

ДЕРЖАВНА НАУКОВА УСТАНОВА «НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР
ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ»
ДЕРЖАВНОГО УПРАВЛІННЯ СПРАВАМИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

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**

Спеціальність 14.01.03 – «Хірургія»
(Медичні науки)

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.



Я. І. Грищук

Науковий керівник Ничитайло Михайло Юхимович, доктор медичних наук,
професор, член-кореспондент НАМН України

Київ – 2019

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, Державна наукова установа «Центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, 2019.

Поширення операцій із встановленням імплантатів у ХХІ віці пов'язано з розвитком відновлювальної хірургії. Вони використовуються практично у всіх галузях медицини, починаючи від стоматології і пластичної хірургії до ортопедії і серцево-судинної хірургії. І є очевидна необхідність в тестуванні сумісності імплантатів, як сторонніх тіл, з організмом реципієнта. Якщо врахувати, що сучасне хірургічне втручання часто пов'язане з встановленням імплантатів для відновлення втрачених функцій організму, то проблема їх неспроможності є істотною складовою ефективності витрат. Причинами таких порушень є наслідки реакції організму на імплантат. Так, при використанні полімерних сіток для герніопластики спостерігається ускладнення у 2 пацієнтів з 10. Вплив екзогенного матеріалу часто уповільнює, а інколи і повністю блокує відновлення тканин. За літературними даними було відстежено від 5 до 10 % випадків відторгнення або прояву підвищеної реакції на імплантат після операції.

В даній роботі запропоновано нову методику тестування сумісності імплантатів з організмом людини на основі нанобіосенсорної технології з використанням атомно-силового мікроскопу (АСМ), де як характеристика сумісності прийнята афінна сила взаємодії між імуноглобулінами, імобілізованими на АСМ зонді мікроскопу, та поверхнею імплантату.

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.

Ретроспективно обстежено групу пацієнтів з 230 хворих, яким було виконано операції з герніопластики 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 і з лютого 2014 р. по березень 2015 р. у стаціонарі було виконано операції з герніопластики 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.

Встановлено закономірності зв'язку між клінічними проявами імунної реакції в пацієнтів, яким було проведено герніопластику, 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. В експерименті доведено ефективність

попередньої обробки імплантата адаптуючою композицією – розчином білків сироватки крові реципієнта – в підвищенні його біосумісності з організмом реципієнта.

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.

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.

Розроблений алгоритм ведення пацієнтів, яким показано герніопластику зі встановленням зміцнюючої сітки, дозволяє значно знизити ризик виникнення ускладнень у вигляді асептичного локального запалення з 13,3 % 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.

ANNOTACION

Grischuk 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. SSE "Scientific Practical Center for Prophylactic and Clinical Medicine" State Administration, 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 12.3 % to 2,4 %. 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.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Грищук Я. І. Удосконалення приживлення алотрансплантатів при герніопластичі методом індивідуальної наноадаптації поверхні імплантатів (експериментальне дослідження) / Я. І. Грищук, Т. А. Алексєєва, 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. Грищук Я. И. АСМ – тестирование хирургических имплантатов на индивидуальную совместимость с организмом реципиента (экономические предпосылки) / Я. И. Грищук, Т. А. Алексеева, И. 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. Грищук Я. І. Nanobiosensor for determination of allotransplant compatibility with recipient's body at hernioplasty / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин, Т. А. Алексєєва // 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. Грищук Я. І. Тестування з використанням атомно-силової мікроскопії індивідуальної сумісності алотрансплантатів з організмом реципієнта / Я. І. Грищук, М. Т. Картель, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин, Т. А. Алексєєва // 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. Грищук Я. І. Клінічне спостереження застосування обробки алотрансплантату адаптуючою композицією / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, Г. О. Лазаренко,

М. Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія, 10.2016 р. – С. 81. *(Здобувач особисто підготував теоретичне підґрунтя та написання статті).*

6. Грищук Я. І. Застосування АСМ-тестування сумісності аутотрансплантату до організму реципієнта / Я.І. Грищук, Б.Я. Грищук, 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. Грищук, 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. Грищук Я. І. / Приживлення алотрансплантатів для герніопластики методом індивідуальної наноадаптації поверхні імплантів / Я. І. Грищук // 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. Грищук Я. І. Використання нанобіосенсорів для визначення сумісності імплантів до організму пацієнта при герніопластиці / Я. І. Грищук, 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. Грищук Я. І. Застосування атомно-силової мікроскопії як біосенсора для визначення сумісності сіток при герніопластиці / Я. І. Грищук, 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, С. 78–80. *(Здобувач особисто провів клінічні дослідження, підготував тези до друку).*

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

12. Я. І. Грищук Вплив преламінації алотрансплантату на віддалені результати герніопластики / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, 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).*

ЗМІСТ

ЗМІСТ	9
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	11
ВСТУП	12
РОЗДІЛ 1. МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ГРИЖ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ, АТОМНО-СИЛОВОЇ МІКРОСКОПІЇ ТА ПРОБЛЕМА СУМІСНОСТІ МАТЕРІАЛУ ІМПЛАНТАТА Й ОРГАНІЗМУ ПАЦІЄНТА (огляд літератури)	19
1.1. Методи хірургічної корекції гриж черевної стінки	19
1.2. Імунна складова реакції організму на імплантат	31
1.3. Атомно-силова мікроскопія	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	44
2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу та груп хворих	44
2.2. Матеріал дослідження атомно-силовою мікроскопією	46
2.3. Приготування адаптуючої композиції в експерименті	48
2.4. Дослідження стерильності отриманих розчинів	49
2.5. Матеріали для герніопластики	49
2.6. Статистичні методи	50
РОЗДІЛ 3. АДАПТАЦІЯ ЗМЦНЮЮЧИХ СІТОК ДЛЯ ГЕРНІОПЛАСТИКИ ДО ОРГАНІЗМУ РЕЦИПІЄНТА (експериментальне дослідження)	51
Резюме до розділу 3	56
РОЗДІЛ 4. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АДАПТУЮЧОЇ КОМПОЗИЦІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ АТОМНО-СИЛОВОЇ МІКРОСКОПІЇ У ВИЗНАЧЕННІ СУМІСНОСТІ СІТОК ДЛЯ ГЕРНІОПЛАСТИКИ З ОРГАНІЗМОМ ПАЦІЄНТА	57
4.1. Тестування за допомогою атомно-силового мікроскопа сумісності сіток для герніопластики з організмом пацієнта	57

4.2. Порівняння даних загального аналізу крові, визначення рівня С-реактивного білка та результатів атомно-силової спектроскопії	62
Резюме до розділу 4	65
РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ГЕРНІОПЛАСТИКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЗМІЦНЮЮЧИХ СІТОК	67
5.1. Ретроспективне дослідження результатів герніопластики	67
5.2. Результати АСМ-тестування сумісності сіток паралельно з виконанням герніопластики	71
5.3. Дослідження результатів встановлення сітки Promesh за даними попереднього АСМ-тестування.....	87
5.4. Результати встановлення сітки Promesh, обробленої адаптуючою композицією	91
Резюме до розділу 5	94
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	97
ВИСНОВКИ	111
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114
ДОДАТОК.....	136

**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.

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 млн людей [1–5]. Щорічно в світі виконується понад 20 мільйонів операцій із приводу гриж ЧС, у США ця цифра складає близько 700 тисяч, у Німеччині – 280 тисяч [3–11]. 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 в світі із цього приводу робиться близько 20 млн пластичних операцій [12–18].

Інша частина проблеми гриж ЧС – післяопераційні вентральні грижі. Післяопераційна летальність після планових операцій звичайно не перевищує 0,2-0,3 % [12, 19–24]. Проте понад 30–40 % хворих оперуються за ургентними показаннями, коли летальність складає 2–8 % [25]. Відносна кількість рецидивів післяопераційних вентральних гриж складає в середньому 20–32 % і може досягати 52,4 % [26], пахових первинних – 10 %, рецидивних – 13–42 % [27–30].

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 [28, 31–36]. З використанням імплантатів кількість ускладнень з боку рани зростає до 12-18 % [37–40].

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 малоінвазійних 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 Державній науковій установі «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами. Дана робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт: «Удосконалення малоінвазійних методів хірургічного лікування окремих захворювань судин, суглобів, внутрішніх і репродуктивних органів, черевної стінки, носоглотки, щитоподібної та при щитоподібних залоз, зокрема на основі нанобіосенсорних технологій», № державної реєстрації 0114U002120 та «Оптимізація надання спеціалізованої та

високоспеціалізованої медичної допомоги хірургічного профілю на принципах «хірургії швидкого шляху» при окремих захворюваннях щитоподібної та при щитоподібних 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 Державної наукової установи «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 Державній науковій установі «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 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 больового опитувальника Мак-Гілла, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. 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.

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 впроваджено 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 – болю, 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 Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

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 100 % 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 «НПЦ ПКМ» ДУС, 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 мініінвазійної 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.

РОЗДІЛ 1
МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ГРИЖ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ,
АТОМНО-СИЛОВОЇ МІКРОСКОПІЇ ТА ПРОБЛЕМА СУМІСНОСТІ
МАТЕРІАЛУ ІМПЛАНТАТА Й ОРГАНІЗМУ ПАЦІЄНТА
(огляд літератури)

1.1. Методи хірургічної корекції гриж черевної стінки

Хірургія гриж у ХХ столітті багато в чому спиралася на фундаментальні розробки своїх видатних попередників. 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 [4, 41, 42]. Щорічно в світі виконується понад 20 мільйонів операцій із приводу гриж ЧС, у США ця цифра складає близько 700 тисяч, у Німеччині – 280 тис. [4, 43–46]. Захворюваність на пахові грижі (ПГ) складає близько 14 випадків на 1000 населення віком від 25 до 34 років, поступово зростаючи до 53 випадків на 1000 населення у віці від 55 до 64 років. Щорічно в світі із цього приводу робиться близько 20 млн пластичних операцій, із них у США – до 700 тис. втручань, в Європі – понад 500 тис., у Росії – близько 200 тис. У структурі хірургічних захворювань грижі посідають третє місце, складаючи від 8 % до 24 % усіх хірургічних втручань, і стоять на другому місці після апендектомії [47–52]. А в структурі гриж передньої ЧС ПГ посідають перше місце, що складає 75–80 % усіх гриженосіїв [48–50].

Актуальність проблеми лікування ПГ полягає у високій частоті рецидивів та ускладнень, серед яких найчастіше трапляється защемлення. Так, за даними Бюро медичної статистики м. Києва, щорічно на 3000–5000 планових герніопластик припадає 1500–2000 невідкладних операцій із

приводу защемлення грижі [53, 54]. Летальність у пацієнтів віком від 50 до 59 років складає 4,4 %, 60–69 років – 16 %, 70–79 років – вже 27 % [10, 55, 56]. За тими ж даними, защемлені ПГ виникають у 21–28 осіб із кожних 100000 населення на рік. Актуальним є питання планової санації гриженосіїв, про незадовільність якої свідчить велика кількість осіб з ускладненими формами захворювання.

Високі летальність і частота ускладнень вказують на соціально-економічну значущість цієї проблеми, оскільки вона стосується великого прошарку працездатного населення.

Інша частина проблеми гриж ЧС – післяопераційні вентральні грижі. Післяопераційна летальність після планових операцій звичайно не перевищує 0,2–0,3 % [5, 57–62]. Проте понад 40 % хворих оперуються за ургентними показаннями, коли летальність складає 2–8 % [63]. Причому летальність і кількість післяопераційних ускладнень значно зростають зі збільшенням тривалості операції та віку хворих, надто після 60–65 років, коли летальність може досягати 16–20 % [22, 64, 65].

Для хірургічного лікування гриж ЧС часто застосовується пластика власними тканинами [66–68]. Ідея використання трансплантатів у хірургії гриж була потужним стимулом для подальших наукових досліджень. На початку сторіччя було запропоновано [69–72] використовувати для зміцнення великих дефектів задньої стінки пахового каналу (ПК) сітки зі срібла.

P. Cole 1949 року опублікував результати застосування сіток зі срібла у 862 хворих [73]. Робилися спроби застосування сіток із нержавіючої сталі. Проте застосування металевих сіток не отримало поширення через їх здатність окислюватися, розпадатися. Присутність металу в ПК у частини хворих викликала біль, нерідкісними були нагноєння та відторгнення сіток у різні терміни після операції [74–76].

Широко застосовувалися матеріали із синтетичних пластмас, такі як поліаміди (нейлон, капрон), поліефіри (лавсан, терилен), сітки з полівінілалкоголю (іволон) тощо. Тривалий час алопластичні матеріали використовувалися в основному для пластики післяопераційних гриж, значно рідше – для гриж ПК. Н. Монаков і співавт. 1964 року рекомендували використовувати сітку з хірургічного лігатурного капрону. На думку авторів, цей матеріал давав менше ускладнень і розсмоктувався через 1,5–2 роки. Застосування дакрону (поліефір) запропоновано J. Wolstenholme 1956 року [77].

В. Радушкевич [76] 1958 року використав сітку з дрібнопористого поролону. А. Покровский і співавт. [77] 1962 року застосовували перфоровані поліхлорвінілові пластини. Більшість авторів фіксували матеріал нитками того ж походження, проте В. Жмур [78] рекомендував пришивати аломатеріали шовком. Слід зазначити, що впродовж тривалого часу ставлення до використання імплантатів у лікуванні гриж залишалося стриманим. Це великою мірою було пов'язано з відсутністю синтетичного матеріалу, який був би біологічно інертним, механічно міцним і не розсмоктувався. Більшість хірургів також припускали використання імплантатів як додатковий засіб зміцнення стінок ПК за використання будь-якого способу проведення герніопластики [79]. И. Туровец вважав необов'язковим попереднє зміцнення стінок ПК місцевими тканинами в разі використання імплантата [34, 80]. F. Usher 1959 року успішно застосував у герніології революційний для свого часу синтетичний матеріал – поліпропілен, що дало новий поштовх до розвитку неналяжних способів лікування гриж передньої ЧС [38].

J. Rives [81] 1967 року розробив метод герніопластики з використанням імплантата, який він розміщував екстраперитонеально, застосовуючи для цього паховий доступ. Пластина дакрону 10×10 см використовувалась як протез. Зміцнення задньої стінки ПК за допомогою синтетичного протеза за значущістю можна було порівняти з переверотом, здійсненим у ХІХ сторіччі

Е. Bassini в хірургії гриж, тим більше що число рецидивів після проведення пластики за J. Rives склало 1,3 % [81, 82]. R. Stoppa 1973 року для лікування двобічних ПХ використав преперитонеальний доступ. Основною ідеєю пластики стало розміщення широкої сітки, що не розсмоктується, між червною та поперечною фасціями. Протез фіксувався переважно за рахунок внутрішньочеревного тиску, причому сили, що створюють грижу, використовували для її лікування. R. Stoppa застосовував як дакронову, так і поліпропіленову сітки [37].

Найбільше поширення в групі ненатяжних пластик отримав метод I. Lichtenstein [83–92]. Цей дослідник 1986 року запропонував зміцнення задньої стінки ПК за допомогою синтетичного протеза без будь-якого натягу тканин. Оперативне втручання, як правило, виконувалося під місцевою анестезією, після чого пацієнти були в змозі повертатися додому в день виконання операції. Результати пластики було вперше опубліковано I. Lichtenstein 1989 року. Автором наведено досвід лікування 1000 пацієнтів із ПГ. У цій групі не було відзначено жодного рецидиву [93, 94].

Е. Phillips і J. Dulucq [83, 95] розробили преперитонеальний лапароскопічний доступ для лікування ПГ. Вони знайшли, що адекватна експозиція може бути досягнутою інсуфляцією CO₂ у преперитонеальний простір, причому синтетичний протез фіксувався герніостеплером. Одне з перших повідомлень про лапароскопічну герніопластику зробив 1989 року в Вашингтоні S. Vogoyavlensky на засіданні Американської асоціації ендогінекологів. Їм було продемонстровано відеодоповідь про лікування косих і пахових гриж шляхом введення скрученої поліпропіленової сітки в грижовий мішок. Очеревина над дефектом ушивалася. L. Shultz 1990 року навів попередні результати клінічного лікування 20 пацієнтів, у яких було виконано лапароскопічну герніопластику. Його метод складався з розтину очеревини, прилеглої до грижових воріт, і тампонування грижового дефекту

поліпропіленовою сіткою, згорнутою у вигляді сигари. Додатково на дефект накладали 2 або 3 шматочки сітки розмірами 2,5×5 см, після чого очеревину над протезом ушивали. J. Corbitand й A. Seid опублікували короткі серії, застосовуючи модифікації техніки L. Shultz [96–102].

Проте проблеми герніології не стали менш актуальними, передусім тому, що результати операцій не могли задовольнити ані хворих, ані хірургів. Простежується чітка залежність кількості післяопераційних ускладнень, тривалості лікування хворого та термінів його реабілітації, тобто термінів тимчасової непрацездатності, від типу виконаної герніопластики та кількості проведених у стаціонарі ліжко-днів [100–104]. Частота рецидивів грижі становила від 0,1–0,6 % до 45,5–67,7 % випадків серед оперованих хворих і в середньому складала до 10 % для простих форм і близько 30 % для складних (рецидивних, велетенських, ковзних тощо) [23, 25, 100, 105]. Лише в окремих клініках, що займаються виключно питаннями герніології, частоту рецидивів зведено до мінімуму. Це досягається за рахунок вдосконалення оперативної техніки, диференційованого підходу до вибору оптимального способу герніопластики, застосування додаткових матеріалів для пластики ЧС [80, 106, 107].

Відомо, що грижеутворення є складною та багатоплановою патологією, обумовленою порушенням рівноваги між внутрішньочеревним тиском та опірністю черевної стінки [108, 109]. Надто складними в плані технічного рішення герніопластики є багаторазово рецидивуючі грижі та грижі з великими дефектами ЧС. Їх кількість серед осіб працездатного віку, оперованих із приводу гриж ЧС, є низькою, що свідчить про ефективність звичайних методів герніопластики. Але велика кількість місцевих і загальних післяопераційних ускладнень, обмеження працездатності та інвалідизація гриженосіїв, випадки яких дедалі частішають, і, як наслідок, зниження якості життя змушують розглядати проблеми хірургічного лікування гриж ЧС як найважливіші соціально-економічні завдання практичної охорони здоров'я.

Утворення грижі після лапаротомії трактують як постійно прогресуючий локальний патологічний процес у передній ЧС із вираженими різною мірою порушеннями її морфо-функціонального стану та топографо-анатомічної будови [29, 110]. Формування дефекту ЧС на такому тлі після виконання герніопластики є істотним чинником ризику виникнення ускладнень у рані. Не випадково перебіг ранового процесу часто стає уповільненим, з утворенням сером, лігатурної нориці, запального інфільтрату, нерідко ускладнюється нагноєнням рани за післяопераційних гриж ЧС. Також після автопластичних втручань у понад 70 %, а після тих, що протезують – у понад 30 % пацієнтів може виникати неспроможність швів у зоні пластики грижового дефекту та виникнення рецидиву захворювання [75, 111–119]. У деяких ситуаціях, навіть за відсутності явних клінічних ознак рецидиву, пацієнти впродовж тривалого часу після операції не почувають себе здоровими, відзначають істотний дискомфорт у зоні післяопераційного рубця, відчуття стороннього тіла. Рівень досягнутої після операції якості життя цих хворих є недостатнім [120].

Основним завданням сучасної герніології є впровадження в широку практику нових, надійніших методів, головними перевагами яких є зменшення травматичності втручання, швидка реабілітація, розширення амбулаторної допомоги цьому контингенту хворих за рахунок можливості проведення операцій у стаціонарах одного дня. Останніми роками у герніології сталися серйозні зміни, обумовлені як організаційно-методичними змінами (створення герніоцентрів і герніоінститутів, об'єднання хірургів в асоціації та товариства герніологів), так і впровадженням нових технологій у герніологію. Використання синтетичних матеріалів для герніопластики з протезуванням має принципове значення для зменшення частоти рецидивів, оскільки саме традиційні операції, спрямовані на усунення грижі та пластику стінок ПК місцевими тканинами, найбільш поширено у

більшості загальнохірургічних стаціонарів нашої країни. На Міжрегіональній конференції «Сучасний стан і перспективи герніології», що проходила у вересні 2008 року в РФ, було визначено сучасну концепцію лікування гриж, яка полягає в розширенні показань до алопластики. Автогерніопластики, які вважалися традиційними, згідно з рекомендаціями конференції мають бути заміненими. Причому залишається багато розбіжностей у визначенні показань до тих або інших видів імплантації, вибору матеріалу для герніопластики, способу застосування імплантата; немає чітких показань до застосування імплантатів за різних видів гриж, за різного характеру грижового дефекту.

Аналіз літературних джерел свідчить про необхідність індивідуального підходу до виконання герніопластики з протезуванням. Лише той хірург може досягти стабільно позитивних результатів, який досконало володіє широким арсеналом способів пластики ЧС, використовує сучасні пластичні та шовні матеріали [121–130]. За даними провідних герніологів світу, частота рецидивів у разі використання сучасних технологій протезування в хірургії післяопераційних вентральних гриж складає від 0 % до 1,9 % [131–133]. Останнім часом реальні перспективи та досягнення в лікуванні післяопераційних вентральних гриж тісно пов'язано з використанням біосумісних імплантатів, створених на базі поліпропілену та деяких інших синтетичних матеріалів (пролен, Віпро, Віпро-II). Їх використання в поєднанні з різними методиками розміщення імплантата (onlay, inlay, sublay) забезпечує можливість проводити як радикальну пластику ЧС із відновленням її нормальної топографічної анатомії, так і пластику за принципом «без натягнення», що значно підвищує радикальність і надійність операції, дає можливість виконати герніопластику навіть пацієнтам із високим операційним ризиком, уникаючи стягування швами великого грижового дефекту [134–142].

Післяопераційна грижа ЧС – це наслідок патологічного типу формування рубця ЧС після виконання лапаротомії, а саме пролонгованого

перебігу I фази ранового процесу – фази запалення, яке поступово стає хронічним і може бути зупиненим лише шляхом хірургічного втручання.

Необхідно вказати, що новий етап у хірургічній методиці – етап загоєння післяопераційної рани залежить від особливостей організму пацієнта. Цей процес ускладнюється в разі морфо-функціональної недостатності місцевих тканин, які використовуються для закриття грижових воріт. Із цього стає очевидною необхідність приділяти велику увагу вибору матеріалу імплантата.

Формування дефекту ЧС на тлі прогресуючого запального процесу в ділянці рубця є чинником великого ризику виникнення місцевої або системної запальної реакції після герніопластики, що негативно впливає на перебіг ранового процесу. Це визначає необхідність проведення напередодні та після операції патогенетично обґрунтованих заходів, спрямованих на профілактику післяопераційних ускладнень і забезпечення оптимальної інтеграції імплантата у тканинах ЧС [143–146].

Триває розробка нових способів пластики передньої ЧС із використанням різних біологічних і синтетичних матеріалів, які досить часто дозволяють відновити цілісність ЧС і надійно її зміцнити, що дає можливість вплинути на кількість рецидивів. Але застосування імплантатів спричинило іншу проблему – проблему сумісності тканин і, як наслідок, виникнення в найближчий і віддалений післяопераційні періоди місцевих неінфекційних ускладнень, нориць, лізису пластичного матеріалу, кіст, сером, келоїдних рубців тощо. Більшість синтетичних матеріалів, що зараз використовуються, є стороннім тілом, що підтримує запальну реакцію в рані за рахунок недостатньої біологічної інертності або неадекватної структури [147–155].

Отже, актуальною є проблема пошуку оптимального синтетичного матеріалу, що відповідає вимогам до ідеального протеза [32, 156, 157], що відрізняється підвищеною тканинною сумісністю й оптимальною структурою. Зокрема, низка розробок йде у напрямі створення імплантатів із покриттям, яке

зменшує реакцію тканин і веде до зниження післяопераційних ускладнень. Так, в експериментах на тваринах показано, що додаткове вуглецеве покриття синтетичних імплантатів, використовуваних для закриття дефектів передньої ЧС, дає значно ліпшу сумісність порівняно зі стандартними протезами та дозволяє отримати більш повноцінну у функціональному відношенні регенераторну тканину, близьку за будовою до власних тканин організму [158].

У середині XIX століття для герніопластики запропонували використовувати біологічні імплантати, здатні тривалий час зберігати свої фізичні властивості в умовах організму хворого, поступово заміщуючись його власними тканинами [159, 160]. Зокрема, використовували такі імплантати, як ксеногенна очеревина, ксеногенна й алогенна фасція, ксеногенний перикард, автошкіра, консервована алогенна тверда мозкова оболонка (ТМО) [161–164]. Важливими особливостями деяких біоімплантатів є дуже низька імунобіологічна активність і антиадгезійні властивості [36, 98], тому навіть контакт ТМО з органами черевної порожнини не викликає спайкового процесу. Використання ТМО в умовах інфекції не супроводжується розплавленням і відторгненням трансплантата [21]. На жаль, незважаючи на такі важливі для пластики гриж антиадгезійні властивості ТМО та її стійкість до інфекції, частота рецидивів гриж у разі використання БІ досягає 50 %, що, вочевидь, пов'язано з недостатньою міцністю ТМО [39].

Пропозиція використання трансплантатів композитної природи ґрунтується на розрахунку, що біологічні матеріали стимулюють місцеві та загальні регенераторні процеси, які створюють сприятливі умови для прискорення імплантації синтетичних сітчастих матеріалів і формування функціонально повноцінних регенераторних тканин [165, 166], а також дозволяють уникнути низки ускладнень, характерних для застосування синтетичних матеріалів [117, 118].

Наявність сьогодні великої кількості синтетичних експлантатів і біологічних матеріалів, у тому числі так званих стимуляторів регенерації, відкриває широкі можливості для пошуку оптимального їх поєднання та створення нового біосинтетичного матеріалу. Так, використання культури ембріональних фібробластів у технології створення біосинтетичного трансплантата сприяє формуванню в зоні пластики функціонально повноцінної грануляційної тканини та скорочує терміни імплантації трансплантата, запобігає розвитку грубого рубцево-спайкового процесу в перипротезній зоні та в черевній порожнині [165].

Іншим напрямом поліпшення безпосередніх і віддалених результатів герніопластики є впровадження мініінвазивних технологій. Із розвитком і впровадженням технології лапароскопічної хірургії 90-ми роками здійснено низку успішних спроб поєднати лапароскопічний доступ і метод герніопластики з протезуванням. Публікації свідчать про істотні переваги ендовідеохірургічної герніопластики. Принцип операції полягає в «безнатяжному» зміцненні задньої стінки пахового каналу шляхом ендоскопічної імплантації синтетичного матеріалу, що не розсмоктується, без хірургічної пластики м'язово-апоневротичних структур [167–176].

За даними літератури, рівень рецидивів після втручань із використанням лапароскопічних технологій не перевищує 1,1–2,2 %. За деякими прогнозами, лапароскопічна технологія використовуватиметься в 50–70 % усіх операцій із приводу пахових і стегнових гриж [177–179]. Сьогодні у більшості клінік Німеччини та США використовуються лише безнатяжні методики як в ендовідеохірургічних втручаннях, так і з традиційного доступу. Також з'являються методики, що поєднують переваги ендовідеохірургії та методики Ліхтенштейна [180–183]. А. Darzi запропонував використання міні-доступів у комбінації з відеотехнологіями для пластики пахового каналу [184].

Очевидно, подібне поєднання різних методик має велике майбутнє та гідно наукових досліджень із метою їх подальшого вдосконалення.

Сьогодні існує безліч методів закриття дефектів ЧС у хворих із післяопераційними вентральними грижами [185–194]. У літературі описано понад 200 способів герніопластики та їх модифікацій, і з'являються нові пропозиції [195, 196]. Методики хірургічного лікування післяопераційних вентральних гриж ЧС не мають альтернатив. Проте кількість існуючих способів герніопластики значно ускладнює вибір оптимального виду операції [197–199]. Кількість рецидивів післяопераційних вентральних гриж, – основний показник оцінки ефективності лікування, – за даними низки авторів, у випадках великих і велетенських гриж досягає 30–60 % [200, 201]. Нині вважається, що головними причинами високого відсотка рецидивів після герніопластики є виражений натяг тканин по лінії швів, обумовлений підвищенням внутрішньочеревного тиску, та гнійні післяопераційні ранові ускладнення [92, 109, 183, 202].

Метод лапароскопічної герніопластики представляється перспективним напрямом як у діагностиці, так і в лікуванні пацієнтів із защемленими грижами передньої ЧС, оскільки дозволяє використати внутрішньочеревну фіксацію синтетичного імплантата, що значно спрощує техніку операції та скорочує час оперативного втручання, кількість ліжко-днів, а також сприяє швидкій реабілітації хворих і відновленню працездатності [177, 203].

У зв'язку з підвищеними вимогами часу як до естетичності операцій, так і до їх економічної ефективності серед хірургічних втручань поступово зростає питома вага малоінвазійних технологій. Лапароскопічні методи лікування пахових гриж відповідають усім критеріям малоінвазійної хірургії, таким як відсутність вираженого післяопераційного больового синдрому, висока естетичність операцій, і, як наслідок, сприяють швидкому одужанню та реабілітації пацієнтів [171, 175].

У контрольованому рандомізованому дослідженні, проведеному хірургами з Karolinska Institute at Huddinge University Hospital (Швеція), взяли участь 299 чоловіків віком від 30 до 75 років, яким було виконано цілковиту лапароскопічну екстраперитонеальну пластику пахової грижі (totally extraperitoneal hernioplasty – TEP) або відкриту операцію з використанням традиційних методів герніопластики (метод Ліхтенштейна та інші втручання із застосуванням імплантатів) [204–207]. Потім 294 (98,3 %) із 299 хворих перебували під наглядом близько 19 місяців. В обох групах понад 90 % пацієнтів було прооперовано в амбулаторному хірургічному центрі та виписано впродовж 24 год. Показники інтенсивності післяопераційного болю та середній час цілковитого одужання були ліпшими серед хворих, які перенесли лапароскопічну операцію. В обох групах відзначено по два випадки рецидиву грижі.

В іншому дослідженні, проведеному M. Liem з University Hospital Utrecht (Голландія) спільно з колегами з Coala Trial Group, вивчалися показники частоти рецидивів й інших ускладнень після лікування гриж лапароскопічним і загальноприйнятими методами. У цьому рандомізованому багатоцентровому дослідженні брали участь 487 хворих із паховою грижею, яким було проведено лапароскопічну екстраперитонеальну герніопластику, і 507 хворих, для лікування яких було застосовано традиційний метод видалення грижі. Результати післяопераційного спостереження впродовж двох, трьох і п'яти років показали, що серед пацієнтів, оперованих із використанням методу традиційної герніопластики, частота рецидивів була вищою, ніж у групі хворих, яким виконано лапароскопічну пластику. Частота хронічного болю в паховій ділянці була також вищою в групі пацієнтів, які перенесли відкриту операцію [117, 118, 147].

Проте, попри високу ефективність методу, залишається й безліч суперечливих моментів. На сучасному етапі відбувається широке

впровадження в практику ендолапароскопічної герніопластики [169, 171]. Недоліками цього методу є складність, вартісні устаткування й витратні матеріали, велике число протипоказань, можливість виникнення рідкісних, але дуже небезпечних ускладнень [172]. Кількість рецидивів після ендоскопії за даними літератури досягає 15–20 % [176]. Незважаючи на захопленість ендовідеохірургією, основна частина втручань ще довгий час виконуватиметься, вочевидь, за Ліхтенштейном. Відповідно питання широкого використання лапароскопічної герніопластики для пахових гриж вимагає подальшого аналізу ефективності та безпеки цієї методики [178, 179].

Отже, зараз у герніології існує безліч моментів, що вимагають подальших досліджень у напрямку пошуку нових матеріалів для імплантатів.

Розмаїття можливого відгуку живого організму на імплантат не дозволяє створити єдиний матеріал, який не викликав би запальної реакції в жодного пацієнта. На жаль, створюючи матеріали, звичайно враховують лише їх хімічну стійкість і характеристики міцності. Такі параметри є необхідними, але недостатніми в практичній медицині. Так, на поверхні матеріалу або готового протеза присутні центри з певними властивостями, а саме з певним значенням поверхневої енергії, які можуть зв'язувати елементи імунної системи пацієнта і таким чином запускати каскад запального процесу. Сам цей процес обіймає безліч реакцій, що відбуваються паралельно, та клітин, які в разі їх активації синтезують окисні агенти, що руйнують матеріал протеза.

Отже, наразі основною проблемою в установці імплантатів є не методика операції, а реакція організму на імплантат.

1.2. Імунна складова реакції організму на імплантат

Будь-яка операція має завершуватися загоєнням рани. У разі встановлення імплантата до цього процесу додається комплекс дій, в якому беруть участь як елементи імунної системи, так і цілий каскад реакцій

процесу запалення. Так, звичайне загоєння йде через фази запалення, проліферації та тканинного ремоделювання та завершується грануляцією та формуванням рубця. За наявності в організмі пацієнта імплантата змінюється проходження відповідних етапів відновлення тканин. Реакція на імплантат моделюється безліччю чинників, серед яких і походження матеріалу: синтетичний, біоактивний (той, що має ліганди або рецептори для моделювання живої системи) або біодеградуєчий.

Пошкодження васкуляризованих тканин після імплантації призводить до відкладання білків крові та тромбоцитарних агентів на поверхню матеріалу в процесі, який називають біозабрудненням і в результаті якого формується тимчасовий матрикс навколо імплантата. На його поверхні відбувається адгезія фібриногену. Останній відіграє важливу роль у рекрутингу запальних клітин і фагоцитів у місце розташування імплантата [35, 192]. Хронічне запалення проявляється в інфільтрації моноцитами тканин навколо нього. Таке запалення спрямовано на руйнування імплантата, що проявляється в інкапсуляції, селективному розчиненні складових імплантата, фрагментації полімерів.

Реакція організму, який відповідає на присутність екзогенного матеріалу, полягає в активації макрофагів із викидом перекисних радикалів, що призводять до його руйнування. У цьому процесі макрофаги на поверхні імплантата об'єднуються з утворенням гігантських клітин. На наступному етапі формуються тканини, що гранулюють із васкуляризацією та утворенням екстрацелюлярного матриксу. Грануляційна тканина навколо імплантата є попередником формування фіброзної капсули, яка може існувати протягом усього життя пацієнта. В таблиці 1.1 об'єднано ключові молекули, які беруть участь у реакції організму на імплантат.

Біорозпад імплантатів, результат локального асептичного запалення, можна описати як спонтанну адсорбцію неспецифічних білків на їх поверхню,

що притягують та активують фагоцити та фібробласти. Тромбоцити та тромболітичні агенти всередині тимчасового матриксу спричинюють рекрутинг макрофагів шляхом викиду біомолекул сімейства трансформуючого чинника росту β (ТЧР- β), тромбоцитарного чинника росту (PDGF), лігандів хематокініну 4, лейкотрієнів та інтерлейкіну-1. Після активації макрофаги генерують додаткові хемоатрактивні чинники для рекрутингу та стимуляції інших макрофагів до місця імплантації, результатом чого є запуск запального циклу перетворень.

Фібриноген і фрагмент C3b комплементу, основні компоненти попереднього матриксу, допомагають у рекрутингу та адгезії фагоцитів підгострої фази запалення. Встановлено, що гіпофібриногенні реципієнти показують зниження запального відгуку на імплантований матеріал. Проте на матеріали, вкриті фібриногеном, у таких тварин отримували сильний фагоцитний відгук. Більше того, диференційна експозиція епітопів фібриногену на поверхні біоматеріалу регулює рекрутинг фагоцитів, що дозволяє припустити ключову роль фібриногену на ранніх стадіях відгуку на імплантат [192].

Таблиця 1.1

Етапи загоєння рани після хірургічного втручання

Хірургічне втручання	
звичайне без імплантата	зі встановленням імплантата
Запалення: нейтрофіли, макрофаги, інтерлейкіни, інтегрини, PTGF, ТЧР- β	Запалення: фібриноген, фібронектин, IgG, поляризація макрофагів тощо
Грануляція: ТЧР- β 2, поляризовані макрофаги M2 тощо	Відповідь організму на імплантат: IgG, макрофаги, ліпополісахариди, інтерлейкіни, імунні комплекси, глюкокортикоїдні гормони тощо

Хірургічне втручання	
звичайне без імплантата	зі встановленням імплантата
Формування рубця: ТЧР- β 3, поляризовані макрофаги M2 тощо	Злиття макрофагів у гігантські клітини: інтерлейкіни, вітронектини тощо
	Утворення фіброзної капсули навколо імплантата: ТЧР- β 1, металопротеїнази, фібронектин

Адгезія активованих макрофагів до білків тимчасового матриксу відбувається за допомогою поверхневих рецепторів і взаємодії рецептор-ліганд. Зокрема, сімейство інтегринів на рецепторах поверхні полегшує адгезію та передачу сигналу між клітинами та оточуючим середовищем. Так, посередником адгезії макрофагів є взаємодія між фагоцитарними інтегринами; MAC-1(CD11b/CD18); лігандами білків, включаючи фібриноген, фібронектин, імуноглобуліни G [193]. Інші дослідження зосереджено на ролі інших інтегрин-зв'язуючих білків, наявних у тимчасовому матриксі, таких, які вміщують Arg-Gly-Asp послідовність [93]. Одне з досліджень продемонструвало, що блокування Arg-Gly-Asp-зв'язаних інтегринів пептидами може знизити товщину фіброзної капсули навколо імплантованих мікрочасток [35].

Макрофаги відіграють основну роль у відповіді на імплантат завдяки об'єднанню проліферативної відповіді через секрецію хемокінів, цитокінів і чинників росту [135]. Активовані/поляризовані макрофаги відповідають M1 або M2 типу. M1 фенотип викликається шляхом експозиції Т-хелпер-цитокінів (таких як γ -інтерферон, тумор-некротичний чинник α (TNF α), ліпополісахариди), задіяних у регуляції генів, включених у міжклітинну смерть патогенів, збільшуючи внутріклітинне поглинання та представлення антигенів, секрецію токсичних окисних сполук і цитокінів, включаючи інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6

і $\text{TNF}\alpha$ [109, 197]. M2 макрофаги включаються у процес шляхом експозиції з Т-хелпер-2-цитокінами (що об'єднують інтерлейкін-4, інтерлейкін-10 та інтерлейкін-13) [197]. M2 фенотип характеризується пригніченням здатності до внутрішньоклітинної смерті, зниженням поглинання та презентації антигенів, зниженням прозапальної відповіді завдяки утворенню інтерлейкіну-10, інтерлейкіну-12 [136]. M1 і M2 фенотипи широко використовуються для визначення різниці між прозапальним і незапальним відгуком відповідно.

Останні дослідження показали, що фенотип макрофагів, які беруть участь у відповіді на імплантат, залежить від матеріалу та методу його виробництва [60, 85]. У дослідженні штучних протезів відсоток M1 макрофагів у порох і на зовнішній поверхні імплантата (відокремленій від капсули) був більшим. M2 макрофаги, на відміну від M1, було знайдено в фіброзній капсулі, що дозволяє припустити, що зниження кількості M2 пов'язано, зокрема, з адгезією їх до поверхні та стінок пор [60]. Інше дослідження демонструє, що прошивка карбодіїмідом екстрацелюлярного (безклітинного) матриксу протеза дає в основному M1 відповідь, на відміну від необробленого протеза, де превалює M2 фенотип, який характеризується утворенням сполучної тканини та відповідною відсутністю запалення [85]. Проте обидві відповіді, M1 і M2, схоже, є необхідними для успішної інтеграції імплантованого матеріалу [148].

Відповідь на імплантат характеризується поверхневою адгезією макрофагів, які об'єднуються у гігантські клітини на межі тканина-імплантат. Коли макрофаги стикаються з імплантованим матеріалом, занадто великим для фагоцитозу, і сам процес фагоцитозу зводиться нанівець, вони зливаються у гігантські клітини, аби спробувати видалити цей матеріал [143]. Гігантські клітини мають властивість секретувати реактивні киснево-активні сполуки та інші хімічні агенти, потенційно здатні здійснити окисне пошкодження та руйнування імплантатів. Як і макрофаги, гігантські клітини здатні виробляти запальні цитокіни, наприклад, $\text{TCR-}\beta 1$, який спричиняє відкладення фіброblastів на поверхню колагену навколо матеріалу [149].

Попередні дослідження показали, що інтерлейкін-13 сприяє об'єднанню макрофагів завдяки регулюванню рецепторів маннози на злитих макрофагах [150]. Інші дослідження демонструють, що вітронектин, білок крові людини та компонент тимчасового матриксу, діє як важливий адгезійний субстрат для інтерлейкіну-4, що спричиняє утворення гігантських клітин [108].

В останніх дослідженнях вивчали сигнал перетворювача та активатора транскрипції (STAT) сімейства молекул та їх роль у перетворенні сигналу від інтерлейкіну-4 для активації формування капсули. Показано, що інтерлейкін-4 залучається до експресії двох поверхневих молекул, які необхідні для злиття клітин, E-кадгерину та дендритного специфічного для клітин трансмембранного білка в STAT-6 залежній манері [151]. Інші дослідження продемонстрували, що передавач сигналу Dap12, Ras-залежний C3 субстрат 1 токсину ботулізму та хемоатрактивних чинників CCL2/MPC-1 є необхідними для вдалого злиття макрофагів [86, 152].

Макрофаги та гігантські клітини впливають на формування фіброзної капсули шляхом секреції цитокінів і таких протеолітичних ензимів, як матричні металопротеази (MMPs) [24]. Матричні металопротеази можуть призводити до деградації компонентів екстрацелюлярного матриксу та відігравати подвійну функцію у прозапальних в протизапальних проявах [194]. Реципієнти з нуль MMP-9 демонстрували ненормальні властивості в колагеновій інкапсуляції, відкладенні матриксу та формуванні судин під час відповіді на імплантат [132].

Отже, встановлення імплантата запускає генерацію активних елементів імунної системи з відповідними афінними властивостями та безлічі допоміжних речовин, таких як інтерферони, інтерлейкіни, лейкотрієни тощо. Всю цю низку процесів та утворених речовин після етапу розпізнавання імплантата спрямовано на його ізоляцію та/або руйнування [2]. Тобто в процес відновлення після операції додається ще етап реакції організму на

імплантат [21]. Для зміцнюючих сіток для герніопластики реакція організму реалізується у вигляді зменшення розміру сітки завдяки проростанню її фіброзною тканиною. Так, показано, що у 60 % випадків відбувається зменшення сітки у розмірах (рис. 1.1) до 30 % [43].

Також у цих працях проведено порівняння еластичності ЧС і зміцнюючої сітки (рис. 1.2).

Із рис. 1.2 видно, що еластичність ЧС становить 11–32 % (у середньому до 20 %), тоді як розтягування у сітки після накладання зусилля в 16 Н/см становить щонайбільше 4–16 %. Отже, післяопераційне зменшення еластичності ЧС є одним із чинників ускладнення. Зменшення розмірів зміцнюючої сітки та післяопераційну втрату еластичності сітки можна пояснити з огляду на реакцію організму на імплантат.

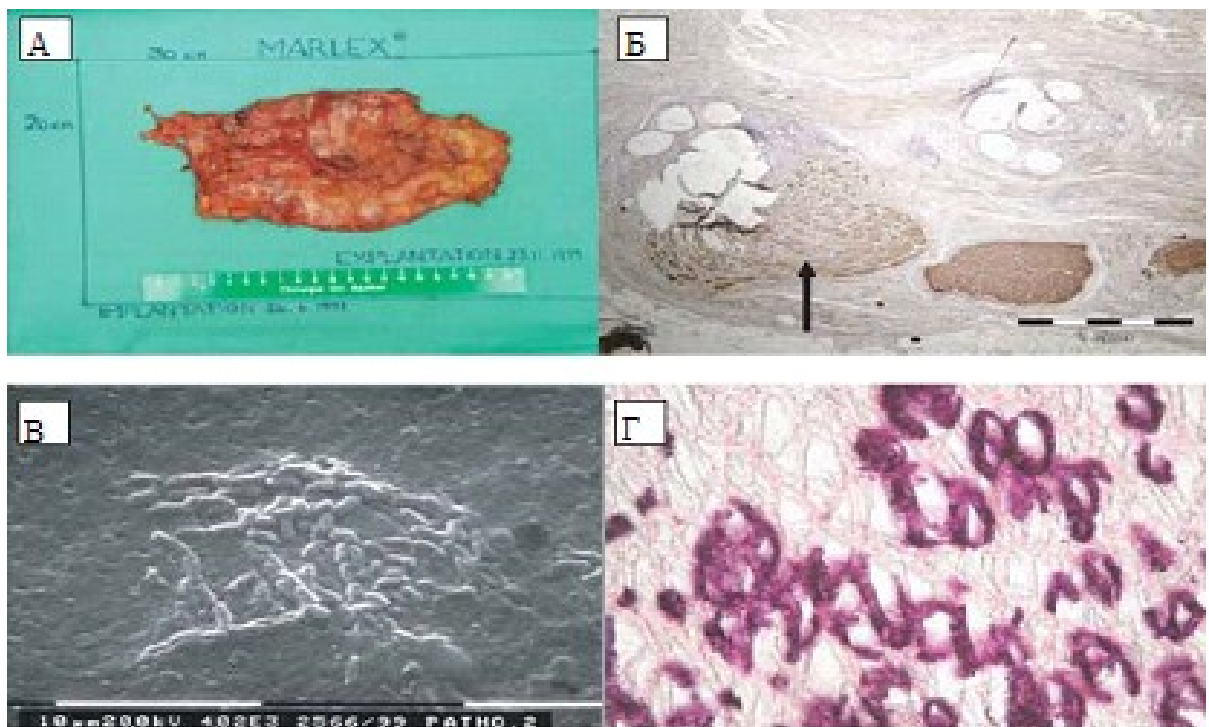


Рис. 1.1. Вигляд зміцнюючої сітки після видалення з організму реципієнта: А – макроскопія тканини; Б – мікроскопія тканин з елементами сітки 10 ок., 10 об.; В – дані скануючої електронної мікроскопії (СЕМ); Г – тканини з елементами сітки. Забарвлення гематоксиліном та еозином; 10 ок., 20 об.

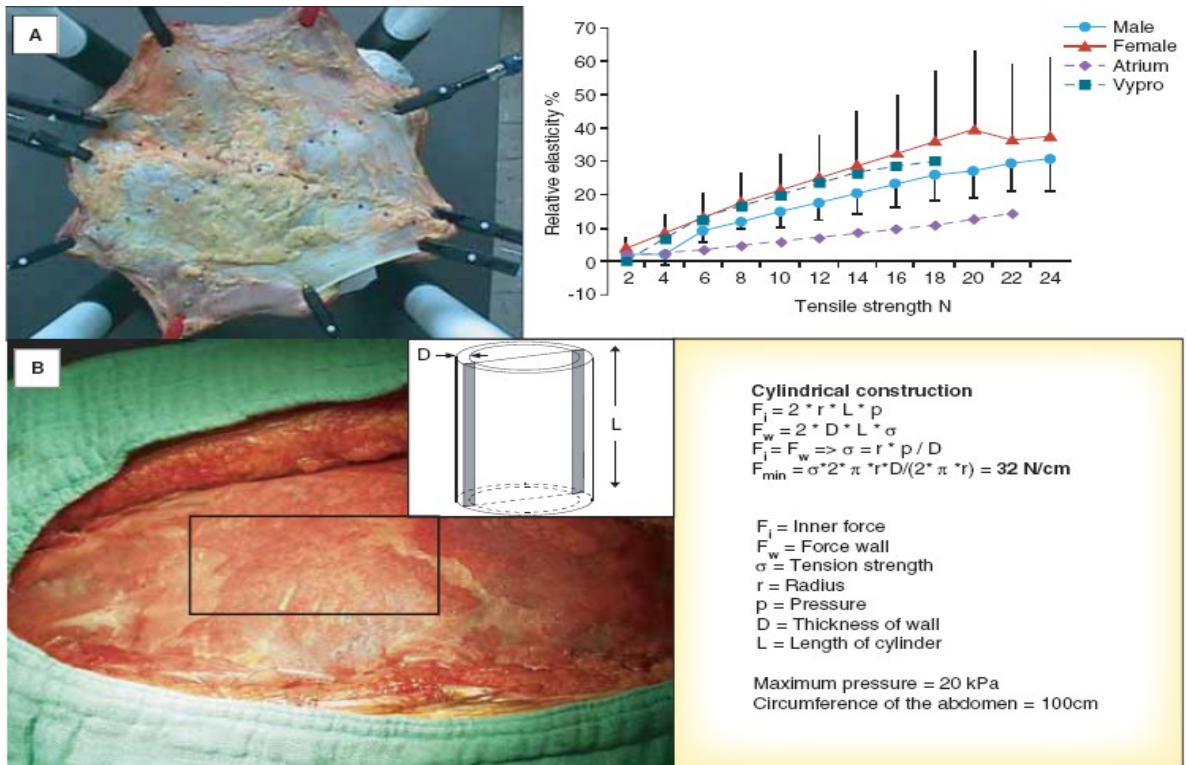


Рис. 1.2. Порівняння еластичності черевної стінки та зміцнюючої сітки

На рис. 1.3, 1.4 показано гістологічне дослідження реакції організму на зміцнюючу сітку. Добре видно формування сполучної тканини, що є результатом запального процесу. Через нього відбувається формування містків між елементами сітки, яке призводить до зменшення відстані між ними та втрати еластичних властивостей, що були притаманні вихідному матеріалу.

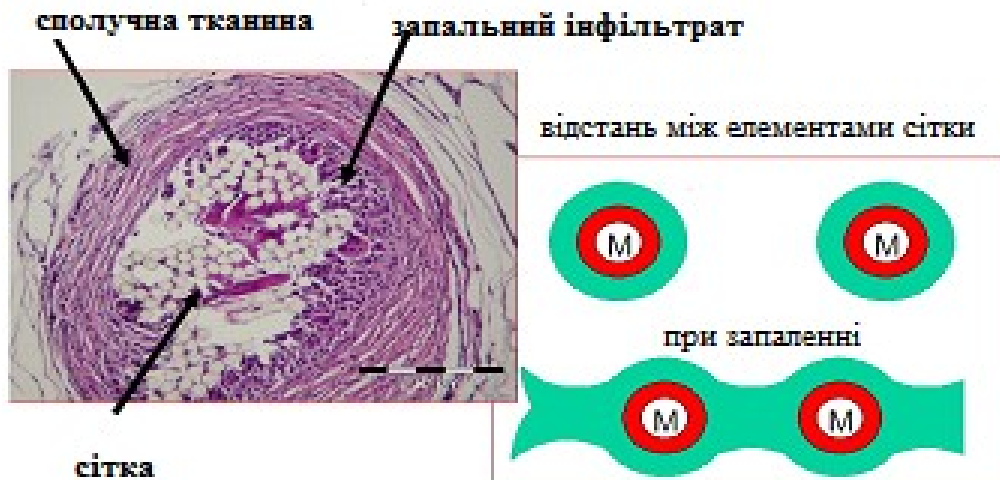


Рис. 1.3. Зріз тканин з елементами зміцнюючої сітки зі схемою реакції організму на імплантат. Збарвлення гематоксиліном та еозином, 10 ок., 20 об.

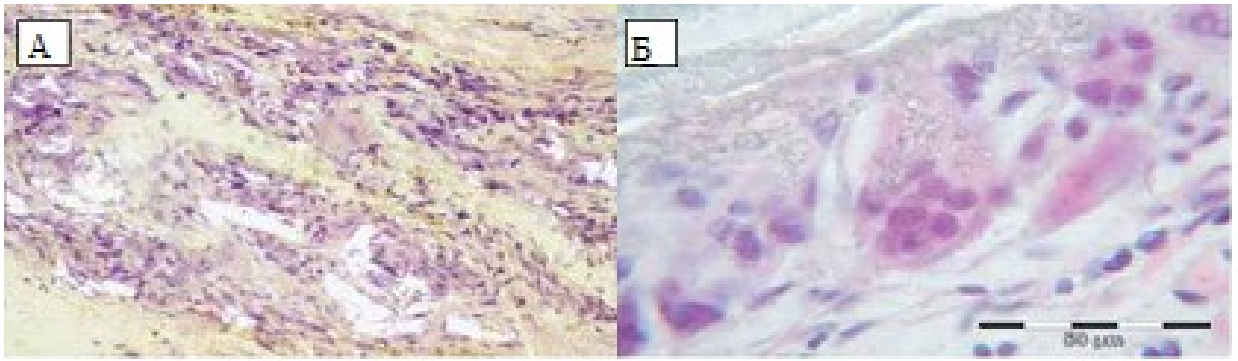


Рис. 1.4. Гістологічне дослідження реакції організму на зміцнюючу сітку. Забарвлення гематоксилином та еозином, (А – 10 ок., 10 об; Б – 10 ок., 20 об.)

З огляду на наведені дані [43] можна сказати, що у будь-якому разі зміцнюючу сітку для герніопластики потрібно розглядати як імплантат, який викликає реакцію організму.

Тривалість і перебіг додаткового етапу цілком залежать від стану організму пацієнта. В табл. 1.1 показано, які клітини та речовини задіяно в процесі загоєння ран в обох випадках – з імплантатом і без нього.

Виходячи з вищенаведеного, для успішного післяопераційного процесу важливим є передбачення реакції організму на імплантат. Останніми роками зі збільшенням використання імплантатів, у тому числі сіток для герніопластики, абсолютна кількість ускладнень збільшилася, хоча відносна залишилася майже в тих самих межах, близько 12 % [153]. З огляду на це було впроваджено метод для встановлення реакції лімфоцитів на матеріал – тест із трансформації лімфоцитів (ТТЛ) або його похідний – MELISA (Memory Lymphocyte Immuno Stimulation Assay) [120]. Метод полягає в експозиції суспензії лімфоцитів, отриманих із крові реципієнтів, із різними зразками матеріалів протягом 2 тижнів. По завершенні 2 тижнів у культуральне середовище вводили розчин H^3 -тимідину, результат визначали за включенням радіоактивної мітки в клітини [120]. Метод є досить інформативним, але вимагає багато часу та спеціального обладнання, такого як лабораторія для культивування та радіолабораторія з лічильником радіоактивних часток (β -часток). До того ж метод має певні недоліки. Так, підтверджену реакцію організму на матеріал імплантата було

виявлено лише в післяопераційний період. На передопераційному етапі вірогідність реакції організму за цією методою становила 50 %.

1.3. Атомно-силова мікроскопія

Атомно-силовий мікроскоп було винайдено у 1986 р. Гердом Біннігом, Келвіном Квейтом і Крістофом Гербером. За допомогою атомно-силового мікроскопа можна отримувати зображення як фізичних об'єктів (поверхні твердих тіл), так і біологічних і хімічних об'єктів (вірусів і бактерій, атомів і молекул). За допомогою атомно-силового мікроскопа можна вивчати взаємодію двох об'єктів: вимірювати сили тертя, пружності, адгезії, а також переміщати окремі атоми, осаджувати та видаляти їх із будь-якої поверхні в масштабі ангстрема.

Атомно-силова мікроскопія – вид зондової мікроскопії, в основі якої лежить силова взаємодія атомів (суворо кажучи, обмінна взаємодія атомів зонда та досліджуваного зразка). На невеликих відстанях всі атоми та молекули притягуються. Це притягання має чисто квантову природу. Його пов'язано з корельованими, тобто узгодженими коливаннями електронів в обох атомах. Аби «відчути» дану взаємодію атома з атомом, необхідно, щоб зонд був атомних розмірів. Реальні зонди мають розміри від десятка нанометрів до розміру одного атома. Їх довжина становить 1–2 мкм. Зонд (вістря, голка) розташовано на вільному кінці кантилівера. Зонди в основному виготовляють із таких матеріалів, як кремній і нітрид кремнію (Si та Si₃N₄ відповідно). Що менші радіус кривизни та кут сходження вістря, то менший його вплив на зображення досліджуваного об'єкта.

Консоль – це пружна пластинка, за відхиленням якої в принципі можна судити про силу взаємодії вістря зі зразком за законом Гука, де афінну взаємодію між поверхнею та вістря АСМ – F – можна отримати за формулою:

$$F = k\Delta d, \quad (1)$$

де k – відома константа пружності консолі, Δd – відхилення її від ординати. Коли вістря наближається до зразка, між ними починають діяти сили обмінної

взаємодії. Залежно від того, наскільки малою є відстань між вістрям і зразком, це буде сила або притягання, або відштовхування. Звідси й виникають два різні режими сканування – контактний і безконтактний.

У контактному режимі, або режимі відштовхування, вістря настільки близько підходить до досліджуваного зразка, що говорять про так званий «фізичний контакт». Сила відштовхування врівноважується силою пружності консолі та капілярною силою, яка виникає, коли вимір проводять у повітрі: зонд «протикає» тонкий шар вологи, який адсорбується на зразку. Константа пружності консолі в цьому режимі має бути досить малою, аби зонд делікатно відстежував профіль поверхні, не руйнуючи її.

Безконтактний режим «працює» на Ван-дер-Ваальсовому тяжінні. Відстань між зондом і зразком має бути не такою малою (де відштовхування вже не відіграє великої ролі) та не надто великою (сила взаємодії швидко зменшується з відстанню).

За допомогою атомно-силового мікроскопу можна вивчати живі біологічні об'єкти – бактерій, віруси, клітини. У літературі [196] описується спостереження динаміки того або іншого процесу, наприклад, утворення мікропор у бактеріальній стінці під впливом іонів кальцію. Таке використання АСМ є перспективним у медицині, наприклад, для отримання експрес-аналізів і діагностики захворювань. На рис. 1.6, 1.7 наведено зображення бактерій *Klebsiella* та мазка крові відповідно.

Українськими вченими [100, 166] запропоновано метод, який ґрунтується на афінній взаємодії між активними центрами на поверхні імплантата й імуноглобулінами класу *G* (IgG) крові реципієнта, тому що саме адгезія IgG на поверхні імплантатів провокує активацію імунної системи, призводить до розвитку персистуючого неінфекційного запалення. Сила афінної взаємодії між цими безпосередніми учасниками визначається за допомогою АСМ у контактному режимі [196].

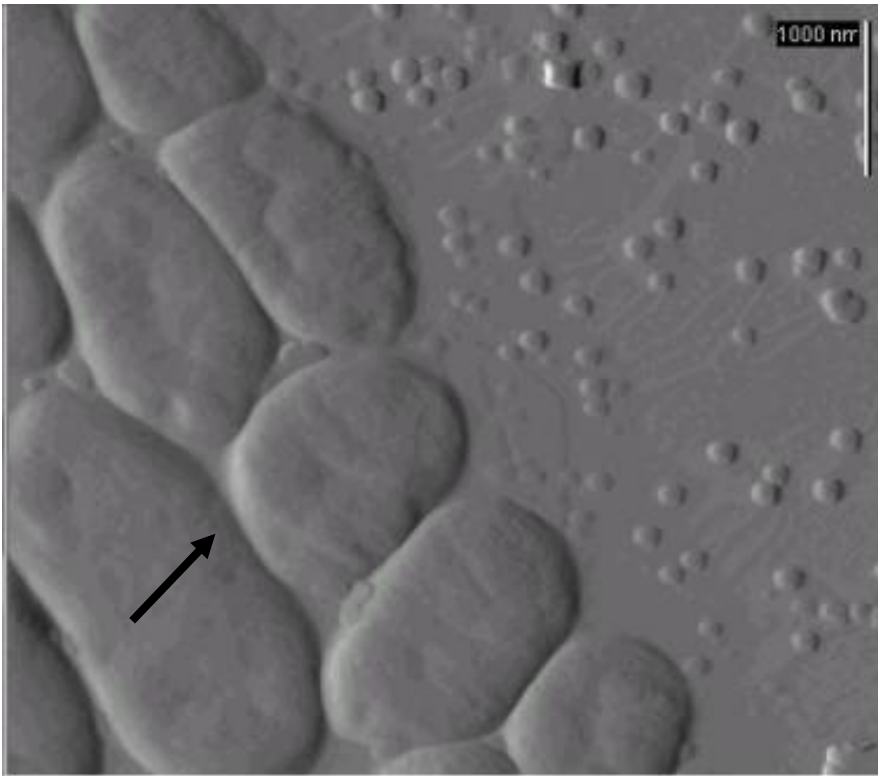


Рис. 1.6. Зображення бактерій Klebsiella (за допомогою АСМ)

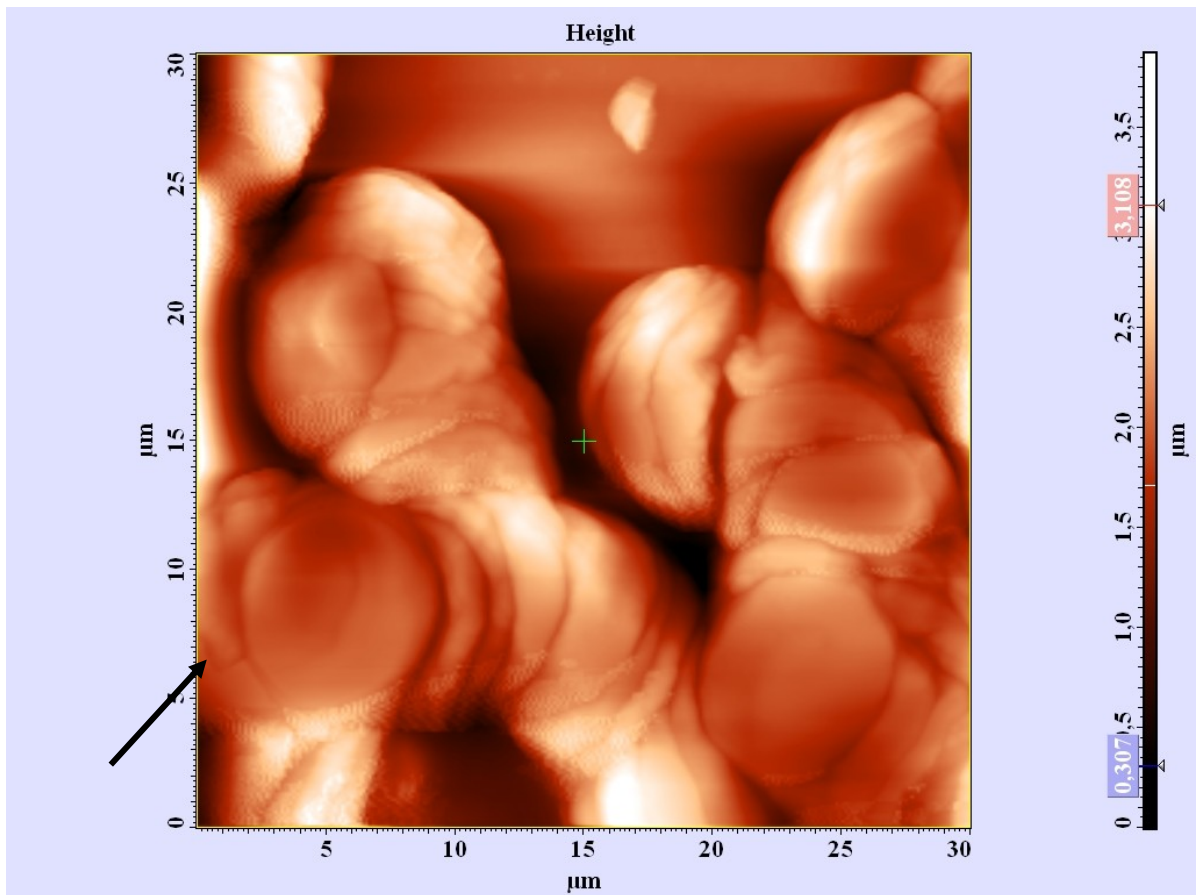


Рис. 1.7. Зображення еритроцитів за допомогою АСМ

Як випливає з вищенаведеного, проблема сумісності матеріалу імплантата й організму пацієнта є нагальною. Визначення на передопераційному етапі ймовірності розвитку ускладнень дозволить поліпшити результати операцій із використанням імплантів, зменшити післяопераційний період і підвищити якість життя пацієнтів. Це обумовлює актуальність даного дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика клінічного матеріалу та груп хворих

Клінічні дослідження проведено на базі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

Ретроспективно обстежено групу пацієнтів з 230 хворих, яким було виконано операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток трьох типів у період із лютого 2012 р. по березень 2014 р. у стаціонарі короткого перебування Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами. Ці пацієнти склали групу порівняння. Характеристику пацієнтів наведено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Характеристика пацієнтів ретроспективної групи (групи порівняння)

Показник		<i>n</i> (%) або $M \pm m$
Стать	Ч	183 (79,6)
	Ж	47 (20,4)
Вік, роки		60,2±12,2
Індекс маси тіла, кг/м ²		27,2±3,6
Грижі	Пахові	160 (61,5)
	пупкові	51 (19,6)
	післяопераційні, вентральні та білої лінії	49 (18,8)
Усього		260 (100)
Комбіновані		12 (4,6)
Рецидиви		16 (6,2)

Закінчення табл. 2.1

Показник		<i>n</i> (%) або $M \pm m$
Розмір дефекту	<1,5 см	10 (3,9)
	1,5–3,0 см	50 (19,2)
	>3,0 см	200 (76,9)
Повторні		6 (2,6)
Операційний час, хв.		57,1±9,9

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 Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами було виконано операції з герніопластики 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 Державної наукової установи «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.

Перед операцією в усіх 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 мініфільтр із порами 0,22 мкм для стерилізації, доводили фізіологічним розчином до розведення 1:10. Після цього сітку для герніопластики опускали в отриманий розчин –

адаптаційну композицію (АК) на 3–5 хв. Підготовлену таким чином сітку використовували для проведення герніопластики.

Аналіз складу груп пацієнтів не виявив відмінностей між групами ані за статевим складом ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), ані за віковим, ані за індексом маси тіла ($p > 0,05$ за результатами однофакторного аналізу). Не було різниці між групами за розподілом розташування та розмірів оперованих гриж ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). Також групи були порівнянними за операційним часом ($p > 0,05$ за результатами однофакторного аналізу).

Отже, дослідні групи були порівнянними між собою за характеристиками пацієнтів та оперованих гриж, що дозволяє порівнювати ефективність методик оперативного втручання.

2.2. Матеріал дослідження атомно-силовою мікроскопією

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 Nano Scope IIIa (Veeco Inc.). Швидкість вертикального переміщення зонда обирали в діапазоні від 20 нм/с до 20000 нм/с. Для вимірювань використовували контактні зонди із Si_3N_4 марки DNP-20 (Veeco Inc.) 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.

Схему вимірювань наведено на рис. 2.1 і 2.2. У початковий момент зонд, модифікований антитілами, знаходиться далеко від поверхні зразка (точка 1), і сила взаємодії поверхня-антитіло дорівнює нулю. Далі АСМ система вертикального переміщення зонда підводить зонд до поверхні, контролюючи відстань з ангстремовою точністю. На певній мінімальній відстані зонд-поверхня

відбувається «захоплення» модифікованого зонда поверхнею під дією сил притягання (точка 2). Із подальшим зближенням зонда та поверхні починають діяти сили відштовхування, що перешкоджають проникненню зонда в поверхню. Після досягнення максимального значення сили відштовхування (задається оператором відповідно до умов експерименту) – точка 3 – починається зворотне вертикальне переміщення зонда. Причому рівнодіюча всіх сил, що утримують модифікований зонд біля поверхні, врівноважується силою пружної деформації консолі зонда в точці 4, в якій і відбувається відрив від поверхні. Отже, максимальна величина сили афінної взаємодії відповідає величині сили відриву зонда від поверхні (точка 4), що дорівнює силі пружної деформації консолі зонда, вимірюваної системою детектування АСМ за величиною її прогину d (рис. 2.2).

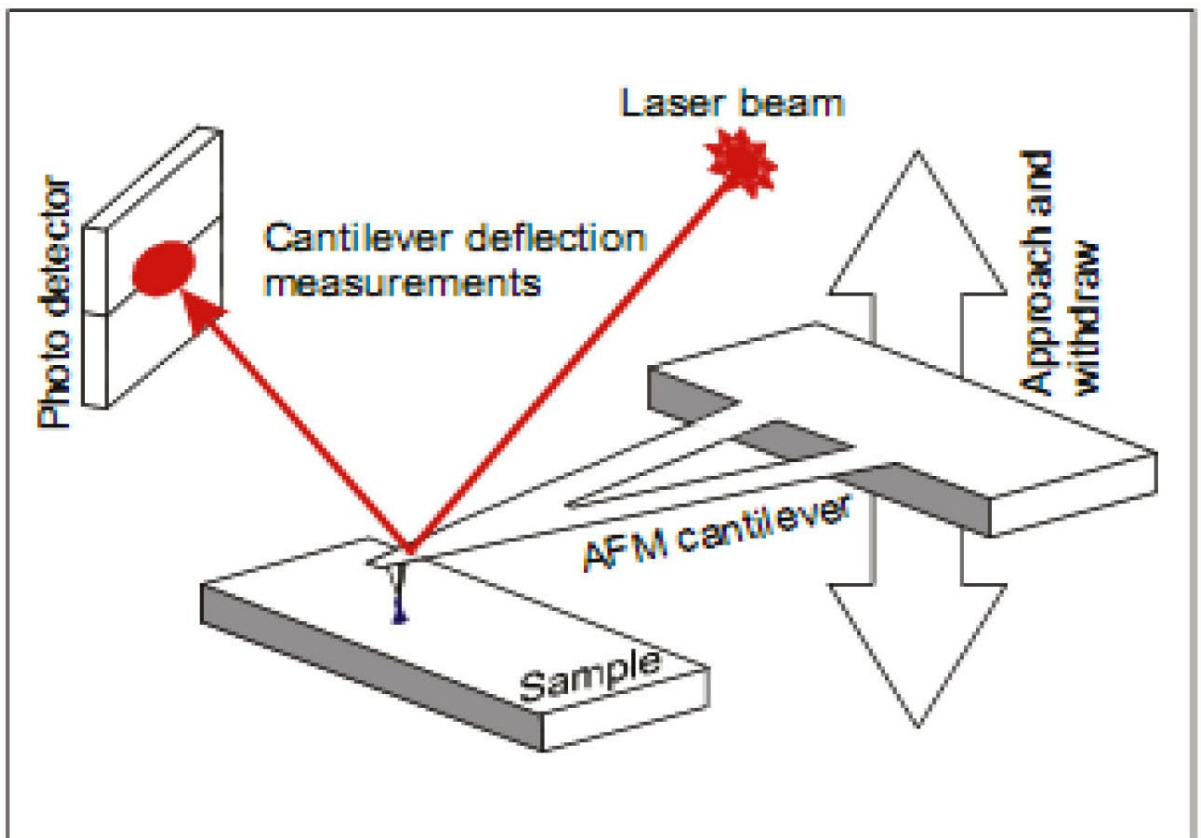


Рис. 2.1. Схема вимірювання афінної взаємодії за допомогою атомно-силової спектроскопії

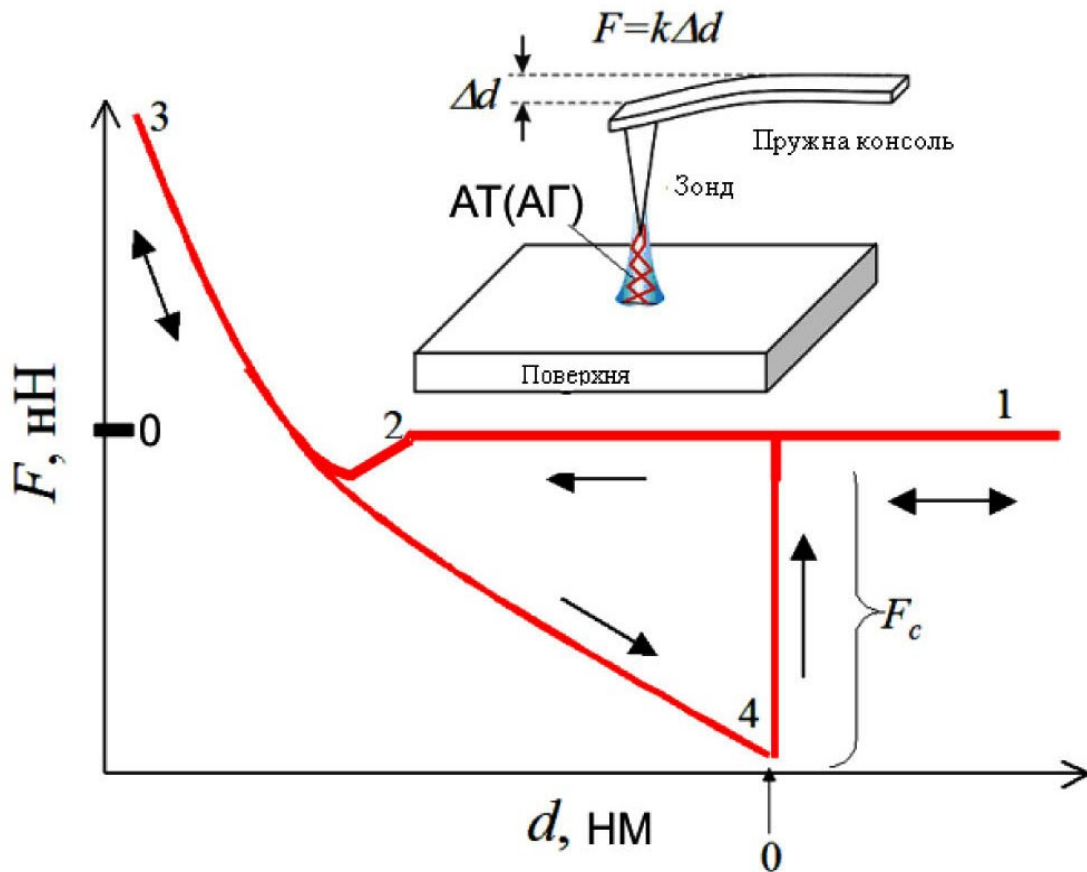


Рис. 2.2. Схема вимірювань сили відриву F за допомогою атомно-силової спектроскопії

Отже, афінну силу взаємодії між поверхнею імплантата та IgG (антитілом) пацієнта можна розрахувати за формулою:

$$F = k \times \Delta d \quad (1),$$

де F – величина сили афінної взаємодії між поверхнею імплантата та IgG пацієнта; k – константа пружності консолі АСМ, величина відома за паспортом виробника; Δd – величина відхилення, або прогину консолі від горизонталі.

Що більшою є сила афінної взаємодії між поверхнею імплантату та IgG пацієнта, то більша реакція організму на імплантат.

2.3. Приготування адаптуючої композиції в експерименті

Кров набирали з вушної 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 витримання протеза мала об'єм, достатній для цілковитого занурення протеза.

Пропускання сироватки через мембранний фільтр із порами 0,22 мкм дозволяє додатково стерилізувати отриману сироватку.

Розведення у 10 разів сироватки приводить до розкручення глобул альбуміну в лінійні молекули [134]. Крім того, у молярному відношенні концентрація альбуміну є на порядок вищою за концентрацію імуноглобулінів, що ще залишились у сироватці. Кінетика адсорбції альбуміну на поверхню також є вищою за таку імуноглобулінів [135].

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.

2.4. Дослідження стерильності отриманих розчинів

Тестування стерильності отриманих розчинів сироватки проводили на базі бактеріологічного відділу клініко-діагностичної лабораторії клініко-діагностичного центру (КДЛ КДЦ) Державної наукової установи «Науково-практичний центр клінічної та профілактичної медицини» Державного управління справами. Дослідження сироватки крові на стерильність показало, що всі сироватки було простерилізовано за допомогою одноразових мембранних міні-фільтрів із порами 0,22 мкм (дослідження № 4453 від 02.12.2015 р.). Бактеріологічні дослідження проводили відповідно до Наказу МОЗ СРСР № 535 від 1987 р. на базі бактеріологічного відділу КДЛ КДЦ.

2.5. Матеріали для герніопластики

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 (рис. 2.3). В останньому випадку спрощується процедура закріплення імплантата в черевній порожнині. Усі матеріали є сертифікованими для використання в Україні.

Для зручності опису в тексті сітці 1 присвоєно номер S1, білій нитці сітки 2 – S2_w, синій – S2_b і номер S3 – сітці 3.

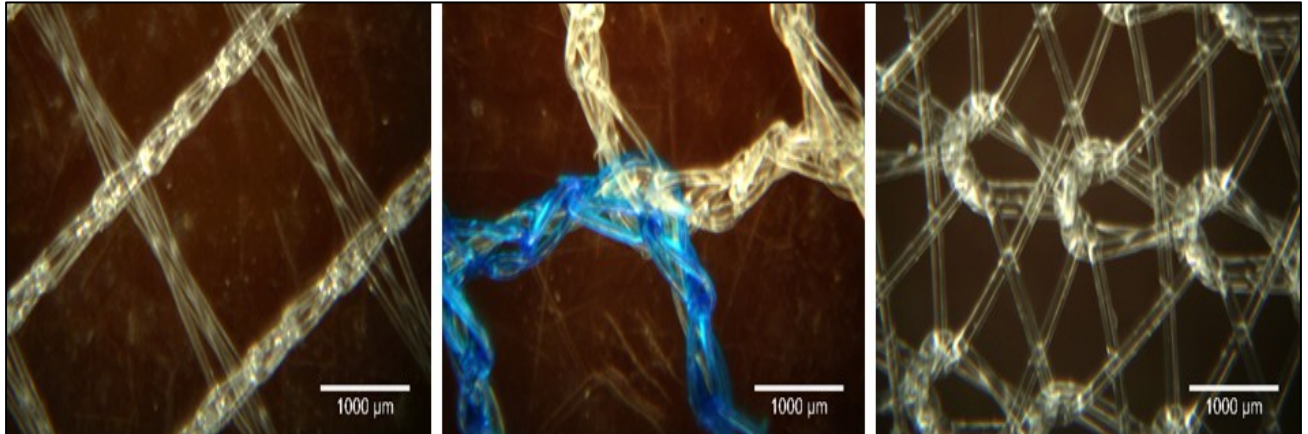
*a**б**в*

Рис. 2.3. Мікрофотографії імплантів: *a* – Promesh, *б* – UltraPro, *в* – Prolene

2.6. Статистичні методи

Для аналізу результатів дослідження використовували методи біостатистики [135, 136].

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 Стюдента (у випадку нормального розподілу) або критерій W-Вілкоксона (у випадку відмінності розподілу від нормального) [136].

Для порівняння якісних ознак використовували метод кутового перетворення Фішера [135].

Для порівняння даних більше ніж двох груп використано дисперсійний аналіз (у випадку нормального розподілу) або критерій Крускала-Уолліса (у випадку відмінності розподілу від нормального) [135, 136] і відповідні апостеріорні множинні порівняння. Для якісних ознак в цьому випадку використовували критерій χ^2 і процедуру Мараскуїлло [135].

Для аналізу зв'язку між показниками використовували методи кореляційного аналізу. Розраховували показник рангової кореляції Спірмена (r) [136]. 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 Under the 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 [136].

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 [135].

Аналіз клінічного матеріалу проводили за допомогою пакета «Microsoft Excel 2010» («Microsoft Corp.», США), статистичних пакетів EZR v. 1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan, 2017) і MedCalc 12.5.0.0 (MedCalcSoftwarebvba, Бельгія).

РОЗДІЛ 3
АДАПТАЦІЯ ЗМІЦНЮЮЧИХ СІТОК ДЛЯ ГЕРНІОПЛАСТИКИ
ДО ОРГАНІЗМУ РЕЦИПІЄНТА
(Експериментальне дослідження)

Експериментальну частину дослідження проведено на базі віварію Національного інституту хірургії і трансплантології імені О. О. Шалімова НАМН України. Ліцензію Академії Наук України на роботу з проведення експериментів із тваринами № ПТ 01-76-09/2175 від 02.09.2003 р. видано Інституту хірургії і трансплантології після сертифікації експериментальної бази відповідно до норм Європейського Суспільства, реєстраційний сертифікат на віварій № 4479/AA001754 від 26.01.2003 р.

Кролям породи «сірий велетень» вагою 2,5–3,0 кг під загальною анестезією встановлювали в передній відділ ЧС сітки для герніопластики. Кролів розподілили на 2 групи по 12 тварин. У першій групі, контрольній, сітку для герніопластики не обробляли за розробленою технологією. У групі 2 сітку перед встановленням обробляли розчином білків сироватки крові реципієнта – адаптуючою композицією (АК). Тварин відсаджували в стандартні клітки поодиноці. Температура в приміщенні становила $24 \pm 1^\circ\text{C}$, відносна вологість повітря – 30–70 %, світловий цикл –12:12 годин. Тварини отримували стандартне харчування відповідно до правил МОЗ України. Тварини мали доступ до води *ad libitum*.

Тваринам перед операцією внутрішньом'язово вводили седативний препарат кетамін (2 мл/кг ваги). Через 5–10 хв. (залежно від часу початку дії премедикації) кролям із розрахунку 15 мг/кг ваги внутрішньовенно вводили пропофол.

Під час операцій використовували операційні біноккулярні окуляри фірми «Karl Zeiss» (Німеччина).

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 (рис. 3.1).

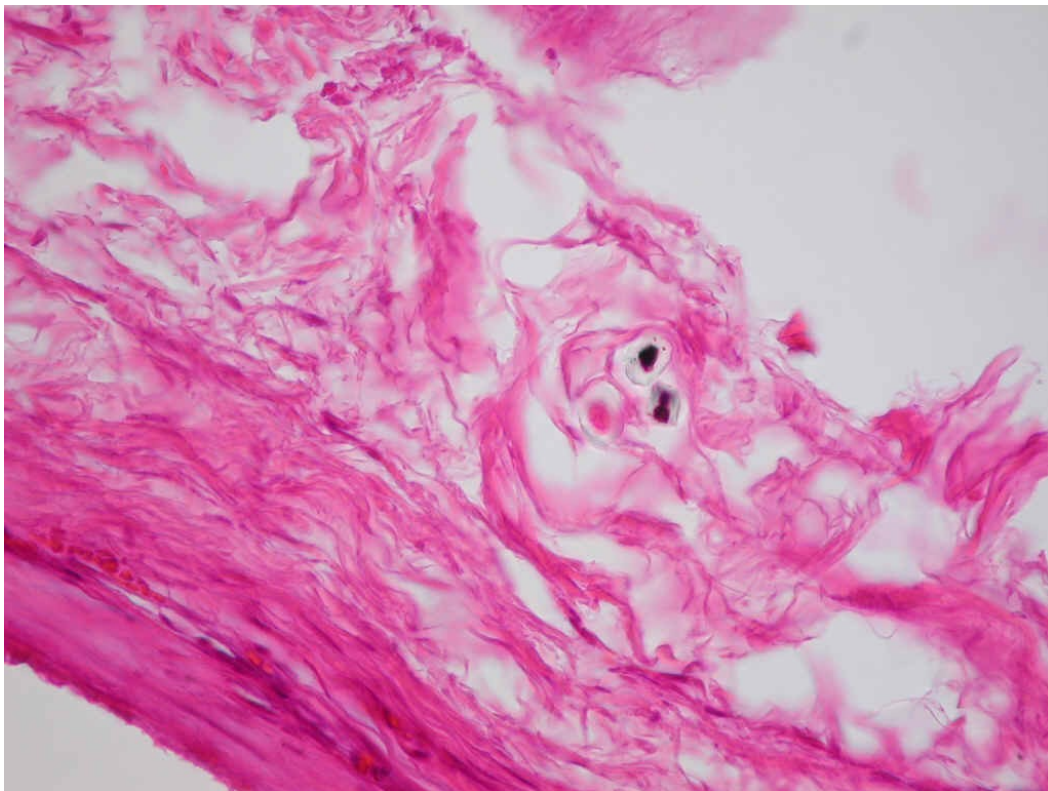


Рис. 3.1. Мікропрепарат тканин навколо сітки без обробки білками сироватки реципієнта через 8 тижнів після операції. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ок. 10, об. 20

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.

Дослідження гістологічних препаратів імплантатів тварин другої групи, де сітки перед встановленням обробляли АК, показали, що навколо імплантата утворився незначний шар сполучно-фіброзної тканини (рис. 3.2). У його товщі не виявлено ознак запальних реакцій. Структура шару була однорідною, його товщина – більшою з боку черевної порожнини через більше насичення судинами.

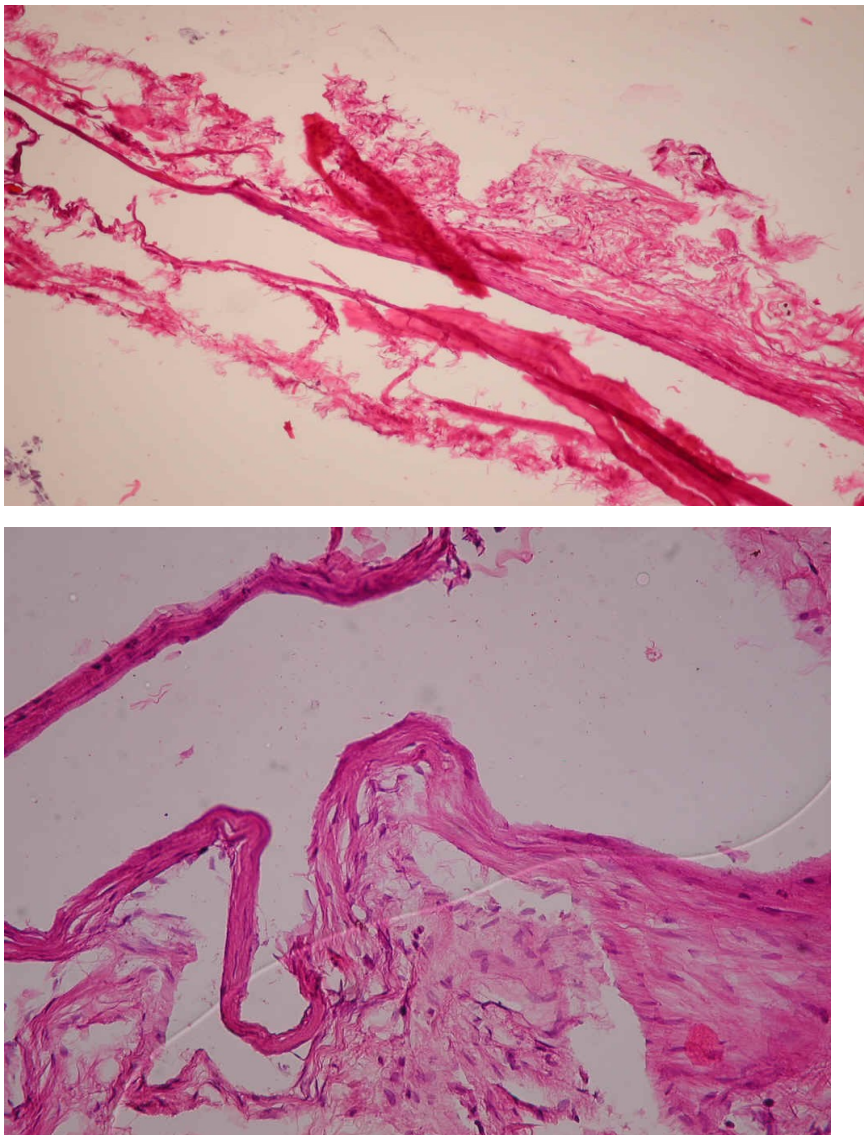


Рис. 3.2. Мікропрепарати тканин двох різних тварин навколо сітки, обробленої білками сироватки реципієнта, через 8 тижнів після операції. Забарвлення гематоксиліном та еозином, ок. 10, об. 20

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.

Результати морфометрії товщини фіброзної капсули навколо імплантатів наведено в табл. 3.1.

Таблиця 3.1

Товщина фіброзно-сполучної капсули навколо сітки для герніопластики ($M \pm S$)

Група	Товщина капсули навколо імплантата (мкм)
Без обробки АК ($n = 12$)	456 ± 93
Обробка АК ($n = 12$)	112 ± 21
<i>p</i>	$<0,005$

Морфометрія чітко продемонструвала, що товщина капсули навколо необробленої сітки вірогідно перевищувала в 4,1 разу показник у тварин, яким імплантували оброблену білком сироватки крові реципієнта сітку.

Резюме до розділу 3

Отже, результати даного фрагмента дослідження засвідчили, що оброблення матеріалу для герніопластики розчином білків сироватки крові реципієнта перед імплантацією приводить до поліпшення віддалених результатів операції, запобігає реакції організму реципієнта на екзогенний матеріал.

Матеріали розділу 3 опубліковано в праці:

Алексєєва Т. А., Гомоляко І. В., Грищук Я. І., Фурманов Ю. О. Удосконалення приживлення алотрансплантатів при герніопластиці методом індивідуальної наноадаптації поверхні імплантатів (експериментальне дослідження). Медицина невідкладних станів, 2013. № 3 (50). – С. 164–169.

РОЗДІЛ 4

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АДАПТУЮЧОЇ КОМПОЗИЦІЇ ТА МОЖЛИВОСТІ АТОМНО-СИЛОВОЇ МІКРОСКОПІЇ У ВИЗНАЧЕННІ СУМІСНОСТІ СІТОК ДЛЯ ГЕРНІОПЛАСТИКИ З ОРГАНІЗМОМ ПАЦІЄНТА

4.1. Тестування за допомогою атомно-силового мікроскопа сумісності сіток для герніопластики з організмом пацієнта

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.

За описаною методикою (див. підрозділ 2.1) 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 (рис. 4.1).

Для візуалізації отриманого масиву даних обрано форму наведення результатів у вигляді бокс-діаграм. Прямокутник бокс-діаграми охоплює у висоту 50 % значень у розподілі, а краї вусів відповідають 5 % і 95 % значень відповідно. Лінія та квадрат у прямокутнику відображають середнє та модальне значення розподілу.

На рис. 4.2 наведено узагальнені результати визначення величини сил афінної взаємодії індивідуальних проб імуноглобулінів із волокнами сіток імплантатів.

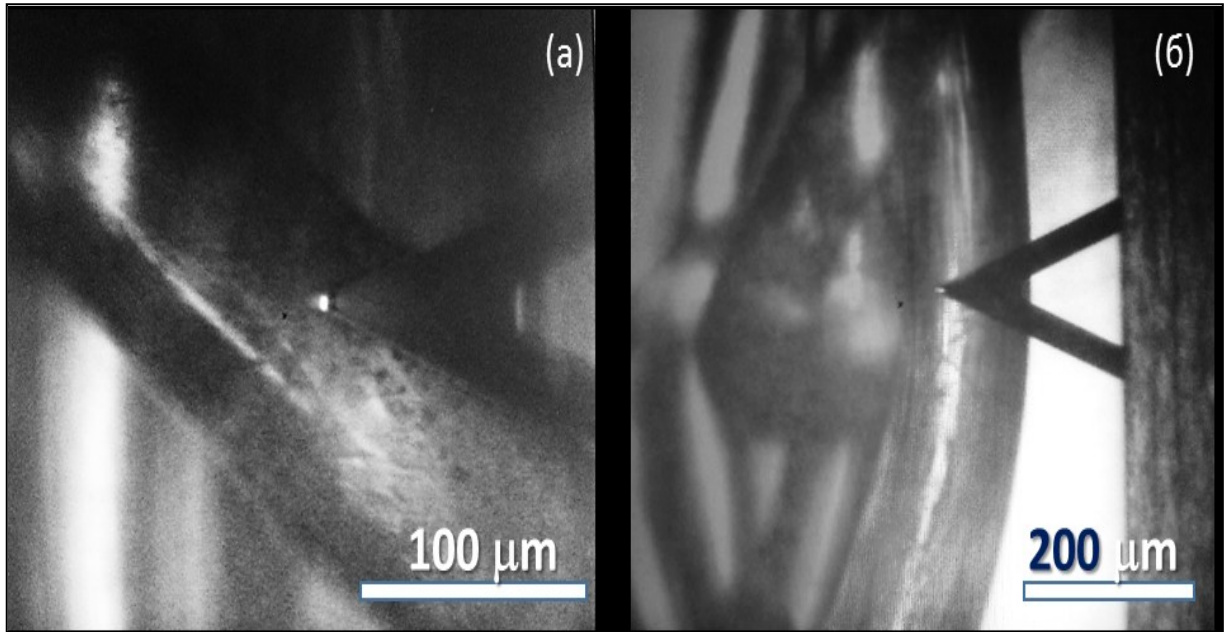


Рис. 4.1. Мікрофотографія АСМ зонда над волокнами зразків: *a* – Prolene, *б* – UltraPro (синій)

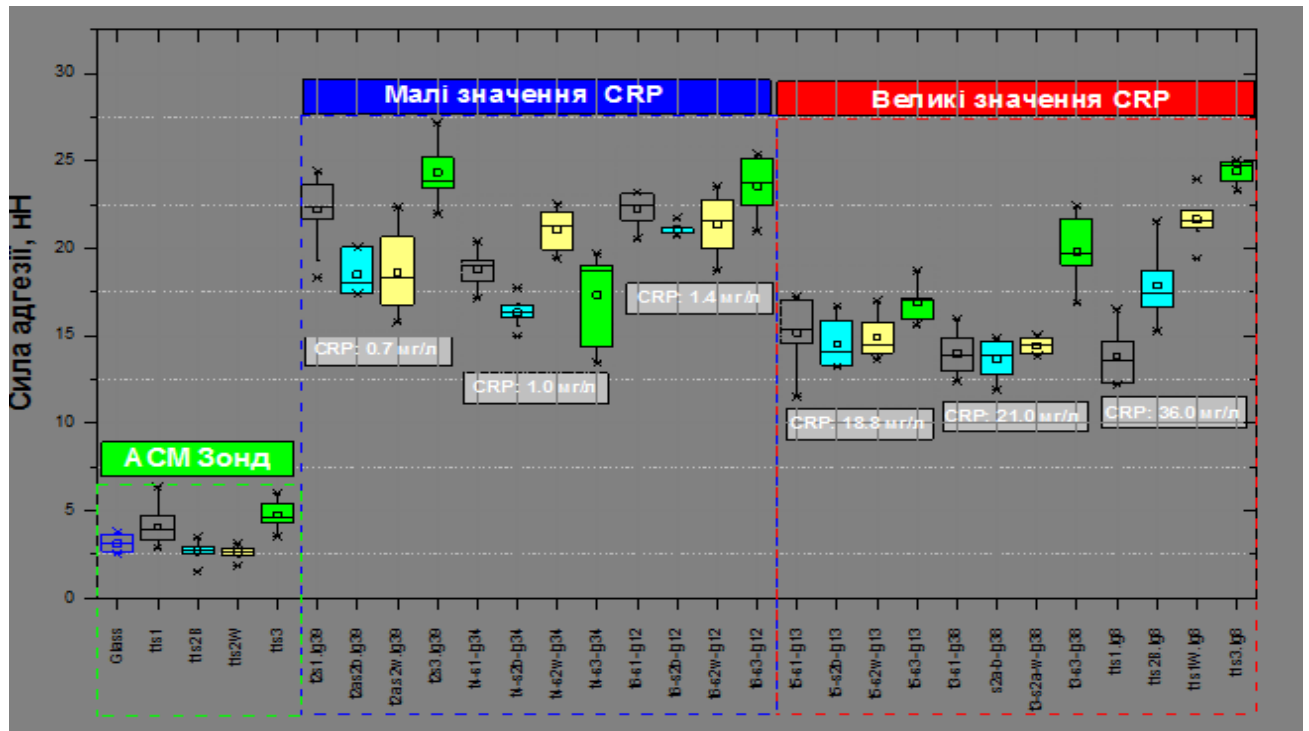


Рис. 4.2. Бокс-діаграми атомно-силової спектроскопії сил біоадгезійної взаємодії IgG із поверхнею сіток імплантатів. Дані згруповано за пацієнтами (сірі прямокутники з відповідним значенням С-реактивного білка) і розміщено в групах у порядку зростання номера зразка

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 дослідженні) призведе до втрати специфічності взаємодій, і сила адгезії втратить сенс як фізичний параметр оцінки ступеня біосумісності.

Як видно з даних, наведених на рис. 4.3, даний метод є чутливим і дозволяє розрізнити імпланти за їх структурою й активними наповнювачами.

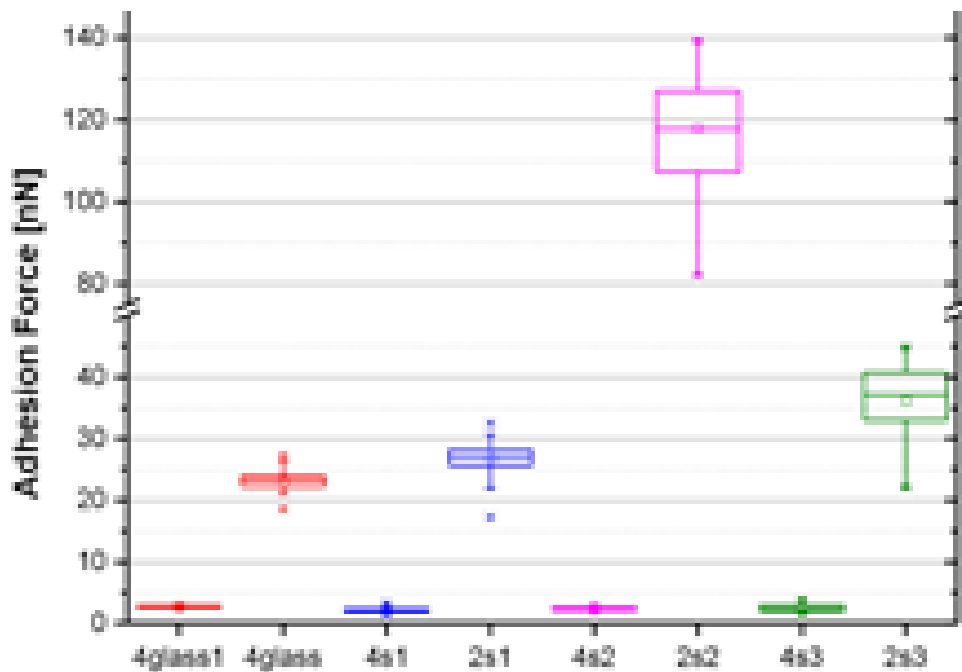


Рис. 4.3. Афінні сили взаємодії IgG пацієнта із поверхнею різних сіток порівняно з адгезією чистого зонда атомно-силового мікроскопа

На рис. 4.4 наведено АСМ зображення поверхні ниток імплантів. Характерною для них є мала шорсткість поверхні (RMS у межах 3,3–6,2 нм) і статистично неоднорідний характер рельєфа. Найбільша шорсткість поверхні притаманна адгезійній нитці UltraPro (синя) (рис. 4.4, в). Оскільки шорсткість поверхні імплантів є малою та близькою за величиною, немає необхідності застосовувати в аналізі даних спектроскопії складні алгоритми багатоточкових взаємодій проби з поверхнею.

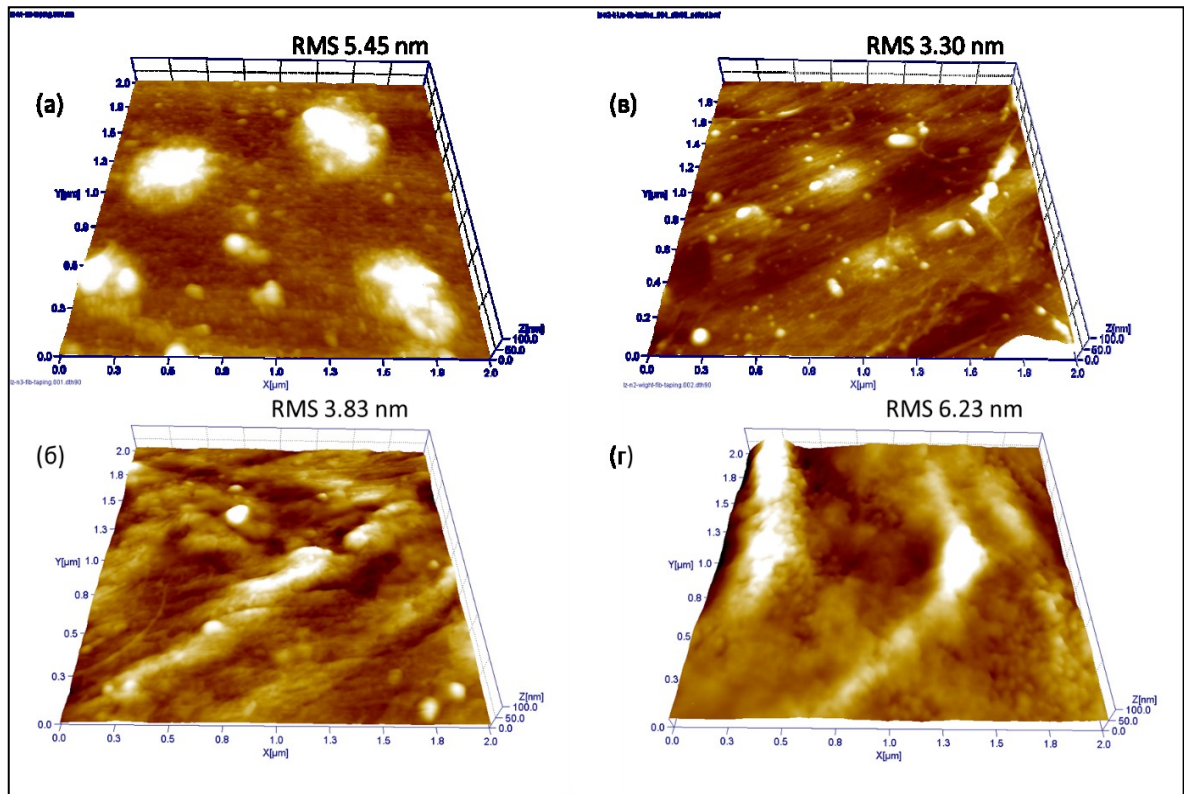


Рис. 4.4. АСМ зображення поверхні ниток імплантатів: *a* – сітка Promesh, *б* – сітка Prolene, *в* – сітка 2-UltraPro (синя), *г* – сітка UltraPro (біла)

У даному дослідженні оцінки кількості IgG на зонді носили якісний характер з огляду на суттєву ширину розподілів даних силової спектроскопії. Вони виявилися досить зручними для рутинного контролю, та водночас можна сподіватися, що з їх використанням вдасться ввести коефіцієнт нормування значень сили адгезії для мінімізації невизначеності, пов'язаної з наближеним контролем кількості білка на зонді.

Наведені на рис. 4.5 дані про зсув резонансної частоти коливання зонда внаслідок додавання маси білка до маси його вістря демонструють, що маса білка в процесі вимірювань дещо зменшувалась, але він завжди залишався на зонді АСМ після проведення вимірювань.

Зменшення маси можна пояснити частковою втратою вологи та можливою втратою матеріалу внаслідок багаторазового контакту з поверхнею імплантата.

Отже, показано, що силова спектроскопія біoadгезійної взаємодії імуноглобулінів класу G, виділених із крові реципієнта, відображає індивідуальні

особливості їх взаємодії з імплантатами, і цю взаємодію пов'язано з концентрацією С-реактивного білка (СРБ).

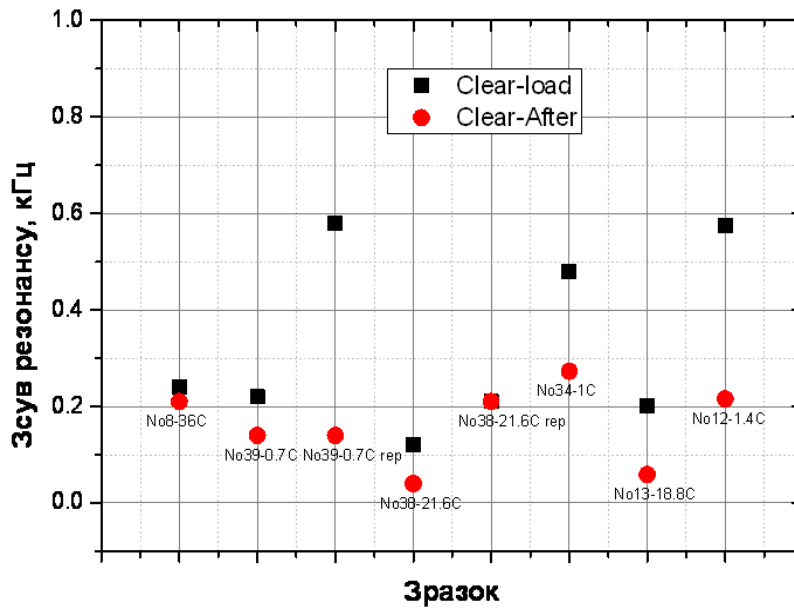


Рис. 4.5. Контроль маси імуноглобуліну G на вістрі зонда за зсувом піка резонансної частоти його власних механічних коливань: ■ – зсув відносно чистого зонда одразу після приєднання білка; ■ – відповідний зсув по завершенні вимірювань

Можна прогнозувати суттєву відповідь організму на імплантат у пацієнтів із нормальним рівнем СРБ і дещо ослаблену – у 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 імуноглобулінів класу G із різноманітними 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 біoadгезії 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 сигнального 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 імплантата, а лише способом їх виготовлення та текстурою. Також встановлено, що сила взаємодії поверхні з чистим АСМ зондом не перевищує 6–8 нН 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.

4.2. Порівняння даних загального аналізу крові, визначення рівня С-реактивного білка та результатів атомно-силової спектроскопії

Реакція організму на імплантат є відповіддю імунної системи пацієнта. Зіставленням результатів загального аналізу крові пацієнтів та АСМ тестування не виявлено відповідності між цими даними (табл. 4.1).

Сила капілярної взаємодії чистого зонда з поверхнею імплантата коливалась у межах 2,5–5 нН, склавши у середньому $F = 17,5 \pm 4,4$ нН. Рівень вірогідності отриманих значень $p < 0,005$.

СРБ є показником запального процесу й активним учасником імунної відповіді організму. Його показники у межах від 0 мг/л до 5 мг/л вважаються позитивними.

Підвищення рівнів глюкози в крові пацієнтів, які не хворіють на цукровий діабет, свідчать про наявність запального процесу.

Рівень С-реактивного білка, показники загального аналізу крові та сили афінної взаємодії між поверхнею сітки для герніопластики та імуноглобулінами пацієнта

№	СРБ мг/л	Глікемія ммоль/л	HGb г/л	WBC ×10 ⁹ /л	PLT ×10 ⁹ /л	П/я %	С/я %	Л %	АСМ <i>F</i> , нН
1	18,80	5,40	1,53	5,8	2,08	1	6,4	2,1	16,0
2	5,60	5,40	1,61	5,9	3,1	–	–	4,3	24,8
3	4,20	10,90	1,42	5,5	2,27	0	5,5	3	19,9
4	3,80	5,80	1,47	6,2	1,98	0	5,9	–	17,2
5	3,10	5,00	1,53	4	2	2	–	–	12,1
6	3,10	5,30	1,53	6	1,27	–	6	4	23,0
7	2,70	–	1,29	6,4	2,58	–	6,3	4,19	23,8
8	2,70	6,20	1,35	5,6	3,1	2	5,6	3	17,4
9	2,20	5,00	1,37	3,8	2,39	–	3,9	3,6	14,7
10	1,90	4,30	1,58	5,3	1,64	–	–	4,9	12,4
11	1,40	5,80	1,7	6,5	2,06	5	5,2	4,49	15,8
12	0,90	5,30	1,55	8,3	2,19	0	3,8	2,1	13,1

Примітки: 1) HGb – гемоглобін; 2) WBC – загальна кількість лейкоцитів; 3) PLT – тромбоцити; 4) П/я – палочкоядерні нейтрофіли; 5) С/я – сегментоядерні нейтрофіли; 5) Лімф. – лімфоцити; 7) *F* – сила афінної взаємодії між поверхнею імплантата та імуноглобулінами пацієнта.

Дані табл. 4.1. показують, що жоден із визначених показників, крім сили афінної взаємодії між поверхнею імплантата та імуноглобулінами пацієнта, що їх нанесено на вістря АСМ, не може характеризувати реакції організму на імплантат. Тобто, в прогностичному плані клініцисти можуть обирати шляхи запобігання асептичному запаленню та подовжувати функціональність імплантата лише на підставі визначення показника *F*. Рівень СРБ не є тим критичним чинником, за яким можна судити про ймовірність розвитку реакції організму на імплантат. Низькі (нормально негативні) значення СРБ не збігалися

з показниками формули крові й імунного статусу пацієнта (дані пацієнтів, в яких не було представлено повного обсягу результатів обстежень, не включали в аналіз).

За результатами кореляційного аналізу виявлено позитивний кореляційний зв'язок між кількістю сегментоядерних нейтрофілів і рівнем СРБ ($r = 0,73$; $p = 0,03$; рис. 3.6).

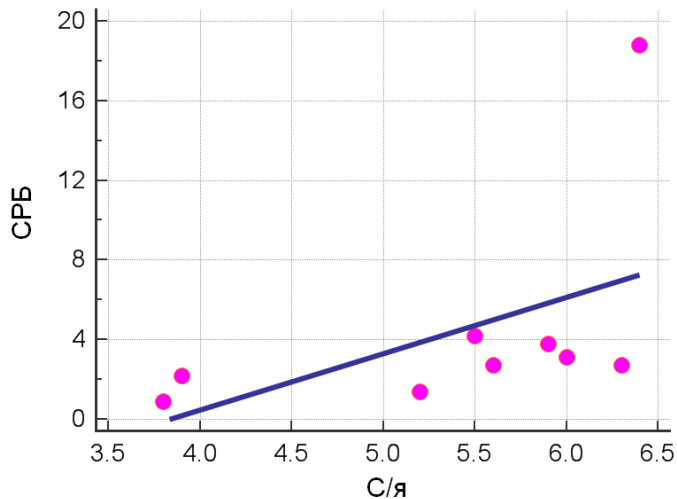


Рис. 3.6. Поле кореляції для показників С-реактивного білка та сегментоядерних нейтрофілів ($r = 0,73$, $p = 0,03$)

Виявлено також позитивний кореляційний зв'язок між показниками вмісту глюкози в крові та рівнем АСМ F ($r = 0,63$; $p = 0,04$; рис. 3.7).

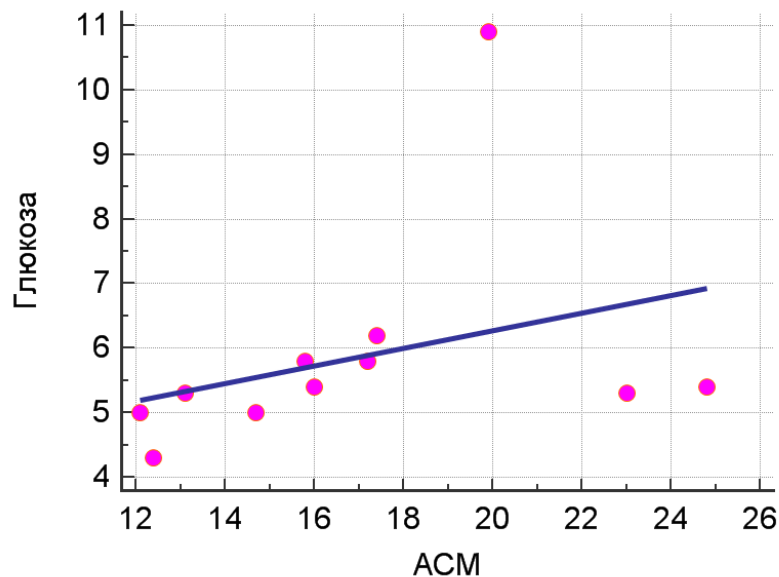


Рис. 3.7. Поле кореляції для показників глікемії та АСМ F ($r = 0,63$; $p = 0,04$).

В усіх інших зіставленнях не виявлено лінійного кореляційного зв'язку між показниками крові пацієнтів та АСМ ($p > 0,05$).

Резюме до розділу 4

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.

Результати даного розділу опубліковано у працях:

1. Грищук Я. І. Клінічне спостереження застосування обробки алотрансплантата адаптуючою композицією / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, О. М. Лазаренко, М. Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія. 2016. № 10. – С. 81–85.

2. Грищук Я. І. Лазаренко О.М. Застосування АСМ-тестування сумісності автотрансплантата до організму реципієнта / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, П. М. Литвин, М. Ю. Ничитайло, О. М. Лазаренко // Клінічна хірургія. 2016. № 10. – С. 23–26.

3. Грищук Я. І. Вплив преламінації алотрансплантата на віддалені результати герніопластики / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, П. М. Литвин, М. Ю. Ничитайло, О. М. Лазаренко // Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання мініінвазійної хірургії», листопад 2017, Київ, Україна. – С. 80.

РОЗДІЛ 5

РОЗРОБКА АЛГОРИТМУ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ, ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ГЕРНІОПЛАСТИКИ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЗМІЦНЮЮЧИХ СІТОК

5.1. Ретроспективне дослідження результатів герніопластики

Ретроспективне дослідження проведено по результатах лікування 230 пацієнтів, яким було виконано операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток трьох типів у період із лютого 2012 р. по березень 2014 р. у стаціонарі короткого перебування Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

Сітки виготовлено у формі двовимірного мережива з широкими квадратними комірками з мононитки поліпропілену або комбінуванням адгезуючої нитки поліглекапрону-25 і поліпропілену (рис. 2.3). В останньому випадку спрощується процедура закріплення імплантата в черевній порожнині. Всі матеріали сертифіковано МОЗ України для використання.

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. Характеристики пацієнтів наведено в табл. 5.1.

Середній вік та індекс маси тіла пацієнтів у даному дослідженні відрізняються від середньостатистичних значень для пацієнтів, яким проводять операції з герніопластики в Україні, через те, що роботу проведено в клініці Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, де середній вік прикріпленого контингенту на 10 років вищий за вік середнього українця.

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.

Таблиця 5.1

Розподіл пацієнтів ретроспективної групи залежно від типу використаної сітки (n)

Показник		Сітка		
		Promesh	UltraPro	Prolene
Стать, ч/ж		53/14	5/1	126/31
Грижі	Пахові	32	6	101
	Пупкові	14	0	29
	післяопераційні, вентральні та білої лінії	21	0	27
Розмір дефекту, см	<1,5	3	4	3
	1,5–3	20	2	28
	>3	49	0	151
Рецидиви		1	0	5
Операційний час, хв. ($M \pm m$)		54 \pm 7	45 \pm 8	58 \pm 10

Розподіл післяопераційних ускладнень залежно від типу використаної сітки наведено в табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Післяопераційні ускладнення та їх кількість залежно від типу використаної сітки, n (%), $M \pm m$)

Ускладнення	Сітка			Всього
	Promesh (n = 67)	UltraPro (n = 6)	Prolene (n = 157)	
Хронічний біль	4 (6,0 \pm 2,9)	1 (16,7 \pm 15,2)	10 (6,4 \pm 1,9)	15 (6,5 \pm 1,6)
Орхоепідидиміт	2 (3,0 \pm 2,1)	0 (0)	6 (3,8 \pm 1,5)	8 (3,5 \pm 1,2)
П/о інфільтрат	1 (1,5 \pm 1,5)	0 (0)	5 (3,2 \pm 1,4)	6 (2,6 \pm 1,1)
Рецидив	0 (0)	0 (0)	2 (1,3 \pm 0,9)	2 (0,9 \pm 0,6)
Всього	7 (4,4 \pm 1,6)*	1 (16,7 \pm 15,2)	23 (14,6 \pm 2,8)	31 (13,3 \pm 2,3)

Примітка: * $p = 0,68$ за критерієм χ^2 порівняно з показниками груп UltraPro та Prolene.

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).

За результатами визначення частоти ускладнень за традиційною методикою загальний показник склав 13,3 % (95 % ДІ 9,4–18,2 %).

У табл. 5.3–5.5 наведено скарги пацієнтів у віддалені періоди після операції – через 3, 6 і 12 місяців.

Таблиця 5.3

Ускладнення та їх кількість залежно від типу використаної сітки через 3 місяці після операції, n (%), $M \pm m$)

Ускладнення	Сітка		
	Promesh (n = 67)	UltraPro (n = 6)	Prolene (n = 157)
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)

Примітка: * вірогідна різниця з показником групи Promesh за критерієм χ^2 .

З наведених даних видно, що імплантація сітки Promesh була більш успішною, ніж сітки Prolene за віддаленими результатами через 3 та 6 місяців. 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. Водночас у той же термін з

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 в цьому місці.

Таблиця 5.4

**Ускладнення та їх кількість залежно від типу використаної сітки
через 6 місяців після операції, n (%), $M \pm m$)**

Ускладнення	Сітка		
	Promesh (n = 67)	UltraPro (n = 6)	Prolene (n = 157)
Повторне звернення	1 (1,5±1,5)	0 (0)	6 (3,8±1,5)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Біль	1 (1,5±1,5)	0 (0)	6 (3,8±1,5)
Використання анальгетиків	1 (1,5±1,5)	0 (0)	6 (3,8±1,5)
Щоденно	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Інколи	1 (1,5±1,5)	0 (0)	6 (3,8±1,5)
Відчуття стороннього тіла	0 (0)	0 (0)	1 (0,6±0,6)

Картина майже не змінювалася впродовж 6 місяців. Пацієнти з групи з сіткою UltraPro самостійно не зверталися зі скаргами до лікаря, а під час опитуванні на всі запитання про наявність скарг давали негативну відповідь. Зокрема не було скарг на біль або відчуття стороннього тіла в місці встановлення імплантата.

Для груп хворих із сітками Promesh і Prolene картина була іншою. Скарги на біль і відчуття стороннього тіла частіше висловлювали пацієнти з сіткою Prolene. Ті ж самі пацієнти потребували призначення знеболювальних препаратів та мали неприємні відчуття в місці встановлення імплантата.

За результатами аналізу частоти 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.

Таблиця 5.5

**Ускладнення та їх кількість залежно від типу використаної сітки
через 12 місяців після операції, n ($M \pm S$)**

Ускладнення	Сітка		
	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)

Отже, отримані результати засвідчили, що якість життя хворих, яким було встановлено сітки Prolene, була значно нижчою, ніж у пацієнтів із сітками Promesh.

5.2. Результати АСМ-тестування сумісності сіток паралельно з виконанням герніопластики

З лютого 2014 р. по березень 2015 р. у стаціонарі короткого перебування Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами продовжували виконувати операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток трьох типів.

До першої дослідної групи увійшли 40 пацієнтів, яким АСМ-тестування сумісності сіток проводили паралельно з виконанням герніопластики. Пацієнти з цукровим діабетом у дослідженні участі не брали. Всі хворі пройшли стандартне передопераційне обстеження з визначенням формули крові, рівня глюкози та СРБ у крові. Обстеження проводили в сертифікованих біохімічних лабораторіях Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами та Інституту кардіології ім. Н. Д. Стражеска НАМН України.

Серед пацієнтів було 28 (70,0 %) чоловіків і 12 (30,0 %) жінок, середній вік пацієнтів складав $60,0 \pm 16,9$ року. Наймолодшому хворому було 23 роки, найстаршому – 83 роки. Характеристику пацієнтів першої дослідної групи залежно від типу використаної сітки наведено в таблиці 5.6.

Вік та індекс маси тіла пацієнтів (табл. 2.2) відповідали таким у групі порівняння ($p > 0,05$). Оскільки грижі в більшості були розміром понад 3 см, операційний час для проведення герніопластики в середньому складав 54 ± 7 хв. (табл. 2.2), що укладається в Європейські нормативи проведення герніопластики.

На рис. 5.1 наведено результати визначення частоти виконаних операцій із герніопластики залежно від віку.

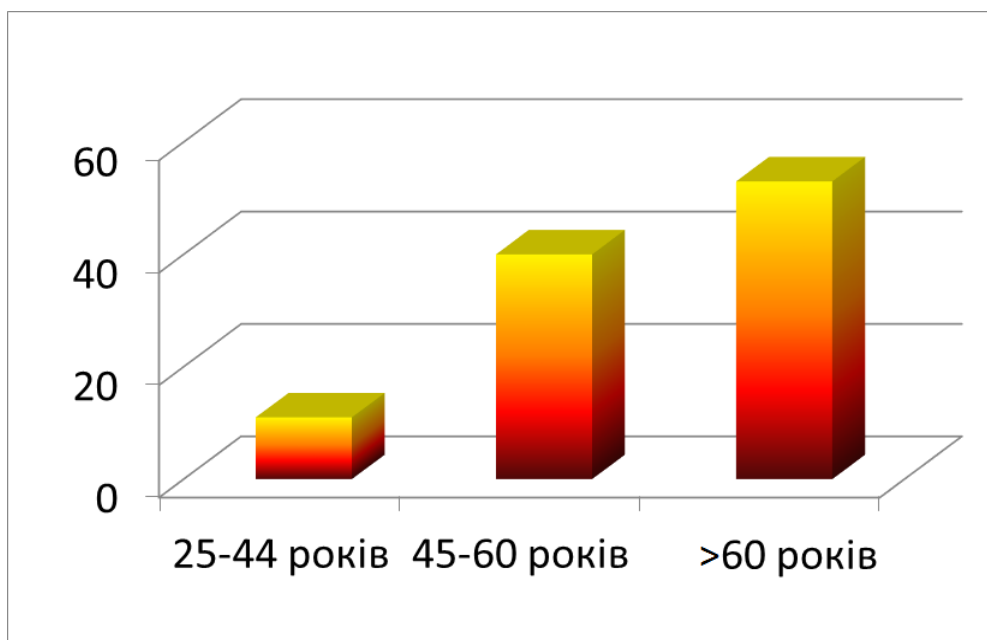


Рис. 5.1. Частота проведення операцій із герніопластики залежно від віку (%)

Як видно з рис. 5.1, найчастіше операції проводяться пацієнтам віком понад 60 років, і питання реабілітації та запобігання повторним операціям є суттєвим. Усім хворим було проведено операції з герніопластики зі встановленням зміцнюючих сіток різних виробників, які об'єднував основний матеріал імплантата – поліпропілен.

Таблиця 5.6

Характеристика пацієнтів першої дослідної групи залежно від типу використаної сітки (n)

Показник		Сітка		
		Promesh	UltraPro	Prolene
Стать, ч/ж		11/2	5/2	12/8
Грижі	Пахові	13	4	9
	Пупкові	2	0	11
	післяопераційні, вентральні та білої лінії	0	3	2
Розмір дефекту, см	<1,5	1	0	0
	1,5–3	4	0	12
	>3	12	7	10
Рецидив		2	0	11

Характеристику післяопераційних ускладнень у першій дослідній групі наведено в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Післяопераційні ускладнення в першій дослідній групі

Ускладнення	n	%, $M \pm m$ (n = 40)
Хронічний біль	4	10,0±4,7
Орхоепідиміт	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

Як видно з наведених даних, кількість пацієнтів із післяопераційними ускладненнями в першій дослідній групі пацієнтів, де лікування проводили за традиційною методикою, не відрізнялася від такої в групі ретроспективного аналізу (табл. 5.2).

Об'єднавши ці результати, отримуємо, що для традиційної методики проведення герніопластики ризик розвитку ускладнень складає 13,3 % (95 % ДІ 9,5–17,6 %).

У табл. 5.8, 5.9, 5.10 наведено скарги пацієнтів у віддалений період після операції – через 3, 6 і 12 місяців.

Як видно з табл. 5.8, 5.9 і 5.10, за клінічними проявами більш успішними для встановлення є UltraPro та Promesh, натомість статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p > 0,05$ в усіх випадках).

Таблиця 5.8

Післяопераційні ускладнення в першій дослідній групі через 3 місяці після операції залежно від типу використаної сітки, n (%), $M \pm m$)

Ускладнення	Сітка		
	Promesh ($n = 13$)	UltraPro ($n = 7$)	Prolene ($n = 20$)
Повторне звернення	1 (7,7±6,7)	0 (0)	4 (20,0±9,5)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Біль	1 (7,7±6,7)	0 (0)	4 (20,0±9,5)
Використання анальгетиків	1 (7,7±6,7)	0 (0)	4 (20,0±9,5)
щоденно	0 (0)	0 (0)	4 (20,0±9,5)
інколи	1 (7,7±6,7)	0 (0)	0 (0)
Відчуття стороннього тіла	0 (0)	0 (0)	4 (20,0±9,5)

Післяопераційні ускладнення в першій дослідній групі через 6 місяців після операції залежно від типу використаної сітки, n (%), $M \pm m$)

Ускладнення	Сітка		
	Promesh (n = 13)	UltraPro (n = 7)	Prolene (n = 20)
Повторне звернення	0 (0)	0 (0)	2 (10,0 \pm 7,0)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Біль	0 (0)	0 (0)	2 (10,0 \pm 7,0)
Використання анальгетиків	0 (0)	0 (0)	2 (10,0 \pm 7,0)
Щоденно	0 (0)	0 (0)	2 (10,0 \pm 7,0)
Інколи	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Відчуття стороннього тіла	0 (0)	0 (0)	2 (10,0 \pm 7,0)

Пацієнти з сіткою UltraPro практично не мали скарг на біль, відчуття стороннього тіла. Можна сказати, що встановлення цих сіток не викликало жодного дискомфорту в хворих через 6 і 12 місяців. Другою за відсутністю негативних проявів можна вважати сітку Promesh. Через 3 місяці повторно зі скаргами звернувся 1 хворий із сіткою Promesh. Водночас у той же термін із негативними відчуттями звернулися 4 хворі з сіткою Prolene.

Таблиця 5.10

Післяопераційні ускладнення в першій дослідній групі через 12 місяців після операції залежно від типу використаної сітки, n (%), $M \pm m$)

Ускладнення	Сітка		
	Promesh (n = 13)	UltraPro (n = 7)	Prolene (n = 20)
Повторне звернення	0 (0)	0 (0)	1 (5,0 \pm 5,0)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	1 (5,0 \pm 5,0)
Біль	0 (0)	0 (0)	1 (5,0 \pm 5,0)
Використання анальгетиків	0 (0)	0 (0)	1 (5,0 \pm 5,0)

Ускладнення	Сітка		
	Promesh (n = 13)	UltraPro (n = 7)	Prolene (n = 20)
Щоденно	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Інколи	0 (0)	0 (0)	1 (5,0±5,0)
Відчуття стороннього тіла	0 (0)	0 (0)	1 (5,0±5,0)

Крім того, вони скаржились на біль у місці встановлення імплантата та, за рекомендацією хірурга, мали вживати знеболювальні та протизапальні засоби, оскільки мали прояви локального запалення в цьому місці.

Картина в групі хворих із сіткою UltraPro майже не змінилася протягом 6 місяців: пацієнти цієї групи зі скаргами самостійно до лікаря не зверталися, а на віддаленому опитуванні на всі запитання давали негативну відповідь. А саме – не мали скарг, болю або відчуття стороннього тіла в місці встановлення імплантата.

Для груп хворих із сітками Promesh і Prolene картина змінилась суттєво. Скарги на біль і відчуття стороннього тіла виявились лише в групі із сіткою Prolene. Ті ж самі пацієнти потребували призначення знеболювальних препаратів та мали неприємні відчуття в місці встановлення імплантата. У групі хворих із сітками Promesh через 6 місяців не було жодної скарги.

Через 12 місяців у хворих із сітками UltraPro та Promesh скарг не було, а в групі із сітками Prolen одному хворому довелося виконати повторну операцію.

Паралельно проводили дослідження сили біoadгезійних 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. Вимірювання проводили за кімнатної температури та рівня вологості 60 %. У кожній серії вимірювання проводили на двох різних волокнах і реєстрували по 50 силових кривих. У разі суттєвої відмінності отримуваних значень сили адгезії проводили додаткові вимірювання. На АСМ зонди наносили

однакову кількість імуноглобуліну методом занурення в мікрокраплю. Точну кількість осадженого на зонд білка визначали за зсувом максимуму власного механічного резонансу зонда. За необхідності пробу наносили повторно на чистий зонд. У роботі використовували пірекс-нітритні зонди фірми Nano World Inovative Technologies із V-подібним кантилівером зі сталою пружності 0,08 Н/м і частотою резонансу 17 кГц. Перед вимірюваннями параметри кантиліверів уточнювали відповідними процедурами калібрування.

Як приклад розглянемо результати для пацієнтів із найбільш суттєвими відмінностями в рівні СРБ перед операцією (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Показники С-реактивного білка, глюкози та гемоглобіну в крові пацієнтів, яким було виконано герніопластику

№	СРБ, мг/л	Глікемія, ммоль/л	HGB, г/л
8	36,0	5,4	161
12	1,4	5,8	170
13	18,8	5,4	153
34	1,0	5,4	124
38	21,6	5,6	98
39	0,7	5,3	155

Примітки: 1) СРБ – С-реактивний білок; 2) HGB – гемоглобін.

Як видно з табл. 5.11, нормальний рівень СРБ визначено в пацієнтів 12, 34 і 39. У хворих 13 і 38 рівень СРБ значно перевищував нормальні показники, а в пацієнта 8 він відповідав рівню, який свідчить про бактеріальні інфекції та загострення хронічних запальних захворювань. Із крові цих трьох пацієнтів виділили імуноглобулін класу G, який в подальшому використовували в атомно-силовій спектроскопії.

У таблиці 5.12 наведено показники клітин крові в тих же пацієнтів.

У таблиці 5.13 узагальнено результати визначення сили біоадгезії індивідуальних проб імуноглобулінів із волокнами сіток імплантатів. 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.

Таблиця 5.12

Показники клітин крові в пацієнтів, яким було виконано герніопластику

№	RBC ×10 ¹² /л	WBC ×10 ⁹ /л	PLT ×10 ⁹ /л	Еоз. %	П/я %	С/я %	Баз. %	Лімф. %	Мон. %
8	5,14	5,9	310	4	1	39	0	50	6
12	5,55	6,5	206	2	1	52	0	40	5
13	4,87	5,8	208	1	2	64	0	30	3
34	4,08	5,0	161	1	2	55	0	33	9
38	4,33	12,6	341	2	4	74	0,5	15	4,5
39	5,11	8,3	219	4	0	38	1	49	8

Примітки: 1) RBC – загальна кількість еритроцитів; 2) WBC – загальна кількість лейкоцитів; 3) PLT – тромбоцити; 4) Еоз. – еозинофіли; 5) П/я – палочкоядерні нейтрофіли; 6) С/я – сегментоядерні нейтрофіли; 7) Баз. – базофіли; 8) Лімф. – лімфоцити; 9) Мон. – моноцити.

Таблиця 5.13

**Сила афінної взаємодії (F, нН) між поверхнею імплантата
(сітки для герніопластики) та IgG пацієнта (M±m)**

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

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

З порівняння даних чистого АСМ зонда та зонда із IgG видно, що сила капілярних взаємодій чистий зонд – поверхня була майже на порядок меншою за силу біoadгезії IgG. Натомість характерною була чітка тенденція у співвідношенні величини адгезійних взаємодій із різними імплантатами незалежно від того, зонд чистий або з імуноглобуліном.

Результати вивчення біосумісності імплантатів за допомогою АСМ доводять, що дійсно афінна взаємодія між поверхнею імплантата (сітки для герніопластики) 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.

З табл. 5.13 видно, що IgG одного й того ж пацієнта можуть розрізняти сітки за складом і методом плетіння. Так, сітка UltraPro, сітка з шаром молекул гепарину має найменше значення афінної взаємодії, 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 або 10^{-9} Ньютонів). Час проведення тестування за допомогою АСМ займає до 24 год. 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 (табл. 5.14, 5.15) 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.

Також у табл. 5.14 наведено результати повторного тестування 30 хворих, яким раніше було проведено герніопластику зі встановленням зміцнюючих сіток.

Для пацієнтів, які мали ускладнення, показник F майже не змінився, хоча рівень СРБ білка значно знизився, та формула крові відповідала віковій нормі хворого. Це свідчить, що в організмі пацієнта існують імунні клітини пам'яті, і в разі встановлення подібного матеріалу може виникнути ускладнення значно сильнішого типу, ніж те, що спостерігалось після встановлення сітки.

З іншого боку, клінічні прояви у вигляді гіперемії та болю реєстрували за низьких показників сили афінної взаємодії IgG пацієнта з поверхнею імплантата. Це можна пояснити підсиленням імунної реакції на імплантат за рахунок

операції як синергічної складової в розвитку запального процесу. Результати повторного обстеження пацієнтів дають підставу говорити, що дане АСМ-тестування необхідно проводити і через 7 днів після операції для встановлення дійсного значення F .

Із табл. 5.14 видно, що значення F відрізняється від рівня сил Ван дер Ваальса (взаємодія чистого зонда з поверхнею різних імплантів), які становлять 3–5 нН. Їх підвищений рівень ще раз підтверджує, що організм відчуває та реагує на будь-яке стороннє тіло. Реакція організму пацієнта на імплантат у короткі терміни проявляється як гіперемія та відчуття стороннього тіла, а у віддалений період – у вигляді формування фіброзно-сполучної тканини навколо імплантата.

Таблиця 5.14

Показники С-реактивного білка, IgG сироватки крові пацієнтів першої дослідної групи з сіткою Prolene та сили афінної взаємодії між поверхнею сітки та IgG пацієнта

№	СРБ, мг/л	IgG, %	F , нН	Вік, роки	Маса, кг	Зріст, см	Стать
4	2,1	11,7	16,4	54	98	178	ч
10	0,9	9,0	16,7	66	76	176	ч
11	1,2	10,1	18,4	69	80	176	ч
15	4,2	12,4	15,4	71	66	166	ч
20	2,2	11,2	13,3	31	55	158	ж
22	21,6	15,1	25,7	80	70	170	ч
24	2,4	9,2	18,9	68	80	175	ч
30	3,1	10,4	16,4	76	90	176	ч
31	2,1	10,3	16,8	58	60	166	ж
32	1,1	9,4	16,4	74	78	177	ч
33	0,1	9,3	15,6	71	72	164	ж
36	1,7	12,1	18,4	48	92	180	ж

№	СРБ, мг/л	IgG, %	F, нН	Вік, роки	Маса, кг	Зріст, см	Стать
38	0,8	8,7	20,1	23	70	176	ч
40	70,2	16,1	29,6	65	79	168	ж
44	11,2	14,1	23,9	74	80	157	ж
45	3,8	9,1	17,3	50	100	175	ч
47	19,2	14,1	22,5	52	130	162	ж
48	0,5	12,0	17,6	25	58	162	ж
57	3,0	12,0	25,6	67	88	177	ч
68	4,0	13,0	28,1	37	105	168	ч

Ступінь реакції організму на стороннє тіло відповідає товщині цієї тканини, що сформувалась навколо нього. Тому зв'язок між значеннями F і формуванням фіброзно-сполучної тканини навколо імплантата, або клінічними проявами реакції організму на імплантат, дає допоміжний інструмент лікарям для вибору відповідного протезу та тактики ведення хворого у ранній післяопераційний період.

Підвищений показник F співпадає з випадками ускладнень і скарг хворих групи з сіткою Prolene. За клінічними проявами в десяти пацієнтів зареєстровано посилену реакцію організму на імплантат у вигляді гіперемії, утворення сероми та відчуття стороннього тіла в місці проведення втручання, що відповідає даним АСМ-тестування. У пацієнтів із номерами 12, 24, 25, 26, 32, 33, 34, 40, 42, 44, 48, 53, 54, 58, 62, 63 значення F було в межах 17,8–25,9 нН. За даними клінічних спостережень можна стверджувати, що цей рівень F відповідає підвищеній реакції організму на матеріал імплантата, яка викликає негативні відчуття в пацієнтів у вигляді болю, гіперемії, утворення сером та, у крайньому випадку, формування нориці. Таким хворим було надано необхідну терапевтичну та хірургічну (у випадку утворення нориці) допомогу.

Також показано, що підвищений рівень СРБ не збігався з високими значеннями F. Майже в усіх випадках на тлі підвищених показників F рівень СРБ був у межах фізіологічної норми – 0–8 мг/л.

Повторне визначення сили F у вибіркових пацієнтів із групи сітки Prolene показало, що її показники у віддалений післяопераційний період відповідали попереднім, а рівень СРБ так і залишався в межах норми (пацієнти з номерами 108, 109, 111, 112, 114, 115). Необхідно зазначити, що всі пацієнти на повторному обстеженні не мали скарг, а проходили його в рамках дослідження свого післяопераційного стану в динаміці.

У табл. 5.15 наведено результати обстеження хворих, яким було встановлено сітки Promesh.

Таблиця 4.15

Показники С-реактивного білка, IgG сироватки крові пацієнтів першої дослідної групи з сіткою Promesh і сили афінної взаємодії між поверхнею сітки та IgG пацієнта

№	СРБ, мг/л	IgG, %	F, нН	Вік, роки	Маса, кг	Зріст, см	Стать
1	2,9	8,6	20,1	82	75	174	ч
2	4,4	10,1	23,1	76	76	174	ч
5	0,9	9,4	18,2	57	81	174	ч
6	3,8	12,0	24,1	40	85	172	ч
7	3,1	12,0	17,0	83	58	152	ж
8	5,6	12,6	19,7	57	96	176	ч
9	1,9	11,7	24,9	41	95	180	ч
12	2,7	12,1	23,7	74	72	176	ч
13	2,0	10,9	17,8	25	76	182	ч
17	3,8	13,7	25,6	78	100	175	ч
23	1,0	8,4	20,1	77	72	167	ж
26	2,2	10,2	16,2	83	91	182	ч
28	0,3	8,4	23,9	48	82	180	ч

Підвищений показник F асоціювався з випадками ускладнень і скарг хворих групи з сіткою Promesh. За клінічними проявами в десяти пацієнтів зареєстровано посилену реакцію організму на імплантат, що відповідає даним АСМ-тестування.

У пацієнтів із номерами 2, 6, 13, 22, 26, 32, 35 і 67 показники F були в межах 17,9–20,2 нН. Окремо привертає увагу пацієнт № 17. У нього не лише найбільший показник F у цій групі (25,6 нН), але й найвищий рівень СРБ. Це виняток, коли однаково високими є як результати АСМ-тестування, так і показники запального процесу на підставі кількісного аналізу вмісту СРБ імунотурбидиметричним методом.

Загалом результати клінічних спостережень засвідчили, що цей рівень F відповідає підвищеній реакції організму пацієнта на матеріал імплантата, яка викликає негативні відчуття в пацієнтів у вигляді болю, гіперемії, зокрема, утворення сером. Після встановлення сітки Promesh не було жодного випадку формування нориць.

Як і в пацієнтів із сіткою Prolene, високі показники F визначалися в пацієнтів із низьким рівнем СРБ. Натомість кількість таких пацієнтів була майже вдвічі нижчою, ніж у групі хворих із сіткою Prolene. Повторне обстеження показало, що за низького рівня СРБ зберігался високі показники F . Водночас низькі показники F на повторному АСМ-тестуванні пацієнтів через 8–12 місяців збігались із результатами як клінічних спостережень, так і попереднього визначення F .

Отже, доведено, що результати АСМ-тестування відповідають клінічним спостереженням. Сітки Promesh і Prolene викликають реакцію організму та відповідні клінічні прояви. Їх можна характеризувати як прояви локального запалення в місці встановлення сітки від слабо відчутного, помірному до сильного. Причому ступінь прояву запалення добре корелює з показниками F за результатами АСМ-тестування.

Окремо за результатами АСМ тестування та клінічними проявами виділилася група пацієнтів, яким було встановлено сітку UltraPro.

Через 3, 6 і 12 місяців пацієнти цієї групи не зверталися зі скаргами (табл. 5.8–5.10). За результатами АСМ-тестування з IgG сироватки крові пацієнтів найнижчі показники виявлено саме для сітки UltraPro (табл. 5.13).

Дані клінічних спостережень також переконливо про це свідчать. Результати, наведені в таблиці 5.16, ще раз підтверджують, що за даними АСМ-тестування афінна взаємодія між IgG пацієнта та матеріалом сітки UltraPro була найнижчою з усіх протестованих за цим методом ($p < 0,005$). Так, якщо порівняти середні показники високого рівня F для пацієнтів із сітками UltraPro, можна побачити, що він коливається в межах 15,9–16,4 нН проти $F = 17,9–20,2$ нН для групи із сітками Promesh і $F = 17,8–25,9$ нН для пацієнтів із групи з сітками Prolene.

Таблиця 5.16

Показники С-реактивного білка, IgG сироватки крові пацієнтів першої дослідної групи з сіткою UltraPro та сили афінної взаємодії між поверхнею сітки та IgG пацієнта

№	СРБ, мг/л	IgG, %	F, нН	Вік, роки	Маса, кг	Зріст, см	Стать
3	3,1	10,2	16,1	51	72	158	ж
18	3,1	12,4	22,4	57	85	169	ч
27	3,4	12,1	18,4	61	95	160	ж
39	0,5	10,2	17,4	60	86	182	ч
52	3,9	10,1	17,9	51	92	178	ч
60	1,3	11,7	16,7	61	82	174	ч
61	6,2	13,0	18,3	78	60	175	ч

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. Результати аналізу наведено у вигляді бокс-діаграм (рис. 5.2). 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.

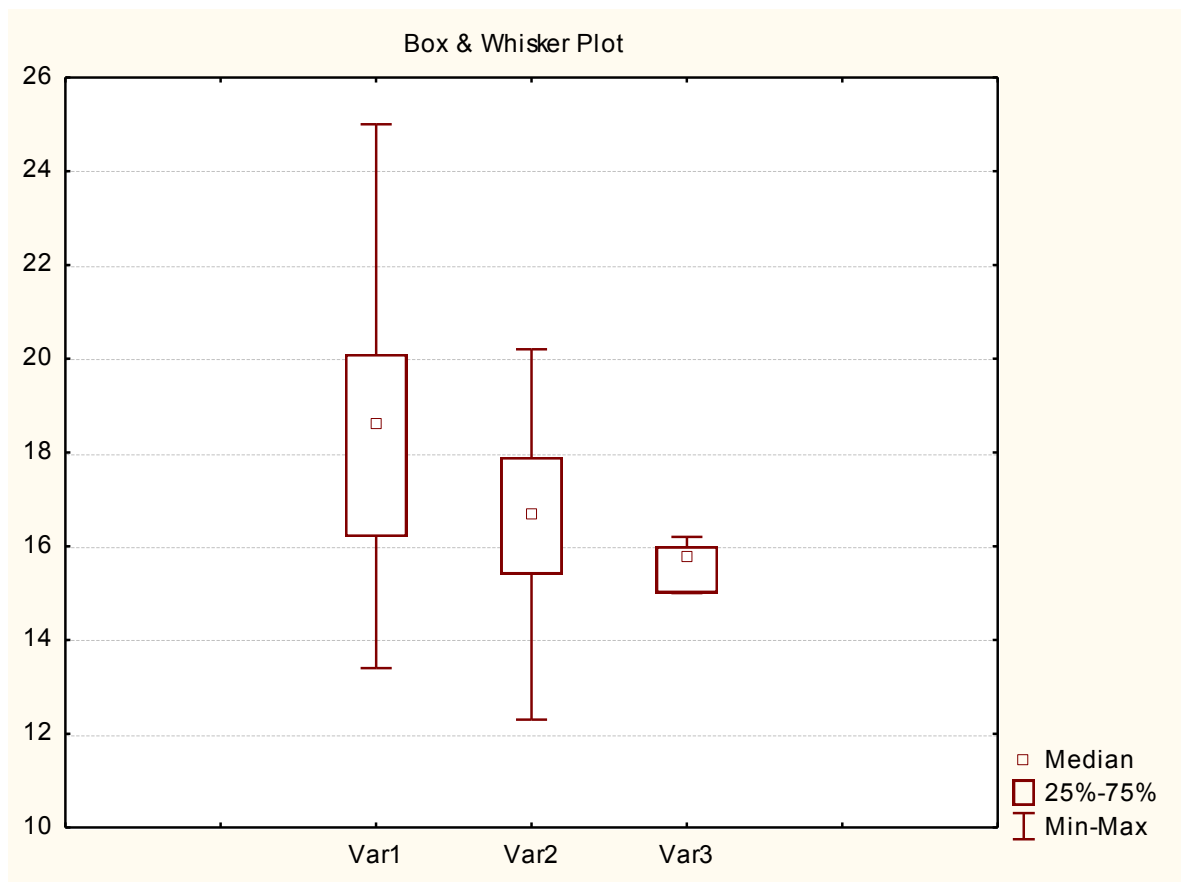


Рис. 5.2. Результати АСМ-тестування трьох типів сіток для герніопластики: Var1 – сітка Prolene, Var2 – сітка Promesh, Var3 – сітка UltraPro

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.

З огляду на отримані дані, для пацієнтів із попереднім АСМ-тестуванням було рекомендовано встановлення сітки UltraPro. Але з урахуванням економічної складової, оскільки сітки UltraPro дорожчі за інші, наступним претендентом були сітки Promesh. Тому для подальшої імплантації в ході герніопластики було вирішено встановлювати сітки Promesh.

5.3. Дослідження результатів встановлення сітки Promesh за даними попереднього АСМ-тестування

Характеристики груп дослідження наведено в табл. 5.17.

Таблиця 5.17

Характеристики першої та другої дослідних груп, *n* (%)

Показник		<i>n</i> (%) або $M \pm m$	
		перша група (<i>n</i> = 40)	друга група (<i>n</i> = 30)
Стать	Ч	28 (70,0)	28 (93,3)
	Ж	12 (30,0)	2 (6,7)
Вік, роки		60,0±16,9	60,1±11,3
Індекс маси тіла, кг/м ²		27,7±5,3	27,0±4,4
Грижі	Пахові	26 (59,1)	17 (47,2)
	Пупкові	13 (29,5)	11 (30,6)
	післяопераційні, вентральні та білої лінії	5 (11,4)	8 (22,2)
Усього		44 (100)	36 (100)
Комбіновані		2 (4,5)	5 (13,9)
Рецидиви		4 (9,1)	2 (5,5)
Розмір дефекту	<1,5 см	1 (2,2)	3 (8,3)
	1,5-3,0 см	16 (36,4)	16 (44,4)
	>3,0 см	27 (61,4)	17 (47,2)
Повторні		1 (2,2)	0 (0)
Операційний час, хв.		54±7	54±7

Із серпня по грудень 2015 року в стаціонарі короткого перебування Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами 70 пацієнтам було виконано операції з герніопластики. У більшості випадків грижі були розміром понад 3 см, операційний час для проведення герніопластики в середньому становив 54 ± 7 хвилин, що укладається в середній час операцій із приводу герніопластики.

Ускладнення, які мали місце після операції, наведено у табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Післяопераційні ускладнення в пацієнтів другої дослідної групи ($n = 30$)

Ускладнення	n	%, $M \pm m$
Хронічний біль	1	$3,3 \pm 3,3$
Орхоепідиміт	0	0
П/о інфільтрат	0	0
Рецидив	0	0
Всього пацієнтів з ускладненнями	1	$3,3 \pm 3,3$

Після операції з герніопластики з використанням зміцнюючої сітки за результатами попереднього АСМ-тестування кількість ускладнень склала лише $3,3 \pm 3,3$ %.

У табл. 5.19 наведено скарги пацієнтів у віддалений період після операції.

Як видно з даних, наведених у табл. 5.19, тенденція розвитку реакції організму на імплантат, такий, як сітка Promesh, практично співпадає з результатами попередніх досліджень. 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.

Віддалені результати в другій дослідній групі після герніопластики, n ($M \pm S$)

Ускладнення	Термін після операції		
	3 міс.	6 міс.	12 міс.
Повторне звернення	1 (3,3±3,3)	0 (0)	0 (0)
Повторна операція	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Біль	1 (3,3±3,3)	0 (0)	0 (0)
Використання анальгетиків	1 (3,3±3,3)	0 (0)	0 (0)
Щоденно	1 (3,3±3,3)	0 (0)	0 (0)
Інколи	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Відчуття стороннього тіла	1 (3,3±3,3)	0 (0)	0 (0)

Для з'ясування прогностичної здатності АСМ-тестування в передбаченні ймовірності післяопераційних ускладнень було використано метод побудови та аналізу ROC-кривої тесту. Аналіз проводили для 70 пацієнтів першої та другої дослідних груп, для яких було визначено силу афінної взаємодії між IgG і поверхнею імплантатів (сіток для герніопластики).

У 6 пацієнтів цих груп розвинулися післяопераційні ускладнення. Було поставлено задачу визначення зв'язку між рівнем АСМ-F і ризиком розвитку післяопераційного ускладнення. На рис. 5.3 наведено ROC-криву тесту.

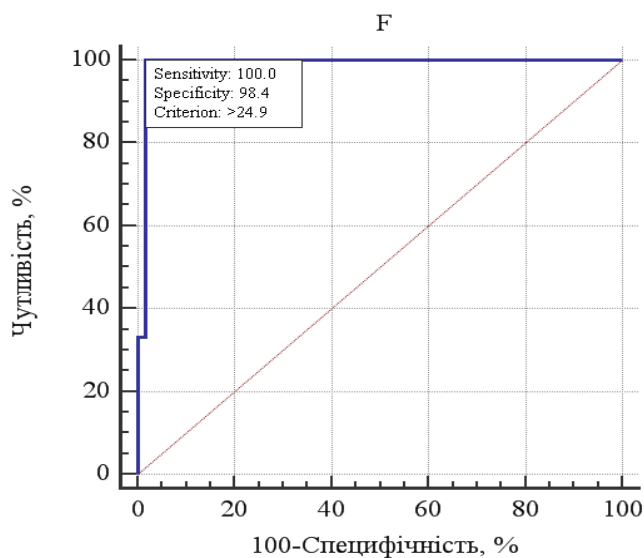


Рис. 5.3. ROC-крива тесту прогнозування ризику розвитку післяопераційного ускладнення за рівнем АСМ-F (позначено оптимальний поріг тесту)

Площа під ROC-кривою для цього тесту $AUC = 0,99$ (95 % ДІ 0,93–1,00), що свідчить про сильний зв'язок між рівнем ACM-F і ризиком розвитку післяопераційного ускладнення.

У виборі оптимального порогу тесту ($F_{crit} = 25$ нН) чутливість тесту склала 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 %).

На підставі отриманих даних було розроблено алгоритм ведення хворих, яким показано герніопластику зі встановленням зміцнюючих сіток (рис. 5.4).

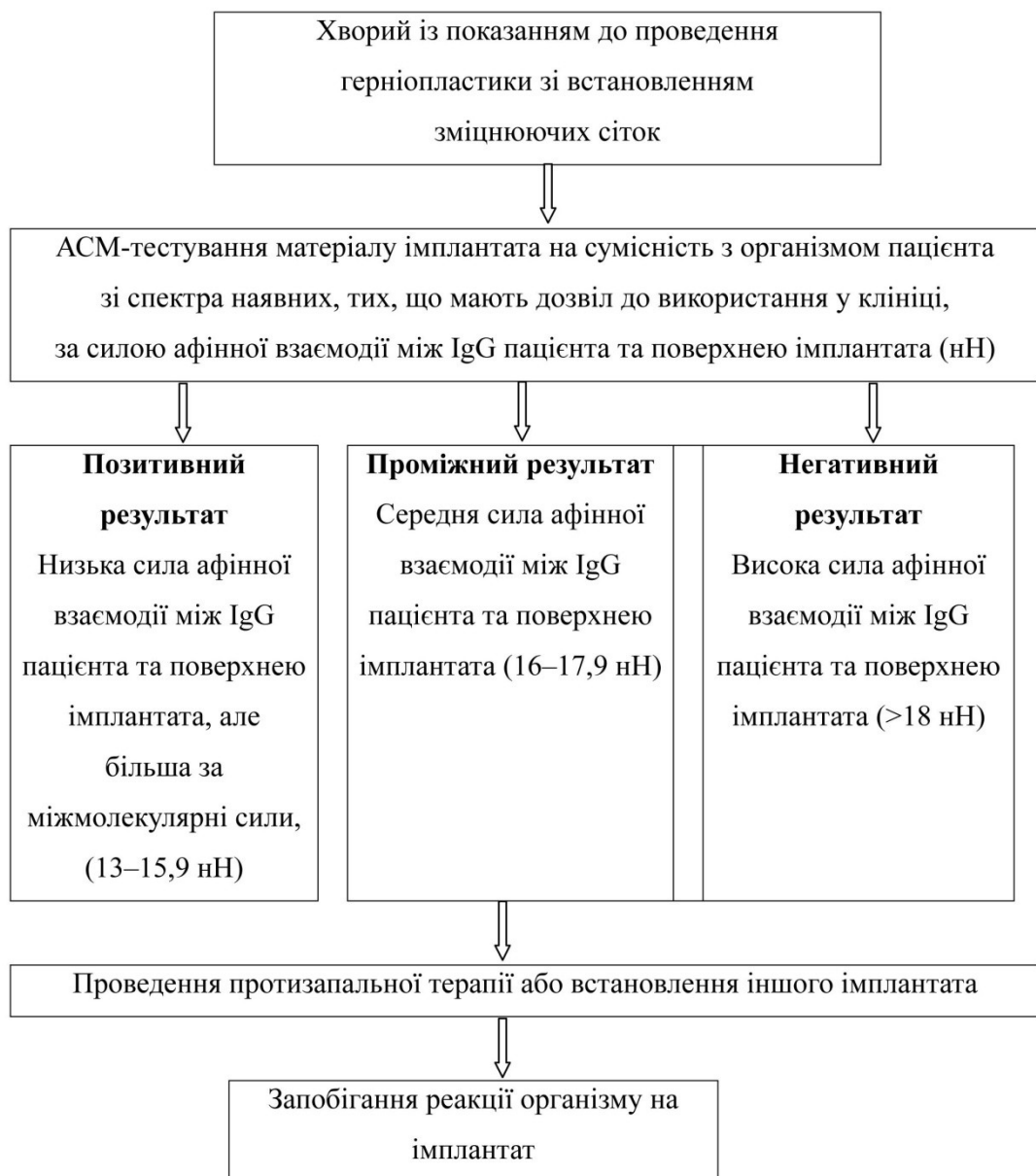


Рис. 5.4. Схема алгоритму ведення хворих, яким показано герніопластику зі встановленням зміцнюючих сіток

На схемі не вказано етап визначення рівня СРБ і показників загального аналізу крові пацієнтів. Але цілком зрозуміло, що напружений імунний стан хворого перед операцією необхідно враховувати і планувати подальшого його терапевтичного супроводу.

Такі показники є допоміжними для вибору імплантата, найбільш сумісного з організмом реципієнта. Можливість одразу розпочати протизапальну терапію суттєво поліпшить результати операції та час реабілітації. Це означає скорочення на 15–20 % часу перебування хворого в стаціонарі та терміну його соціальної й трудової реабілітації.

5.4. Результати встановлення сітки Promesh, обробленої адаптуючою композицією

Сітки Promesh обробляли АК згідно з методичними рекомендаціями «Клінічне застосування обробки поверхні імплантатів адаптуючою композицією для поліпшення їх біосумісних властивостей у реконструктивно-відновлювальній хірургії».

У цьому фрагменті дослідження взяли участь 12 пацієнтів, прооперованих із приводу грижі черевної стінки в стаціонарі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами в період з листопада 2016 року по лютий 2017 року.

Перед операцією в усіх пацієнтів, згідно з методичними рекомендаціями, 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. Надосадову рідину 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.

Характеристики пацієнтів цієї групи наведено в табл. 5.20.

Вік та індекс маси пацієнтів не відрізнялися від таких пацієнтів першої та другої дослідних груп. У більшості випадків грижі були розміром понад 3 см, і операційний час для проведення герніопластики в середньому становив 54 ± 7 хв., що укладається у середній час операцій із приводу герніопластики.

Таблиця 5.20

Характеристика пацієнтів третьої дослідної групи

Показник		<i>n</i> (%) або <i>M</i> ± <i>m</i>
Стать	Ч	11 (90,9)
	Ж	1 (9,1)
Вік, роки		$57,4 \pm 19,6$
Індекс маси тіла, кг/м ²		$28,5 \pm 5,4$
Грижі	Пахові	6 (50)
	пупкові	5 (41,7)
	післяопераційні, вентральні та білої лінії	1 (8,3)
Усього		12 (100)
Комбіновані		0 (0)
Рецидиви		0 (0)
Розмір дефекту	<1,5 см	1 (8,3)
	1,5-3,0 см	3 (25)
	>3,0 см	8 (66,7)
Повторні		0 (0)
Операційний час, хв.		54 ± 7

Ускладнень виявлено не було.

Ймовірність відсутності ускладнень, асоційованих із реакцією відторгнення імплантатів для герніопластики після їх обробки АК, впродовж 6 місяців склала 99,9 % (78,2–99,9 %), а рівень загальної клінічної ефективності

запропонованої технології (ППК) виявився середнім (ППК = 0,69; $p < 0,0001$) (табл. 5.21).

Таблиця 5.21

Показники ефективності адаптаційної 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
<i>P</i>	<0,0001
ПЦПР	99,9 (78,2–99,9 %)
ПЦНР	23,3 (9,9–42,3 %)

Отже, 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 дещо змінили алгоритм ведення хворих із показанням до проведення герніопластики зі встановленням зміцнюючих сіток (рис. 5.5).

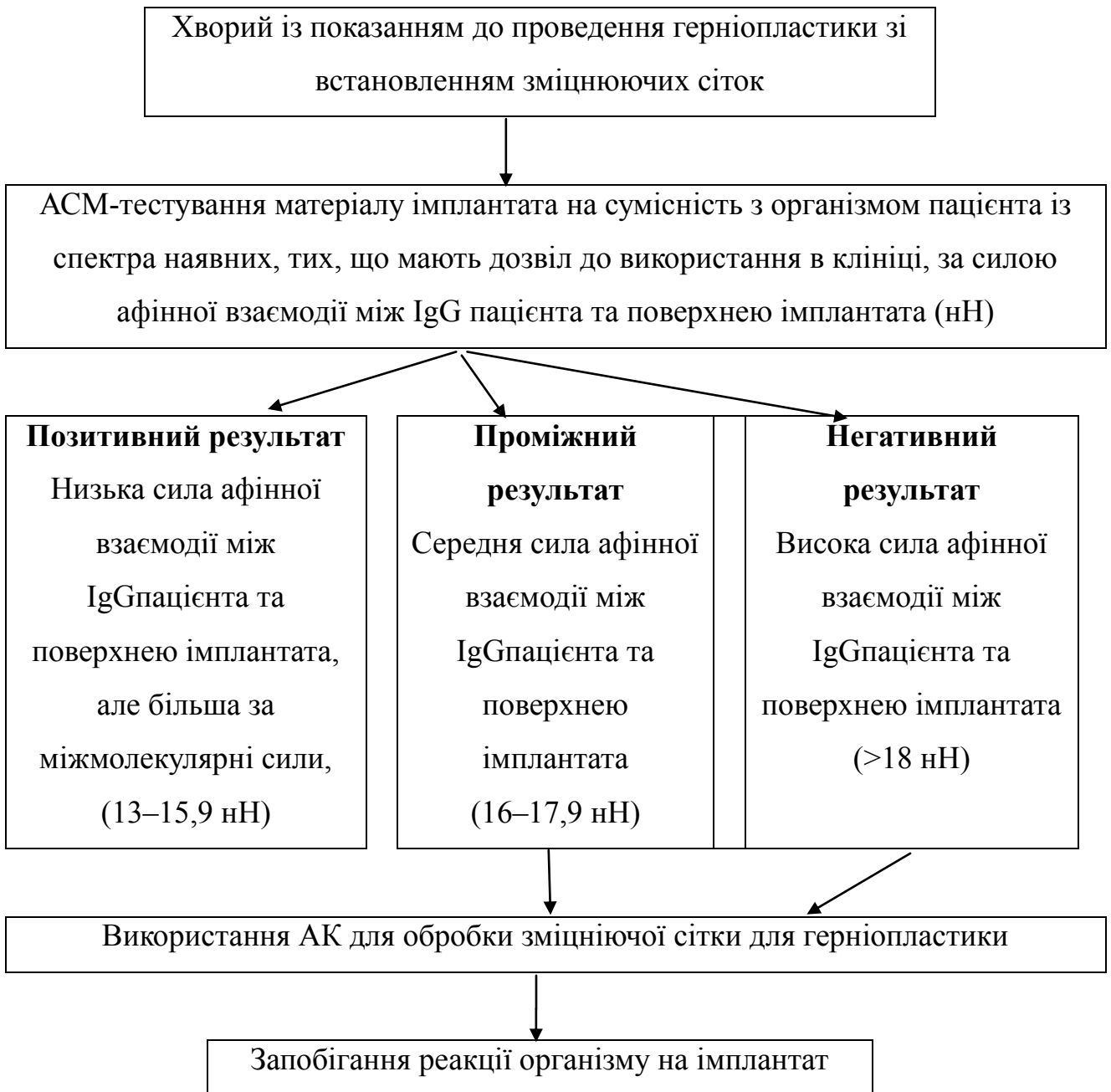


Рис. 5.5. Модифікована схема алгоритму проведення операції герніопластики з використанням імплантатів

Резюме до розділу 5

Після використання традиційної методики герніопластики із застосуванням сіток Promesh та UltraPro є меншою частота повторного звернення ($p < 0,01$), болю ($p < 0,01$), використання анальгетиків ($p < 0,01$), відчуття стороннього тіла ($p < 0,001$), ніж після застосування сіток Prolene за результатами 3-місячного та 6-місячного спостереження.

Визначення рівня сили афінної взаємодії між поверхнею сітки для герніопластики та IgG пацієнта дозволяє прогнозувати ризик розвитку ускладнення після операції з герніопластики з використанням зміцнюючої сітки: чутливість тесту склала 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 %).

Запропонована методика встановлення сітки за результатами попереднього АСМ-тестування та обробки АК сітки для герніопластики дозволяють 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 %).

З огляду на ці результати можна запропонувати такі практичні рекомендації:

Проводити перед операцією визначення імунного статусу пацієнта за загальним аналізом крові, рівнем СРБ.

За можливості проводити АСМ-тестування імплантатів з метою добору найбільш сумісного з організмом певного пацієнта з наявних у клініці.

Для герніопластики використовувати сітки UltraPro.

Наступною за своїми біосумісними властивостями в разі відсутності сітки UltraPro використовувати сітку Promesh.

Згідно з отриманими результатами з використання адаптуючої композиції, можна рекомендувати її застосування для підвищення сумісності тканин пацієнта до імплантата та для запобігання імунній реакції організму на екзогенний матеріал.

Розроблено алгоритм проведення операції герніопластики з використанням імплантатів.

Результати розділу 5 опубліковано у працях:

1. Алексеева Т. А. АСМ-тестирование хирургических имплантатов на индивидуальную совместимость с организмом реципиента (экономические предпосылки) / Т. А. Алексеева, I. В. Бойко, Д. Д. Дячук, Ю. М. Гупало, Я. I. Грищук, Н. Т. Картель, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин I. В. Прокопенко // Сб. «Поверхность». 2014. – Вып. 6 (21). – С. 313–325.

2. Грищук Я. I. Нанобіосенсор для визначення сумісності алотрансплантів з організмом реципієнта при герніопластиці / Я. I. Грищук, Б. Я. Грищук, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин, Т. А. Алексеева // Nanobiosensor for determination of allotransplant compatibility with recipient's body at hernioplasty. East European Scientific Journal Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe. 2015. Vol. 14 (4). – С. 107–112.

3. Грищук Я. I. Застосування АСМ-тестування сумісності автотрансплантата до організму реципієнта / Я. I. Грищук, Б. Я. Грищук, П. М. Литвин, М. Ю. Ничитайло, Г. О. Лазаренко // Клінічна хірургія. 2016, № 10. – С. 23–26.

4. Грищук Я. I. Клінічне спостереження застосування обробки алотрансплантата адаптуючою композицією / Я. I. Грищук, Б. Я. Грищук, Г. О. Лазаренко, М. Ю. Ничитайло // Клінічна хірургія. 2016, № 10. – С. 81–85.

5. Картель М. Т. Клінічне застосування тестування хірургічних імплантатів на біосумісність з організмом реципієнта / М. Т. Картель, О. М. Лазаренко, I. В. Бойко, Д. Д. Дячук, I. В. Прокопенко, П. М. Литвин, Т. А. Алексеева, О. М. Коломоєць, Я. I. Грищук, В. Б. Зафт, Г. О. Лазаренко // Практичне видання, Видавець – Піча Ю. В. 2015. 210.14/77.15.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Відомо, що зміцнюючі сітки для герніопластики, які стали широко застосовуватись із 1989 року, значно знижують частоту ускладнень і повторних операцій [3, 14–52]. Але застосування сіток стало причиною нових ускладнень, викликаних реакцією організму на імплантат, а саме затримки загоєння операційної рани та розвитку явищ імунної відповіді [114–130]. Спочатку було висунуто гіпотезу, що ускладнення є проявом септичного запалення [38]. Дослідження з додатковою стерилізацією сіток показали, що ці маніпуляції змінюють структуру матеріалу та можуть провокувати посилення реакції організму на полімер. У багатоцентрових дослідженнях виявлено, що причиною цього є саме поверхня імплантата [72]. Встановлення цього факту привело до широкого пошуку нових варіантів як типу імплантата, так і матеріалу для його виготовлення [73–78]. Так, крім сітки з поліпропілену (Prolene), було запропоновано для виготовлення сіток полієфір, політетрафторетилен (тефлон), полілактат і безліч композиційних матеріалів. Також встановлено, що на реакцію організму впливає розмір вічка сітки, тип нитки плетіння – мононитка або плетена [75]. Останніми роками в дуже рідкісних випадках стали користуватись сітками біологічного походження:

- Alloderm виробляється із шкіри донора (хімічно немодифікованої);
- Veriat складається з безклітинного бичачого перикарда;
- PeriGuard також отримується з бичачого перикарда, але хімічно модифікованого;
- Permacol виготовляється із зміцненого колагену свині;
- Surgisis також виготовляється із тканин свині, але це безклітинний матрикс, отриманий ліофілізацією tela submucosa [75].

Також випробували безліч варіантів нанесення на поверхню сітки різних біомолекул і фізичної обробки імплантата, наприклад, газорозрядною плазмою [78]. Результати на експериментальних тваринах показали, що на імплантат, оброблений фізичними методами, реакція організму лише збільшується [79]. З іншого боку, нанесення біомолекул на поверхню імплантата підвищує його сумісність, але значні фінансові витрати роблять метод економічно недоцільним [75]. Так, сітки поліпропілену та поліефіру розмірами 15×15 см у середньому коштують 100 євро. Ті самі сітки, вкриті біомолекулами, у 3–4 рази дорожчі. А вартість біологічних сіток, виготовлених із безклітинного колагену свині, досягає 1000 євро. Тому вони застосовуються в практичній медицині дуже нечасто [76].

В усіх дослідженнях критеріями виникнення ускладнень були:

- гіперемія у місці встановлення сітки;
- біль у місці встановлення сітки (шкала від 0 до 5);
- відчуття стороннього тіла у місці встановлення сітки;
- утворення сером або норичь у місці встановлення сітки.

За цими показниками звичайно проводять інтерактивне опитування хворих для виявлення ускладнень після герніопластики [78–114].

У середньому в світі проводиться до 25 млн операцій цієї нозології на рік, у тому числі із застосуванням зміцнюючих сіток – три чверті хірургічних втручань, які у 10 % випадків дають ускладнення різного ступеня тяжкості [73]. Причиною цих ускладнень є реакція організму на матеріал сітки, а детальніше – на його поверхню [75].

1986 року було винайдено атомно-силовий мікроскоп, який дозволяв характеризувати поверхню та визначати силу взаємодії зонда з поверхнею [133]. Завдяки цьому розроблено методи діагностики поверхонь різного походження. У даному дослідженні застосовано модифікований метод діагностики поверхні полімерного імплантата з метою встановлення можливої на нього реакції організму пацієнта. Як сенсор на зонд АСМ наносили сумарні IgG пацієнта для

визначення сили афінної взаємодії між поверхнею імплантата – полімерної сітки – і IgG. Показано, що навіть за умов високих значень СРБ (понад 10 мг/л) за даними АСМ-тестування сітка UltraPro завжди мала найнижчі значення F – сили афінної взаємодії між поверхнею сітки й IgG пацієнта, що свідчить про її більшу сумісність з організмом реципієнта, ніж інших. Отже, отримані результати доводять, що імунну систему пацієнта активно включено в процес розпізнавання імплантата, яким є сітка для герніопластики. Рівень СРБ у крові хворого перед операцією відіграє другорядну роль, оскільки цей білок є неспецифічним показником запалення. У процесі розпізнавання насамперед важливою є наявність клітин пам'яті, які здатні виявити сторонній матеріал і провести рекрутинг лімфоцитів і макрофагів для нейтралізації екзогенного матеріалу.

Післяопераційний процес складається із запалення, грануляції та формування рубця, в якому велику роль відіграють імунокомпетентні клітини, різні чинники росту та інші біомолекули. Встановлення імплантата привносить у цей процес нову складову – реакцію організму на екзогенний матеріал. У процесі запалення беруть участь додатково інші компоненти – фібриноген, фібрoneктин, IgG, і відбувається поляризація макрофагів.

Наступним етапом є не грануляція, а реакція організму на імплантат, де задіяні IgG, макрофаги, ліпополісахариди, інтерлейкіни, імунні комплекси, глюкокортикоїдні гормони тощо. Подальшим кроком, за умови внесення імплантата, відбувається злиття макрофагів у гігантські клітини, причому в оточуюче середовище виділяються інтерлейкіни, вітронектини тощо, утворюються перекисні радикали, що їх за окислювальною здатністю можна прирівнювати до таких сильних окисників, як іони ClO_4^- [131]. Атака таких окисників призводить до руйнування цілісності поверхні імплантатів, фрагментування їх складової, а також, у разі використання полімерних матриць, до розпаду полімерного ланцюга. У попередніх працях [108] за допомогою скануючого електронного мікроскопа (SEM) продемонстровано відповідність між існуванням елементів полімеру в гістологічних зразках і рівнем руйнування

поверхні імплантата. Наявність елементів полімеру в гігантських клітинах може свідчити про руйнівний вплив імунної системи організму на синтетичний матеріал.

Доведено, що у фіброзно-сполучних тканинах навколо полімерного імплантата внаслідок запального процесу присутні елементи полімерного імплантата після його руйнування організмом пацієнта. Процес руйнування імплантата та формування сполучної тканини навколо нього триває постійно, доки організм цілком його не фрагментує або на поверхні не залишиться відповідних центрів розпізнавання імунною системою пацієнта. Ці процеси можуть підсилюватися самою операцією, оскільки наявність імунних клітин пам'яті та запалення як попередників загоєння операційної рани може призвести до ефекту синергії. Тобто цей сумарний ефект, який полягає у взаємодії процесів, що входять до загоєння рани після хірургічного втручання, суттєво перевищує просту суму ефектів окремих компонентів.

Усе вищезначене підтверджується результатами клінічних спостережень. За наявності негативної реакції організму пацієнта на імплантат післяопераційна реабілітація подовжується, в кращому випадку вдвічі, а інколи стан хворого вимагає повторної операції з видаленням імплантата та заміною його на інший. Слід зазначити, що повторне втручання значно тяжче переноситься хворими та вимагає встановлення імплантата, виготовленого з іншого матеріалу, адже використання такого самого може призвести лише до підсилення реакції організму та прискорення його відторгнення. Отже, визначення на передопераційному етапі можливої реакції пацієнта на імплантат є важливим кроком до поліпшення післяопераційних результатів хірургічного втручання.

У роботі доведено, що IgG хворого як елементи його гуморальної імунної системи першими реагують на імплантацію стороннього матеріалу. Результати АСМ-тестування показали, що даний метод є чутливим. Так, силу афінної взаємодії між поверхнею полімеру й IgG пацієнта реєструють у наноньютонах (нН), що є сьогодні найчутливішим інструментальним методом. IgG пацієнта,

нанесені на вістря зонда АСМ, здатні розпізнати імплантати, виготовлені з одного й того ж матеріалу, але різні за способом виготовлення їх та виробником. Тривалість АСМ-тестування, на відміну від інших методів, не перевищує 24 год.

З порівняння даних чистого АСМ зонда та зонда з IgG видно, що афінні сили взаємодії між IgG пацієнта, нанесених на вістря зонда АСМ, і поверхнею імплантата відрізняються на порядок від сил Ван дер Ваальса – міжмолекулярних сил, що виникають за такого ж наближення чистого вістря до поверхні матеріалу (17–25 нН проти 4–8 нН відповідно). Точність і вірогідність отриманих результатів надано в описанні методу тестування. В процесі застосування даного методу в клініці результати можна розділити на 3 групи:

1. Низька сила афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата, але більша за міжмолекулярні сили, була в межах 13–5,9 нН. У групі пацієнтів із такими результатами АСМ-тестування не виявлено проявів реакції організму на імплантат – сітки для герніопластики.

2. Середня сила афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата була в межах 16–17,9 нН. Прояви реакції організму пацієнта на імплантат – сітки для герніопластики – виявлялись, але не були типовими.

3. Висока сила афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата була в межах 18–26 нН. За цих значень в усіх пацієнтів розвивалася реакція на сітку для герніопластики з різними проявами – від гіперемії до утворення сером у місці встановлення імплантата.

Порівняльний аналіз не виявив відмінностей між цими групами пацієнтів у розподілі ані за статтю ($p > 0,05$ за критерієм χ^2), ані за віком та індексом маси тіла ($p > 0,05$ за результатом однофакторного аналізу). Не виявлено відмінностей між групами й у розподілі оперованих гриж за їх розташуваннями розмірами ($p > 0,05$ за критерієм χ^2). Не виявлено значущої різниці між групами також за операційним часом ($p > 0,05$ за результатом однофакторного аналізу).

Якщо результати в групах 1 і 3 не мають розбіжностей у трактуванні, то результати, отримані для групи 2, вимагають більш детального обговорення.

Значення F , сили афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата (в цій групі становило 16–17,9 нН), після хірургічного втручання може змінюватися внаслідок стимуляції імунних процесів. Отже, реакція організму буде значно більшою за передбачувану за результатами АСМ-тестування. Тому пацієнтам з таким значенням F необхідно замінювати сітку.

З іншого боку, в групі 3 (із високим значенням сили афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата – 19–26 нН) після операції можуть не виникнути ускладнення, пов'язані з реакцією організму на імплантат. Це можна пояснити тим, що реакція відбувається бурхливо, і протизапальні препарати, які призначаються у ранній післяопераційний період, цілком її блокують.

Результати АСМ-тестування імплантатів у вигляді зміцнюючих сіток для герніопластики склали підґрунтя для розробки алгоритму ведення пацієнтів.

Відмінність сітки UltraPro від інших сіток полягає в тому, що останні не мають в основі свого плетіння ниток із шаром гепарину. На підставі експериментальних даних [102] доведено, що наявність на поверхні шару біомолекул приводить до екранізації центрів електронної неоднорідності. В експериментальних дослідженнях запропоновано дещо спрощений, але більш дієвий спосіб підвищення сумісності імплантатів з організмом реципієнта. Так, нанесення наночару автоальбуміну на поверхню імплантата цілком закриває центри розпізнавання її імунною системою хворого. Більше того, не спостерігається синергічного ефекту як наслідку самого операційного процесу та реакції на стороннє тіло. Виявлено, що навколо сітки, обробленої АК, утворюється тонкий шар товщиною в 2–3 клітини, що не супроводжується асептичним локальним запаленням. Результати морфометрії товщини фіброзної капсули навколо імплантатів довели, що товщина капсули навколо необробленої сітки майже у п'ять разів перебільшує ($p = 0,005$) таку для сітки, обробленої білком сироватки реципієнта.

Отже, отримані в даному дослідженні результати продемонстрували, що оброблення матеріалу для герніопластики розчином білків сироватки реципієнта

перед встановленням імплантата приводить до поліпшення віддалених результатів операції, запобігає реакції організму реципієнта на екзогенний матеріал.

На рис. 6.1 і 6.2 схематично показано, що поверхня імплантата завдяки своїй електронній неоднорідності поверхневого шару має центри, які можуть бути розпізнані імунною системою організму та приводити до адгезії відповідні її елементи, що в свою чергу мобілізує його захисні властивості у вигляді місцевого асептичного запалення.

Дія АК полягає в тому, що тонкий, мономолекулярний шар альбуміну незворотно адсорбується на поверхні імплантата, екрануючи таким чином імовірні місця зв'язування елементів імунної системи.



Рис. 6.1. Схема дії тканин організму на екзогенний матеріал

Шар власних білків на поверхні сітки дозволяє досягти максимальної сумісності з організмом пацієнта. Завдяки цьому у віддалений період після імплантації сітка не спричинює неприємного відчуття в місці її розташування. Крім того, процес імплантації сітки, обробленої АК, є технічно простішим. Вихідна зміцнююча сітка є гідрофобною, а її накладання на тканини супроводжуються певними незручностями: вона цупка, погано розташовується на поверхні рани. Отримані в даному дослідженні дані засвідчили, що після

обробки АК сітка легко розташовується на поверхні рани. Вона стає еластичною, щільно прилягає до рани та не ковзає по ній, що надає імплантату гідрофільності.

Адгезія лімфоцитів на поверхню імплантів

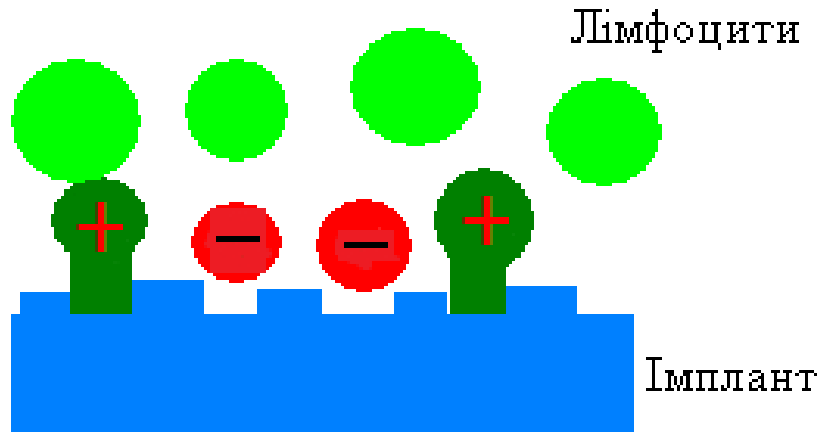


Рис. 6.2. Схема адгезії лімфоцитів на поверхні імплантата

Отже, крім підвищення сумісності імплантата – сітки, обробка АК надає нових властивостей імплантату – змінюється його змочуваність, підвищується еластичність. Все це суттєво впливає на хід операції та на післяопераційний перебіг.

Загальну клінічну ефективність застосування АК щодо профілактики ускладнень після герніопластики оцінювали за допомогою аналізу площі під ROC-кривою, яку будують на підставі отриманої бази даних із математичною обробкою. Площа під ROC-кривою, яка дорівнювала 0,5–0,6, відповідала незадовільній моделі, 0,6–0,7 – середній, 0,7–0,8 – добрій, 0,8–0,9 – дуже добрій, 0,9–1,0 – відмінній. Для оцінки надійності методу та способу запобігання виникненню асептичних локальних запальних ускладнень після встановлення імплантів визначено та проаналізовано операційні характеристики – ПЦПР і ПЦНР. Наявність розбіжностей вважали вірогідною за рівня значущості $<0,05$.

Проаналізовано частоту випадків клінічних проявів реакції відторгнення імплантатів пацієнтів, яким за медичними показаннями протягом 2017 р. проведено герніопластику із встановленням зміцнюючих сіток Promesh з обробкою АК, та у пацієнтів групи порівняння, яким за результатами АСМ-тестування імпантували сітки Promesh, не оброблені АК.

Клінічні спостереження в післяопераційний період тривали від 6 до 12 місяців, його медіана склала 9 місяців (25-та та 75-та процентилі склали 4 і 10 місяців відповідно).

За період клінічного спостереження в основній групі не визначено жодного випадку клінічних проявів реакції відторгнення імплантатів – сіток для герніопластики, тоді як у контрольній групі їх частота дорівнювала 2 із 30 осіб (6,6 %, $p > 0,05$).

Розраховано операційні характеристики загальної ефективності та доцільності застосування АК для запобігання виникненню побічних явищ після герніопластики, асоційованих із реакцією відторгнення імплантатів.

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

Узагальнюючі результати експериментальної частини дослідження та клінічні дані АСМ-тестування сумісності зміцнюючих сіток, можна стверджувати, що нанесення шару біомолекул на поверхню імплантата значно підвищує його сумісність з організмом реципієнта. Отже, можна припустити, що застосування методики обробки АК зміцнюючих сіток перед операцією може привести до значного поліпшення результатів операції та покращення якості життя хворих. Результати проведених експериментальних досліджень довели, що така обробка дозволяє використовувати будь-які сітки.

З огляду на ці результати ми дещо змінили алгоритм ведення хворих із показанням до проведення герніопластики із встановленням зміцнюючих сіток.

Відповідно до цього алгоритму рекомендовано обробку зміцнюючих сіток із груп помірного та високого значення F , сили афінної взаємодії поверхні полімеру та IgG пацієнта, адаптуючою композицією, яка має в своїй основі білки сироватки крові реципієнта.

У роботі досліджено чутливість тестування сумісності імплантатів – сіток для герніопластики, які виготовляють із поліпропілену, з організмом реципієнта за допомогою АСМ. Підґрунтя тестування склав принцип формування афінного зв'язку між IgG пацієнта та поверхнею імплантата. Силу утримання IgG поверхнею імплантата вимірювали за відхиленням пружної консолі з нанесеними IgG. Отримані результати продемонстрували, що існує чітка тенденція у співвідношенні величини адгезійних взаємодій із різними імплантатами незалежно від того, зонд чистий або з імуноглобуліном, тому запропонований метод дозволяє обрати найбільш сумісний матеріал для імплантації за шкалою – найменше значення афінної взаємодії відповідає найменшій реакції організму на матеріал імплантата. Визначення на передопераційному етапі найбільш відповідного імплантата поліпшує віддалені результати хірургічного лікування гриж ЧС і позитивно позначається на якості подальшого життя пацієнта. В експериментах *in vitro* доведено, що чутливість АСМ-тестування дозволяє розрізнити імплантати за виробником і способом плетіння. Індивідуальні особливості проявляються у кількісних співвідношеннях величини афінної взаємодії між IgG певного пацієнта та поверхнею імплантата – сітки. Крім того, встановлено, що показники неспецифічного запалення, зокрема рівень СРБ, не мають кореляції з результатами АСМ-тестування, що можна пояснити відсутністю або, відповідно, наявністю певного пулу IgG гуморального імунітету пацієнта, спорідненого до поверхні імплантата. Однозначно можна

стверджувати, що високий рівень СРБ (10–20 мг/л) знижує силу адгезії, і різниця між матеріалами імплантатів зменшується.

Результати *in vitro* АСМ-тестування трьох сіток для герніопластики – Promesh, UltraPro та Prolene – показали, що існує певна тенденція в сумісності матеріалу з організмом пацієнта. Так, встановлено, що сітка UltraPro є найбільш сумісною з тканинами організму завдяки шару гепарину на її плетінні. Наступна з трьох – Promesh. За результатами непараметричної статистичної обробки сила афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата була нижчою в медіані 25–75 %, а розбіг у мінімальному-максимальному значенні був у 2 рази нижчим, ніж у сітки Prolene, але майже у 5 раз вищим за такий для сітки UltraPro. Отже, за результатами АСМ-тестування визначено, що в лінійці імплантатів бажано застосовувати UltraPro як найбільш сумісний, за ним – Promesh і Prolene в порядку зменшення сумісних властивостей.

Клінічні спостереження хворих, яким було встановлено відповідні сітки для герніопластики, цілком відповідали отриманим результатам АСМ-тестування. Так, у хворих із сіткою UltraPro не було ускладнень і скарг у віддалений післяопераційний період, тоді як після встановлення сітки Prolene ускладнення різного плану зафіксовано у 13,3 % випадків. Зіставлення віддалених результатів імплантації сіток зі значеннями рівня СРБ, IgG сироватки крові пацієнтів і сили афінної взаємодії між поверхнею сітки та IgG демонструє, що клінічні прояви підвищеної реакції організму хворого відповідають високим значенням F – сили афінної взаємодії IgG пацієнта з поверхнею імплантата.

Треба зазначити, що такі самі результати були отримані при вивченні результатів встановлення імплантатів, сіток для герніопластики, в ретроспективному дослідженні. За цими результатами сітка UltraPro є найбільш сумісною з організмом реципієнта. Пояснити таке явище можна тим, що при виробництві сітки UltraPro використовують біомолекули – гепарин. Нанесення шару гепарину на поверхню сітки приводить до маскуванню полімерної її

складової, а сам гепарин не викликає реакції організму. Аналізуючи результати ускладнень в групах 1 та 2 дослідження та у ретроспективній групі, в яких використовували сітки різних виробників, але виготовлені з одного матеріалу – поліпропілену, та одна з яких відрізнялась тільки нанесенням шару гепарину на одну з ниток при плетінні, можна сказати, що біомолекули суттєво змінюють сумісні властивості імплантата.

Структури полімерного мережива сіток Promesh та Prolene дещо відрізняються. У сітки Prolene мереживо більш щільне та об'ємне. Таку структуру було запропоновано як придатну для проникнення клітин в її основу та формування зміцненого тканинного шару черевної стінки після герніопластики. Але розгалужена поверхня сітки Prolene має більше структурних дефектів полімеру, які мають більше центрів електронної неоднорідності і можуть привести до активного розпізнавання гуморальним імунітетом пацієнта стороннього матеріалу та посилити реакцію його організму.

Отже, згідно з клінічними спостереженнями та результатами АСМ-тестування пацієнти розподілилися на 3 групи. Група із низьким значенням афінної взаємодії між IgG пацієнта та поверхнею імплантата, що становила до 16 нН і відповідала відсутності клінічних проявів після його встановлення. Група зі значенням афінної взаємодії, більшим за 19 нН, яка складала групу ризику з імовірністю ускладнень понад 70 %. Проміжна група, між 16 нН і 19 нН, з імовірністю ускладнень близько 50 %. Отримані дані дозволили на практиці перевірити результати АСМ-тестування. Порівняння частоти ускладнень у пацієнтів, яким виконано операції з герніопластики з використанням зміцнюючих сіток трьох типів, значущої різниці в ризику виникнення ускладнень не виявило ($p = 0,68$ за критерієм χ^2). За результатами використання традиційної методики загальний ризик ускладнень склав 13,3 % (95 % ДІ 9,4–18,2 %).

Отже, відносна кількість хворих із післяопераційними ускладненнями у цій групі пацієнтів, лікування яких проводили за традиційною методикою, не відрізнялася від такої в групі ретроспективного аналізу. Об'єднавши ці результати можна стверджувати, що за використання традиційної методики проведення герніопластики ризик ускладнення становить 13,3 % (95 % ДІ 9,5–17,6 %).

Аналіз результатів статистичної обробки даних 1-ї та 2-ї дослідних груп виявив площу 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 післяопераційних ускладнень. Для вибору оптимального порогу тесту ($F_{crit} = 25$ нН) чутливість тесту склала 100 % (95 % ДІ 54,1–100 %), специфічність – 98,4 % (95 % ДІ 91,6–100 %), ПЦПР – 85,7 % (95 % ДІ 46,2–100 %), ПЦНР – 100 % (95 % ДІ 97,0–100 %).

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

Порівнюючи ці результати з ризиком виникнення післяопераційних ускладнень після використання традиційної методики (13,3 %; 95 % ДІ 9,5–17,6 %), можна стверджувати, що запропонована методика проведення операцій із герніопластики дозволяє знизити ($p = 0,03$) цей ризик, ВР = 0,18 (95 % ВІ 0,03–1,0).

Також проведено експериментальні дослідження з адаптації поверхні імплантатів до живого організму. Доведено, що обробка альбуміном крові імплантата в експерименті на тваринах (кролях) приводить до запобігання реакції організму на імплантат. На підставі отриманих результатів обґрунтовано та доведено доцільність застосування покриття поверхні імплантатів білками крові реципієнтів. Клінічні випробування методичних рекомендацій «Клінічне

застосування обробки поверхні імплантатів адаптуючою композицією для поліпшення їх біосумісних властивостей у реконструктивно-відновлювальній хірургії» для герніопластики показали ефективність методу адаптації поверхні імплантатів до організму пацієнта – взабезпеченні гідрофільності поверхні сітки, скороченні часу операції та відсутності ускладнень у віддалений період.

Отримані в даному дослідженні результати дозволили розробити алгоритм ведення пацієнтів, яким показано операцію з приводу грижі черевної стінки. До алгоритму входить АСМ-тестування імплантатів на сумісність з організмом пацієнта, вибір оптимального імплантата за результатами цього тестування та за відсутності відповідного – обробка адаптуючою композицією або медикаментозний супровід напередодні та після операції. Впровадження даного алгоритму в практику дозволило значно поліпшити результати лікування таких пацієнтів.

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 %).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У лікуванні гриж черевної стінки для герніопластики слід перевагу слід надавати зміцнюючим сіткам Promesh та UltraPro, які дають вірогідно меншу, ніж сітка Prolene, частоту післяопераційних ускладнень – повторних звернень, болю, вживання анальгетиків, відчуття стороннього тіла.

2. Для індивідуального вибору пластичного матеріалу для операцій із приводу гриж черевної стінки з метою визначення ступеня біосумісності сіток для герніопластики з організмом реципієнта та прогнозування ризику розвитку ускладнень після герніопластики з використанням зміцнюючої сітки доцільно використовувати метод АСМ-тестування.

3. У пацієнтів, яким показано герніопластику зі встановленням зміцнюючої сітки, з метою зниження ризику післяопераційних ускладнень рекомендовано застосовувати розроблені спосіб адаптації імплантатів до організму реципієнта з використанням адаптуючої композиції та алгоритм ведення таких хворих.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Johnson TG, Von SJ, Hope WW. Clinical anatomy of the abdominal wall: hernia surgery. *OA Anatomy*. 2014;2(1):3.
2. Klinge U, Conze J, Limberg W, Вгъcker C, Ottinger AP, Schumpelick V. Pathophysiology of the abdominal wall. *Chirurg*. 1996 Mar; 67(3):229–33.
3. Зотов ВА. Хирургическое лечение грыж брюшной стенки [диссертация]. Новосибирск; 2000. 280 с.
4. Воскресенский НВ, Горелик СЛ. Хирургия грыж брюшной стенки. Москва: Медицина; 1965. 201 с.
5. Омельченко ВА. Сравнительная оценка эффективности различных способов герниопластики при послеоперационных вентральных грыжах [диссертация]. Санкт-Петербург: ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет»; 2006. 90 с.
6. Pluta RM, Burke AE, Golub RM. JAMA patient page. Abdominal hernia. *JAMA*. 2011;305(20):2130.
7. Poulouse BK, Roll S, Murphy JW, Matthews BD, Todd Heniford B, Voeller G, et al. Design and implementation of the Americas Hernia Society Quality Collaborative (AHSQC): improving value in hernia care. *Hernia* 2016; 20(2):177–89.
8. Петровский БВ, Крылов ВС, Боровиков АМ. Грыжесечение как причина бесплодия мужчин. *Хирургия*. 1985;9:3–5.
9. Протасов АВ, Рутенбург ГМ, Виноградов АВ, Пономарёв ВА. Влияние различных видов паховой герниографии на репродуктивную функцию мужчин. *Эндоскопическая хирургия*. 1997;4:37–9.
10. Винник ЛФ, Дергачев СВ, Галичин АС, Лисицын АС, Поляков АЮ, Кузин МА. Лечение паховых грыж в условиях стационара краткосрочного пребывания больных. *Амбулаторная хирургия*. 2002;1:23–8.

11. Гуслев АБ. Совершенствование технологии и оценка эффективности различных видов эндовидеохирургической герниопластики в лечении больных паховыми грижами [диссертация]. Санкт-Петербург: Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет имени акад. И.П. Павлова; 1996. 184 с.

12. Воробьев ВВ, Новиков КВ, Барков АА, Строй ВН, Феодориди НК, Новиков КК. Методология хирургического лечения паховых грыж. *Амбулаторная хирургия*. 2002;1:17–21.

13. Kyle-Leinhase I, Кцckerling F, Juergensen LN, Montgomery A, Gillion JF, Rodriguez JAP, et al. Comparison of hernia registries: the CORE project. *Hernia*. 2018;22(4):561–75.

14. Pereira JA, Lypez-Cano M, Hernandez-Granados P, Feliu X. Initial results of the National Registry of incisional hernia. *CIR ESP*. 2016; 94(10):595–602.

15. Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia*. 2018; 22(1):1–165.

16. Weyhe D, Conze J, Kuthe A, Кцckerling F, Lammers BJ, Lorenz R, et al. Hernia Surge: international guidelines on treatment of inguinal hernia in adults : Comments of the Surgical Working Group Hernia (CAH/DGAV) and the German Hernia Society (DHG) on the most important recommendations. *Chirurg*. 2018;89(8):631–8.

17. Lermite E, Arnaud JP. Prospective randomized study comparing quality of life after shoudice or mesh plug repair for inguinal hernia: short – term results. *Surg Technol Int*. 2012; 22(11):22–8.

18. Lofgren J, Nordin P, Ibingira C, Matovu A, Galiwango E, Wladis AA randomized trial of low-cost mesh in groin hernia repair. *N Engl J Med*. 2016;374(2):146–53.

19. Железный ВИ, Мичурин ВФ, Жуковский ЮМ, Погапский ЮП. Лечение больших вентральных и послеоперационных грыж методом аутодермальной пластики. Клиническая хирургия. 1987;2:22–3.
20. Franclin ME, Dorman JP, Glass JL, Balli JE, Gonzalez JJ. Laparoscopic ventral and incision hernia repair. Surg Laparosc Endosc. 1998;8:294–9.
21. Славин ЛЕ, Фёдоров ИВ. Осложнения хирургии грыж живота. Москва: Профиль; 2005. 175 с.
22. Быченков ВП. Плановые грыжесечения у больных пожилого и старческого возраста. Хирургия. 1991;5:87–91.
23. Барановский ОН. Пластика больших вентральных грыж лиофилизированным гомо апоневрозом. В: Материалы научно-практической конференции врачей забайкальской железной дороги. Чита. 1972;47–51.
24. Жебровский ВВ, Эльбашир МТ. Хирургия грыж живота и эвентраций. Симферополь: Бизнес-информ; 2002. 440 с.
25. Егиев ВН, Лядов КВ, Воскресенский ПК. Атлас оперативной хирургии грыж. Москва: Медпрактика; 2003. 228 с.
26. White TJ, Santos MC, Thompson JS. Factors affecting wound complications in repair of ventral hernias. Am Surg. 1998 Mar;64(3):276–80.
27. Нестеренко ЮА, Салов ЮБ. Причины рецидивирования паховых гриж. Хирургия. 1980;7:24–9.
28. Кимбаровский МА. К вопросу о радикальном лечении паховой грыжи. Новый хирургический архив. 1928;14(2):116–7.
29. Караванов ГГ. Методика оперативного лечения больших паховых грыж и значительных дефектов медиальной части пахового канала. Клиническая хирургия. 1981;3:57–8.
30. Кукуджанов НИ. Паховые грыжи. Москва: Медицина;1969. 440 с.
31. Федоров ИВ, Чугунов АН. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция. Герниология. 2004;2:45–52.

32. Адамян АА. Комментарий к статье А. И. Гузеева «Пластика при грыжах брюшной стенки с использованием синтетических материалов». Хирургия. 2001;12:41.
33. Борисов АЕ. Вопросы общей и частной хирургии: 1. Современные методы лечения паховых гриж. Вестник хирургии. 2006;4:20–2.
34. Веронский ГИ, Зотов ВА. Применение никелид-титановых сплавов при пластике передней брюшной стенки. Вестник хирургии. 2000;5:92–7.
35. Bellon JM, Vujan J, Contreras L, Hernando A, Jurado F. Macrophage response to experimental implantation of polypropylene prostheses. Eur Surg Res. 1994;26:46–53.
36. Butler CE, Navarro FA, Orgill DP. Reduction of abdominal adhesions using composite collagen-GAG implants for ventral hernia repair. J Biomed Mater Res. 2001;58(1):75–80.
37. Stoppa R, Petit J, Henry X. Unstured Dacron prosthesis in groin hernias. Int Surg. 1975 Aug;60(8):411–2.
38. Usher FC, Ochsner J, Tuttle LL. Use of marlex mesh in the repair of incisional hernias. Am Surg. 1958 Dec;24(12):969–74.
39. Бобков МК. О предупреждении рецидивов после операций по поводу паховой грыжи. Вестник хирургии. 1977;118(1):48–51.
40. Гнилорыбов ТЕ, Токарь ЮК. Диспансеризация грыженосителей в Минске. Клиническая хирургия. 1965;4:76–8.
41. Ahmed Alenazi A, Alsharif MM, Hussain MA, Alenezi NG, Alenazi AA, Almadani SA, et al. Prevalence, risk factors and character of abdominal hernia in Arar City, Northern Saudi Arabia in 2017. Electron Physician. 2017;9(7):4806–11.
42. Заремба ВС, Новосад АМ., Миськів АВ, Федчишин НР, Філюсь ВВ. Лікування неускладнених гриж передньої черевної стінки. Львівський медичний часопис. 2011;17(3):51–3.

43. Жебровский ВВ, Ильченко ФН. Атлас операций при грыжах живота. 2004. 315 с.
44. Dabbas N, Adams K, Pearson K, Royle G. Frequency of abdominal wall hernias: is classical teaching out of date? *JRSM Short Rep.* 2011;2(1):5.
45. Livingston EH. What is an abdominal wall hernia? *JAMA.* 2016;316(15): 1610.
46. Cevallos JM, Moyon MA, Pozo NE, Molina GA. Abdominal hernia and the unexpected final diagnosis. *J Surg Case Rep.* 2018; 2018(5): rjy099.
47. Kulacoglu H. Current options in inguinal hernia repair in adult patients. *Hippokratia.* 2011; 15(3): 223–31.
48. LeBlanc KE, LeBlanc LL, LeBlanc KA. Inguinal hernias: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2013;87(12):844–8.
49. Намашко МВ. Хирургическое лечение косой паховой грыжи. *Хирургия.* 1998;2:48–9.
50. Каншин НН, Воленко АВ, Пометун ВВ. Герниопластика при прямой паховой грыже без вскрытия и иссечения грыжевого мешка. *Вестник хирургии.* 1993;150(1-2):126–9.
51. Митин СЕ. Лапароскопическая герниопластика при паховых и бедренных грижах. *Эндоскопическая хирургия.* 1997;3(2):31–4.
52. Сапо Д Lu R, Tiryaki C, Kargi E, Gonullu E, Gonullu N, Ozbay O. Is same-day inguinal hernia surgery possible? *Int Surg.* 2016;101(3-4):137–43.
53. Федоров ВД, Максимов ВИ. Результаты лечения ущемленных грыж брюшной стенки. *Хирургия.* 1972;10: 63–7.
54. Петренко ДГ, Гузь АГ, Петюнин АГ, Менкус БВ, Гузь ИА. Оценка современных способов герниопластики у пациентов с большими и гигантскими грыжами живота. *Клінічна хірургія.* 2008;11-12:62–3.

55. Комаров МП, Усенко ОЮ, Притула ВП, Ліщишина ОМ, Алексейчук ЛВ, Бенедикт ВВ, та ін. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Защемлена грижа. 2016. 36 с.

56. Яновский Е. Отдаленные результаты грыжесечения по материалам Киевской врачебно-контрольной комиссии. Новый хирургический архив. 1939;18(69-71):132–9.

57. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair in 407 patients. J Am Coll Surg. 2000 Jun; 190(6):645–50.

58. Heniford BT, Park A, Ramshaw BJ, Voeller G. Laparoscopic repair of ventral hernias: nine years' experience with 850 consecutive hernias. Ann Surg. 2003 Sep;238(3):391-9; discussion 399–400.

59. McGreevy JM, Goodney PP, Birkmeyer CM, Finlayson SR, Laycock WS, Birkmeyer JD. A prospective study comparing the complication rates between laparoscopic and open ventral hernia repairs. Surg Endosc. 2003 Nov;17(11):1778–80.

60. Matthews MR, Caruso DM, Tsujimura RB, Smilack JD, Pockaj BA, Malone JM. Ventral hernia synthetic mesh repair infected by Mycobacterium fortuitum. Am Surg. 1999 Nov;65(11):1035–7.

61. Bittner R, Bingener-Casey J, Dietz U, Fabian M, Ferzli GS, Fortelny RH, et al. Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS)) – part 1. Surg Endosc. 2014;28(1):2–29.

62. Камінський ІВ, Гербалі ОЮ. Вплив способу герніопластики на рівень ендогенної інтоксикації у хворих з післяопераційними вентральними грижами. Медицина транспорту України. 2013;1:61–4.

63. Adler RH. An evaluation of surgical mesh in the repair of hernias and tissue defects. Arch Surg. 1962;85(5):836–44.

64. Murphy KP, O'Connor OJ, Maher MM. Adult abdominal hernias. Am J Roentgenol. 2014;202(6): W506-11.

65. Kevin P. Murphy, Owen J. O'Connor and Michael M. Mahe. Adult abdominal hernias. *Am J Roentgen*. 2014;202(6): W506–11.
66. Нагибин ВИ, Чижиков ВВ. Диагностика и лечение сложных форм паховых гриж. *Хирургия*. 1992;2:133–4.
67. Баранов АВ, Дубовицкий ВА. Актуальные вопросы лечения паховых грыж. Теоретические и прикладные аспекты современной науки. 2015; 1:12–5.
68. Орлов АС. Анатомо-клиническое обоснование применения ненатяжной герниопластики в лечении паховых грыж [диссертация]. Красноярск : ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»; 2008. 124 с.
69. Иоффе ИЛ. Оперативное лечение паховых грыж. Москва: Медицина; 1968. 171 с.
70. Янов ВН. Способ аутодермальной пластики при «трудных формах» паховых гриж. *Вестник хирургии*. 2001;3:49–51.
71. Петровский БВ, Бабичев СИ, Николаев НО. Аллопластика с помощью пластин поливинилалкоголя при рецидивных паховых грижах. *Хирургия*. 1958;12:26–31.
72. Барков БА, Киверена ЗИ. Аутодермальная пластика при больших паховых грижах. *Вестник хирургии*. 1961;5:81–8.
73. Abrahams JJ, Jonassen OT. The use of polyvinyl sponge in the repair of abdominal wall hernias. *Surgery*. 1957 Sep;42(2):336–41.
74. Grossi JWM, Cavazzola LT, Breigeiron R. Inguinal hernia repair: can one identify the three main nerves of the region? *Rev Col Bras Cir*. 2015;42(3): 149–53.
75. Cheslyn-Curtis S, Russell RC. Laparoscopic herniorrhaphy. Literature review. *Endosc Surg Allied Technol*. 1993 Aug;1(4):188–92.
76. Горелов АС. Обоснование и оценка эффективности применения сетчатых имплантатов из поливинилиденфторида при герниопластике послеоперационных

вентральных грыж (экспериментально-клиническое исследование) [диссертация]. Санкт-Петербург : ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет»; 2008. 135 с.

77. Бушнин СС, Кропачева ЕИ, Качалов СН. Лапароскопическая герниопластика методом «вставки» или герниопластика по Лихтенштейну в лечении косых паховых грыж. Дальневосточный медицинский журнал. 2009;2:26–8.

78. Gonzalez AU, de la Portlilla de Juan F, Albarrón GC. Large incisional hernia repair using intraperitoneal placement of expanded polytetrafluoroethylene. Am J Surg. 1999 Apr;177(4):291-3.

79. Korenkov M, Sauerland S, Arndt M, Bograd L, Neugebauer EA, Troidl H. Randomized clinical trial of suture repair, polypropylene mesh or autodermal hernioplasty for incisional hernia. Br J Surg. 2002 Jan;89(1):50–6.

80. Воронкова ОС. Некоторые закономерности разрушения поликапроамида в живом организме [автореферат]. Москва; 1971. 19 с.

81. Grau-Talens EJ, Ibáñez CD, Motos-Micy J, García-Olives F, Arribas-Jurado M, Jordán-Chaves C, et al. Rives technique for the primary larger inguinal hernia repair: A prospective study of 1000 repairs. World J Surg. 2017; 41(10): 2480–7.

82. Naveen N, Srinath R. A comparative study between modified Bassini's repair and Lichtenstein mesh repair (LMR) of inguinal hernias in rural population. J Clin Diagn Res. 2014;8(2):88–91.

83. Когут БМ, Санигурский ГЮ, Замараев ВК. Адаптация передней брюшной стенки к физическим нагрузкам. В: Материалы VI Всесоюз. симп. Эколого-физиологические проблемы адаптации; Красноярск, 1991. 76–7.

84. Адамян АА, Гогия БШ, Аляутдинов РР. Лечение паховых грыж по методике Лихтенштейна. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2001;2:41–6.

85. Göring H, Waldner H, Emmerling P, Abele-Horn M. Chronic fistulating wound infection after Lichtenstein repair of inguinal hernia, caused by a small colony variant of *Staphylococcus aureus*. *Chirurg*. 2001 Apr; 72(4):441–3.

86. Paajanen H, Runkk K, Laurema A. A single-surgeon randomized trial comparing three meshes in lichtenstein hernia repair: 2- and 5-year outcome of recurrences and chronic pain. *Int J Surg*. 2013;11(1):81–4.

87. Babu GR, Kulkarni KS, Santosh CS, Shivaswamy BS. Three-year analysis and comparison of Lichtenstein hernioplasty under local anaesthesia performed between junior residents and teaching staff. *Medica Innovatica*. 2014;3(1):79–8.

88. Bierca J, Kosim A, Koiodziejczak M, Zmora J, Kultys E. Effectiveness of Lichtenstein repairs in planned treatment of giant inguinal hernia – own experience. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2013;8(1):36–42.

89. Ersoz F, Culcu S, Duzkoylu Y, Bektas H, Sari S, Arikan S, et al. The comparison of Lichtenstein procedure with and without mesh-fixation for inguinal hernia repair. *Surg Res Pract*. 2016; 2016: 8041515.

90. Ge H, Liang C, Xu Y, Ren S, Wu J. Desarda versus Lichtenstein technique for the treatment of primary inguinal hernia: A systematic review. *Int J Surg*. 2018;50:22–7.

91. Matikainen M, Kuusi J, Silvasti S, Hulmi T, Paajanen H. Randomized clinical trial comparing cyanoacrylate glue versus suture fixation in Lichtenstein hernia repair: 7-year outcome analysis. *World J Surg*. 2017;41(1):108–13.

92. Percalli L, Pricolo R, Passalia L, Ricci M. Comparison between self-gripping, semi re-absorbable meshes with polyethylene meshes in Lichtenstein, tension-free hernia repair: preliminary results from a single center. *Acta Biomed*. 2018;89(1):72–8.

93. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL. Femoral hernia resulting from inguinal herniorraphy the "plug" repair. *Cont Surg*. 1991;39:19–24.

94. Pielacicki K, Szczepanik A, Wryblewski T. Effect of mesh type, surgeon and selected patients' characteristics on the treatment of inguinal hernia with the Lichtenstein technique. Randomized trial. *Videosurgery Miniinv.* 2013;8:99–106.

95. Schumpelick V, Conze J, Klinge U. Preperitoneal mesh-plasty in incisional hernia repair. A comparative retrospective study of 272 operated incisional hernias. *Chirurg.* 1996 Oct;67(10):1028–35.

96. Pisanu A, Podda M, Saba A, Porceddu G, Uccheddu A. Meta-analysis and review of prospective randomized trials comparing laparoscopic and Lichtenstein techniques in recurrent inguinal hernia repair. *Hernia.* 2014;19(3):355–66.

97. Popp LW. Laparoscopic and hernioscopic diagnosis and repair of abdominal wall hernias. Rosin RD (ed). In *Minimal Access General Surgery.* Oxford & New York: Radcliffe medical press; 1994; 81–97.

98. Eller R, Twaddell C, Poulos E, Jenevein E, McIntire D, Russell S. Abdominal adhesions in laparoscopic hernia repair. An experimental study. *Surg Endosc.* 1994;8:3:181–4.

99. Schulz C, Baca I, Gotzen V. Laparoscopic inguinal hernia repair. A review of 2500 cases. *Surg Endosc.* 2001;15(6):582–4.

100. Егиев ВН. Ненатяжная герниопластика. Москва: Медпрактика; 2002. 148 с.

101. Carlson MA. New developments in abdominal wall closure. *Der Chirurg.* 2000 Jul; 71(7):743–53.

102. Лаврентьев АА. Материалы к вопросу о силе и действии мышц, входящих в состав брюшного пресса (Анатомическое исследование) [диссертация]. Санкт-Петербург; 1984. 294 с.

103. Vrijland WW, van den Tol MP, Luijendijk RW, Hop WC, Busschbach JJ, de Lange DC, et al. Randomized clinical trial of non-mesh versus mesh repair of primary inguinal hernia. *Br J Surg.* 2002 Mar;89(3):293–7.

104. Mason MS, Raaf J. Use of homologous dura mater in the repair of hernias. *Arch Surg.* 1961 Jun;82(6):856–62.

105. Ким ВЮ, Волков ВВ, Карашуров ЕС. Герниопластика аутодермальным лоскутом при рецидивных и послеоперационных грыжах. *Хирургия.* 2001;8:37–40.

106. Исаев НМ. Применение синтетической сетки из нитей «Анид-Г» при грыжесечениях (эксперим.-морфол. и клинич. исслед.) [автореферат]. Куйбышев; 1972. 15 с.

107. Самойлов АВ. Выбор метода герниопластики при различных типах паховых гриж [диссертация]. Санкт-Петербург : ГОУВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет»; 2006. 126 с.

108. Yerdel MA, Akin EB, Dolalan S, Turkcapar AG, Pehlivan M, Gecim IE, Kuterdem E. Effect of single-dose prophylactic ampicillin and sulbactam on wound infection after tension-free inguinal hernia repair with polypropylene mesh: the randomized, double-blind, prospective trial. *Ann Surg.* 2001 Jan;233(1):26–33.

109. Taylor SG, O'Dwyer PJ. Chronic groin sepsis following tension-free inguinal hernioplasty. *Br J Surg.* 1999 Apr;86(4):562–5.

110. Протасов АВ, Ходос ГВ, Кузин АН. Эндохирургическая топографо-анатомическая классификация паховых и бедренных гриж. *Эндоскопическая хирургия.* 1999;3:57.

111. Нестеренко ЮА, Шляховский ИА. Первый опыт применения операции Шулдайса. *Российский медицинский журнал.* 1998;3:24–7.

112. Thumbe VK, Evans DS. To repair or not to repair incidental defects found on laparoscopic repair of groin hernia: early results of a randomized control trial. *Surg Endosc.* 2001;15(1):47–9.

113. Krähenbühl L, Schäfer M, Schilling M, Kuzinkovas V, Büchler MW. Simultaneous repair of bilateral groin hernias: open or laparoscopic approach? *Surg Laparosc Endosc.* 1998 Aug;8(4):313–8.

114. Schmedt CG, Daubler P, Leibl BJ, Kraft K, Bittner R. Simultaneous bilateral laparoscopic inguinal hernia repair: an analysis of 1336 consecutive cases at a single center. *Surg Endosc.* 2002;16(2):240–4.

115. Szymanski J, Voitk A. Laparoscopic repair of inguinal hernias with higher risk for recurrence: independent assessment of results from 121 repairs. *Am Surg.* 2001;67(2):155–8.

116. Hesselink VJ, Luijendijk RW, De Wilt JH, Heide R, Jeekel J. An evaluation of risk factors in incisional hernia recurrence. *Surg Gynecol Obstet.* 1993 Mar;176(3):228–34.

117. Liem MS, van Duyn EB, van der Graaf Y, van Vroonhoven TJ. Recurrences after conventional anterior and laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized comparison. *Ann Surg.* 2003 Jan; 237(1):136–41.

118. Liem MS, van der Graaf Y, van Steensel CJ, Boelhouwer RU, Clevers GJ, Meijer WS, et al. Comparison of conventional anterior surgery and laparoscopic surgery for inguinal hernia repair. *N Engl J Med.* 1997; 336:1541– 7.

119. Velasco J.M., Gelman C., Vallina V.L. Preperitoneal bilateral inguinal herniorrhaphy evolution of a technique from conventional to laparoscopic. *Surg Endosc.* 1996 Feb;10(2):122–7.

120. Major MR, Wong VW, Nelson ER, Longaker MT, Gurtner GC. The foreign body response: At the interface of surgery and bioengineering. *Plast Reconstr Surg.* 2015 May;135(5):1489–98.

121. Сахаутдинов ВГ, Галимов ОВ, Сендерович ЕИ, Гололобов ЮН, Тимербулатов МВ, Нуртдинов МА. Выбор метода оперативного лечения больных с паховыми грижами. Хирургия. 2002;1:45–8.

122. Свисенко ОВ. Оцінка ефективності методів та матеріалів для алопластики пахових гриж (експериментально-клінічне дослідження) [автореферат]. ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; 2013. 16 с.

123. Carbajo MA, Martin del Olmo JC, Blanco JI, de la Cuesta C, Toledano M, Martin F, et al. Laparoscopic treatment vs open surgery in the solution of major incisional and abdominal wall hernias with mesh. Surg Endosc. 1999;13:250–2.

124. Chawla S. Recent concepts in inguinal hernia repair. Med J DY Patil Univ 2013;6:381–2.

125. Бородин ИФ, Скобей ЕВ, Акулик ВП. Хирургия послеоперационных грыж живота. Минск: Беларусь; 1982. 158 с.

126. Debodinance P, Delporte P, Engrand JB, Boulogne M. Development of better tolerated prosthetic materials: applications in gynecological surgery. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2002 Oct;31(6):527–40.

127. Arroyo A, Garcia P, Perez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. Br J Surg. 2001 Oct;88(10):1321–3.

128. Grant AM. Open mesh versus non-mesh repair of groin hernia: meta-analysis of randomised trials based on individual patient data [corrected]. Hernia. 2002 Sep;6(3):130–6.

129. Cobb WS, Harris JB, Lokey JS, McGill ES, Klove KL. Incisional herniorrhaphy with intraperitoneal composite mesh: a report of 95 cases. Am Surg. 2003 Sep;69(9):784–7.

130. Leber GE, Garb JL, Alexander AI, Reed WP. Long-term complications associated with prosthetic repair of incisional hernias. Arch Surg. 1998 Apr;133(4):378–82.

131. Gillion JF, Fromount G, Lepire M, Letoux N, Dabrowski A, Zaranis C, et al. Laparoscopic ventral hernia repair using a novel intraperitoneal lightweight mesh coated with hyaluronic acid: 1-year follow-up from a case-control study using the Hernia-Club registry. *Hernia* 2016; 20(5):711–22.

132. Anthony T, Bergen PC, Kim LT, Henderson M, Fahey T, Rege RV, Turnage RH. Factors affecting recurrence following incisional herniorrhaphy. *World J Surg.* 2000 Jan;24(1):95–100.

133. Schumpelick V, Fitzgibbons R J. Recurrent hernia: Prevention and treatment. Springer Berlin Heidelberg. 2007. 433 p.

134. Amid PK. Classification of biomaterials and their related complications in abdominal wall hernia surgery. *Hernia* 1997 May; 1(1): 15–21.

135. Walker AP, Henderson J, Condon RE. Double-layer prostheses for repair of abdominal wall defects in a rabbit model. *J Surg Res.* 1993 Jul;55(1):32–7.

136. Nolla-Salas J, Torres-Rodríguez JM, Grau S, Isbert F, Torrella T, Riveiro M, Sitges-Serra A. Successful treatment with liposomal amphotericin B of an intraabdominal abscess due to *Candida norvegensis* associated with a Gore-Tex mesh infection. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(5):560–2.

137. Rana KVS, Singh G, Deshpande NA, Bharathan VK, Sridharan S. Postoperative complications of mesh hernioplasty for incisional hernia repair and factors affecting the occurrence of complications. *Med J DY Patil Vidyapeeth.* 2013 Mar; 6(1): 25–31.

138. Картель ТМ, Лазаренко ОМ, Бойко ІВ, Дячук ДД, Прокопенко ІВ, Литвин ПМ, та ін. Клінічне застосування тестування хірургічних імплантатів на біосумісність з організмом реципієнта: Методичні рекомендації МОЗ України (210.14/77.15). Нац мед ун-т ім. О.О. Богомольця, Укр центр наук мед інформації і патент-ліценз роботи. Київ; 2015. 32 с.

139. Al-Shemy G, Hassan A, Al-Kareem Elias A, Nagi A. Evaluation of open hernioplasty in bilateral inguinal hernia repair. *Al-Azhar Assiut Med J.* 2018;16:66–72.

140. Ansari MM. Optical illusions quintuple during laparoscopic total extraperitoneal preperitoneal (TEPP) hernioplasty: A case report. *Int J Surg Sci.* 2018;2(1):33–6.

141. Read RC. Herniology: past, present, and future. *Hernia.* 2009;13(6):577–80.

142. Лутковський РА, Фелештинський ЯП, Антонєць ТІ. Експериментальна оцінка реакції тканин на фіксацію сітчастих імплантатів різними видами шовного матеріалу. *Клінічна хірургія.* 2017;11.2 (908):49–52.

143. Troy MG, Dong QS, Dobrin PB, Hecht D. Do topical antibiotics provide improved prophylaxis against bacterial growth in the presence of polypropylene mesh? *Am J Surg.* 1996 Apr;171(4):391–3.

144. Романенко Я, Лянной Ю. Біомеханічні особливості виникнення гриж передньої черевної стінки та профілактично-реабілітаційні заходи. *Молода спортивна наука України.* 2011;3:246–52.

145. Мошківський ГЮ, Костилєв МВ, Терзова ТБ, Дюбенко ТК. Ультразвуковий контроль перебігу ранового процесу черевної стінки та діагностика гнійно-запальних ускладнень після герніопластики. *Клінічна хірургія.* 2008;11–12:58.

146. Кнут РП, Сидорчук РІ, Хомко ОЙ, Гродецький ВК, Бойчук СІ, Хомко БО. Синдром хронічного пахового болю у пластиці пахових гриж. *Медицина транспорту України.* 2012;3:56–8.

147. Jenkins SD, Klamer TW, Parteka JJ, Condon RE. A comparison of prosthetic materials used to repair abdominal wall defects. *Surgery.* 1983 Aug;94(2):392–8.

148. Deysine M. Pathophysiology, prevention, and management of prosthetic infections in hernia surgery. *Surg Clin North Am.* 1998 Dec;78(6):1105–15.

149. Lazorthes F, Chiotasso P, Massip P, Materre JP, Sarkissian M. Local antibiotic prophylaxis in inguinal hernia repair. *Surg Gynecol Obstet.* 1992 Dec;175(6):569–70.

150. Musella M, Guido A, Musella S. Collagen tampons as aminoglycoside carriers to reduce postoperative infection rate in prosthetic repair of groin hernias. *Eur J Surg.* 2001 Feb;167(2):130–2.

151. Celdrán A, Frieyro O, de la Pinta JC, Souto JL, Esteban J, Rubio JM, Señarís JF. The role of antibiotic prophylaxis on wound infection after mesh hernia repair under local anesthesia on an ambulatory basis. *Hernia.* 2004 Feb;8(1):20–2.

152. Buret A, Ward KH, Olson ME, Costerton JW. An in vivo model to study the pathobiology of infectious biofilms on biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res.* 1991 Jul;25(7):865–74.

153. Ильченко ФН, Барановский ЮГ, Сербул ММ. Воспалительная концепция патогенеза послеоперационной грыжи брюшной стенки и основные направления профилактики раневых осложнений герниопластики. *Клінічна хірургія.* 2010; 3:39–44.

154. Воровський ОО. Аналіз причин та прогнозування розвитку локальних ускладнень, їх лікування при герніопластиці гризових дефектів черевної стінки. *Клінічна хірургія.* 2017;11.2 (908):16–8.

155. Petersen S, Henke G, Freitag M, Faulhaber A, Ludwig K. Deep prosthesis infection in incisional hernia repair: predictive factors and clinical outcome. *Eur J Surg.* 2001 Jun;167(6):453–7.

156. Muysoms FE, Deerenberg EB, Peeters E, Agresta F, Berrevoet F, Campanelli G, et al. Recommendations for reporting outcome results in abdominal

wall repair: results of a Consensus meeting in Palermo, Italy, 28-30 June 2012. *Hernia*. 2013;17(4):423–33.

157. Klosterhalfen B, Hermanns B, Rosch R, Junge K. Biological response to mesh. *Eur Surg*. 2003 Feb; 35(1): 16–20.

158. Klinge U, Klosterhalfen B, Birkenhauer V, Junge K, Conze J, Schumpelick V. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model. *J Surg Res*. 2002 Apr;103(2):208–14.

159. Weng H, Ye L, Lu P, Sun H. Application of shaft method assisted biological mesh in laparoscopic inguinal hernia repair. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(46):e12923.

160. Darzi A, Bouchier-Hayes D, Menzies-Gow N, Nduka CC. Endoscopically guided surface repair of inguinal hernia. *Br J Surg*. 1995 Apr;82(4):515–7.

161. Месхия АА. Изучение иммунологической реакции организма реципиента при гомотрансплантации твердой мозговой оболочки, консервированной холодом. *Вопросы нейрохирургии*. 1971;5:58–60.

162. Усенко АЮ, Лаврик АС, Манойло НВ, Доскуч ОА. Пути снижения частоты осложнений у пациентов после герниопластики с использованием аллопротезов. *Клінічна хірургія*. 2008;11-12:72–3.

163. Мішалов ВГ, Гойда СМ, Лещишин ІМ, Маркулан ЛЮ, Балабан ОВ, Бурка АО, та ін. Результати проведення оперативних втручань із застосуванням сітчастих алотрансплантатів у пацієнтів з паховими грижами. *Хірургія України*. 2017;4:55–9.

164. Сидорчук РІ, Кнут РП. Ефективність різних методів фіксації алотрансплантатів при паховій герніопластиці. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2009;8(1):74–8.

165. Колесников СА, Мясников АД, Должиков АА. Новый способ стимуляции репаративных процессов. В: *Материалы II Российской научной*

конференции. Современные технологии в общей хирургии. Москва. 2001. 87–8.

166. Жебровский ВВ, Ильченко ФМ, Салах Ахмед МС. Опыт реконструктивных операций при послеоперационных вентральных грыжах с применением аутопластических и протезирующих методов. В: Материалы III международной конференции. Актуальные вопросы герниологии. Москва; 2004. 19–20.

167. Witzel K, Weitzendorfer M. If time matters: a multicenter review of minimally-invasive hernia repair in 7176 cases. *Minerva Chir.* 2017 Oct; 72(5):365–7.

168. Kirshtein B, Lantsberg L, Avinoach E, Bayme M, Mizrahi S. Laparoscopic repair of large incisional hernias. *Surg Endosc.* 2002 Dec;16(12):1717–9.

169. Chari R, Chari V, Eisenstat M, Chung R. A case controlled study of laparoscopic incisional hernia repair. *Surg Endosc.* 2000 Feb;14(2):117–9.

170. Grubnik VV, Grubnik AV, Vorotyntseva KO. Laparoscopic repair of incisional and ventral hernias with the new type of meshes: randomized control trial. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2014;9(2):145–51.

171. Peitsch WK. A modified laparoscopic hernioplasty (TAPP) is the standard procedure for inguinal and femoral hernias: a retrospective 17-year analysis with 1,123 hernia repairs. *Surg Endosc.* 2014;28(2):671–82.

172. Воровський ОО. Небезпечні ситуації при виконанні лапароскопічної герніопластики. *Шпитальна хірургія.* 2013;1:78–80.

173. Mongelli F, Ferrario di Tor Vajana A, FitzGerald M, Cafarotti S, Lucchelli M, Proietti F, et al. Open and laparoscopic inguinal hernia surgery: A cost analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 Feb 26.

174. Nsadi B, Detry O, Arung W. Inguinal hernia surgery in developing countries: should laparoscopic repairs be performed ? *Pan Afr Med J.* 2017;27:5.

175. Nana OB, Bang GA, Guifo ML, Ngo NB, Essomba A, Sosso MA. Laparoscopic surgery for groin hernia in a third world country: a report of 9 cases of transabdominal pre-peritoneal (TAPP) repair in Yaounde, Cameroon. *Pan Afr Med J.* 2016;23:246.

176. Ramakrishnan P, Bansal S, Deuri B, Subbiah R, Palanisamy S, Palanivelu PR, Chinusamy P. A single-centre experience of relaparoscopy in complications of laparoscopic inguinal hernia repair-feasibility and outcomes. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2308–14.

177. Sajid MS, Khawaja AH, Sayegh M, Baig MK. A systematic review comparing single-incision versus multi-incision laparoscopic surgery for inguinal hernia repair with mesh. *Int J Surg.* 2016;29:25–35.

178. Shakya VC, Sood S, Bhattarai BK, Agrawal CS, Adhikary S. Laparoscopic inguinal hernia repair: a prospective evaluation at Eastern Nepal. *Pan Afr Med J.* 2014;17:241.

179. Ничитайло МЕ, Кондратюк АП, Булик ИИ. Опыт лапароскопической герниопластики при рецидивной паховой грыже. *Клінічна хірургія.* 2008;4–5:24.

180. Михин ИВ, Поляков АА, Косивцов ОА, Рясков ЛА. Эндовидеохирургия и лапароскопия – новый виток эволюции оперативного лечения паховых грыж. *Хирургия.* 2019; 3:121–8.

181. Воровський ОО. Результати трансабдомінальної преперітонеальної ендовідеогерніопластики при лікуванні пахових гриж у хворих похилого віку. *Український журнал хірургії.* 2009;4:30–3.

182. Koju R, Koju R, Malla B, Dongol Y, Thapa L. Transabdominal pre-peritoneal mesh repair versus Lichtenstein's hernioplasty. *J Nepal Health Research Council.* 2017;15(2):135–40.

183. Bringman S, Ramel S, Heikkinen T-J, Englund T, Westman B, Anderberg B. Tension-free inguinal hernia repair: TEP versus mesh-plug versus

Lichtenstein: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2003 Jan;237(1):142–7.

184. Darzi A, Nduka CC. Endoscopically guided percutaneous repair of inguinal hernia through a 2-cm incision. Minihernia repair. *Surg Endosc.* 1997 Jul;11(7):782–4.

185. Жебровский ВВ, Эльбашир МТ. Хирургия грыж живота и эвентраций. Симферополь: Бизнес-Информ; 2002. 417 с.

186. Фелештинський ЯП, Ватаманюк ВФ, Свиридовський СА, Коханевич АВ. Причини та профілактика рецидивів пахових гриж при трансабдомінальній преперитонеальній алопластиці. *Одеський медичний журнал.* 2015;2:36–8.

187. Brock Hewitt D, Chojnacki K. Groin hernia repair by open surgery. *JAMA.* 2017;318(8):764.

188. Flemming M. Plastic repair of herniation of abdominal incisions with homologous dura. *Bruns Beitr Klinischen Chir.* 1963;206:357–65.

189. Sarrah Idrees, Sanam Jindal, Manish Gupta, Rathindra Sarangi. Surgical meshes - The search continues. *Current Medicine Research and Practice.* Volume 8, Issue 5, 2018, Pages 177–82.

190. Misra MC. Inguinal hernia surgery. *Natl Med J India.* 2017;30:358–9.

191. Palermo M, Acquafresca PA, Bruno M, Tarsitano F. Hernioplasty with and without mesh: analysis of the immediate complications in a randomized controlled clinical trial. *Arq Bras Cir Dig.* 2015; 28(3): 157–60.

192. Geisler DJ, Reilly JC, Vaughan SG, Glennon EJ, Kondylis PD. Safety and outcome of use of nonabsorbable mesh for repair of fascial defects in the presence of open bowel. *Dis Colon Rectum.* 2003 Aug;46(8):1118–23.

193. Birolini C, Utiyama EM, Rodrigues AJ, Birolini D. Elective colonic operation and prosthetic repair of incisional hernia: does contamination

contraindicate abdominal wall prosthesis use? *J Am Coll Surg.* 2000 Oct;191(4):366–72.

194. Bendavid R. The unified theory of hernia formation. *Hernia.* 2004 Aug;8(3):171–6.

195. Franklin ME, Trevico JM, Portillo G, Vela I, Glass JL, González JJ. The use of porcine small intestinal submucosa as a prosthetic material for laparoscopic hernia repair in infected and potentially contaminated fields: long-term follow-up. *Surg Endosc.* 2008;22(9):1941–6.

196. Тимошин АД, Юрасов АВ, Шестаков АЛ. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки. Москва: Триада X; 2003. 144 с.

197. Due SS, Billesbille P, Hansen MB. Osteomyelitis. A rare and serious complication of inguinal hernia surgery. *Ugeskr Laeger.* 2001 Jun;163(23): 3230–1.

198. Luijendijk RW, Hop WC, van den Tol MP, de Lange DC, Braaksma MM, Jzermans JN, et al. A comparison of suture repair with mesh repair for incisional hernia. *N Engl J Med.* 2000 Aug;343(6):392–8.

199. Bracale U, Melillo P, Piaggio D, Pecchia L, Cuccurullo D, Milone M, et al. Is Shouldice the best NON-MESH inguinal hernia repair technique? A systematic review and network metanalysis of randomized controlled trials comparing Shouldice and Desarda. *Int J Surg.* 2019;62:12–21.

200. Шкваровський ІВ, Москалюк ОП, Більцан ОВ. Сучасні способи пахової герніопластики. *Шпитальна хірургія.* 2014;2:88–91.

201. Сажин ВП, Климов ДЕ, Сажин АВ, Наумов ИА. Особенности лечения больных с большими послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами. *Герниология.* 2004; 1: 11–5.

202. Falagas ME, Kasiakou SK. Mesh-related infections after hernia repair surgery. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jan;11(1):3–8.

203. Pawlak M, Bury K, Hmietacski M. The management of abdominal wall hernias – in search of consensus. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2015;10(1):49–56.
204. Morrison J. A case for open inguinal hernia repair. *Int J Abdom Wall Hernia. Surg*. 2018;1(3):69–73.
205. Stauffer VK, Luedi MM, Dutton RP. Inguinal hernia surgery. Updates in surgery series. *Anesthesia & Analgesia*. 2017;125(1):351.
206. Bialecki JT, Wieloch MM, Kolomecki K, et al. Single incision approach to totally extraperitoneal inguinal hernia repair. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*. 2014;9(2):201–6.
207. Kald A, Fridsten S, Nordin P, Nilsson E. Outcome of repair of bilateral groin hernias: a prospective evaluation of 1,487 patients. *Eur J Surg*. 2002;168(3):150–3.

ДОДАТОК

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Грищук Я. І. Удосконалення приживлення алотрансплантатів при герніопластичі методом індивідуальної наноадаптації поверхні імплантатів (експериментальне дослідження) / Я. І. Грищук, Т. А. Алексеєва, 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. Грищук Я. И. АСМ – тестирование хирургических имплантатов на индивидуальную совместимость с организмом реципиента (экономические предпосылки) / Я. И. Грищук, Т. А. Алексеева, И. В. Бойко, Д. Д. Дячук, Ю. М. Гупало, Н. Т. Картель, Г. О. Лазаренко, П. М. Литвин, І. В. Прокопенко // Сборник «Поверхность», 2014. – Вып. 6 (21). – С. 313–325. *(Дисертант підготував теоретичне підґрунтя, провів статистичну обробку отриманих даних та написання статті).*

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

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

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

6. Грищук Я. І. Застосування АСМ-тестування сумісності аутотрансплантату до організму реципієнта / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, 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. Грищук, 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. Грищук Я. І. Приживлення алотрансплантатів для герніопластики методом індивідуальної наноадаптації поверхні імплантів / Я. І. Грищук // 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. Грищук Я. І. Використання нанобіосенсорів для визначення сумісності імплантів до організму пацієнта при герніопластиці / Я. І. Грищук, 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. Грищук Я. І. Застосування атомно-силової мікроскопії як біосенсора для визначення сумісності сіток при герніопластиці / Я. І. Грищук, 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. – С. 78–80. *(Здобувач особисто провів клінічні дослідження, підготував тези до друку).*

11. Грищук Я. І. Практичне застосування АСМ-тестування сумісності ало-трансплантатів з організмом реципієнта / Я. І. Грищук // 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. Грищук Я. І. Вплив преламінації алотрансплантату на віддалені результати герніопластики / Я. І. Грищук, Б. Я. Грищук, Г. О. Лазаренко, М. Ю. Ничитай // 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).*