанобіосенсорних технологій.

Задачі дослідження:

1. Дослідити в експерименті ефективність обробки імплантата розчином білків сироватки крові реципієнта – адаптуючою композицією – в підвищенні його біосумісності з організмом реципієнта.

2. Оцінити ефективність атомно-силової мікроскопії як індикатора біосумісності імплантатів з організмом реципієнта шляхом порівняння даних тестування імплантатів методом атомно-силової мікроскопії з перебігом післяопераційного періоду в хворих, оперованих із приводу гриж передньої черевної стінки.

3. Розробити методику диференційованого вибору способу герніопластики та індивідуального вибору пластичного матеріалу для операцій із приводу гриж черевної стінки методом атомно-силової мікроскопії.

4. Оцінити результати хірургічного лікування гриж черевної стінки з використанням сітчастих імплантатів, попередньо оброблених адаптуючою композицією (АК).

5. Розробити алгоритм застосування методу атомно-силової мікроскопії в практичній медицині.

Об'єкт дослідження: грижі передньої черевної стінки (пахові, пупкові, післяопераційні).

Предмет дослідження: клінічні, біохімічні, імунні характеристики крові хворих із грижами передньої черевної стінки; тканини передньої черевної стінки; сітчасті імплантати для герніопластики.

Методи дослідження. Загальноприйняті клінічні обстеження (загальні аналізи крові та сечі, визначення печінково-ниркового комплексу, електролітів, глюкози в крові, групи крові та резус-чинника), фізичні (УЗД передньої черевної стінки та органів черевної порожнини), імунологічні (визначення С-реактивного білка, імунограми), морфологічні дослідження видалених тканин та імплантатів, анкетування пацієнтів із метою виявлення післяопераційного болю з використанням модифікованої візуально-аналогової шкали та болювого опитувальника Мак-Гілла, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше розроблено метод тестування сумісності матеріалу імплантата з організмом пацієнта за допомогою атомно-силової мікроскопії (АСМ).

Доведено, що сітчасті імплантати, які сьогодні застосовуються в операціях із приводу гриж черевної стінки, для організму пацієнта є стороннім матеріалом, що викликає імунну реакцію різного ступеня – від легкої до цілковитого відторгнення імплантата. Вперше за допомогою атомно-силової мікроскопії доведено, що імунна система пацієнта розпізнає сторонній матеріал – сітку для герніопластики.

Вперше визначено чутливість АСМ-тестування біосумісності імплантатів з організмом реципієнта. Вперше шляхом порівняння отриманих даних АСМ-тестування імплантатів із перебігом післяопераційного періоду в хворих, оперованих із приводу гриж передньої ЧС, визначено найбільш сумісні імплантати.

Вперше розроблено методику індивідуального добору пластичного матеріалу для операцій із приводу гриж ЧС. Розроблено алгоритм диференційованого вибору способу герніопластики та індивідуального добору імплантатів для операцій із приводу гриж черевної стінки методом АСМ-тестування.

Доведено, що обрані за результатами АСМ-тестування імплантати дозволяють знизити частоту ускладнень удвічі та підвищити якість життя пацієнтів. Вперше на підставі експериментальних досліджень і клінічних випробувань запропоновано спосіб адаптації імплантатів до організму реципієнта з використанням адаптуючої композиції (АК).

Практичне значення отриманих результатів. Розроблено та введено в клінічну практику спосіб індивідуального тестування сітчастих імплантатів на сумісність з організмом реципієнта (Деклараційний патент

України № 101381, від 10.09.2015), застосування якого забезпечує зниження частоти післяопераційних ускладнень у 5,6 рази.

Застосування розробленого методу обробки сітчастого імплантата адаптуючою композицією запобігає реакції організму на імплантат, що підтверджується відсутністю негативних проявів – болу, відчуття стороннього тіла та набряків у місці встановлення імплантата.

Доведено ефективність хірургічного лікування гриж ЧС із використанням сітчастих імплантатів, попередньо оброблених АК.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджено в клінічну практику хірургічного відділення ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами та ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології» ім. О. О. Шалімова.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проаналізовано літературні джерела за темою дисертації, визначено актуальні питання, що вимагають вирішення. Спільно з науковим керівником визначено мету та завдання дисертаційного дослідження. Здобувач самостійно виконав експериментальну частину роботи на лабораторних кролях, самостійно проводив набір клінічного матеріалу, моніторинг гриж ЧС у передопераційний період, під час операції та в післяопераційний період. Дисертант проводив хірургічне лікування тематичних пацієнтів. Інтерпретацію отриманих результатів, написання розділів дисертації, їх узагальнення та формулювання висновків виконано самостійно. В опублікованих зі співавторами статтях і тезах 75 % виконаної роботи належить дисертанту.

Апробація результатів дисертації. Результати роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародних і вітчизняних конференціях: Підсумкова наукова конференція ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, 6–7 лютого 2013 р. (Київ); Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії», 18–19 вересня 2015 р. (Одеса); Міжнародна науково-практична конференція «Нове у медицині сучасного світу», 27–28 листопада 2015 р. (Львів); Міжнародна науково-практична конференція «Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності», 13–14 січня 2017 р. (Дніпро); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми мініінвазивної хірургії», 16–17 листопада 2017 р. (Київ).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць: 6 статей (всі у співавторстві), з них 5 у фахових наукових виданнях України, 1 – у виданнях інших держав, з 6 статей 4 включено до наукометричної бази SCOPUS, 2 – до інших міжнародних наукометричних баз; 1 патент на корисну модель; 5 праць опубліковано в наукових збірниках і матеріалах міжнародних та українських наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Роботу викладено на 138 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація містить анотації, список публікацій здобувача, основну частину (вступ, огляд літератури, опис матеріалу та методів, 6 розділів власних спостережень, аналіз та узагальнення результатів

досліджень, висновки, практичні рекомендації), список використаних 207 джерел, з яких 78 кирилицею та 129 латиницею. Роботу ілюстровано 25 таблицями та 25 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Ретроспективно обстежено групу пацієнтів з 230 хворих, яким було виконано герніопластику з використанням зміцнюючих сіток трьох типів у період із лютого 2012 р. по березень 2014 р. у стаціонарі короткого перебування ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. Ці пацієнти склали групу порівняння. До перших двох дослідних груп увійшли 70 пацієнтів із грижами передньої ЧС. Цим пацієнтам у період із лютого 2014 р. по березень 2015 р. у стаціонарі короткого перебування ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами виконано герніопластику з використанням зміцнюючих сіток трьох типів. Пацієнтів розподілили на 2 групи. До першої дослідної групи було включено 40 пацієнтів, яким АСМ-тестування сумісності сіток проводили паралельно з виконанням герніопластики. Решта 30 пацієнтів, яким встановлювали сітки, обрані на підставі результатів АСМ-тестування, склали другу дослідну групу. До третьої дослідної групи увійшли 12 пацієнтів, прооперованих із приводу грижі ЧС у стаціонарі ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами в період із листопада 2016 р. до лютого 2017 р. Пацієнтам даної групи операцію проводили за розробленою в даній роботі методикою.

АСМ-дослідження афінної сили взаємодії між поверхнею імплантата та IgG пацієнта, що їх було нанесено на вістря АСМ, проводили на скануючому зондовому мікроскопі Dimension 3000 NanoScopeIIIa (VeecoInc.). Швидкість вертикального переміщення зонда обирали в діапазоні від 20 нм/с до 20000 нм/с. Для вимірювань використовували контактні зонди із Si₃N₄ марки DNP-20 (VeecoInc.) із V-подібним кантилівером. Усереднений радіус вістря зонда становив 30 нм, жорсткість кантилівера – 0,06 Н/м. Контроль форми вістря проводили перед вимірюваннями та після них за методом «сліпої реконструкції» із використанням тестової ґратки TGT-1 (NT-MDT). Уточнення значення жорсткості кантилівера проводили за результатами аналізу спектра його температурного шуму.

Для приготування адаптуючої композиції (АК) кров набирали з вухної вени кроля до стерильної пробірки в об'ємі 2–3 мл, давали 10–16 хв. для формування згустку та центрифугували 7 хв. за 3000 об./хв. Сироватку крові об'ємом 0,5 мл відбирали у 2 мл стерильний шприц і пропускали через разовий мембранний фільтр із порами 0,22 мкм, який насаджували на шприц, до стерильної ємності з 5 мл стерильного фізіологічного розчину. Отриманий розчин, АК, переливали у зручний для занурення сітки стерильний посуд (кювету) та витримували в ній 5 хв. Ємність для витримування імплантата мала об'єм, достатній для цілковитого його занурення.

Стерилізацію розчину проводили за допомогою одноразового мембранного фільтра-насадки з порами 0,22 мкм (Minisart, Sartoriusstedium, Biotechcorp.), який за сертифікатом виробника дозволяє простерилізувати об'єм рідини до 5 мл.

У дослідженні чутливості АСМ тестування використовували зміцнюючі сітки трьох типів. Сітки виготовлено у формі двовимірного мережива з широкими квадратними комітками із мононитки поліпропілену або комбінуванням адгезуючої нитки поліглекапрону-25 і поліпропілену. В останньому випадку спрощується процедура закріплення імплантата у черевній порожнині. Усі матеріали є сертифікованими для використання в Україні.

Для аналізу результатів дослідження використовували методи біостатистики. Для представлення кількісних показників розраховували їх середнє арифметичне (M) і стандартне відхилення (S). Для визначення розподілу якісних ознак розраховували частоту прояву ознаки (%) та стандартну похибку (m %) або 95% довірчий інтервал (95 % ДІ). Для порівняння кількісних ознак використовували критерій Стьюдента (у випадку нормального розподілу) або критерій W-Вілкоксона (у випадку відмінності розподілу від нормального). Для порівняння якісних ознак використовували метод кутового перетворення Фішера. Для порівняння даних більше ніж двох груп використано дисперсійний аналіз (у випадку нормального розподілу) або критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності розподілу від нормального) та відповідні апостеріорні множинні порівняння. Для якісних ознак в цьому випадку використовували критерій χ^2 і процедуру Мараскуїлло. Для аналізу зв'язку між показниками використовували методи кореляційного аналізу. Розраховували показник рангової кореляції Спірмена (r). В усіх випадках перевірки гіпотез відмінність вважали значущою за $p < 0,05$. Для оцінки прогностичності запропонованих тестів використано метод побудови та аналізу кривих операційних характеристик тесту (ROC-кривих – Receiver Operating Characteristic). Для оцінки адекватності тесту розраховували площу під ROC-кривою (AUC – Area Underthe Curve) [136]. Для аналізу ROC-кривої обирали оптимальне значення порога прийняття/відкидання тесту, для якого визначається його чутливість, специфічність, прогностичність позитивного результату та прогностичність негативного результату і їх 95 % ДІ. Для кількісної оцінки клінічного ефекту в ході порівняння пропонованої методики проведення операції з герніопластики та стандартної методики розраховували показник відношення ризиків (BP) і його 95 % ДІ. Аналіз клінічного матеріалу проводили за допомогою пакета «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США), статистичних пакетів EZR v. 1.35 (SaitamaMedicalCenter, JichiMedicalUniversity, Saitama, Japan, 2017) і MedCalc 12.5.0.0 (MedCalcSoftwarebvba, Бельгія).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В експериментальному фрагменті дослідження кролям під загальною анестезією встановлювали в передній відділ черевної стінки (ЧС) сітки для герніопластики. Кролів розподілили на 2 групи по 12 тварин. У першій групі, контрольній, сітку для герніопластики не обробляли. У групі 2 сітку перед встановленням обробляли розчином білків сироватки крові реципієнта – адаптуючою композицією (АК). Через 8 тижнів тварин виводили з експерименту шляхом внутрішньовенного введення тіопенталу натрію до цілковитої зупинки серцебиття. Імпланти та оточуючу тканину видаляли для проведення гістологічного дослідження. Біоптати фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, проводили згідно із загальноприйнятими методиками, зрізи товщиною 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином.

Результати гістологічного дослідження показали, що в тварин контрольної групи мали місце прояви асептичного запалення, навколо сітки утворився досить великий шар сполучно-фіброзної тканини.

Цей шар мав неоднорідну структуру з кістами та ознаками асептичного місцевого запалення з гігантськими клітинами. У деяких випадках у цих клітинах виявлено частинки полімеру. Наявність елементів полімеру в гігантських клітинах може свідчити про руйнівний вплив імунної системи організму на синтетичний матеріал. А утворення гігантських клітин є ознакою формування сильної імунної реакції організму на матеріал сітки для герніопластики.

У тварин другої групи, де сітки перед встановленням обробляли АК, навколо імплантата утворився незначний шар сполучно-фіброзної тканини. У його товщі не виявлено ознак запальних реакцій. Структура шару була однорідною, його товщина – більшою з боку черевної порожнини через більше насичення судинами.

Поверхня імплантата (сітки) першою вступає в контакт з організмом і викликає каскад реакцій клітинного та гуморального імунітету. Гістологічне дослідження виявило чітку різницю між необробленою АК сіткою та обробленою. Шар тканин навколо сітки без обробки був значно товстішим за такий після обробки. У другому випадку товщина фіброзно-сполучної тканини, що утворилася навколо імплантата, складала близько десяти мікрон і відповідала товщині у дві-три клітини. Також, на відміну від тканин навколо необробленої сітки, не було ознак асептичного запалення. Шар сполучної тканини навколо обробленого АК імплантата був щільним без наявності кіст і гігантських клітин.

Отже, порівняння результатів гістологічного дослідження препаратів утвореної навколо сітки тканини засвідчило, що обробка АК сіток для герніопластики запобігає розвитку асептичного запалення як прояву реакції організму на імплантат.

Цифрову обробку зображень і морфометрію гістологічних препаратів проводили на мікроскопі Olympus BX-41 (Японія), з оптикою Olympus UIS 2 (Японія) та можливістю збільшення в 125 разів, за допомогою програмного забезпечення Olympus DP-Soft.

Товщина фіброзної капсули складала 456 ± 93 мкм навколо імплантатів без обробки та 112 ± 21 мкм навколо оброблених АК імплантатів. Тобто, товщина капсули навколо необробленої сітки вірогідно перевищувала в 4,1 разу показник у тварин, яким імплантували оброблену АК сітку.

Порівняння цих результатів із ризиком виникнення післяопераційних ускладнень після використання традиційної методики – 13,3 % (95 % ДІ 9,5–17,6 %) – свідчить, що запропонована методика проведення операцій із герніопластики дозволяє знизити ($p=0,03$) цей ризик – ВР = 0,18 (95 % ДІ 0,03–1,0 %).

Для виявлення чинників, пов'язаних із ризиком виникнення ускладнень у пацієнтів, яким виконано операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток, проведено дослідження сумісності сіток для герніопластики з організмом пацієнта за допомогою АСМ. Дослідження проводили серед пацієнтів першої дослідної групи, яким АСМ-тестування сумісності сіток виконували паралельно з герніопластикою. У пацієнтів набирали кров для отримання сироватки з подальшим виділенням сумарних імуноглобулінів класу G (IgG). IgG у фізіологічному розчині з концентрацією 4 нг/мл наносили на вістря АСМ і визначали силу афінної взаємодії між IgG і поверхнею імплантатів (сіток для герніопластики). Отримані дані порівнювали з силою взаємодії чистого вістря АСМ із тими ж поверхнями.

Показано, що силова спектроскопія біоадгезійної взаємодії імуноглобулінів класу G, виділених із крові реципієнта, відображає індивідуальні особливості їх взаємодії з імплантатами, і цю взаємодію пов'язано з концентрацією C-реактивного білка (СРБ). Можна прогнозувати суттєву відповідь організму на імплантат у пацієнтів із нормальним рівнем СРБ і дещо ослаблену – в хворих із рівнем СРБ, значно вищим за норму (понад 5 мг/л). Це пояснюється тим, що на тлі високого рівня СРБ у сироватці крові пацієнта циркулює велика кількість IgG із різними детермінантами, які можуть давати перехресні реакції, через що чутливість методу для розпізнавання матеріалу зменшується, хоча сила взаємодії між поверхнею імплантата та IgG пацієнта значно зростає.

Як показали результати порівняння характеристик чистого АСМ зонда та зонда з IgG, сила капілярних взаємодій чистий зонд – поверхня є майже на порядок меншою за силу біоадгезії IgG. Проте виявлено чітку тенденцію в співвідношенні величини адгезійних взаємодій із різними імплантатами незалежно від того, зонд чистий або з імуноглобуліном. Найчастіше найменшою була адгезія до волокон сітки UltraPro (обох типів). Також характерним було те, що сітка Prolene мала найбільші значення сили адгезії. Тобто, якщо прийняти, що найменша сила адгезійної взаємодії IgG із поверхнею відповідає найменш активним взаємодіям цього білка з поверхнею, то більшості пацієнтів можна рекомендувати матеріал UltraPro. Наступними у цьому ряді є Promesh. Індивідуальні особливості проявляються у кількісних співвідношеннях величини біоадгезії IgG. Однозначно можна стверджувати, що високий рівень СРБ (10–20 мг/л) зводить різницю між адгезійними властивостями матеріалів імплантатів нанівець. Хоча за великих рівнів СРБ можуть почати проявлятися інші особливості.

Отже, за даними вимірювання АСМ, IgG пацієнта розрізняють різні види імплантата – сітки для герніопластики, які різняться не матеріалом, а лише способом їх виготовлення та текстурою. Також встановлено, що сила взаємодії поверхні з чистим АСМ зондом не перевищує 6–8 nN і відповідає константі Гамакера для полімерів. Слід також зазначити, що не виявлено прямої залежності сили взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею від рівня СРБ. Для всіх пацієнтів значення F було найнижчим у випадку тестування поверхні з нанесеними біомолекулами.

Результати даного фрагмента роботи засвідчили, що сітки для герніопластики викликають імунну реакцію організму, що проявляється ознаками асептичного запалення в навколишній тканині – потовщенням шару сполучно-фіброзної тканини, появою гігантських клітин з часточками пластику. Обробка імплантата адаптуючою композицією на основі сироватки крові реципієнта безпосередньо перед операцією за запропонованою методикою блокує центри активації гуморального імунітету реципієнта. Результатом використання такої технології є відсутність реакції організму реципієнта на імплантат. Тестування імплантатів за допомогою IgG пацієнта та АСМ є чутливим методом для встановлення сумісності імплантата з організмом хворого. За його допомогою можна обрати найбільш сумісний імплантат зі спектра наявних. Метод є додатковим інструментом в хірургічній практиці. Медична технологія обробки імплантатів може бути рекомендована для застосування великому колу фахівців хірургічного профілю, які займаються встановленням імплантатів.

Ретроспективне дослідження проведено по результатах лікування 230 пацієнтів, яким було виконано операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток трьох типів

Серед прооперованих із приводу гриж ЧС було 183 (79,6 %) чоловіки та 47 (20,4 %) жінок, середній вік пацієнтів склав $60,2 \pm 12,2$ року. Для проведення операцій із герніопластики в 67 пацієнтів використано сітки типу Promesh, у 6 – UltraPro та у 157 – Prolene.

У більшості випадків розмір гриж перебільшував 3 см, і операційний час для проведення герніопластики в середньому становив $57,1 \pm 9,9$ хв., що вкладається в Європейські нормативи проведення герніопластики. За результатами порівняння частоти ускладнень у пацієнтів, яким виконано операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток трьох типів, значущої різниці не виявлено ($p = 0,68$ за критерієм χ^2). Загальний показник частоти ускладнень після герніопластики за традиційною методикою склав 13,5 % (95 % ДІ 9,4–18,2 %).

У таблиці 1 наведено скарги пацієнтів у віддалені періоди після операції – через 3, і 12 місяців. Як видно, імплантація сітки Promesh була більш успішною, ніж сітки Prolene. Вірогідні висновки про рівень успішності імплантації сітки UltraPro зробити неможливо через невеликий обсяг вибірки, хоча слід зазначити, що в цих випадках практично були відсутні скарги

хворих на відчуття стороннього тіла та болю. Встановлення цієї сітки не викликало жодного дискомфорту в пацієнтів ані через 3 місяці, ані в подальшому – через 6 і 12 місяців. Через 3 місяці повторно зі скаргами звернулись 4 хворих із сіткою Promesh, тоді як із негативними відчуттями звернулися 15 хворих із групи, де використовували сітку Prolene. Вони скаржилися на біль у місці встановлення імплантата та за рекомендацією хірурга мали вживати знеболювальні та протизапальні препарати, оскільки мали прояви локального запалення.

Таблиця 1

Кількість ускладнень залежно від типу використаної сітки через 3 і 12 місяців після операції, n (%), $M \pm m$

Ускладнення	Сітка		
	Promesh (n = 67)	UltraPro (n = 6)	Prolene (n = 157)
	через 3 місяці		
Повторне звернення	4 (6,0±2,9)	1 (16,7±15,2)	15 (9,6±2,3)*
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Біль	4 (6,0±2,9)	1 (16,7±15,2)	15 (9,6±2,3)*
Використання анальгетиків	4 (6,0±2,9)	1 (16,7±15,2)	15 (9,6±2,3)*
Щоденно	2 (3,0±2,1)	0 (0)	9 (5,7±1,9)
Інколи	2 (3,0±2,1)	1 (16,7±15,2)	6 (3,8±1,5)
Відчуття стороннього тіла	2 (3,0±2,1)	0 (0)	5 (3,2±1,4)
	через 12 місяців		
	Promesh (n = 67)	UltraPro (n = 6)	Prolene (n = 157)
Повторне звернення	1 (1,5±1,5)	0 (0)	1 (0,6±0,6)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	2 (1,2±1,2)
Біль	1 (1,5±1,5)	0 (0)	0 (0)
Використання анальгетиків	1 (1,5±1,5)	0 (0)	1 (0,6±0,6)
Щоденно	0 (0)	0 (0)	1 (0,6±0,6)
Інколи	1 (1,5±1,5)	0 (0)	0 (0)
Відчуття стороннього тіла	0 (0)	0 (0)	1 (0,6±0,6)

Примітка: * – вірогідна різниця з показником групи UltraPro ($p < 0,05$).

За частотою ускладнень у пацієнтів через 12 місяців після виконання операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток трьох типів значущої різниці не виявлено ($p > 0,9$ за всіма показниками). Через 12 місяців пацієнти з імплантованою сіткою UltraPro не мали жодних скарг. Для груп із сітками Promesh і Prolene кількість хворих зі скаргами значно зменшилась, але все ще залишилися пацієнти, які мали неприємні відчуття в місці встановлення імплантата та потребу в прийманні знеболювальних засобів.

У проспективній частині роботи до першої дослідної групи увійшли 40 пацієнтів, яким АСМ-тестування сумісності сіток проводили паралельно з виконанням герніопластики. Серед пацієнтів було 28 (70,0 %) чоловіків і 12 (30,0 %) жінок, середній вік пацієнтів склав 60,0±16,9 року. Наймолодшому хворому було 23 роки, найстаршому – 83 роки.

Характеристику післяопераційних ускладнень у першій дослідній групі наведено в табл. 2. Як видно кількість пацієнтів із післяопераційними ускладненнями в групі, де лікування проводили за традиційною методикою, не відрізнялася від такої в групі ретроспективного аналізу.

Таблиця 2

Поопераційні ускладнення в першій дослідній групі (n = 40)

Ускладнення	n	M±m, %
Хронічний біль	4	10±4,7
Орхоепідидиміт	2	5,0±3,4
Інфільтрат	2	5,0±3,4
Рецидив	1	2,5±2,5
Всього пацієнтів з ускладненнями	5	12,5±5,2

Для традиційної методики герніопластики ризик розвитку ускладнень склав 13,3 % (95 % ДІ 9,5–17,6 %).

У табл. 3 наведено скарги пацієнтів у віддалений період після операції – через 3 і 12 місяців.

Таблиця 3

Поопераційні ускладнення в першій дослідній групі через 3 і 12 місяців після операції залежно від типу використаної сітки, n (%), M±m

Ускладнення	Сітка		
	Promesh (n = 13)	UltraPro (n = 7)	Prolene (n = 20)
	через 3 місяці		
Повторне звернення	1 (8±7)	0 (0)	4 (20±9)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Біль	1 (8±7)	0 (0)	4 (20±9)
Використання анальгетиків	1 (8±7)	0 (0)	4 (20±9)
Щоденно	0 (0)	0 (0)	4 (20±9)
Інколи	1 (8±7)	0 (0)	0 (0)
Відчуття стороннього тіла	0 (0)	0 (0)	4 (20±9)
	через 12 місяців		
	Promesh (n = 13)	UltraPro (n = 7)	Prolene (n = 20)
Повторне звернення	0 (0)	0 (0)	1 (5±5)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	1 (5±5)
Біль	0 (0)	0 (0)	1 (5±5)

	через 12 місяців		
	Promesh (<i>n</i> = 13)	UltraPro (<i>n</i> = 7)	Prolene (<i>n</i> = 20)
Використання анальгетиків	0 (0)	0 (0)	1 (5±5)
Щоденно	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Інколи	0 (0)	0 (0)	1 (5±5)
Відчуття стороннього тіла	0 (0)	0 (0)	1 (5±5)

Примітка: $p > 0,05$ в усіх випадках.

За клінічними проявами успішнішими для встановлення були UltraPro та Promesh, але значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$ в усіх випадках). Через 12 місяців у хворих із сітками UltraPro та Promesh скарг не було, а в групі із сітками Prolene одному хворому довелося виконати повторну операцію.

Паралельно проводили дослідження сили біоадгезивних взаємодій імуноглобуліну (IgG), виділеного з сироватки крові реципієнтів із поверхнею сіток імплантатів. Дослідження включали контроль нанорельєфу поверхні волокон сіток і спектроскопію сили адгезії чистих АСМ зондів і зондів із білком із крові реципієнта.

Через нанометрову локальність вимірювань і неоднорідність рельєфу тестових поверхонь отримані дані можна аналізувати лише оперуючи статистичними величинами, зокрема найбільш імовірними значеннями та шириною розподілу. Зауважимо, що зменшення локальності вимірювань (наприклад, використання зондів із радіусом вістря 1000 нм замість 10–20 нм, як у даному випадку) призведе до втрати специфічності взаємодій, і сила адгезії втратить сенс як фізичний параметр оцінки ступеня біосумісності.

Результати вивчення біосумісності імплантатів за допомогою АСМ доводять, що дійсно афінна взаємодія між поверхнею імплантата та IgG пацієнта відрізняється від сил Ван дер Ваальса, які починають діяти при наближенні на найменшу відстань чистого вістря АСМ до поверхні, що тестується. Також показано, що метод виготовлення імплантата суттєво впливає на результати визначення сумісності за допомогою АСМ. IgG одного й того ж пацієнта можуть розрізняти сітки за складом і методом плетіння. Так, сітка UltraPro, з шаром молекул гепарину, має найменше значення *F*, а звідси, такий тип сітки напевне викликає найменшу реакцію організму на імплантат. Дійсно, відомо, що такі сітки в клінічній практиці дають найменший рівень ускладнень порівняно з іншими. Наведені дані показують, що IgG всіх трьох пацієнтів по-різному взаємодіють із поверхнею означених сіток. Сила афінної взаємодії за даними АСМ-тестування в них різниться за абсолютним значенням, але завжди перевищує значення сили Ван дер Ваальса між чистим вістрям і відповідною поверхнею сітки. Зазначимо й той факт, що нанесення на сітку покриття гепарином в усіх трьох пацієнтів давало найменше значення афінної взаємодії. Сітки Promesh і UltraPro різняться методом плетіння – сітка UltraPro має нанесений шар гепарину.

Порівняння результатів АСМ-тестування чистого вістря з таким із нанесеними IgG пацієнта чітко демонструє різницю в силі афінної взаємодії між поверхнею полімеру та вістрям. Так, чисте вістря утримується поверхнею із силою від 2,8 нН до 4,9 нН, тоді як в усіх випадках із нанесенням IgG пацієнта ця сила має значення від 14,3 нН до 24,5 нН ($p < 0,05$). Треба також відзначити, що сила взаємодії між поверхнею та IgG пацієнта має індивідуальний характер. Так, у пацієнта №1 для всіх сіток значення F було найбільшим. Але порівняння 3 сіток між собою демонструє, що сітка UltraPro є найліпшою, а найгіршою – Prolene. У пацієнтів № 2 і № 3 UltraPro також виявилась найліпшим варіантом для імплантації, а після сітки UltraPro більш сумісною для обох була сітка Prolene. Хоча різниця в показниках F була в межах статистичної похибки.

Як доповнення всім трьом пацієнтам було проведено визначення в сироватці рівня білка гострої фази – С-реактивного білка (СРБ), показники якого склали 0,8 мг/л, 1,0 мг/л і 18,8 мг/л відповідно. Отримані дані свідчать, що значення СРБ не впливають на афінну взаємодію між поверхнею імплантата та IgG пацієнта. Ця взаємодія є специфічною та залежить від властивостей організму пацієнта і його імунного статусу.

Метод є найбільш чутливим і дозволяє виміряти афінну взаємодію між поверхнею та IgG у межах наноньютонів (нН). Час проведення тестування за допомогою АСМ займає до 24 годин. Єдиним лімітуючим чинником наразі є обмеженість доступу до устаткування, а саме до атомно-силового мікроскопу.

Аналіз результатів АСМ-тестування та визначення рівнів СРБ та IgG у сироватці крові пацієнтів показав, що показники F – сили афінної взаємодії IgG пацієнта з поверхнею імплантата – у випадках тестування сіток Promesh і Prolene завжди були більшими за показники для сітки UltraPro.

Отже, за результатами АСМ-тестування трьох типів сіток для герніопластики, які використовували для проведення операцій, з упевненістю можна сказати, що сітка UltraPro викликає найменші прояви реакції організму на імплантат, і показники F , які визначають афінну взаємодію між матеріалом сітки та IgG пацієнта, для сітки UltraPro є також найнижчими.

Результати попереднього АСМ-тестування всіх наявних сіток із IgG пацієнтів, яким було показано герніопластику (група з 30 хворих), співпадають із вищенаведеними даними. Необхідно зазначити, що результати співпали з отриманими для групи пацієнтів (40 осіб) із паралельним тестуванням. Найменші показники сили афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею сітки визначено для сітки UltraPro, що графічно відображається в найменшому розбігу медіан 25–75 % і значеннях Мін-Макс.

Для сіток Prolene медіана 25–75 % мала найбільше значення з 3 груп – від 16,3 до 20,1, як і розбіг між максимальним і мінімальним показником. Сітка Promesh за показниками афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею сітки посіла проміжне місце. З огляду на проведений аналіз у практичних рекомендаціях можна запропонувати в подальшому застосовувати для герніопластики сітку UltraPro.

Дослідження результатів встановлення сітки Promesh за даними попереднього АСМ-тестування проведено в 70 пацієнтів (перша та друга дослідна група), яким було виконано герніопластику. У більшості випадків грижі були розміром понад 3 см, операційний час у середньому становив 54 ± 7 хв. У табл. 4 наведено скарги пацієнтів у віддалений період після операції. Тенденція розвитку реакції організму на імплантат, такий, як сітка Promesh, практично співпала з попередніми результатами. Відсоток ускладнень після імплантації сітки Promesh складав лише $3,3 \pm 3,3$ % проти звичайних $13,3 \pm 2,1$ %, тобто цілеспрямоване, за результатами попереднього АСМ-тестування, використання сітки Promesh для герніопластики суттєво знизило кількість ускладнень.

Для з'ясування прогностичної здатності АСМ-тестування в передбаченні ймовірності післяопераційних ускладнень використано метод побудови та аналізу ROC-кривої тесту.

Таблиця 4

Сила афінної взаємодії (F, nH) між поверхнею імплантата (сітки для герніопластики) та IgG пацієнта (M \pm m)

Покриття вістря	Promesh	UltraPro	Prolene
Чисте	4,0 \pm 0,9	2,8 \pm 0,2	4,9 \pm 1,2
IgG пацієнта 1	22,3 \pm 1,2*	16,1 \pm 2,3*	24,5 \pm 0,8*
IgG пацієнта 2	18,5 \pm 0,8*	16,3 \pm 0,2*	17,3 \pm 2,3*
IgG пацієнта 3	16,2 \pm 2,2*	14,3 \pm 1,2*	15,1 \pm 1,3*

Примітка: * – вірогідна різниця з показником для чистого вістря ($p < 0,05$).

Аналіз проводили для 70 пацієнтів першої та другої дослідних груп, для яких було визначено силу афінної взаємодії між IgG і поверхнею імплантатів. У 6 пацієнтів цих груп розвинулися післяопераційні ускладнення. Було поставлено задачу визначення зв'язку між рівнем АСМ-F і ризиком розвитку післяопераційного ускладнення. Площа під ROC-кривою для цього тесту $AUC = 0,99$ (95 % ДІ 0,93–1,00), що свідчить про сильний зв'язок між рівнем АСМ-F і ризиком розвитку післяопераційного ускладнення.

У виборі оптимального порогу тесту ($F_{crit} = 25$ nH) чутливість тесту складала 100 % (95 % ДІ 54,1–100 %), специфічність – 98,4 % (95 % ДІ 91,6–100 %), прогностичність позитивного результату – 85,7 % (95 % ДІ 46,2–100 %), прогностичність негативного результату – 100% (95 % ДІ 97,0–100 %).

У наступному фрагменті дослідження сітки Promesh обробляли АК згідно з методичними рекомендаціями «Клінічне застосування обробки поверхні імплантатів адаптуючою композицією для поліпшення їх біосумісних властивостей у реконструктивно-відновлювальній хірургії». Третю дослідну групу склали 12 осіб (11 чоловіків і 1 жінка, середній вік $57,4 \pm 19,6$ року).

Перед операцією в пацієнтів набирали кров у стерильну пробірку в об'ємі 9 мл, давали час для формування згустку та центрифугували 5 хв. за 3,5 тис. об./хв. Надосад відбирали та фільтрували через міні-фільтр із порами 0,22 мкм для стерилізації, доводили фізіологічним розчином до розведення 1:10. Після цього сітку для герніопластики опускали в отриманий розчин – АК на 3–5 хв. Підготовлену таким чином сітку використовували для проведення герніопластики. Обробка АК для герніопластики підвищила їх гідрофільні властивості: встановлені сітки щільно прилягали до тканин, що скорочувало час їх фіксації та, відповідно, загальний час операції.

Ускладнень виявлено не було. Ймовірність відсутності ускладнень, асоційованих із реакцією відторгнення імплантатів для герніопластики після їх обробки АК, впродовж 6 місяців складала 99,9 % (78,2–99,9 %), а рівень загальної клінічної ефективності запропонованої технології (ППК) виявився середнім (ППК = 0,69; $p < 0,0001$) (табл. 5).

Таблиця 5

Показники ефективності адаптуючої композиції в запобіганні побічним явищам після герніопластики, асоційованим із реакцією відторгнення зміцнюючих сіток

Показник	95 % ДІ
ППК	0,69 (0,54–0,82)
Стандартна похибка	0,040
p	<0,0001
ПЦПР	99,9 (78,2–99,9 %)
ПЦНР	23,3 (9,9–42,3 %)

Операції з герніопластики з використанням зміцнюючої сітки Promesh за результатами попереднього АСМ-тестування виконано усього для 42 пацієнтів, у яких виникло одне ускладнення, ризик виникнення ускладнень склав 2,4 % (95 % ДІ 0–9,4 %).

Порівняння цих результатів з ризиком виникнення післяопераційних ускладнень за використання традиційної методики – 13,3 % (95% ДІ 9,5–17,6%) – свідчить, що запропонована методика проведення операцій із герніопластики дозволяє знизити ($p = 0,03$) цей ризик – ВР = 0,18 (95 % ДІ 0,03–1,0 %).

Дані проведених експериментальних досліджень довели, що обробка зміцнюючих сіток – імплантатів для герніопластики АК дозволяє використовувати будь-які сітки. З огляду на результати експериментальних досліджень і клінічних спостережень ми розробили алгоритм ведення хворих із показанням до проведення герніопластики зі встановленням зміцнюючих сіток (рис.).

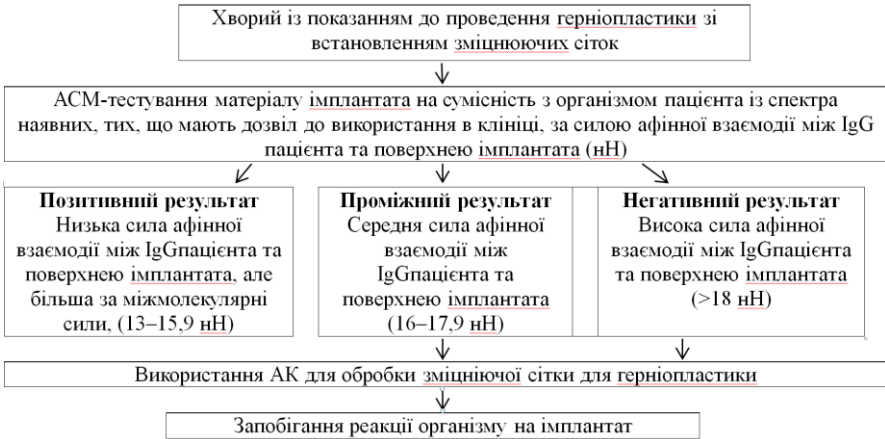


Рисунок. Модифікована схема алгоритму проведення операції герніопластики з використанням імплантів

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі експериментальних і клінічних досліджень вирішено актуальну задачу сучасної хірургії – підвищено ефективність хірургічного лікування пацієнтів із грижами передньої черевної стінки шляхом вибору адекватного біосумісного імплантата з використанням нанобіосенсорних технологій.

1. В експерименті доведено ефективність попередньої обробки імплантата адаптуючою композицією – розчином білків сироватки крові реципієнта – в підвищенні його біосумісності з організмом реципієнта.

2. Методом атомно-силової мікроскопії доведено, що сучасні синтетичні сітки для герніопластики викликають імунну реакцію різного ступеня – від легкої до цілковитого відторгнення імплантата, а попередня обробка імплантата адаптуючою композицією дозволяє запобігти розвитку такої реакції. Дослідження рівня F – сили взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата – за АСМ-тестуванням дозволяє визначати ступінь біосумісності сіток для герніопластики з організмом реципієнта та прогнозувати ризик розвитку ускладнень після герніопластики з використанням зміцнюючої сітки: чутливість тесту – 100 %, специфічність тесту – 98,4 %, прогностичність позитивного результату тесту – 85,7 %, прогностичність негативного результату тесту – 100 %. Що більшою є сила афінної взаємодії між поверхнею імплантата та IgG пацієнта, то більшою буде реакція організму на імплантат.

3. За результатами спостереження впродовж 3, 6 і 12 місяців доведено, що після використання традиційної методики герніопластики сітки Promesh та UltraPro дають меншу частоту повторних звернень ($p < 0,01$), болю ($p < 0,01$),

вживання анальгетиків ($p < 0,01$), відчуття стороннього тіла ($p < 0,001$), ніж Prolene. Розроблено методику індивідуального вибору пластичного матеріалу для операцій із приводу гриж черевної стінки методом АСМ-тестування, що забезпечує профілактику ускладнень.

4. Доведено, що ймовірність відсутності ускладнень, асоційованих із реакцією відторгнення імплантатів для герніопластики після їх обробки адаптуючою композицією, впродовж 6 місяців складає 99,9 % (78,2–99,9 %), а рівень загальної клінічної ефективності запропонованої технології (ППК) виявився середнім (ППК = 0,69; $p < 0,0001$).

5. Спосіб адаптації імплантатів до організму реципієнта з використанням адаптуючої композиції та розроблений алгоритм ведення пацієнтів, яким показано герніопластику зі встановленням зміцнюючої сітки, дозволяють значно знизити ($p = 0,03$) ризик післяопераційних ускладнень: ВР = 0,18 (95 % ДІ 0,03–1,0) порівняно з таким для традиційної методики від 13,3 % (95 % ДІ 9,5–17,6%) до 2,4% (95% ДІ 0–9,4%).

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гришук Я. І. Удосконалення приживлення алотрансплантатів при герніопластичній методі індивідуальної наноадаптації поверхні імплантатів (експериментальне дослідження) / Я. І. Гришук, Т. А. Алексеева, І. В. Гомоляко, Ю. О. Фурманов / Журнал Медицина невідкладних станів. – 2013 р. – № 3 (50). – С. 164–169. *(Здобувач особисто виконав пошук та аналіз літературних джерел, провів клінічні дослідження, підготував статтю до друку).*

2. Гришук Я. І. АСМ – тестирование хирургических имплантатов на индивидуальную совместимость с организмом реципиента (экономические предпосылки) / Я. І. Гришук, Т. А. Алексеева, І. В. Бойко, Д. Д. Дячук, Ю. М. Гупало, Н. Т. Картель, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин, І. В. Прокопенко / Сборник «Поверхность». – 2014 р. – Вип. 6 (21). – С. 313–325. *(Дисертант підготував теоретичне підґрунтя, провів статистичну обробку отриманих даних та написання статті).*

3. Гришук Я. І. Nanobiosensor for determination of allotransplant compatibility with recipient's body at hernioplasty / Я. І. Гришук, Б. Я. Гришук, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин, Т. А. Алексеева / East European Scientific Journal Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2015 р. – Vol. 1 4(4). – С. 107–112. *(Здобувач підготував теоретичне підґрунтя, виконав аналіз літературних джерел, узагальнення матеріалу та написання статті).*

4. Гришук Я. І. Тестування з використанням атомно-силової мікроскопії індивідуальної сумісності алотрансплантатів з організмом реципієнта / Я. І. Гришук, М. Т. Картель, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин, Т. А. Алексеева / Клінічна хірургія. 2016 р. – Вип. 7. – С. 61–63. *(Дисертант особисто провів клінічне дослідження, обґрунтування отриманих даних, статистичну обробку отриманих даних та написання статті).*

5. Гришук Я. І. Клінічне спостереження застосування обробки алотрансплантату адаптуючою композицією / Я. І. Гришук, Б. Я. Гришук, Г. О. Лазаренко, М. Ю. Ничитайло / Клінічна хірургія, 10.2016 р. – С. 81. *(Здобувач особисто підготував теоретичне підрунтя та написання статті).*

6. Гришук Я. І. Застосування АСМ-тестування сумісності аутотрансплантату до організму реципієнта / Я. І. Гришук, Б. Я. Гришук, Г. О. Лазаренко, М. Ю. Ничитайло, П. М. Литвин / Клінічна хірургія, 10.2016 р. – С. 23–26. *(Дисертант виконав пошук та аналіз літературних джерел, провів клінічні дослідження, статистичну обробку даних та написання статті).*

7. Патент України на корисну модель № 101381 МПК (2015.09) А61К 38/14 // Я. І. Гришук, Г. О. Лазаренко, М. Ю. Ничитайло, П. М. Литвин. Спосіб індивідуального тестування сітки для герніопластики на сумісність з організмом реципієнта. – Заявл. 13.03.2015. Опубл. 10.09.2015; Пром. Власність – Бюл. № 17, 2015. *(Здобувач особисто виконав пошук та аналіз літературних джерел, узагальнення матеріалу, підготовку патенту).*

8. Гришук Я. І. Приживлення алотрансплантатів для герніопластики методом індивідуальної наноадаптації поверхні імплантів. Підсумкова наукова конференція 06–07 лютого 2013 р. Київ ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС. *(Здобувач виконав аналіз літературних джерел, провів обробку матеріалу, підготував тези до друку).*

9. Гришук Я. І. Використання нанобіосенсорів для визначення сумісності імплантів до організму пацієнта при герніопластичі / Я. І. Гришук, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин / Матеріали міжнародної науково-практичної конференції: «Медична наука та медична практика в Україні: проблеми розвитку та взаємодії», 18–19 вересня 2015 р., Одеса, Україна (С. 23–24) *(Дисертант особисто провів клінічні дослідження, підготував тези до друку).*

10. Гришук Я. І. Застосування атомно-силової мікроскопії як біосенсора для визначення сумісності сіток при герніопластичі / Я. І. Гришук, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин / Міжнародна науково-практична конференція «Нове у медицині сучасного світу», 27–28 листопада 2015 р., м. Львів, Україна, 78–80. *(Здобувач особисто провів клінічні дослідження, підготував тези до друку).*

11. Гришук Я. І. Практичне застосування АСМ-тестування сумісності алотрансплантатів з організмом реципієнта / Я. І. Гришук / Організація наукових медичних досліджень «Salutem». Вітчизняна та світова медицина в умовах сучасності. 13–14 січня 2017 р., Дніпро, Україна, 2017. – С. 29–32. *(Дисертант виконав аналіз літературних джерел, провів статистичну обробку матеріалу, підготував тези до друку).*

12. Гришук Я. І. Вплив преламінації алотрансплантату на віддалені результати герніопластики / Я. І. Гришук, Б. Я. Гришук, Г. О. Лазаренко, М. Ю. Ничитайло / Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання мініінвазивної хірургії», листопад 2017 р., м. Київ, Україна. *(Здобувач виконав аналіз літературних джерел, провів обробку матеріалу, підготував тези до друку).*

АНОТАЦІЯ

Грищук Я. І. Оптимізація хірургічного лікування гриж черевної стінки шляхом вибору адекватного біосумісного імплантата з використанням нанобіосенсорних технологій. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом 14.01.03 – хірургія, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2019.

На підставі міждисциплінарних комплексних досліджень встановлено, що всі сітки для герніопластики зазнають реакції з боку організму пацієнта, яка проявляється в локальному асептичному запаленні та погіршує якість життя прооперованих.

Встановлено, що методом тестування сумісності сіток з організмом реципієнта є вимірювання сил афінної взаємодії між поверхнею імплантата та імуноглобулінами класу G (IgG) пацієнта з використанням атомно-силового мікроскопа як інструмента. Показано, що даний метод є чутливим і дозволяє розпізнавати поверхні матеріалу, які різняться лише за способом виготовлення імплантата.

Встановлено закономірності зв'язку між клінічними проявами імунної реакції в пацієнтів, яким було проведено герніопластику зі встановленням сіток, і силою афінної взаємодії між поверхнею імплантата та імуноглобулінами класу G (IgG) пацієнта. Показано, що сила афінної взаємодії є індивідуальним показником, за значенням якого та відповідними клінічними проявами пацієнти можуть бути розподілені на 3 групи: малоймовірний ризик ускладнення, імовірний ризик ускладнення та група високого ризику.

Використання на практиці результатів АСМ-тестування дозволило знизити ризик виникнення ускладнень у вигляді асептичного локального запалення з 13,5 % до 2,4 % (у 5,6 рази). Нанесення адаптуючої композиції (АК) на поверхню імплантата перед операцією також перешкоджає реакції організму на нього, мінімізує час загоєння рани та запобігає ускладненням.

Ключові слова: сумісність, герніопластика, імплантат, атомно-силовий мікроскоп, прогноз.

АННОТАЦИЯ

Грищук Я. И. Оптимизация хирургического лечения грыж брюшной стенки путем выбора адекватного биосовместимого имплантата с использованием нанобiosенсорных технологий. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, Киев, 2019.

Если рассматривать XXI век как век имплантатов, которые охватили практически все области медицины, начиная от стоматологии и пластической

хирургии до ортопедии и сердечнососудистой хирургии, то очевидна необходимость в тестировании совместимости предлагаемых инородных тел с организмом реципиента. При этом нужно учитывать, что области медицины, в которых прибегают к установке имплантатов во всем мире серьезно коммерциализированы, и получить сведения об осложнениях, связанных с реакцией по отторжению протеза довольно сложно.

Если учесть, что современное хирургическое вмешательство часто связано с установкой имплантатов для восстановления утраченных функций организма, то проблема несостоятельности протезов или органозамещающих приспособлений является существенной при оценке стоимости затрат на лечение. Причинами таких нарушений является последствия реакции организма на имплантат.

Так, при применении полимерных эндопротезов-сеток для герниопластики наблюдаются осложнения в 20 % случаев.

В результате междисциплинарного комплексного исследования установлено, что на все сетки для герниопластики развивается реакция со стороны организма пациента, которая проявляется локальным асептическим воспалением и ухудшает качество жизни прооперированных. Методом атомно-силовой микроскопии доказано, что современные сетки для аллогерниопластики вызывают иммунную реакцию разной степени – от легкой до полного отторжения имплантата.

Для прогнозирования возможных осложнений в настоящее время используются 2 вида индивидуального тестирования на совместимость материала имплантатов с организмом пациента – ЭТ и ТТЛ.

К сожалению, ЭТ можно использовать только для металлических протезов, и достоверность теста подтверждена в 40 % случаях возникновения реакции организма пациента на имплантат.

ТТЛ (Тест трансформации лимфоцитов). Более сложный в исполнении является тест, разработанный для диагностики аллергии на изотиазолин – тест трансформации лимфоцитов в модификации MELISA (Memory Lymphocyte ImmunoStimulation Assay). Метод основывается на изменении свойств лимфоцитов, выделенных из крови пациента, после 14-ти дневного культивирования их с образцами материала протеза. Метод довольно сложный и требует специального оборудования и реактивов.

В работе впервые показано, что тестирование совместимости сеток для герниопластики с организмом реципиента путем измерения сил аффинного взаимодействия между поверхностью имплантата (сетки) и иммуноглобулинами класса G (IgG) пациента при помощи атомно-силового микроскопа как инструмента можно и должно использовать при индивидуальном подборе необходимого имплантата. Доказано, что данный метод является чувствительным и позволяет распознавать поверхности

материалов, которые различаются только способом изготовления имплантата. Чувствительность теста составила 100 %, специфично – 98,4 %, прогностичность положительного результата теста – 85,7 %, прогностичность отрицательного результата теста – 100 %. Чем больше сила аффинного взаимодействия между поверхностью имплантата и IgG пациента, тем более выраженной будет реакция организма на имплантат.

В результате исследований был разработан алгоритм дооперационного обследования пациентов, применяя который можно достичь прогнозируемых результатов.

Установлены закономерности взаимосвязи между клиническими проявлениями иммунной реакции у пациентов, которым проводили герниопластику с установлением сеток, и силой аффинного взаимодействия между поверхностью имплантата и IgG пациента. Доказано, что сила аффинного взаимодействия является индивидуальным показателем, по значению которого и соответствующим клиническим проявлениям пациентов можно распределить на три группы: с маловероятным риском осложнений, с вероятным риском осложнений и группу высокого риска послеоперационных осложнений.

По результатам наблюдения в течение 3, 6 и 12 месяцев доказано, что после использования традиционной методики герниопластики сетки Promesh и UltraPro дают меньшую частоту повторных обращений, боли, употребления анальгетиков, ощущения постороннего тела, чем сетка Prolene.

Разработанный способ адаптации имплантатов к организму реципиента с использованием адаптирующей композиции и алгоритм ведения пациентов, которым показана герниопластика с установкой укрепляющей сетки, позволяют значительно снизить ($p = 0,03$) риск послеоперационных осложнений: ВР = 0,18 (95 % ДІ 0,03–1,0) по сравнению с таковым для традиционной методики с 13,3 % (95 % ДІ 9,5–17,6 %) до 2,4 % (95 % ДІ 0–9,4 %).

Определение на дооперационном периоде совместимости имплантатов с организмом позволяет подобрать соответствующее медикаментозное сопровождение пациента или использовать метод адаптации поверхности материала к организму пациента.

В лечении грыж брюшной стенки для герниопластики следует использовать укрепляющие сетки Promesh и UltraPro, которые дают достоверно меньшую, чем сетка Prolene, частоту послеоперационных осложнений – повторных обращений, боли, употребления анальгетиков, ощущения постороннего тела.

Для индивидуального выбора пластического материала для операций по поводу грыж брюшной стенки с целью определения степени биосовместимости сеток для герниопластики с организмом реципиента и прогнозирования риска развития осложнений после герниопластики с использованием укрепляющей сетки целесообразно использовать метод АСМ-тестирования.

У пациентов, которым показано герниопластику с установлением укрепляющей сетки, с целью снижения послеоперационных осложнений рекомендовано применять разработанный способ адаптационной композиции и алгоритм ведения таких больных.

Ключевые слова: совместимость, герниопластика, имплантат, атомно-силовой микроскоп, прогноз.

ANNOTATION

Hryshchuk Y. I. Optimization of surgical treatment of abdominal wall hernias by selecting adequate biocompatible allograft using nanobiosensor technology. – Manuscript.

The dissertation on competition of the Doctor of Philosophy degree in the specialty 14.01.03 – surgery. National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P. L. Shupyk, Kiev, 2019.

On the base of complex interdisciplinary study found that practical all mesh for hernioplasty which are in use today, are aggressively effected by recipients body that resulted in local aseptic inflammation and affects the quality of life of operated.

Established that the method of mesh compatibility testing to recipient's body is to measure the affinity interaction forces between the implant's surface and patient's immunoglobulin G (IgG) using as a tool an atomic force microscope. It is shown that this method is sensitive and can recognize surface material, which differs only in the made of the implant manufacture.

The correlation of patients' clinical manifestations who undergo hernioplasty and affinity forces between the implant's surface and one's immunoglobulin G (IgG). It is shown that the strength of affinity interaction is an individual index and can be divided by the value and clinical manifestations into 3 groups: unlikely risk of complications; probable risk of complications and risk group.

It is shown that in practice the use of results AFM-testing has reduced the risk of complications such as aseptic local inflammation in 2 times from 12.8 % to 6 %. Application of Adapting composition (AC) on the implant's surface just before surgery also prevents body reactions to it and minimizes the time of wound healing.

Key words: compatibility, hernioplasty, implant, atomic force microscope, prognosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ**

АК	–	адаптуюча композиція;
АСМ-тестування	–	тестування сумісності за допомогою атомно-силового мікроскопа;
СРБ	–	С-реактивний білок;
ЧС	–	черевна стінка;
ВР	–	відношення ризиків;
ПГ	–	пахова грижа;
ППК	–	площа під ROC-кривою;
ПЦНР	–	предиктивна цінність негативного результату;
ПЦПР	–	предиктивна цінність позитивного результату;
IgG	–	імуноглобуліни G;
<i>F</i>	–	сила афінної взаємодії між поверхнею сітки для герніопластикита IgG пацієнта;
ДНУ	–	Державна наукова установа;
НАМНУ	–	Національна академія медичних наук України;
ДУ	–	Державна установа;
МОЗ	–	міністерство охорони здоров'я.