

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ.
М.І.ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ХОЛОДОВ ІГОР ГЕОРГІЙОВИЧ

УДК: 617.55-007.43-089.844-[547.962.9(043.3)]

ДИСЕРТАЦІЯ

ПОКРАЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ГРИЖ
ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АЛОПЛАСТИКИ
(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.03 - хірургія

медичні науки

Дисертація подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії
(кандидата медичних наук)

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

Холодов І.Г.

Науковий керівник -

Запорожченко Борис Сергійович
доктор медичних наук, професор

Одеса - 2020

АНОТАЦІЯ

Холодов І.Г. Покращення ефективності хірургічного лікування гриж черевної стінки у хворих із застосуванням алопластики. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.03 хірургія (медицина).- Одеський національний медичний університет. 2020 р.

Місце проведення захисту – спеціалізована вчена рада Вінницького національного медичного університету.

Грижі залишаються однією з самих розповсюджених хірургічних патологій у світі без тенденції до зменшення, яка призводить до значних економічних втрат в розвинутих країнах. З метою покращення результатів хірургічного лікування хворих з грижами передньої черевної стінки нами науково обгрунтована доцільність застосування препарату «гідролізата колагену» для оптимізації процесу формування сполучної тканини навколо сітчастих протезів. В дисертаційній роботі проаналізовані результати експериментальної і клінічної частин. В експериментальній частині було проведено дослідження 84 білих щурів лінії Wistar, розділених на 3 групи в залежності від виду використовуваного сітчастого протезу і шару його розташування і вживання колагену, середня вага тварин склала 250 - 300 г. Всі тварини містилися в однакових умовах на стандартному харчовому раціоні, за винятком групи щурів, які додатково отримували гідролізат колагену. Експерименти на лабораторних тваринах проводилися в чіткій відповідності з конвенцією, прийнятою Радою Європи (Страсбург, 1986 р.) про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших цілях.

Тварини виводились з експерименту через 15 діб; 30 діб; 90 діб з подальшим гістологічним дослідженням відібраного матеріалу – ділянки м'язево-апоневротичного шару черевної стінки з імплантованим сітчастим протезом.

В клінічній частині нашої роботи було проведено лікування 143 хворих з вентральними грижами передньої черевної стінки, які в плановому порядку були прооперовані у відділенні хірургії Військово-медичного клінічного центру ДПС України в м. Одеса з 20.12.2011 р. по 30.05.2017 р. Всі пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від типу використаного протеза і прийому препарату колаген. В першу групу (основну) – ввійшли 68 пацієнтів, яким виконана передочеревинна герніопластика з використанням каркасних сітчастих протезів. В післяопераційному періоді хворі приймали препарат «Колаген Екстра Плюс» виробництва ТОВ «АВА ПЛЮС» в дозі 8 грамів на добу 1 раз в день після їжі протягом 1,5 місяців. В другу групу (контрольну) ввійшли 40 пацієнтів, оперованих з використанням каркасних сітчастих протезів без подальшого прийому колагену. В третю групу (порівняльну) ввійшли 35 пацієнтів, оперованих із застосуванням безкаркасних поліпропіленових сіток.

Після стандартного клінічного і лабораторно-інструментального обстеження хворим основної і контрольної групи виконувалась герніопластика сітчастим поліпропіленовим протезом Rebound HRD різних певних форм і розмірів, по периметру якого фіксований металевий замкнутий гнучкий каркас зі сплаву нікелю й титану - нитинол. Останньому властива значна гнучкість і «пам'ять форми», що сприяє постійному розправленню сітки, незмінності її площі, повному приляганню до щільних шарів черевної стінки. Обов'язкова умова при установці сітчастого поліпропіленового протеза - розташування його в передочеревинному шарі - sub lay. У хворих групи порівняння виконана герніопластика з використанням поліпропіленової сітки (опусмед) без каркаса, яка встановлювалася в черевну стінку за методикою "sub lay", "in lay", "on lay".

При аналізі результатів експериментальної частини встановлені патоморфологічні показники приживлення імплантів та оптимізованих репаративних процесів:

1. При застосуванні препарату гідролізата колагену доведено більш швидке дозрівання грануляційної тканини, яке визначається зменшенням

кількості клітин запалення (на 8 % менше ніж у контрольній групі і на 24 % - ніж в порівняльній групі) в утвореній сполучній тканини, швидкій зміні фаз запалення і, відповідно, клітин запального інфільтрату.

2. Основним наслідком впливу вживання препарату гідролізата колагену при формуванні сполучної тканини є виразний ангиогенез, більш виражений в групі тварин з вживанням препарату колаген (на 19,6 % більше, ніж у контрольній, і на 17,4% більше ніж в порівняльній групі).

3. Патоморфологічними особливостями утворення зрілої сполучної тканини є формування достатньої кількості колагенових волокон з товстими стрічками (до 18-20 мкм) з переважанням упорядкованих структур, а також формуванням достатньої кількості еластичних волокон.

З'ясовано, що застосування гідролізата колагену стимулює неоангиогенез, профілактує ішемізацію тканин в зоні алотрансплантів за рахунок збільшення судинного русла та зберігає функціонуючим значну частину новоутворених судин; оптимізує утворення достатньої кількості зрілої сполучної тканини у періімплантаційній зоні; позитивно впливає на товщину сполучнотканинного компонента у зоні поліпропіленового протезу в ранньому післяопераційному періоді.

При аналізі результатів клінічної частини встановлено: у всіх трьох групах мав місце гладкий післяопераційний перебіг, летальності зазначено не було. Тривалість госпіталізації склала $4,0 \pm 1,2$ днів в основній групі, $3,8 \pm 0,9$ в контрольній і $5,9 \pm 3,1$ в групі порівняння. При цьому статистично достовірно більше перебували на лікуванні пацієнти, оперовані із застосуванням безкаркасних сітчастих протезів, що може бути обумовлено більш вираженим післяопераційним больовим синдромом і більш частим розвитком періпротезних ускладнень у даної категорії пацієнтів. Дослідження інтенсивності больового синдрому проводилося за допомогою вербальної шкали оцінки болю, введеної в 1990 р Gaston-Johansson F. і іншими. У всіх спостереженнях адекватна післяопераційна аналгезія досягнута шляхом застосування нестероїдних протизапальних препаратів, за винятком одного

пацієнта з гігантською вентральною грижі в групі порівняння. У першу добу у хворих, оперованих з застосуванням каркасних сітчастих протезів частіше реєструвалася слабка біль (47% і 47,5% в першій і другій групі відповідно), а при використанні безкаркасного протеза переважала помірна (57,1%). На другу добу 65,7% пацієнтів групи порівняння відчували помірну біль, в той час як в основній і контрольній групах у 66,2% і 62,5% пацієнтів відповідно відзначалася слабка біль. Статистично достовірними виявилися відмінності в інтенсивності больового синдрому тільки у пацієнтів контрольної групи в порівнянні як з основною групою, так і з групою порівняння. При аналізі перебігу післяопераційного періоду нами зареєстровані такі перипротезні ускладнення: мешома, серома, гематома, інфільтрат, кровотеча. Мешома відзначена у 2 (5,7%) пацієнтів з високим індексом маси тіла і вираженою підшкірно-жировою клітковиною в групі порівняння, яким виконана герніопластика on lay. Причиною таких результатів з'явилася міграція і зморщування протеза через технічні складнощі і похибок під час операції (відрив сітки від апоневрозу). При використанні каркасних сітчастих протезів Rebound HRD в нашому дослідженні мешома не задокументовані ні в основній, ні в контрольній групах. Периферичний каркас в таких протезах, будучи рентгенконтрастним і володіючи ефектом пам'яті, перешкоджає зморщенню, згортанню сітки, утримуючи протез в розправленому стані. Причому просторове розташування сітки, її форма і правильність установки контролювалася нами рентгенологічно, що значно мінімізує ризики ранніх рецидивів гриж. Післяопераційні сероми діагностовані при ультразвуковому моніторингу у 2 (2,9%) пацієнтів основної групи, 4 (10,0%) контрольної та 13 (37,1%) групи порівняння ($p < 0,05$). Велика дисекція тканин для оголення апоневрозу і надійної фіксації безкаркасних протезів з пошкодженням шляхів лімфовідтоку визначає більш частий розвиток сероми в групі порівняння. У свою чергу більш швидка зміна дегенеративно-запальної фази на запально-регенераторні фазу перипротезного запалення при прийомі ГК, як показано в експерименті, визначає меншу частоту розвитку сером в основній групі.

Інфільтрат післяопераційної рани діагностований у 1 (1,5%) хворого в групі з прийомом ГК, 1 (2,5%) пацієнта контрольної групи і в 2 (5,7%) випадках в групі порівняння ($p > 0,05$). Гематома післяопераційної рани діагностована в 2 випадках, по одному пацієнту в контрольній (2,5%) і групі порівняння (2,8%). Кровотеча в післяопераційному періоді внаслідок пошкодження гілок нижньої епігастральної артерії у пацієнтки, оперированної з приводу гігантської рецидивної післяопераційної вентральної грижі, відзначено в одному випадку в основній групі. Гемостаз був досягнутий шляхом прошивання і подальшого лігирування судини, що кровоточить.

Гостра затримка сечі діагностовано у 1 (1,5%) хворого основної групи, 1 (2,5%) контрольної та 2 (5,7%) групи порівняння, ятрогенне пошкодження сечового міхура, розпізнане інтраопераційно, у одного пацієнта групи порівняння. Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії зафіксована у 1 (2,8%) пацієнта групи порівняння.

Стан періпротезної капсули в післяопераційному періоді оцінювали за даними ультразвукового дослідження в терміни через 1, 6 і 12 місяців після операції. Вимірювали товщину сітчастого протеза з сполучно-тканинним компонентом, що в сукупності з експериментальними даними характеризують якісний склад капсули, значно підвищує репрезентативність вивлених відмінностей. Встановлено, що в основній групі середня товщина комплексу протеза з сполучно-тканинним компонентом через 1 місяць склала $1,0 \pm 0,11$ мм, в контрольній - $0,8 \pm 0,17$ мм, в групі порівняння - $0,9 \pm 0,51$ мм ($p < 0,05$ в порівнянні результатів в основній як з контрольною, так і з групою порівняння). Через 6 і 12 місяців виявлені відмінності виявилися недостовірними при статистичній обробці. Отримані дані добре корелюють з даним експериментальної частини роботи по вивченню впливу препарату ГК на формування сполучнотканинних структур в зоні локалізації сітчастого імпланту у щурів.

Випадки рецидивів реєструвалися переважно через рік і більше після проведеного оперативного втручання. Глибина спостереження склала 3 роки.

Частота рецидивів в основній групі пацієнтів виявилася мінімальною - 1,5% (1 випадок), в контрольній - 5,0% (2 випадки), в групі порівняння - 8,5% (3 пацієнта). Отримані дані виявилися статистично достовірними. Рецидиви частіше виникали у пацієнтів з надмірною масою тіла, особливо якщо індекс маси тіла перевищував 35. Причинами рецидивів, на нашу думку, є дистрофічні процеси в м'яких тканинах передньої черевної стінки обумовлені технічними особливостями способу фіксації протеза до апоневрозу, а також і безпосередньо дефект сітки в наслідок її розриву. У свою чергу прийом ГК сприяв зниженню числа рецидивів за рахунок меншої кількості періпротезних ускладнень, прискореного дозрівання сполучної тканини і меншою ішемізацією тканин в зоні імплантації ендпротеза за рахунок стимуляції неоангіогенезу.

Таким чином, використання каркасних сітчастих протезів дозволяє помітно знизити інтенсивність післяопераційного больового синдрому, виключає розвиток мешом, більш ніж в 3 рази знижує частоту розвитку післяопераційних сіром, а також майже на 30% зменшує частоту рецидивів. Застосування препарату ГК в післяопераційному періоді дозволило істотно прискорити формування повноцінної періпротезної капсули за рахунок стимуляції колагеногенеза і більш швидкої зміни дегенеративно-запальних процесів запально-регенераторними. Таке раннє стихання запальної реакції прискорює і покращує організацію післяопераційного рубця і «проростання» ендпротеза клітинними елементами, що зумовлює більш надійну фіксацію сітчастого імплатата. Клінічно це знайшло відображення в зниженні частоти розвитку післяопераційних сіром з 10% до 2,9% і рецидивів гриж з 5% до 1,5% в порівнянні з пацієнтами, оперованими із застосуванням імплантів Rebound HRD.

Ключові слова: вентральна грижа, алогерніопластика, поліпропіленова сітка, нітінол, колаген, ефективність лікування.

SUMMARY

Kholodov IG Improving the efficiency of surgical treatment of abdominal wall hernias in patients with alloplasty. - Qualified scientific work on the rights of

the manuscript.

Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) in the specialty 14.01.03 surgery (medicine) .- Odessa National Medical University. 2020

The place of protection is the specialized scientific council of Vinnitsa National Medical University.

Hernias remain one of the most common surgical pathologies in the world without a tendency to decrease, leading to significant economic losses in developed countries. In order to improve the results of surgical treatment of patients with hernias of the anterior abdominal wall, we have scientifically substantiated the feasibility of using the drug "collagen hydrolyzate" to optimize the process of forming connective tissue around mesh prostheses. The results of the experimental and clinical parts are analyzed in the dissertation. In the experimental part, a study of 84 white rats of the Wistar line was divided into 3 groups depending on the type of mesh prosthesis used and the layer of its location and collagen intake, the average weight of the animals was 250 - 300 g. All animals were kept in the same conditions on a standard diet except for the group of rats that were additionally treated with collagen hydrolyzate. Experiments on laboratory animals were carried out in strict accordance with the Convention adopted by the Council of Europe (Strasbourg, 1986) on the protection of vertebrate animals used for experiments or for other purposes.

Animals were removed from the experiment after 15 days; 30 days; 90 days with further histological examination of the selected material - sections of the musculo-aponeurotic layer of the abdominal wall with implanted mesh prosthesis.

In the clinical part of our work was carried out treatment of 143 patients with ventral hernias of the anterior abdominal wall, which were routinely operated in the surgery department of the Military Medical Clinical Center of the STS of Ukraine in Odessa from December 20, 2011 to May 30, 2017 All the patients were divided into 3 groups, depending on the type of prosthesis used and collagen administration. The

first group (main) consisted of 68 patients who had pre-abdominal hernioplasty using wire mesh prostheses. In the postoperative period, patients took the drug "Collagen Extra Plus" produced by LLC "AVA PLUS" at a dose of 8 grams per day once a day after meals for 1.5 months. The second group (control) included 40 patients operated on using mesh prosthesis without further collagen administration. The third (comparative) group consisted of 35 patients operated with frameless polypropylene mesh.

After standard clinical and laboratory-intestinal examination, the patients of the main and control group were performed hernioplasty mesh Rebound HRD mesh polypropylene prosthesis of various specific shapes and sizes, on the perimeter of which a fixed metal closed flexible frame made of nickel and titanium alloy - nitinol. The latter is characterized by considerable flexibility and "shape memory", which contributes to the constant straightening of the grid, the invariability of its area, full adherence to the dense layers of the abdominal wall. A prerequisite for the installation of a mesh polypropylene prosthesis - its placement in the preperitoneal layer - sub lay. In patients of the comparison group made hernioplasty using polypropylene mesh (opusmed) without a framework, which was installed in the abdominal wall by the method of "sub lay", "in lay", "on lay".

In the analysis of the results of the experimental part, the pathomorphological parameters of implant engraftment and optimized reparative processes are established:

1. When using the preparation of collagen hydrolyzate proved faster maturation of granulation tissue, which is determined by a decrease in the number of inflammatory cells (8% less than in the control group and 24% - than in the comparison group) in the formed connective tissue, rapid change in the phases of inflammation and, respectively, inflammatory infiltrate cells.

2. The main consequence of the influence of the use of the preparation of collagen hydrolyzate in the formation of connective tissue is pronounced angiogenesis, more pronounced in the group of animals with the use of collagen (19.6% more than in the control, and 17.4% more than in the comparative group) .

3. Pathomorphological features of the formation of a mature connective tissue is the formation of a sufficient number of collagen fibers with thick bands (up to 18-20 microns) with the predominance of ordered structures, as well as the formation of a sufficient number of elastic fibers.

It has been found that the use of collagen hydrolyzate stimulates neoangiogenesis, prevents tissue ischemization in the area of allografts by enlarging the vascular bed, and preserves a large portion of newly formed vessels; optimizes the formation of a sufficient amount of mature connective tissue in the perimplantation area; has a positive effect on the thickness of the connective tissue component in the area of the polypropylene prosthesis in the early postoperative period.

In the analysis of the results of the clinical part found: in all three groups there was a smooth postoperative course, no mortality was noted. The duration of hospitalization was 4.0 ± 1.2 days in the main group, 3.8 ± 0.9 in the control group and 5.9 ± 3.1 in the comparison group. However, statistically significantly more patients were treated for treatment with frameless mesh prostheses, which may be due to a more pronounced postoperative pain syndrome and more frequent development of periprosthetic complications in this category of patients. The study of the intensity of pain was carried out using a verbal pain assessment scale, introduced in 1990 by Gaston-Johansson F. and others. In all observations, adequate postoperative analgesia was achieved by the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, except for one patient with giant ventral hernia in the comparison group. In the first day, patients suffering from the use of wire mesh prostheses were more likely to experience mild pain (47% and 47.5% in the first and second group, respectively), and moderate (57.1%) prevailed when using the frameless prosthesis. On the second day, 65.7% of patients in the comparison group experienced moderate pain, while in the main and control groups, 66.2% and 62.5% of patients, respectively, had mild pain. Differences in the intensity of pain syndrome were found to be statistically significant only in patients of the control group in comparison with both the main group and the comparison group. In the analysis of

the course of the postoperative period, we have registered the following periprosthetic complications: meshoma, seroma, hematoma, infiltrate, bleeding. Meshoma was noted in 2 (5.7%) patients with a high body mass index and pronounced subcutaneous fat in the comparison group who underwent hernias on lay. The reason for these results was the migration and shrinkage of the prosthesis due to technical difficulties and errors during surgery (separation of the mesh from aponeurosis). When using frame mesh Rebound HRD meshes in our study, meshoma was not documented in either the main or control groups. The peripheral frame in such prostheses, being X-ray contrast and having a memory effect, prevents wrinkling, shrinkage of the mesh, holding the prosthesis in a straightened state. Moreover, the spatial location of the mesh, its shape and correctness of the installation was controlled by us radiologically, which significantly minimizes the risks of early hernia recurrence. Postoperative seromas were diagnosed with ultrasound monitoring in 2 (2.9%) patients in the main group, 4 (10.0%) control and 13 (37.1%) comparison groups ($p < 0.05$). Large tissue dissection for exposure of aponeurosis and reliable fixation of frameless prostheses with damage to the lymphatic drainage pathways determines the more frequent development of seroma in the comparison group. In turn, a more rapid change in the degenerative-inflammatory phase to the inflammatory-regenerative phase of periprosthetic inflammation when receiving HA, as shown in the experiment, determines a lower frequency of development of sulfur in the main group.

Post-operative wound infiltrate was diagnosed in 1 (1.5%) patient in the GC group, 1 (2.5%) patient in the control group and in 2 (5.7%) cases in the comparison group ($p > 0.05$). The postoperative wound hematoma was diagnosed in 2 cases, one patient in the control (2.5%) and comparison group (2.8%). Postoperative bleeding due to damage to the branches of the lower epigastric artery in a patient operated on about a giant recurrent postoperative ventral hernia was noted in one case in the main group. Hemostasis was achieved by stitching and subsequent ligation of the bleeding vessel.

Acute urinary retention was diagnosed in 1 (1.5%) patient of the main group,

1 (2.5%) of the control and 2 (5.7%) of the comparison group, iatrogenic damage of the bladder, recognized intraoperatively, in one patient of the comparison group. Thromboembolism of small branches of the pulmonary artery was recorded in 1 (2.8%) patient of the comparison group.

The condition of the periprosthetic capsule in the postoperative period was evaluated according to ultrasound at 1, 6 and 12 months after surgery. We measured the thickness of the mesh prosthesis with connective tissue component, which together with the experimental data characterize the qualitative composition of the capsule, significantly increases the representativeness of the differences. It was found that in the main group, the average thickness of the prosthesis complex with connective tissue component after 1 month was 1.0 ± 0.11 mm, in the control - 0.8 ± 0.17 mm, in the comparison group - 0.9 ± 0.51 mm ($p < 0.05$ compared to baseline with both control and comparison group). After 6 and 12 months, the differences were found to be unreliable in statistical processing. The obtained data correlate well with the data of the experimental part of the study of the influence of the drug HA on the formation of connective tissue structures in the area of retinal implant implantation in rats.

Recurrences were reported mainly one year or more after surgery. The depth of observation was 3 years. The recurrence rate in the main group of patients was minimal - 1.5% (1 case), in the control group - 5.0% (2 cases), in the comparison group - 8.5% (3 patients). The data obtained were statistically significant. Relapses are more likely to occur in patients with overweight, especially if the body mass index is greater than 35. The causes of recurrence, in our opinion, are dystrophic processes in the soft tissues of the anterior abdominal wall due to the technical features of the method of fixation of the prosthesis to the aponeurosis, as well as directly nets due to its rupture. In turn, the use of HA contributed to reducing the number of relapses due to fewer periprosthetic complications, accelerated maturation of connective tissue and less tissue ischemization in the area of implantation of the endoprosthesis by stimulating neoangiogenesis.

Thus, the use of frame mesh prostheses can significantly reduce the intensity

of postoperative pain, excludes the development of mesh, more than 3 times reduces the incidence of postoperative gray, and almost 30% reduces the incidence of recurrence. The use of the preparation of HA in the postoperative period has allowed to significantly accelerate the formation of a complete periprosthetic capsule due to the stimulation of collagenogenesis and more rapid change in the degenerative-inflammatory processes of inflammatory-regenerative. Such early subsidence of the inflammatory response accelerates and improves the organization of the postoperative scar and the "germination" of the endoprosthesis by cellular elements, which causes more secure fixation of the mesh implant. Clinically, this has been reflected in a reduction in the incidence of postoperative gray from 10% to 2.9% and recurrent hernias from 5% to 1.5% compared with patients operated with Rebound HRD implants.

Key words: ventral hernia, allogerioplasty, polypropylene mesh, nitinol, collagen, treatment efficiency.

СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Запорожченко Б. С. Клінічний випадок пахвинної грижі з атиповим розташуванням грижевого мішка / Б. С. Запорожченко, **І. Г. Холодов**, І. Є. Бородаєв, А. Л. Дехтяр // Науково-практичний журнал «Український журнал хірургії». – 2014. – № 2. – С. 136-139. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків).*
2. Запорожченко Б. С. Використання препарату «колаген» для впливу на формування функціонально адекватних сполучнотканинних структур в експерименті / Б. С. Запорожченко, **І. Г. Холодов**, Л. Г. Роша, Е. П. Кірпічнікова // Хірургія України. – 2014. – № 51 (додаток 3). – С. 17. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків).*
3. Запорожченко Б. С. Експериментальне дослідження впливу препарату колаген на формування сполучнотканинних структур в зоні імплантації сітчастого протеза / Б. С. Запорожченко, **І. Г. Холодов**, В. В. Колодій [та ін.] // Український журнал хірургії. – 2017. – № 1. – С.12-17. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз матеріалу, написання тексту і висновків).*
4. Запорожченко Б. С. Про можливість покращення результатів алогерніопластики шляхом впливу на формування сполучнотканинних структур / Б. С. Запорожченко, **І. Г. Холодов**, В. В. Колодій // Проблеми військової охорони здоров'я: збірник наукових праць Української військово-медичної академії. Випуск 48. Київ. – 2017. – С.157-163. *(Дисертанту належить ідея роботи, аналіз клінічного матеріалу, написання тексту).*
5. Запорожченко Б. С. Вивчення впливу колагену на перебіг місцевих тканинних реакцій та післяопераційного періоду при імплантації поліпропіленового протезу / Б. С. Запорожченко, **І. Г. Холодов**, В. В. Колодій. [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2018. – № 2. – С. 35-37. *(Дисертанту належить аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків)*

5. Колодій В. В. Ефективність застосування модифікаторів формування сполучнотканинних структур у хворих, оперованих з приводу вентральних гриж / В. В. Колодій., **І. Г. Холодов**, І. В. Шарапов [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2018. – Том 85, № 6.2 (червень). – С. 148-150. *(Дисертанту належить аналіз клінічного матеріалу, написання тексту, формулювання висновків)*

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ	2
СПИСОК НАУКОВИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	14
ЗМІСТ	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	18
ВСТУП	19
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ГРИЖ ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ І МЕТОДИ ЇХ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	26
1.1 Епідеміологія і етіопатогенез вентральних гриж	26
1.2 Еволюція методів пластики ВГ	32
1.3 Аналіз сучасних уявлень про механізм розвитку сполучної тканини в зоні імплантації сітчастих протезів і способів впливу на цей процес	51
1.3.1 Сучасні уявлення про будову сполучної тканини	51
1.3.2 Особливості протікання ранового процесу в зоні імплантації сітчастих протезів	53
1.4 Колагеногенез як предиктор формування повноцінної сполучної тканини і методи впливу на цей процес	57
1.4.1 Метаболізм колагену	57
1.4.2 Відомі способи впливу на обмін колагену	60
1.4.3 Застосування гідролізату колагену в сучасній медицині	62
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	67
2.1 Експериментальна частина	75
2.2 Клінічна частина	81
2.2.1 Характеристика досліджуваних пацієнтів	81
2.2.2 Методи обстеження хворих	84
2.2.3 Методи оперативних втручань	95
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	91
3.1. Вплив гідролізата колагена на формування спроможної сполучної тканини в зоні розташування протеза в експерименті	95

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ.	
4.1 Особливості перебігу післяопераційного періоду в групах	115
4.2 Якість життя пацієнтів після герніопластики з вживанням гідролізату колагена	129
РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	144
ВИСНОВКИ	158
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	160
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	161

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

ВГ – вентральні грижі

ВЧТ – внутрішньочеревний тиск

ГК – гідролізат колагену

ДСТ – дисплазія сполучної тканини

МКМ – міжклітинна матриця

ММР – металопротеїназа

НДСТ – недіференційована дисплазія сполучної тканини

ПОВГ – післяопераційні вентральні грижі

СТ – сполучна тканина

ВСТУП

Грижі залишаються однією з самих розповсюджених хірургічних патологій. Вентральні грижі зустрічаються у 3-7 % населення [Иоффе И. В., 2012]. Серед всіх хірургічних втручань грижі по частоті займають друге місце після апендектомії. Післяопераційна грижа виникає у 4-32 % хворих після середньої лапаротомії [Єрмолов А. С., 2011; Власов А. В., 2013]. В Україні виконуються щорічно біля 90 000 грижерозтинів, з них з приводу ущемлення — більше 13 000. Таким чином, співвідношення планових та ургентних грижерозтинів в Україні складає 6:1. В той час, як в інших, особливо розвинутих країнах це співвідношення — не менше 15:1 на користь планових грижерозтинів [Грубнік В. В., 2011]. Ці дані вказують на незадовільний стан хірургічної допомоги пацієнтам з грижами в нашій країні. Крім недостатньої медичної грамотності населення, несприятливих соціальних умов, має значення той факт, що багато пацієнтів з виниклим рецидивом після грижерозтину не вирішуються на повторну операцію, боячись нового рецидиву. Особливо несприятлива ситуація складається у хворих з післяопераційними грижами, частота рецидивів при яких коливається, за даними різних авторів, від 20 до 32 % [Itatsu K., 2014].

Існує понад 300 модифікацій пластики грижових воріт з використанням місцевих тканин [Жуковський В. А., 2010; Упирев А. В., 2012]. При цьому рецидиви грижі у хворих складають 20-32 %, а у хворих з гігантською або защемленою грижею можуть досягати 52 % [Цверов І. А., 2010]. При зміцненні черевної стінки сучасними сітчастими ендопротезами, рецидиви грижі відзначаються рідше всього, складаючи 2-3 % [Белоконев В. І., 2012; Міхін І. М., 2014], але зростає ймовірність ускладнень з боку рани в ранньому і віддаленому післяопераційному періоді.

Незважаючи на досягнення в лікуванні гриж, багато питань герніології залишаються невирішеними і спірними. Відомо, що післяопераційні вентральні грижі (ПОВГ) виникають в результаті нездатності

післяопераційного рубця протистояти внутрішньочеревному тиску [Забелін М. В., 2010]. У свою чергу, міцність і еластичність рубця визначаються властивостями вхідних у нього колагенових та еластинових волокон. Порушення гістоархітекtonіки післяопераційного рубця спостерігається в результаті ускладненого загоєння рани при нагноєннях і евентрації, що пояснює високу частоту розвитку ПОВГ після екстрених лапаротомій [Власов А. В., 2013]. Крім цього, відзначається стабільна частота формування гриж при неускладненому загоєнні ран [Стяжкина С.Н., 2016]. Спостереження частого поєднання гриж з варикозною хворобою нижніх кінцівок, дивертикульозом товстої кишки і вісцероптозом вказують на необхідність вивчення загальної ланки патогенезу вищеперелічених захворювань – патології сполучної тканини [Чекушін А. А., 2011].

Численні дослідження механізму утворення гриж передньої черевної стінки виявили значущість таких чинників як спадковість, конституція, місцеві особливості будови черевної стінки, зміни метаболізму колагену, активності ферментів, що відповідають за обмін компонентів сполучної тканини (СТ) та інших факторів [Пискунов А. С., 2011; Чекушін А. А., 2011; Славин Л. Є., 2013; Завизіон Є. Н., 2013; Дженг Ш., 2014].

У даний час однією з найбільш актуальних концепцій, що об'єднує різні прояви патології СТ при грижах, є концепція системного аномального фібрилогенезу з явищами дізрегенерації сполучної тканини (ДСТ) в рані, однак, в літературі значення ДСТ для герніології недостатньо освітлено, і зокрема, при використанні протезів, які все ширше використовуються при лікуванні зовнішніх гриж [Ирьянов Ю. М., 2010; Чекушин А. А., 2011; Schumpelick V., 2009], які виконують по суті роль протеза передньої черевної стінки і беруть на себе функції змінених тканин. У той же час відомо, що будь-яка рубцева тканина неповноцінна у функціональному відношенні [Міліца К. Н., 2009; Фабер М. І., 2008; Roelman M. M., 2010]. Тому питання медикаментозної корекції формування рубцевої тканини при алопластиці ЗГЖ вимагають глибокого вивчення, особливо в лікуванні гриж з

використанням саморозправляюваного протезу, який являє собою сітку певної форми з поліпропілену з нітіноловим каркасом, що забезпечує стабільність розташування протезу і легкість його установки як ручним способом, так і з застосуванням канюлі при лапароскопічному його введенні [Гонсало Т. В., 2010].

Таким чином, проблеми вибору способу операції при зовнішніх грижах живота (ЗГЖ) з урахуванням стану сполучної тканини в організмі і можливості впливу на процес рубцювання при використанні сітчастих протезів для герніопластики визначили мету та завдання цього дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Вибраний напрямок роботи являється частиною науково – дослідницької роботи кафедри хірургії № 2 Одеського Національного медичного університету. Матеріали дисертаційної роботи включені в навчальні плани лекцій та практичних занять на кафедрі хірургії № 2 Одеського Національного медичного університету.

Мета роботи поліпшити результати лікування гриж черевної стінки з використанням каркасних сітчастих протезів, розробити способи профілактики виникнення рецидивів гриж після алогерніопластики.

Завдання дослідження

1. В експерименті на лабораторних тваринах дослідити реакцію перипротезної сполучної тканини на імплантацію сітчастих протезів і на підставі цього розробити адекватні способи медикаментозної корекції процесів колагеноутворення.
2. Проаналізувати характерологічні особливості широко використовуваних сучасних сітчастих протезів у відповідності з клінічними показниками післяопераційного перебігу.
3. Виявити і провести аналіз факторів, що впливають на характер післяопераційного перебігу грижерозтина з використанням каркасних сітчастих протезів.
4. Розробити рекомендації з вибору патогенетично обґрунтованого способу і

схем медикаментозної корекції колагеноутворення при зовнішніх грижах живота в післяопераційній рані у гриженосіїв.

5. Вивчити найближчі та віддалені результати операцій з використанням каркасних сітчастих протезів.

Об'єкт дослідження. Лабораторні тварини (щури) з імплантованими сітчастими протезами, пацієнти з зовнішніми грижами живота. Всіх хворих планується розділити на три групи.

Експериментальна частина роботи була виконана на 84 білих щурах лінії Wistar. Всі лабораторні тварини статевозрілі самці, середня вага яких склала 250 - 300 г. В дисертації використані матеріали і результати лікування 143 хворих із зовнішніми ВГ, які були прооперовані у відділенні хірургії ВМКЦ ДПС України в місті Одеса з 20.12.2011 р. по 30.05.2017 р.

Предмет дослідження. Хірургічне лікування зовнішніх гриж живота з використанням сітчастих протезів.

Методи дослідження. Загальноклінічні, морфологічні, інструментальні, рентгенологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів та їх теоретичне значення.

На підставі проведеного дослідження удосконалено знання про перебіг післяопераційного періоду у хворих, які перенесли алогерніопластику. Новизна полягає у визначенні умов поліпшення післяопераційних результатів у пацієнтів, які перенесли операцію з використанням каркасних сітчастих протезів.

Вивчені морфологічні результати імплантації каркасних сітчастих протезів в експерименті з позицій регенеративних змін в періпротезній сполучній тканині. Розроблені рекомендації щодо вибору методу медикаментозної корекції при зовнішніх грижах живота.

ТЕОРЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

Дослідження реакції структури тканин м'язово-апоневротичного шару черевної стінки на вживлення каркасних сітчастих протезів розширило уявлення про характер захисних механізмів організму, які сприяють

зміцненню черевної стінки у протистоянні внутрішньочеревному тиску.

Теоретичне значення роботи полягає у вирішенні питання можливості медикаментозного впливу на відновлювальний нормотрофічний колагеновий синтез в тканинах післяопераційної рани для формування міцного повноцінного рубця при використанні каркасних сітчастих протезів.

Практичне значення одержаних результатів та їх впровадження у практику.

Застосування каркасних сітчастих протезів з подальшим вживанням препарату колаген зменшує ймовірність незадовільних результатів оперативного лікування. Розроблені положення роботи представляють собою клінічне обґрунтування показань до застосування каркасних сітчастих протезів.

Представлені в роботі дані дадуть можливість практичним хірургам робити обґрунтований вибір оптимального для кожного хворого методу лікування ВГ живота. Виявлення та облік ознак ДСТ, застосування медикаментозної корекції у пацієнта при лікуванні ВГ дозволяє поліпшити як безпосередні, так і віддалені результати герніопластики.

Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень

Ідея дослідження, запропонована керівником роботи була втілена особисто здобувачем. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням автора, котрим визначені основні напрямки наукового дослідження, його мета, завдання та методи. Автор самостійно виконав етапи планування та інформаційно – патентного пошуку, опрацював літературні джерела за темою дисертації, сформував клінічні групи хворих, систематизував та проаналізував отримані результати, написав усі розділи дисертації. Узагальнення отриманих наукових результатів, обґрунтування висновків та практичних рекомендацій автор здійснив спільно з науковим керівником. Дисертант самостійно аналізував дані клініко-лабораторних методів дослідження, проводив статистичну обробку отриманих даних.

Обстеження та лікування хворих проводилось особисто здобувачем або спільно зі співробітниками клініки кафедри хірургії № 2 Одеського Національного медичного університету. Здобувач особисто виконав оперативні втручання у хворих, що представлені в дисертації.

Співавтори наукових праць, опублікованих за результатами дисертації, забезпечували консультативно – технічну та діагностично – лікувальну допомогу.

Апробація результатів дисертації.

Основні наукові положення і результати дисертаційної роботи представлено та обговорено на:

1. VIII науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні технології у хірургічному лікуванні гриж живота» 25-26 вересня 2014 р. Київ.
2. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання хірургічної допомоги та анестезіологічного забезпечення в умовах воєнного та мирного часу (XI з'їзд військових хірургів і анестезіологів) 21-22 вересня 2017 р. Одеса
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Суперечливі та невирішені питання абдомінальної хірургії» () 7-8 червня 2018 р. Одеса.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, у т.ч. у фахових журналах, що входять до затвердженого ДАК України наукових видань, у збірниках матеріалів та тез науково-практичних конференцій. У роботах, виконаних у співавторстві, фактичний матеріал, основні положення належать здобувачу.

Комісією з питань етики ДВНЗ - Одеського Національного медичного університету не виявлено етичних та морально – правових порушень при розгляді матеріалів дисертаційної роботи (протокол № 8 від 28.10.2019 р)

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 197 сторінках друкованого тексту, містить вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 2 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення

результатів, висновки, практичні рекомендації, перелік літературних джерел, що містить 358 посилань (кирилицею - 230, латиницею - 128.), ілюстрована 22 таблицею, 61 малюнками.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ЩОДО ГРИЖ ПЕРЕДНЬОЇ ЧЕРЕВНОЇ СТІНКИ І МЕТОДИ ЇХ ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).

1.1 Епідеміологія і етіопатогенез вентральних гриж.

Вентральні грижі (ВГ) зустрічаються більш ніж у 5% дорослого населення, що становить 50 випадків на 1000 осіб [26,27,28,29,30, 31,32,33,34,35,36]. В країнах Євросоюзу щорічно виконується більше 400 000 грижерозтинів, в США - близько 1 000 000 [37,38,39,40,41,42]. В Україні проводиться близько 100 000 операцій на рік з приводу вентральних гриж, причому, значна кількість з них проводиться в ургентному порядку [43, 44, 45-49, 50, 51,52].

Герніопластика є найбільш часто виконуваною операцією в хірургії, складаючи, на думку різних авторів, від 7% до 10 - 15% від усього обсягу планових операцій [53,54,55,56,57]. За даними літератури до 15% грижерозтинів закінчується формуванням післяопераційної грижі, що особливо часто відбувається при інфікуванні післяопераційної рани [58,59,60,61,62]. Так, за даними американських дослідників, ризик рецидива післяопераційної вентральної грижі (ПОВГ) збільшується з 6,7% при необтяженому перебігу основного захворювання до 42,3% при гнійно-септичних ускладненнях і наявності додаткових факторів ризику, при цьому дві третини рецидивів виникають протягом першого року після оперативного втручання [63]

Висока частота рецидивів ВГ є невирішеною на сьогоднішній день проблемою і немає тенденції до зниження [64,65,66,67,68,69]. Так, в США близько 5 000 000 чоловік мають вентральні грижі, а частоту виникнення післяопераційних вентральних гриж оцінюють на рівні 3-13%, більш високі значення відзначаються в південних штатах, що корелює з поширеністю ожиріння [70,71]. У США щорічно виконується близько 97 000 операцій з приводу післяопераційних вентральних гриж. У 2006 році витрати на їх лікування перевищували 3,2 мільярда доларів, а в 2019 році прогнозується зростання витрат до 5,9 мільярда [71].

Широке впровадження лапароскопічних технологій в абдомінальній хірургії в останнє десятиліття дозволяло припускати зниження рівня ВГ в зв'язку з малою травматичністю операційного доступу. Однак, за даними літератури, післяопераційні грижі, пов'язані з троакарним доступом досягають 6% випадків.

Обґрунтований пошук «радикального» методу лікування привів до створення близько трьохсот різних варіантів оперативного втручання з приводу абдомінальних гриж [72,73,74,75,76,77,78]. Але навіть така величезна кількість різних способів операції не привела до помітного зниження питомої ваги післяопераційних вентральних гриж. Навпаки, зберігається тенденція неухильного зростання цього показника, що досягає сьогодні рівня в 30% [79].

Вважається, що грижі живота утворюються частіше у чоловіків, ніж у жінок. К.Д. Тоскин і В.В. Жебровський [80] вказують, що загальне число гриж живота у чоловіків всього в 1,3 рази більше, ніж у жінок. Для правильного аналізу причин і наслідків розвитку гриж необхідно розуміння і вивчення механізму розвитку даного мультифакторної захворювання. У літературі виділяють контрольовані та неконтрольовані хірургом причини виникнення та рецидивів ВГ.

Контрольовані причини:

1. вид розрізу (поздовжній, поперечний);
2. шовний матеріал і техніка шва;
3. інфекційні ускладнення з боку рани;
4. метод пластики (натяжний, ненатяжний, Onlay, Sublay, Inlay ...);
5. тип матеріалу при ендопротезуванні.

Неконтрольовані причини:

1. попередні операції на черевній стінці;
2. вік;
3. конституція і спадковість;
4. різке виснаження на тлі хронічних захворювань;

5. вагітність і пологи;
6. ожиріння;
7. порушення метаболізму колагену і співвідношення його типів;
8. супутні загальні захворювання і розвиток сепсису;
9. післяопераційні пневмонії, бронхіти;
10. застосування стероїдів;
11. інші причини.

Грижі передньої черевної стінки виникають в усі періоди життя людини і розрізняються лише механізмами розвитку, однак, безсумнівна вища частота розвитку ВГ у вікових пацієнтів. В основі утворення ВГ гриж лежить невідповідність між внутрішньочеревним тиском і здатністю черевної стінки йому протидіяти [81,82].

У зв'язку з цим за літературними даними причини розвитку гриж поділяють на привертаючі і утворюючі [83]. Результатом впливу певних причин є ослаблення ділянок м'язево-апоневротического шару черевної стінки. У якості прикладу, необхідно відзначити вікові особливості будови, спадково-конституціональні, статеві (слабкий розвиток м'язів і фасцій), сильне виснаження при тривалих і виснажливих захворюваннях, зміни і порушення метаболізму колагену і зміни співвідношення його основних типів або порушення структурних властивостей, що призводить до ослаблення сполучнотканинних структур передньої черевної стінки. Дані зміни особливо виражені у осіб похилого та старечого віку. Крім того, травми, будь-які оперативні втручання на структурах передньої черевної стінки, хромосомні аберації, при яких відбувається формування структурно неадекватного рубця, можуть призводити до розвитку або рецидиву ВГ і післяопераційних ВГ (ПОВГ) [84,85,86]. Наприклад, наявність мутацій генів колагену COL1, COL3, матричної металлопротеїнази MMP19 збільшує ризик грижеутворення [87].

Захворювання і стани, що обумовлюють підвищення внутрішньочеревного тиску, відносять до утворюючих факторів. В їх число

входять систематична важка праця або одноразове важке фізичне навантаження, вагітність і пологи, ожиріння, хронічна затримка сечі, закрепи, обструктивні захворювання легень, асцит і т.і. [88,89,90,91,92,93,94].

Однією з причин повертаючих розвиток гриж передньої черевної стінки є ожиріння. Даний фізіологічний і частково соціально-психологічний феномен обумовлює розвиток декількох повертаючих факторів: жирове переродження м'язів і апоневрозів, втрата ними каркасної функції, зниження резистентності до інфекцій, висока внутрішньочеревний тиск. Пацієнти, які страждають на ожиріння, становлять близько 60% всіх хворих з ПОВГ [43,79,95].

До основних причин утворення ПОВГ відносять численні ранові ускладнення, такі як серома, гематома, нагноєння і евентерація. Залежно від стану хворого можуть реалізуватися також індивідуальні фактори ризику. Метаболічні порушення, такі як ожиріння, системний атеросклероз, ниркова недостатність, цукровий діабет, білкова недостатність, дефіцит VIII фактора згортання крові або гіповітаміноз С можуть істотно погіршити загоєння післяопераційної рани, і зумовити подальший розвиток післяопераційної грижі [96,97,98,99,100,101,102,103]. Несприятливо впливають на загоєння ран паління, а також застосування деяких лікарських препаратів (кортикостероїдів, протипухлинних антибіотиків) [104, 105, 106].

Величезне значення для розуміння механізму формування ПОВГ і обґрунтованого вибору методу їх хірургічного лікування має знання патофізіологічних змін тканин і структур передньої черевної стінки в області грижового випинання. Формування ПОВГ перебігає, в переважній кількості випадків, на тлі істотних патологічних змін в тканинах, що посилюються в міру розвитку даного захворювання. Функціональний стан м'язів навколо грижового мішка, наочно характеризується за допомогою дослідження їх біоелектричного потенціалу, вказує на серйозне зниження м'язової активності, виникнення та прогресування функціональної неповноцінності передньої черевної стінки, що посилюються в міру прогресування грижової

хвороби [89,107,108,109,110,111,112,]. Морфологічні зміни тканин в зоні грижового дефекту при цьому наростають: апоневротичні і м'язові утвори в області грижових воріт зазвичай рубцево-змінені, в'ялі і атрофічні [113,114,115,116,117].

Багато авторів вказують на рубцеві і дегенеративні зміни апоневроза в краях дефекту, і виражені зміни мікроциркуляції в цій зоні [118,119,120,121,122,123]. Ці зміни найбільш виражені при великих дефектах черевної стінки, рецидивних грижах, післяопераційних вентральних грижах з множинними грижевими воротами, у пацієнтів похилого та старечого віку. Міцність апоневротических утворень у цих пацієнтів різко знижена і при невеликому натягу швів відбувається їх прорізування і утворення дефекту. Також, велике значення має виникає натяг і ішемія тканин в області післяопераційного рубця. Натяг тканин, який при післяопераційних грижах великих розмірів досягає величини декількох кілограмів, призводить в післяопераційному періоді до виражених ішемічних змін в тканинах, що пов'язано з порушенням кровообігу, аж до повного блоку мікроциркуляції і крайового некрозу шкіри або ділянки апоневроза [79,124,125].

Аналіз досліджень останніх років показав, що одна з головних причин утворення ВГ - це порушення утворення колагену і співвідношення типів колагену в сполучній тканині і як наслідок її фізична слабкість до фізичних навантажень. Найбільш істотний вплив на міцність передньої черевної стінки має співвідношення колагену I типу до III типу. Ряд дослідників за допомогою імуногістохімічних методів прийшли до висновку про низькому кількісному співвідношенні зрілого колагену I типу та незрілого колагену III типу у хворих з грижовим анамнезом, тим самим продемонструвавши зв'язок генералізованого порушення дозрівання колагену з утворенням грижі [126,127,128].

Подібний стан характеризується як дисплазія сполучної тканини (ДСТ) (dys - порушення, plasis - формування, утворення), яка виникає при наявності порушень в генетичному апараті і передбачає порушення процесів обміну

речовин в сполучній тканині з розвитком дефектів волокнистих структур і основної речовини, що призводить до розладу гомеостазу у вигляді різних морфофункціональних порушень з прогресивним перебігом. ДСТ ділять на дві групи: диференційована (спадкова) і недиференційована (НДСТ). До першої групи належать синдроми Марфана та Елерса-Данло, які зустрічаються рідко. НДСТ є групою різномірних захворювань, в основі яких лежать структурні і функціональні перебудови сполучної тканини, що супроводжуються порушенням функцій органів і тканин. Причина ДСТ може складатися в абнормальному синтезі і / або у роботі колагену, надмірної його деградації, порушеннях структури колагенових волокон при недостатній поперечної зшивці, аналогічних аномаліях еластичних волокон, аутоімунних механізмів деструкції сполучної тканини та ін. Колагенові хвороби розвиваються не тільки як результат дефектів генома, але і внаслідок дефектів біосинтезу колагену, їх секреції, посттрансляційної модифікації, ремоделювання і самозборки колагену [129,130,131,132].

Є поодинокі роботи, в яких досліджується взаємозв'язок між рецидивами після герніопластики (в тому числі з використанням поліпропіленової сітки) і наявністю НДСТ. У всіх роботах автори прийшли до висновку, що наявність у пацієнта НДСТ різко підвищує ймовірність рецидиву після операції. Так В. М. Сєдов зі співавторами (2002) провели дослідження співвідношення експресії генів колагену I і III типів, а також рівнів експресії MMP-2 і MMP-13 як ключових ферментів в процесі формування післяопераційного рубця. У пацієнтів з післяопераційними і особливо рецидивними післяопераційними вентральними грижами було виявлено зниження співвідношення колагену I / III в фасції (більш ніж в 2 рази, співвідношення в нормі оно 1,3). У той же час, загальна кількість колагену в фасціальних тканинах було майже вдвічі більше в порівнянні з нормою. Зниження співвідношення колагену I / III пов'язано з відносним збільшенням колагену III типу. Зміни в співвідношенні колагену I / III присутні не тільки в фасціальній тканині, але також і в грижовому мішку,

шкірі і рубцевої тканини [133].

В.А. Лазаренко з співавторами (2014 р) у своїй роботі довели, що апоневроз і шкіра пацієнтів без грижової хвороби представлені переважно волокнами з колагену I типу на відміну від апоневрозу і шкіри пацієнтів з наявністю грижової хвороби, де переважають волокна з колагену III типу. Волокна мають звивистий хід, переважно поздовжній напрямком в обох групах, в той час як в шкірі вони розташовуються відносно один одного під кутом близько 90°. Колагенові волокна в апоневрозі з грижової хворобою мають більш пористої і «розволокнутою» структурою, що зумовлює слабкість передньої черевної стінки і сприяє розвитку гриж передньої черевної стінки [134].

У зв'язку з останніми науковими дослідженнями зрозумілий інтерес авторів до розробки методик, спрямованих на стимуляцію колагеногенезу у пацієнтів з ВГ. В доступній нам літературі вкрай мало інформації, яка описує такі методики [135,136,137].

Таким чином, проблема неспроможності сполучної тканини у гриженосіїв вимагає перегляду поглядів на патогенез і принципи лікування гриж. Перспективним підходом до вирішення цієї проблеми є використання модифікаторів колагеногенезу з метою формування спроможного сполучнотканинного каркаса, що зміцнює черевну стінку в зоні виконання герніопластики. При аналізі літературних джерел ми не знайшли робіт, присвячених активації і стимуляції утворення колагену в зоні виконання герніопластики за допомогою гідролізату колагену. Цей факт вказує на актуальність розробки методик стимуляції регенераторних процесів в області ендопротезування при ВГ.

1.2 Еволюція методів пластики ВГ.

З перших кроків радикальної хірургії гриж, покладеної Бассіні (Bassini) в 1887 році [82], рецидиви дошкуляли і розбудовували хірургів різного віку, різного досвіду, ступеня майстерності і національності. Незважаючи на інші

умови виконання герніопластики, незмінним залишається той факт, що оперативне лікування ВГ, а особливо ПОВГ і рецидивних гриж практично завжди виконується на тлі патологічних атрофічно-дегенеративних або рубцевих змін тканин передньої черевної стінки зі значним зниженням їх міцності і регенераторних можливостей. Протягом останнього століття навіть найзапеклішим прихильникам пластики власними тканинами стала зрозумілою необхідність в деяких випадках використання синтетичних матеріалів для закриття дефектів черевної стінки. Ендопротези заміщають неспроможні власні тканини черевної стінки, а також дозволяють виконати герніопластику без натягу.

Способи оперативних втручань, що застосовуються для лікування ВГ, систематизуються по переважному використанні тих чи інших тканин. В хірургічному лікуванні ВГ поділяють такі основні методи пластики:

- 1) м'язева;
- 2) м'язево-апоневротична;
- 3) фасциально-апоневротична;
- 4) пластика з використанням грижового мішка;
- 5) пластика із застосуванням додаткових біологічних і синтетичних матеріалів;
- 6) комбінована

Перші чотири методу відносяться до категорії - аутопластики, характерними особливостями якої є технічна простота, мала травматичність, гарні результати при грижах малих розмірів. Незаперечна перевага аутопластики – це принцип з'єднання однорідних тканин і їх надійного зрощення, що дозволяє найбільш точно відновити топографо-анатомічні взаємовідносини тканин черевної стінки [138,139].

Кожен вид аутопластики має свої переваги і недоліки. Особливість фасциально-апоневротичної пластики полягає в тому, що реалізується принцип з'єднання однорідних тканин з формуванням структурно міцного рубця. Іншою перевагою такого виду пластики є можливість прецизійного

відновлення анатомічних взаємовідносин м'язово-апоневротических тканин передньої черевної стінки. [140,141,142,143,]. Однак просте ушивання країв апоневрозу ускладнюється виникненням великого відсотка рецидивів [43]. Найбільшого поширення набули види аутопластики із застосуванням дуплікатури апоневроза. До подібних варіантів пластики слід віднести спосіб Мейо і Сапезко при пупкових грижах, пластику Напалкова і Вишневського при післяопераційних вентральних грижах, методики Мартинова і Опеля при пахвинних грижах і т.д. Дані способи технічно прості, малотравматичні. Хоча в літературі можна зустріти часто протилежні погляди на ці методи пластики. Так, результати біомеханічного моделювання, знайдені в літературі, свідчать про переваги пластики Мейо в порівнянні з методикою Сапезко [144]. Хоча, А.А. Ботезату (2012), U. Muschaweck (2003) вказують на рецидив після аутопластики по Мейо в 20-28% випадків [145, 146, 147].

Неодмінною умовою для застосування фасциально-апоневротических способів пластик є наявність малих і середніх розмірів ВГ. Застосування ж подібних варіантів пластики при великих і гігантських дефектах черевної стінки, в умовах атрофії і рубцевих змін структур передньої черевної стінки супроводжується значним натягом тканин, що за даними О.Е. Каніковського (2011) та інших авторів призводить до ішемії, зниження механічної міцності тканин і розвитку неспроможності пластики [148,149,150,151,152].

Найбільш часто вживаним аутопластичним методом лікування гриж в даний час є м'язово-апоневротична пластика. Найбільше історичне застосування при пахових грижах отримали способи Bassini і його численні варіації, Girard, Kirschner, Postempski. Грамотне і технічно правильне застосування даних видів пластики за суворими показаннями приносить відносно непогані віддалені результати (в порівнянні з ендопротезуванням - приносили). Але слабким місцем будь-якого виду аутопластики грижових воріт є виникнення натягу тканин, в тому числі і не з вини хірурга (наприклад, при істотній фізичному навантаженні), що «нейтралізує» всі технічні хитрощі оператора. Закономірним результатом цього стає рецидив,

причому «стартові» умови для пластики при цьому істотно погіршуються [153,154,155,156,157].

Застосування збереженого грижового мішка для пластики місцевими тканинами деякі хірурги рекомендують з метою «посилення» апоневротичного та м'язово-апоневротичного способів герніопластики. Однак, загальновідомо, що тканини грижового мішка не можуть в повній мірі протистояти внутрішньочеревному тиску і надійно виконувати механічну функцію. В даний час такі методики представляють тільки історичне значення. У сучасній герніології тканини грижового мішка використовуються в якості бар'єру, для запобігання контакту органів черевної порожнини і ендопротеза (особливо при його великих розмірах і великих розмірах утворюється дефекту передньої черевної стінки). Впровадження комплексних едопротезов, що мають антиадгезивного внутрішній шар, істотно знизило необхідність використання таких технічних прийомів [158,159].

З історичної точки зору, становлять інтерес модифіковані методики пластики місцевими тканинами із застосуванням оригінальних швів і формуванням дуплікатури, використанням послаблюючих розрізів, способи проведення зміцнювальних ниток і т.д. [160]. Відомі роботи, що демонструють можливість стимулювання репарації в зоні аутогерніопластичі шляхом застосування фібриногену або ембріональних фібробластів з метою формування більш міцного сполучнотканинного рубця. Дані методики сумнівно використовувати тільки в комплексі з аутопластикою, так як вони не усувають головний недолік пластики власними тканинами - натяг, що обумовлює гнітюче високий рівень виникнення рецидивів [161,162,163]. Однак поєднання їх з методиками ендопротезування представляється перспективним.

Більшість хірургів в даний час, як аксіому визнають можливість хірургічного лікування післяопераційних і рецидивних вентральних гриж пластикою місцевими тканинами тільки при незначних розмірах гриж.

Прийшло розуміння, що ВГ великих і гігантських розмірів неможливо надійно вилікувати тільки власними тканинами, необхідні методики з використанням додаткових матеріалів [161,165,166,167,168,169,170,171,172,173].

Міжнародна термінологія передбачає наступні варіанти пластики з використанням додаткових матеріалів:

- 1) аутопластика (використання тканин, узятих в межах організму реципієнта);
- 2) алопластика (використання тканин, взятих в організмі одного виду з організмом реципієнта);
- 3) ксенопластика (використання тканин, узятих в організмі іншого, ніж організм реципієнта виду);
- 4) експлантація або імплантація (застосування небіологічних тканин);
- 5) комбінована пластика (поєднання біологічної та небіологічної тканини).

Варіантом ксенопластики є аутодермопластика, яка на сьогоднішній день має скоріше історичне значення. Основним аргументом на користь цього методу можна назвати рубцеве переродження деепітелізованого шкірного клаптя зі збереженням і переорієнтацією волокон по сухожилковому типу. Метод набув широкого поширення в 60-80-ті роки ХХ століття через відсутність гідних протезів і незадовільних результатів аутопластики. Головною проблемою у використанні аутошкіри є труднощі, що виникають при поєднанні гриж з кишковими і лігатурними свищами і високий рівень рецидивів, що досягає 30%.

Використання консервованої твердої мозкової оболонки, яка має достатню міцність, низьку імуногенність і стійкість до інфекцій в якості «істинної» аллопластики не отримало широкого застосування через об'єктивні складнощі в її заготівлі і зберіганні. Такий вид пластики показаний при великих і гігантських розмірах ВГ, а також при зацемлених грижах [174]. Широке поширення вірусних гепатитів та ВІЛ інфекції звели до

мінімуму використання твердої мозкової оболонки в хірургії грижової хвороби.

Застосування ксенопластичних матеріалів в герніології має тривалу історію і погані результати через розвитку реакції відторгнення трансплантата. В даний час застосовуються ксенопротези з тонкого кишківника свиней для пластики ПОВГ, які не отримали великого поширення через високу дорожнечу.

Як відомо, основним недоліком і причиною рецидивів гриж є натяг, часто функціонально неповноцінних місцевих тканин [154,175,176,177,178,179,180], а також підвищення внутрішньочеревного тиску [182,183,184]. Тому зрозумілий інтерес авторів до розробки ендопротезів, які замінюють неспроможні власні тканини черевної стінки, дозволяючи виконати герніопластику, в тому числі, і без натягу, сприяючи зниженню кількості рецидивів і підвищення якості життя хворих [185,186,187,188,189,190,191,192,193]. Синтетичний матеріал можна отримати в будь-якій розумній кількості, його зручно стерилізувати і зберігати [194,195,196].

Ще в 1950 році Cumberland і Scales [197,198] сформулювали 8 критеріїв «ідеального» пластичного матеріалу.

Критерії «ідеального матеріалу» для герніопластики:

- 1) повинен виготовлятися з біологічно інертного матеріалу, що не викликає надмірної місцевої запальної реакції;
- 2) краща сітчаста, а не тканна (дрібнопориста) структура, яка зменшує матеріаломісткість протеза, що перешкоджає виникненню ексудативних утворень в області пластики, що сприяє залученню ендопротеза в сполучнотканинні освіти в області імплантації;
- 3) обов'язкове монофіламентна структура волокон протеза, для запобігання розвитку підтримують запальний процес в рані капілярних і гнотових властивостей матеріалу;
- 4) матеріал повинен володіти стійкістю до інфекції та її пролонгованим

присутності, що полягає у відсутності пор менших, ніж розміри імунокомпетентних клітин і, зокрема, лейкоцитів;

5) протез повинен бути механічно міцний на розрив, що обов'язково для надійного посилення області пластики і протидії підвищеного внутрішньочеревного тиску, за умови відсутності інкапсуляції і надлишкового утворення рубців;

6) матеріал повинен забезпечувати можливість прямого контакту з органами черевної порожнини, для запобігання розвитку кишкових свищів у віддаленому післяопераційному періоді;

7) протез можна легко і багаторазово стерилізувати, а також зберігати в стерильному вигляді тривалий час;

8) вихідні механічні характеристики протягом усього періоду імплантації повинні залишатися на початковому рівні;

До появи сучасних сітчастих матеріалів еволюція ендопротезів пройшла величезний шлях. Одними з перших були металічні протези. Срібло стало першим сітчастим матеріалом, використовуваним в герніології. Першим срібний дріт для пластики пахового каналу використовував Phelps в 1894 році [199]. Ця концепція була розвинена німецькими хірургами Witzel і Goepel [200,201]. Meyer в 1902 р. і Bartlett в 1903 році використовували різні методи плетіння і доповіли про невелику вдалу серію операцій в американській літературі [202]. Ball з Мельбурна в 1958 році доповів про успішне використання великою срібною сіткою, розташованої преперітонеально і зміцнюючу задню стінку пахового каналу у 500 пацієнтів [203]. Незважаючи на непогані (на той час) результати, використання срібла поступово стало обмежуватися через виникаюче у пацієнтів почуття дискомфорту, недостатню гнучкість сітки і інертності по відношенню до тканин людини, що приводило до розвитку сірому з подальшим можливим інфікуванням.

У 1951 р. Koontz і Flynn повідомили про успішне застосування танталової сітки у хворих з пахвинними, вентральними грижами [204,205].

Притаманні танталу хімічна та біологічна інертність дозволяла припустити широке впровадження цієї технології в хірургії ВГ. Однак недоліки було виявлено багато пізніше і склалися в ламкості сітки через втому металу, наявності дискомфорту в області сітки, утворення сером і виникненні рецидивів в області зруйнованої сітки.

Нержавіюча сталь вперше була використана в якості сітки в 1952 році: Babcock впровадив цей матеріал в герніології для ушивання грудної стінки, в ортопедичних процедурах і косметичної хірургії [206]. Роботи таких авторів як Preston і Richards (1973), Validire (1986) продемонстрували прийнятні результати в використанні ідеальної стали для герніопластики [207]. Вони продемонстрували її міцність, резистентність і толерантність до інфекцій, відсутність проблеми затвердіння і втоми металу. Але виражене відчуття дискомфорту і чужорідного тіла, відсутність розтяжності і інші, властиві будь-який метал недоліки обмежили застосування цих технологій.

У 1959 році Koontz і Kimberly сформулювали головну задачу в індустрії ендопротезів, яка залишається актуальною донині: «Ми вважаємо, що одна з найбільш серйозних проблем в хірургії - створення неметалічних нерозсмоктуючих матеріалів, які можуть бути використані для ушивання і протезування і які не бояться інфекції» [208].

Застосування таких матеріалів як «Фортісан» (біологічно інертний матеріал з целюлози) Narat and Khedroo в 1952 році, «івалон» (полівінілова губка) Abrahams в 1957 році і Adler в 1960 році показало низьку стійкість цих протезів до інфекцій, втрату міцності і фрагментацію зі часом в умовах *in Vivo* [209,210].

Дослідженню нейлонових сіток для пластики гризових воріт присвячені роботи Maloney (1948), Callum (1974), Abrahamson (1988), Doran, GibbinsetWhitehead (1961), Kron (1984) и других. У своїх роботах автори показали добре проростання сполучною тканиною таких протезів і невисокий відсоток рецидивів від 1,8% до 4,7% [211,12,213,214]. Однак Koontz довів, що при наявності інфекції нейлон дає велике число гнійно-септичних

ускладнень, а також, перебуваючи в тканинах, втрачає до 80% міцності, піддаючись гідролізу і денатурації [200].

Велика кількість досліджень присвячено застосуванню тефлонових сіток в хірургії. Тефлон (політетрафлюороетілен) володіє дивовижною хімічною інертністю, він не викликає запалення і тканинної реакції. Серед найбільш значущих робіт слід згадати роботи Ludington and Woodward (1959), Gibson and Stafford (1964), Copello (1968), Blondiau (1979), Van Ooijen (1989), Mozingo (1992) та інші [216,217,218,219,220]. Незважаючи на деякі успіхи, особливо при інтраперітонеальному і передочеревинному розташуванні сітки, тефлон зростається з тканинами організму, нестійкий до інфекції і дає велику кількість ранових ускладнень, в зв'язку з чим не може бути рекомендований до рутинного застосування.

Досить перспективною є можливість використовувати вуглецеве волокно для герніопластики. Гнучка волокниста вуглецева нитка, яка використовується в якості хірургічного імплантата, добре толерантна до живих тканин, залучаючи інтенсивним проростанням фібробластами з розвитком щільної фіброзної тканини. Найбільше застосування матеріал отримав в ортопедії. Роботи Johnson-Nurse (1980), Greenstain (1984), Cameron (1984) та інших авторів показали прекрасну біосумісність з утворенням нової сполучної тканини, схожої за властивостями з звичайними зв'язками людського організму [221]. Експериментальне дослідження на щурах встановило відсутність канцерогенної дії вуглецю на тканини в терміни до 17 місяців [222]. Відсутність клінічних результатів, що підтверджують ефективність і безпеку використання вуглецевої сітки на віддалених термінах обмежують її застосування в герніохірургії.

Поліестер був синтезований в 1939 році з етиленгліколю і терефталевої кислоти і впроваджений в США в 1946 році. В кінці 50-х, цей матеріал, відомий як «Дакрон», був фабричним способом перетворений в мережі і випущений фірмою «Етікон» під назвою «марсилен». Перше велике дослідження, проведене Bellis в 1969 році (на 3000 пацієнтів) показало добрі

безпосередні результати при наявності ранових ускладнень менше, ніж в 1% хворих при використанні «марсилену» для вільної герниопластики під місцевою анестезією [223]. Вперше про віддалені результати в терміни від 2 до 5 років повідомляють Durdeti і Pemberton в 1974 році [29]. Ними було відзначено, що не було ускладнень, пов'язаних з фрагментації імпланта, відторгнення сітки або болів в області протеза. Тоді було висловлено думку, що «Дакрон» володіє багатьма властивостями ідеального протеза для закриття гризових воріт.

Abul-Husn в 1974 році встановив, що поліестерова сітка зручна, легка, міцна і гнучка, еластична, підлягає автоклавуванню і добре зв'язується. Хірург може ножицями легко надавати їй будь-яку форму без розволокнення країв [224].

У 1989 році Wantz доповів результати використання GPRVS (гігантське зміцнення протезом вісцерального мішка) при 237 пахвинних грижах у пацієнтів з високим ризиком рецидиву застосуванням мерсіленового протеза. Автор зробив висновок, що «Дакрон» - сітка вибору для цієї процедури, так як вона не згортається і не згинається в преперітонеальному просторі. Ускладнень було мало і число рецидивів було незначно мало - 3.7% [225].

Thill і Hopkins порівняли використання марсилена з операцією Бассіні у 303 хворих при 364 грижах [65]. При подібному числі ускладнень відсоток рецидивів через 5 років склав 11,5% після операції Бассіні і 3,3% після використання сітки з поліестеру.

Сітка з поліестеру стала першою популярною неметалевою сіткою, яка широко використовується і сьогодні.

Засновником «ери» медичного застосування поліпропіленових сіток слід вважати Ушера (Usher). Саме він в 1958-1959 роках запровадив нову поліпропіленову сітку «Марлекс-50» в серії експериментальних і клінічних досліджень і описав її як міцний і еластичний, непроникний для води і стійкий до різних хімічних реагентів матеріал, в який добре проростає

сполучна тканина [227,228]. Після цього з'явилася ціла серія робіт, присвячених різним модифікаціям використання поліпропіленової сітки [229,230].

На особливу увагу заслуговує публікація Ліхтенштейна (Lichtenstein) лютневому номері Американського журналу хірургії від 1989 року, в якому він з колегами повідомив про 1000 послідовно прооперованих хворих з первинною пластикою пахвинних гриж без натягу [231]. Сітчастий протез "Марлекс" використовувався для прямого закриття дна пахового каналу, без зведення країв тканин дефекту. Описаний Ліхтенштейном метод пахвинної герніопластики досі залишається одним з найбільш часто виконуваних оперативних втручань в лікуванні пахових гриж.

В подальшому багатьма хірургами були отримані прекрасні результати з використанням поліпропілену. З поліпропілену були виготовлені наступні матеріали для герніопластики: сітка з монофіламентних ниток - «Marlex», протез з біфіламентних ниток «Prolen», поліфіламентная сітка «Surgipro», монофіламентна сітка «Есфіл». «Marlex» і «Prolen» широко використовуються в герніології з 60-х років минулого століття. Однак це не зупинило еволюцію ендопротезів. Одним із суттєвих недоліків поліпропілену вважається його слабка еластичність, що у частини хворих викликає дискомфорт в області пластики і не дозволяє черевній стінці змінюватися при різних фізіологічних станах.

У 1938 році був синтезований політетрафлюороетілен (PTFE). У 1963р. Shinsaburo Oshige виявив здатність PTFE до розтягування, чому сприяла пористість мікроструктури, яка в сукупності з якістю волокон збільшувала міцність [233]. У 70-ті роки його почали застосовувати, як функціональний судинний протез, а потім - і в герніології з метою штучного заміщення втраченої біологічної тканини. Унікальні властивості PTFE - це пористість мікроструктури, що забезпечує гнучкість, ніжність, неразволокняемость, хорошу інфільтруємость клітинами і тканинами. Його промислове назва - «Gore-Tex». Він виявився міцнішим, ніж «Марлекс», «Пролен», «марсилії» як

у вигляді сітки, так і при випробуванні окремих швів. Ще одна примітна властивість PTFE - це швидке утворення на його поверхні тонкого мезотеліально-клітинного шару при імплантації в черевну порожнину. Це забезпечує перітонізацію вісцеральної поверхні протеза без необхідності укріплення сітки парієтальної очеревиною і зменшує ймовірність утворення спайок і можливих ускладнень з боку кишківника, що було доведено раніше експериментальними і клінічними дослідженнями [233]. З часу першого застосування PTFE в 1983, протез зарекомендував себе, як ефективний біоматеріал, придатний для вирішення різноманітних клінічних проблем, в тому числі - лікування гриж як відкритим, так і лапароскопічним методом [234].

Перераховані поліестерова сітка, поліпропіленова і політетрафторетіленова сітки сьогодні успішно використовуються у всьому світі для пластики ВГ. Однак слід розуміти, що не існує ідеального протеза для герніопластики. Раціональний вибір біоматеріалу повинен бути заснований на знанні переваг і недоліків кожного з них.

Накопичений до теперішнього часу досвід застосування різних синтетичних протезів показав, що крім сформульованих раніше вимог до «ідеального протезу», актуальними стали такі вимоги, як стійкість до інфекції, відсутність здатності утворювати зрощення з органами черевної порожнини і біомеханічна сумісність з тканинами організму. [235].

У зв'язку з цим все більшої актуальності представляють комбіновані протези, що складаються з декількох біоматеріалів, кожен з яких виконує певну функцію в місці імплантації. Сучасна хірургічна наука відповіла на нові вимоги розробкою удосконалених ендопротезів: покриті колагеном («Parietex»), насичені сріблом і хлоргексидином («Gore-Tex»), гентаміцином (ПВДФ-сітка з покриттям з гентаміцину), з комбінацією нерозмокнутого поліпропіленового шару і абсорбуючого шару целюлози, розділених шаром полідіоксанонової полімерної плівки («Proceed»). [236]. З'явилися роботи, в яких показана краща біосумісність і біоінтеграція в навколишню сполучну

тканину експериментальних зразків сітчастих синтетичних ендопротезів з нанорозмірним алмазоподібним вуглецевим та титановим покриттями [237]. Були розроблені модифіковані протези з резорбуючими покриттями на основі полігідроксіалканоатів, що дозволяють уникнути вираженого спайкового процесу при розміщенні ендопротезів всередині черевної порожнини [238,239].

Бурхливий розвиток технології сітчастих імплантатів призвело до того, що в даний час, в багатьох країнах більше 90% всіх оперативних втручань з приводу вентральних гриж виконується з використанням сітчастих протезів [228,240-247].

Багаторічний досвід використання сітчастих ендопротезів привів до імплант-асоційованих ускладнень, які раніше не відзначалися в герніології: міграція протеза в черевну порожнину, спайкова кишкова непрохідність, утворення пролежнів стінки кишки при контакті з протезом, утворення сіром, інфікування [248,249]. Про всі ці ускладнення автори згадують, коли описують в загальному методикі лікування, але в статистику власних оперативних втручань вносять їх з небажанням, приводячи данні в якості ускладнень лише про серому. Після герніопластики із застосуванням різних сіток ускладнення виникають в 8 - 17% випадків [250,251]. Так, за даними багатьох досліджень, в ранній післяопераційний період після герніопластики грижі білої лінії живота описують ускладнення у 13,8% хворих, в тому числі серому - 1,75-19%, інфільтрат - 1,3-10%, гематому - 0,8-8,6%, внутрішньоочеревинні кровотечі - 1,1%, лімфорею - 2,1%, нагноєння рани - 0,8-12%, крайової некроз шкіри в 2% [252,253,254]. У віддалений період після пластики грижі передньо-бокової стінки живота відчуття стороннього тіла було в 4%, обмеження рухливості черевної стінки - 6%, лігатурні свищі - 5%, кишкові свищі - 0,6-4%, відторгнення протезів не було [255,256,257,258].

Встановлено, що таке різноманіття ускладнень пов'язано не тільки з хімічним складом і фізичними властивостями матеріалу, але і з його кількістю, витраченим на виробництво протеза. Клінічний досвід

застосування поліпропіленових ендопротезів показав, найчастіше, їх надмірну міцність, а значить і масу антигену, що провокує різні імплант-асоційовані ускладнення. Так з'явилися полегшені (за рахунок зменшення діаметра мононитки і приміщення в структуру протеза синтетичних розсмоктуються полігліколідних, полілактідних, полімерів) протези зі збереженням достатньої міцності до формування надійного сполучнотканинного рубця [174,259,260]. До таких матеріалів можна віднести мононіти із середнім терміном розсмоктування абсорбується компонента 60 - 90 діб: «монокрила» (Ethicon, США), «МоноФаст» (Samyang, Корея), «Мепфіл-МО» (Meta Biomed, Корея), «Ультрасорб» (Лінтекс, Росія).

Спираючись на перераховані вище аргументи, можна виділити один з напрямків еволюції ендопротезів в сучасній герніології - конкуруючі концепції важкої моделі з маленькими порами і легкої моделі з великими порами. Прихильники легких крупночарункових сіток відзначають істотне зниження вираженості тканинної запальної і фіброзної реакцій навколо ендопротеза, хоча дослідження Goldenberg не виявили відмінностей у вираженості імплантат-індукованого фіброзу при використанні важкої поліпропіленової сетки і полегшеної сітки «Vipro II» [261]. У той же час деякі автори відзначають недостатню міцність рубця, сформованого навколо «легкої сітки», що може стати причиною рецидиву.

Таким чином, симбіоз сучасних хірургії, біохімії, біофізики, матеріалознавства і ряду інших наук дозволив наблизитися до створення «ідеального» ендопротеза. Але роботу в цьому напрямку рано вважати закінченою через все ще незадовільних клінічних результатів.

Важко переоцінити значення методик ендопротезування в лікуванні ВГ. Запропоновано безліч варіантів розміщення сітчастих імплантів при різних грижах, але всім їм притаманне одна обов'язкова умова - tension free - пластика без натягу [262].

Загально прийнято розділяти методики герніопластики із застосуванням сітчастих імплантів в залежності від розташування протеза:

надапоневротична (onlay), підапоневротична (sublay), і варіант край в край (inlay).

При виконанні надапоневротичної пластики onlay ендопротез укладається на попередньо зшитий встик апоневроз і фіксується до нього по периметру грижових воріт, з відступом від краю не менш ніж на 1,5-2,5 см. Апоневроз «звільняється» від жирової клітковини на 5-7 см від передбачуваної лінії пластики. Крім технічної простоти і скорочення часу оперативного втручання автори стверджують, що спосіб дозволяє розташовувати сітку необмежених розмірів, доводять, що імплант швидче проростає колагеновими волокнами і капілярами, надійніше приростає до вентральної стінки, ніж при використанні техніки sublay [263,264]. Однак необхідність дисекції апоневроза неминуче призводить до порушення лімфовідтоку, що, у сукупності з тканинної реакцією на сітчастий протез внаслідок контакту з підшкірної клітковиною призводить до необхідності активного дренажування і частому розвитку ексудативних ускладнень. Також до недоліків onlay методики слід віднести ймовірність утворення «подпротезних» гриж [264]. Ряд авторів, серед них В.Ф. Саєнко, відмовилися від onlay методики і застосовують її тільки при пластиках, які вимагають комбінації різних методик [265].

Sublay пластика вперше була запропонована Stoppa і Rives ще в 1973 році і передбачає розміщення сітчастого імплантату під апоневрозом, як в контакт з внутрішніми органами, так і з відділенням від них очеревиною, грижовим мішком або великим сальником. При цьому апоневроз вшивають над протезом. На думку більшості авторів, спосіб sublay супроводжується кращими результатами [265,266]. В.В. Петрушенко і співавтори (2011) вказують, що передочеревинне розташування сітки є найбільш фізіологічним для організму, так як створюється тиск в області грижового випинання, спрямований зсередини назовні [267]. У цьому положенні рідше розвиваються ускладнення в післяопераційній рані [268, 269].

До недоліків підапоневротичної пластики слід віднести більшу

технічну складність в порівнянні з надапоневротичною, ризик розвитку кишкових свищів навіть більш ніж через 10 років після операції, можливість защемлення петель тонкої кишки між протезом і черевною стінкою [270,271]. Додаткові складнощі можуть виникнути при наявності вираженого спайкового процесу в черевній порожнині.

А.В. Бранець (2009) вважає sublay спосіб методом вибору і застосовує його у 92% пацієнтів, ці дані підтверджуються в роботах В.Ф. Саєнко, Л.С. Білянського [272,273]. У той же час віддалені результати операцій явних переваг підапоневротичного розміщення протеза перед надапоневротичним не виявляють. Частота рецидивів при обох варіантах коливається від 1% до 19% [274].

До недоліків методики відносять неможливість повноцінного відновлення функції черевного преса. Рецидиви по лінії швів імплантату і країв грижового дефекту відзначаються у 3-44%, що за даними А.В. Самойлова, зводить до мінімуму використання техніки inlay в даний час [275]. Протипоказано використання жорстких поліпропіленових, вуглецевих і інших (за винятком протезів з e-PTFE) експлантатів, контакт яких з петлями кишки небажаний у зв'язку з можливістю виникнення кишкових свищів [276].

Стрімкий розвиток лапароскопічної хірургії в останні десятиліття значно розширив арсенал оперативних втручань в лікуванні ВГ. Найбільш широко відеоендоскопічні технології використовуються в лікуванні пахвинних гриж: від «безнатяжного» зміцнення задньої стінки пахового каналу шляхом ендовідеохірургічної імплантації нерозсмоктуючого синтетичного протеза до лапароскопічної корекції грижових воріт [277,278].

Однак ставлення авторів до лапароскопічних способів герніопластики часто діаметрально протилежне [280,281]. Відсутність великого шкірного розрізу і збереження грижового мішка дозволяють значно знизити число ранових ускладнень і рецидивів, скоротити терміни післяопераційного перебування в стаціонарі до 1-2 днів, що дозволяє багатьом дослідникам

говорити про незаперечні переваги лапароскопічної герніопластики над традиційною [282,283,284]. Так, Н.М.А.Каафарані (2010) повідомляє про достовірно більшу кількість ускладнень при відкритих методах пластики грижового дефекту, ніж при лапароскопічних [284].

Інші автори (Franklin, 2004; Naveen Ballem et al., 2008; Park et al., 2006) - про майже однаковому числі рецидивів [285]. Так, за даними хірургічної клініки Клівленда (Naveen Ballem et al., 2008) частота рецидиву після лапароскопічної герніопластики через 1 рік склала 15%, після відкритої - 11%, через 5 років після лапароскопічної операції - 29%, після відкритої - 28% [285]. Tagaya N. et al. вказують на частоту рецидиву після лапароскопічної герніопластики протягом 40 місяців 20% [286,287].

В.В. Грубник (2011) демонструє переваги лапароскопічної герніопластики в лікуванні гриж білої лінії живота, хоча, автор стверджує, що не у всіх випадках їх застосування є адекватним [288,289].

Робот-лапароскопічна хірургія в герніології ще тільки робить свої перші кроки і представлена приладом Master Robotic. Так, В.І. Мамчич, аналізуючи роботу V міжнародного конгреса герніологів, вказує, що Robotic-assisted-лапароскопія з Rives-Stoppemidline реконструкцією - це новий метод лікування гриж білої лінії живота [290,291].

Необхідність використання тільки спеціальних, часто дорогих сітчастих протезів, спеціалізованої апаратури і знань, важкі ускладнення, пов'язані з розвитком спайкового процесу, необхідність тривалої підтримки напруженого карбоксиперітонеума з розвитком небезпечних для пацієнта порушень гомеостазу, обмежують впровадження лапароскопічної герніопластики [292,293]. У хірургії післяопераційних, рецидивних, особливо защемлених гриж, ендовідеохірургічні технології на сьогоднішній день носять характер експериментальних методик [294].

Вважається, що метод фіксації ендопротеза до черевній стінці є важливим фактором, так як навіть імплантація «ідеального» протеза, при використанні ниток, що володіють низькими властивостями біосумісності

може призвести до утворення лігатурних свищів, нагноєння і відторгнення матеріалу з подальшим рецидивом. Основная мета - профілактика міграції сітчастого імпланта [295,296].

Існує багато способів фіксації ендопротеза без чітких рекомендацій до вибору способу фіксації його при герніопластики [297]. А.В. Чиньба (2009), рекомендує для фіксації протеза використовувати поліпропіленову мононить [298]. Застосування капронових, лавсанових, нейлонових ниток за даними літератури супроводжується великою частотою ускладнень [299]. Фіксацію сітки при відкритих методах пластики рекомендують виконувати рідкими вузловими або П-подібними швами по краю протеза, в шаховому порядку, безперервним швом і ін. [300].

При лапароскопічних герніопластиках використовуються транс абдомінальні фіксуючі шви, герніотакери, дужки, фібриновий клей [301,303]. Однак хірурги, які використовують кліпси, металеві дужки, разом з простотою їх використання, вказують на високу вартість такої фіксації, ненадійність і больовий синдром в ранньому та пізньому післяопераційному періоді [302,304]. Фібриновий клей має високу вартість, а його біологічна основа зумовлює ризик передачі вірусних захворювань.

У зв'язку з цим, дуже цінними представляються безшовні способи кріплення протезів, а саме застосування самофіксуючих протезів, що стало ще одним напрямком в еволюції сітчастих імплантів. Stora став засновником цього методу, однак він вказав і на недоліки: зморщування імпланта, часта міграція його в ранні терміни після операції [305]. Е.Д. Смирнова і співавтори (2011) наводять досвід герніопластики з використанням самофіксуючого сітчастого імпланта «Parietene™ Progrid™» з гачками з полімолочної кислоти [309]. В.Є. Вансович зі співавторами описують застосування системи G-QUR™V-PATCH при виконанні передочеревинної пластики гризових воріт малих і середніх пупкових гриж. Автори описують фіксацію протеза за допомогою V-PATCH - двох вузьких стрічок з поліпропілену, прикріплених до центру імпланта [306].

З 2010 року на ринку України стали доступні нові сітчасті імпланти - Rebound HRD і Rebound HRD V, що представляють собою полегшену сітку, натягнуту на нітінолових каркас. У першому випадку сітка складається з поліпропілену і призначена переважно для відкритих герніопластики, у другому випадку це політетрафторетіленова сітка для лапароскопічної хірургії гриж. Нове покоління протезів для лікування гриж було винайдено американської фірмою MMDI в 2001 році за брендом Rebound HRD (Hernia Repair Device). Нитинол - біологічно інертний (біосумісний) сплав з ефектом пам'яті форми і надпружності, який може бути деформований до невпізнання і потім повернутий до оригінальної форми. Периферичний нітіноловий каркас впливає на край сітки, пристосовуючи її до конфігурації навколишніх тканин, що призводить до ефекту «застібка на липучці» - стабілізації і закріплення ендопротеза в місці розміщення за відсутності його зморщування. Крім того, в післяопераційному періоді зберігається можливість рентгенологічного контролю за становищем імплантата в зоні пластики. [307,308,310,311].

Таким чином, озираючись на величезний прогрес в сучасній протезуючій герніології з жалем слід констатувати, що проблема рецидиву гриж, особливо у пацієнтів з величезними, рецидивними грижами в похилому і старечому віці, вимагає подальшого пошуку рішення. Можна виділити чотири основні напрями наукового пошуку в цьому напрямку :

- 1) створення нових операційних технологій і методик пластики;
- 2) подальша розробка інноваційних пластичних матеріалів - біологічних і синтетичних;
- 3) пошук методик, що підсилюють регенераторні можливості тканин передньої черевної стінки, в тому числі поліпшують процеси колагеногенеза в області ендопротезування;
- 4) визначення необхідності та доцільності (а також критеріїв, що спираються на об'єктивні показники) превентивного ендопротезування передньої черевної стінки [78,312,313].

Аналізуючи данні літературних джерел, спостерігається стійка диспропорція в підходах до лікування ВГ в сторону переважної переваги робіт, спрямованих на розробку нових методів пластики із застосуванням нових біоматеріалів. У той же час, розглядаючи грижі, як один із проявів системної патології сполучної тканини, в доступній нам літературі не виправдано мало досліджень, присвячених корекції і стимуляції розвитку повноцінної рубцевої тканини в області імплантата. Тому теоретичне обґрунтування і розробка способів моделювання колагеногенеза в поєднанні із застосуванням інноваційних біоматеріалів представляється нам перспективним напрямком на сучасному етапі розвитку герніології.

1.3 Аналіз сучасних уявлень про механізм розвитку сполучної тканини в зоні імплантації сітчастих протезів і способів впливу на цей процес.

1.3.1 Сучасні уявлення про будову сполучної тканини.

Незважаючи на безліч запропонованих сітчастих ендопротезів, дослідження їх фізико-хімічних властивостей, проведені Жуковським В.А. (2011), показали, що через 3 місяці після операції міцність, розтяжність і жорсткість визначаються властивостями сформованої на імпланті капсули. У свою чергу, властивості капсули навколо протезу, зміни в прилеглих тканинах залежать від реакції організму на імплант, особливостей регенерації і дозрівання сполучної тканини, що багато в чому визначає ефективність оперативного лікування.

Складаючи близько 50% маси тіла, сполучна тканина (СТ) є одним з чотирьох основних типів тканини в традиційних класифікаціях (на додаток до епітеліальної, м'язової та нервової тканини). Основна функція СТ - структурна підтримка, свого роду «екзоскелет» для всіх інших тканин організму [314]. Розрізняють такі типи СТ: хрящ, кістки, ареоллярную сполучна тканина, що скріплює органи, і щільна сполучна тканина, що формує зв'язки і сухожилля.

Основною відмінністю СТ є принцип її організації. Якщо в епітеліальній тканині клітини щільно зв'язані разом за допомогою механізмів міжклітинної адгезії, то СТ демонструє надлишок міжклітинної матриці (МКМ) при досить невеликому числі клітин. На сьогоднішній день МКМ розглядається як складна мережа, сформована численними структурними макромолекулами (такими, як протеоглікани, колаген та еластин), взаємодія яких один з одним і з клітинами підтримує структурну цілісність тканин. Саме позаклітинна матриця допомагає тримати клітини і тканини разом і забезпечує організоване середовище, в межах якої мігруючі клітини можуть пересуватись і взаємодіяти один з одним [315]. Позаклітинний матрикс складається із наступних компонентів: гелеподібного середовища, колагенових і еластинових волокон і клітин - фібробластів, остеобластів або хондробластів, в залежності от конкретного типу сполучної тканини.

Гелеподібне середовище, як основний компонент МКМ, формують протеоглікани, які мають надзвичайно розтягнутий поліпептидний ланцюг з численними полісахаридними ланцюгами глікозаміногліканів. У свою чергу численні ланцюги протеогліканів прикріплюються до особливого виду глікозаміноглікану - полімеру гіалуронової кислоти, званому гіалуронаном, нитки якого скріплюють структуру гелю в єдине ціле. Такий полісахаридних «гель» може протистояти стисненню і розтягуванню МКМ і в той же час забезпечує швидку дифузію поживних речовин, будівельних матеріалів і гормонів між кров'ю і клітинами сполучної тканини. Гіалуронан синтезується за допомогою гіалуронансінтетази (гени HAS1, HAS2 і HAS3) і деградує за допомогою гіалуронідази (гени HYAL2, HYAL3, HYAL4 і HYALP). Описано ряд спадкових захворювань, внаслідок дефіциту ферментів, які беруть участь в обміні глікозаміногліканів з розвитком структурних змін позаклітинного матрикса. Наприклад, дефіцит ксилозою бета-1,4-галактозилтрансферази 7 (ген B4GALT7) пов'язаний з розвитком синдрому Елерса - Данло (130000 - номер по спадковій базі даних OMIM (Online Mendelian genetics In Man) [315].

Міцність і довговічність СТ надають одні з найбільш численних білків у позаклітинній матриці - колагенові волокна, які є основним каркасом сполучної тканини. Кожне колагенове волокно має складну впорядковану структуру, досягаючи кілька мікрметрів в діаметрі, і складається з тисяч індивідуальних поліпептидних ланцюгів колагена, щільно упакованих разом.

Деградація (ремоделювання) колагенових волокон здійснюється за допомогою матричних металопротеїназ (ММП), що характеризуються вельми схожою полноатомною структурою індивідуальних глобул, що включає чотири обов'язкових іона Ca^{2+} і два - Zn^{2+} . Специфічні ММП, що розщеплюють колагенові волокна відомі под назвою коллагеназ.

Різні мутації в колагені призводять до розвитку колагенових хвороб, що проявляються в більшості випадків елерсopodobними дисплазіями. Так, лізілоксідази (ген LOX), а також лізілоксідазоподібні ферменти (гени LOXL1, LOXL2, LOXL3 і LOXL4) здійснюють поперечне зшивання поліпептидних ланцюгів колагену, таким чином, посилюючи механічну міцність фібрілл. Дефіцит активності гена LOX виявляється у пацієнтів з синдромом Елерса - Данло [43].

Клітини (фібробласти, хондробласти, остеобласти) - активний компонент позаклітинного матриксу і сполучної тканини. Саме клітини МКМ синтезують і підтримують структурну цілісність всіх вище розглянутих компонентів сполучної тканини - протеогліканів гелеподібного середовища, колагенових і еластинових волокон, синтезуючі білки і полісахариди, з яких формуються етімеханічні опори сполучної тканини. Клітини ВКМ також секретують ферменти, необхідні для формування і ремоделювання сполучної тканини - металопротеїнази і інші.

1.3.2 Особливості протікання ранового процесу в зоні імплантації сітчастих протезів.

Системний аналіз дозволяє розглядати сполучну тканину як саморегулюючу систему, яка функціонує в нормі та патології на основі

кооперативної взаємодії клітин (фібробласти, макрофаги, тучні клітини, лімфоцити, ендотелій мікросудин) між собою, з міжклітинним матриксом (колаген, протеоглікани, фибронектин та інших.), з клітинами крові і з паренхімою органів на основі зворотних зв'язків [314].

Імплантація протеза в м'які тканини викликає в організмі реципієнта розвиток запальної реакції на кшталт універсальної реакції на чужорідне тіло. Задача цього процесу - ізолювати чужорідне тіло від тканини реципієнта шляхом формування штучного оточення навколо імпланта.

Асептичне запалення, супутнє імплантації протеза, підрозділяють на кілька етапів: альтерація-пошкодження, ексудація і проліферація [316,317,318,319,320]. Відразу після встановлення протеза відбувається імбібіція його форменими елементами: еритроцитами, лімфоцитами, тромбоцитами, а також білками крові. Ці клітини заповнюють пори або осередок ендопротеза. На поверхні протеза абсорбуються протеїни реципієнта, склад і деградація яких залежить від фізико-хімічних властивостей матеріалу, що імплантується. Імунологічна активність цих розкладених протеїнів викликає активізацію прикріплених до них фагоцитів з вивільненням серії запальних та імунних медіаторів, які, в свою чергу, залучають інші типи клітин, включаючи Т-клітини, поліморфноядерні і еозинофільні гранулоцити, а також плазматичні клітини і фібробласти.

Основна роль в процесі інкапсуляції протеза належить фібриногену. Останній під впливом тромбокінази перетворюється в фібрин, покриваючи імплант тонкою плівкою до 1 мм завтовшки, яка ущільнюючись, щільно фіксує протез.

Фазу ексудації деякі автори поділяють на нейтрофільну і макрофагальну стадії [321,322,325]. Відразу після альтерації нейтрофіли мігрують з судин і оточують джерело роздратування. До кінця першої доби міграція припиняється, відбувається активний розпад нейтрофілів, що стимулює хемотаксис моноцитів з подальшим утворенням з них макрофагів. Оточуючи імплант, макрофаги формують навколо нього бар'єр, що передую

розвитку грануляційної тканини. Макрофаги регулюють активність фібробластів, багато в чому визначаючи биосумісність імплантуючих матеріалів [321,323,324].

Частина фази проліферації, що розвивається з 7 по 12 добу після імплантації, носить ще назву фібробластичною. Найбільше число фібробластів з'являється в області розташування протеза на 10 добу після операції. Фібробласти оточують протез рядами, а між ними з'являються колагенові волокна і дрібні судини. Надалі збільшується число нефагоцитуючих полібластів (гістіоцитів). В ході триваючої регенерації фібробласти упорядковуються, розташовуючись поздовжніми рядами, а колагенові волокна ущільнюються і стають більш однорідними. Формується безперервний шар, при цьому пори протеза до 20-30 дня проростає СТ, завершуючи інкапсуляцію. Примітно, що інтенсивність проростання протеза сполучною тканиною прямо залежить від таких параметрів його, як пористість і гладкість поверхні [326,327]. Чим більше пористий і «шорсткий» імплант, тим швидше він проростає грануляційною тканиною.

Однак завершення інкапсуляції не означає «заморожування конфлікту» реципієнт - імплант. Протягом усього життя триває процес взаємодії живих тканин організму з біоматеріалом. Численні механізми імунного захисту намагаються зруйнувати протез, в результаті чого деякі імпланти піддаються деструкції, зморщуванню та іншим, потенційно несприятливим змінам. Продукти елімінації протеза негативно впливають на метаболізм навколишніх тканин, забезпечуючи умови для розвитку інфекційних ускладнень. Внаслідок цього біоматеріал може секвеструватись і відторгатись. У той же час наявність сітчастого імплантата в інфікованій рані перешкоджає очищенню від продуктів тканинного розпаду, уповільнює регенераторні процеси, посилюючи ускладнення і замикаючи порочне коло [328].

Присутність еозинофілів в області пластики може вказувати на наявність алергічного акценту в репаративних процесах. Поява в цитогамі плазмоцитів вказує на аутоімунний характер процесу, а ось наявність лімфоцитів свідкує про

сприятливий перебіг раневого процесу, так як лімфоцити активують проліферацію клітин, виділяючи лімфоцитарний хемотаксичний фактор для фібробластів і колагенпродукуючий фактор [329]. Також лімфоцити секретують медіатори гальмування міграції нейтрофілів, посилюючи їх бактерицидність, стимулюють кисневий метаболізм [112,331].

Аналізуючи описані вище зміни, слід зазначити, що операційна травма та імплантація синтетичного матеріалу при герніопластиці викликають процеси запалення і змінюють процеси репарації. Запалення характеризується як захисна місцева судинно-тканинна реакція живих тканин організму на дію патогенного агента, що виникає при пошкодженні тканин. У свою чергу рановий процес - більш складне поняття, яке демонструє комплекс біологічних реакцій пацієнта, що виникають в результаті пошкодження і подальшого стадійного загоєння тканин. [316,332,333,334,335].

Запалення і регенерація розділені лише умовно, все фази процесу за часом накладаються один на одного: проліферація фібробластів починається вже в першу добу після ушкодження, а ексудація і інфільтрація, поступово зменшуючись, залишаються практично до закінчення загоєння.

Репаративна регенерація - це регенерація при патологічних станах, що є стереотипним і адекватним процесом захисно-приспосувального характеру, тобто є адаптивною регенерацією [316]. Однак при герніопластиці із застосуванням імплантів не завжди розвивається репаративна регенерація. Висока фізико-хімічна інертність і стабільність, мінімальна імуногенність, атоксічність, якими найчастіше користується більшість сучасних ендопротезів, часто бувають недостатніми для розвитку репаративної регенерації. У такому випадку можна говорити про розвиток дісрегенерації і розглядати її як зрив адаптивної запально-репаративної реакції. Дісрегенерація характеризується формуванням неповноцінної сполучної тканини зі схильністю до вторинних некрозів. Це пояснюється, крім судинних і метаболічних (переважання катаболізму) порушень, дефектним фібріллогенезом, що виявляється в утворенні

поперечно-смугастих філаментарних агрегатів, нестійких до протеаз, які продукуються не тільки фібробластами, але і клітинами запального інфільтрату. Такі прояви дисрегенерації, як фіброз і кальцифікація разом з розвитком несприятливих тканинних реакцій в зоні імплантації приєднанням інфекції часто є причиною розвитку незадовільних результатів лікування ВГ.

Використання інноваційних протезів в сучасній герніології є ефективним способом лікування ВГ. Однак численні експериментальні і клінічні дані демонструють присутність реакції на сторонній предмет з розвитком дисрегенерації при імплантації всіх типів протезів, представлених у продажу. Це необхідно враховувати при розробці комплексу лікувальних заходів, які повинні включати як специфічні методи, так і неспецифічні впливу на ключеві ланки запально-репаративної реакції з метою досягнення прийняттого компромісу в системі господар - протез.

1.4 Колагеногенез як предиктор формування повноцінної сполучної тканини і методи впливу на цей процес.

1.4.1 Метаболізм колагену.

В кінці ХХ початку ХХІ століття увагу провідних зарубіжних герніологів привернуло порушення колагенового обміну. В Європі та Америці вперше стали з'являтися роботи, присвячені вивченню генетичного складу сполучної тканини у пацієнтів з пахвинними грижами [2,3,8]. У той же час було висловлено припущення, що змінене співвідношення основних типів колагену відображає порушену структурну цілісність і механічну міцність СТ.

Колагенові волокна є структурним компонентом сполучної тканини і складаються переважно з колагену. Саме вони підтримують специфічну механічну структуру органів і тканин в процесі розвитку і життєдіяльності організму. Колаген здатний упорядкувати і стабілізувати клітинні асоціації і тканини, з якими він контактує, тому що цей протеїн сам стабільний і впорядкований.

Термін "колаген" об'єднує сімейство близькоспоріднених фібрилярних

білків, які є основним білковим елементом шкіри, кісток, сухожиль, хряща, кровоносних судин, зубів і інших різновидів СТ [337]. Колаген складає від 25 до 33% загальної кількості білка в організмі, тобто - 6% маси тіла.

Молекула колагену є правозакручена спіраль, що складається з трьох α -ланцюгів. Це велика молекула з розмірами - 380 x 1,5 нм, молекулярна вага якої 285 000 дальтон. Кожен з ланцюжків складається з багаторазово повторюваних трьох амінокислот, їх може бути до 1000 в кожному ланцюзі. Відмінною рисою колагену є те, що третя амінокислота в ланцюжку - це завжди гліцин, друга - пролін, гідроксипролін або гідроксилізін, перша - будь-яка інша амінокислота, крім перерахованих. Скручуючись у вигляді спіралі, три однакових ланцюжка колагену додатково з'єднуються між собою численними поперечними зв'язками. Далі молекули колагену агрегують з утворенням мікрофібрилл і фібрил. Фібрили, збираючись в пучки, утворюють колагенові волокна. Колагенові волокно складається з декількох тисяч індивідуальних поліпептидних ланцюгів колагену, щільно упакованих разом і має кілька мікрометрів в діаметрі [338,339,340,341,342]. Відомо, що зріле колагенове волокно товщиною в 1 мм витримує навантаження до 10 кг.

Синтез і дозрівання колагену - складний багатоетапний процес, що починається в клітині, а завершується в міжклітинному матриксі і складається з восьми етапів. П'ять з них протікають в клітинах фібробластах, три - позаклітинно.

Внутрішньоклітинні етапи:

I етап - синтез пре- α -ланцюгів на рибосомах клітин, з наявністю гідрофобного «сигнального» пептида;

II - відщеплення ділянки пептидного ланцюга з утворенням про- α -ланцюга на ендоплазматичній мережі фібробласта;

III - гідроксилювання проліну і лізину під впливом оксигеназ з участю вітаміну «С» з утворенням гідроксипроліна і гідроксилізіна, необхідних для стабілізації потрійної спіралі і поперечної зшивки молекул колагену в колагенові фібрили;

IV - гліколізування про- α -ланцюгів за допомогою глікозилтрансфераз;

V - формування потрійної спіралі за допомогою водневих зв'язків між гідроксилізином і глікозидною ділянкою про- α -ланцюга з утворенням проколагену і його секреція в позаклітинний простір.

Позаклітинні етапи відбуваються в міжклітинному матриксі:

I - відщеплення проколагенпептідазами кінцевих пропептид з утворенням тропоколагену (характерно для фібриллоутвореного колагену I, II, III типу);

II - «зшивання» частин молекул «кінець-в-кінець» з утворенням нерозчинного колагену.

III - з'єднання молекул останнього «пліч-о-пліч» з утворенням міцних нерозтяжних спіралей за участю медь-вмісного ферменту лізілоксідази в присутності вітамінів PP і B6 [19].

Колаген - яскраво виражений поліморфний білок. На сьогоднішній день відомо близько 28 типів колагену [316,349,350]. Близько 95% всього колагену доводиться на I, II, III і IV типи. Перші три типи відносять до фібриллоутвореного колагена. Вони формують міцні фібрили, які є основними структурними компонентами органів і тканин, що зазнають постійне або періодичне механічне навантаження. Колаген I типу зустрічається в таких тканинах і органах як шкіра, сухожилля, кісткова тканина, II - хрящова тканина, III - судинна стінка, тканини плоду. До класу фібриллоутворених відносять також мінорні колаген V і XI типів.

Колаген IV типу, а також VIII і X типів відносяться до класу сіткоюутворюючих структур. При цьому IV тип колагену є ключовим структурним компонентом базальних мембран. Крім цього відомі колагени, що утворюють мікрофібрили (VI тип), асоційовані з фібрилами (IX, XII, XIV і XVI типи), що утворюють "заякірені" фібрили (VII і XVII типи) та інші [19].

Порушення колагеногенеза і зміну співвідношення колагену I тіпа до III типу вважається важливою причиною в розвитку порушень механічної цілісності і зниження міцності властивостей сполучної тканини передньої черевної стінки та інших структур [342,343,354]. Прийнято вважати, що співвідношення колагену I і III типу, близьке до 3,74 характерно для норми. У пацієнтів зі зниженим

співвідношенням колагенових волокон I / III типів виявлена більш висока частота супутніх гриж [350,351]. Зниження цього показника свідчить про незрілість сполучної тканини і порушення каркасних властивостей передне-бокової стінки живота.

Колаген, як і інші білки в організмі людини має свій життєвий цикл. Його відносять до повільно обмінюючих білків: $T_{1/2}$ становить тижні або місяці. У молодому здоровому організмі цикл руйнування і синтезу становить близько 1 місяця, а обмін колагену становить 6 кг в 1 рік.

Елімінація і деградація колагену регулюються функціонуванням матриксних металопротеїназ. Металопротеїнази мають найважливіше вплив на руйнування більшості компонентів позаклітинної матриці [342,344,345]. На сьогоднішній день відомо близько 25 видів матриксних металопротеїназ. Активність кожної металопротеїнази строго контролюється специфічним інгібітором - тканинним інгібітором металопротеїназ. Основна властивість цих ферментів - це специфічно гідролізувати основні білки екстраклетинного матриксу [338]. У своїй більшості металопротеїнази секретуються клітинами у вигляді неактивних ферментів, їх активація призводить до протеолитическому розкладанню оточуючих клітку білків. Деякі металопротеїнази мають властивості активізувати один одного [354,354].

1.4.2 Відомі способи впливу на обмін колагену.

Синтез колагену регулюється різними способами. Сам колаген, N-пропептиди після свого відщеплення гальмують трансляцію колагену за принципом негативного зворотнього зв'язку. Аскорбінова кислота стимулює синтез колагену і протеогліканів, а також проліферацію фібробластів. Глюкокортикоїди гальмують синтез колагену, по-перше, шляхом зниження рівня мРНК проколагену, а по-друге - інгібуванням пролілілізілгідроксилази, внаслідок чого підвищується чутливість колагену до дії матриксних металопротеїназ. Макроскопічно це проявляється зменшенням товщини дерми, а також атрофією шкіри в місцях тривалого парентерального введення

цих гормонів. Статеві гормони також впливають на синтез колагену. Обмін колагену в матці знаходиться під контролем статевих гормонів. Синтез колагену шкіри залежить від вмісту естрогенів, що підтверджує той факт, що у жінок в менопаузі знижується вміст колагену в дермі. [345,354].

Порушення колагеногенеза, збільшення темпів його деградації, зміна співвідношення I і III типів колагену може виникати через нестачу певних амінокислот і інших необхідних компонентів в місці імплантації ендопротеза [162,180,183,186,190]. Неспецифічними факторами, що впливають на синтез колагену, є іони кальцію, заліза, а - кетоглутарат, аскорбінова кислота.

У складі колагенового білка превалює гліцин (до 30%), пролін і лізин, і крім того особливі амінокислоти, похідні лізину і проліну - гідроксилізін і гідроксипролін, причому гідроксипролін більше ніде не зустрічається в організмі людини [343,338]. Доведено, що постійне введення вільних амінокислот призводить до циклічного збільшення плазматичних амінокислот, що закономірно збільшує синтез білка [22,35,137,184,194].

Значення аскорбінової кислоти в обміні колагену доведено численними дослідженнями. Нестача вітаміну С може повністю заблокувати синтез колагену через неможливість гідроксіяції лізину і проліну, що визначає структурний якість колагену в організмі пацієнтів [337]. Це може викликати прискорене старіння багатьох тканин. Найбільш наочним прикладом може вважатися цинга, яка характеризується випаданням зубів і прискореним старінням шкіри [337]. У найбільших кількостях аскорбінова кислота міститься в тканинах, де продукція радикалів важливіша, що важливо для запобігання оксидантного стресу. Крім того, вітамін С має можливість адсорбувати іони міді, посилюючи оксидантне дію. Вітамін С знижує кількість матричних металопротеїназ і збільшує вміст інгібіторів тканинних металопротеїназ, що запобігає підвищеній деградації колагену [337].

Є роботи, в яких показано позитивний вплив вітаміну С на синтез і зрілість колагену в парапротезних капсулі зі зниженням інтенсивності запального процесу в післяопераційному періоді після герніопластики з

імплантацією протеза [76].

За даними деяких досліджень [337] встановлено, що потенційними прискорювачами утворення колагену є аргінін, орнітин і тирозин в з'єднанні з вітамінами В6 та С.

Незважаючи на різноманіття запропонованих способів корекції метаболізму колагену, в літературі вкрай мало робіт, присвячених застосуванню індукторів колагеногенеза в периопераційному періоді після протезної герніопластики передньої стінки черевної порожнини. На наш погляд, це перспективний напрям в сучасній герніології, яке може суттєво поліпшити результати лікування хворих на ВГ із застосуванням сітчастих імплантів.

1.4.3 Застосування гідролізату колагену в сучасній медицині.

В останні роки все більше число досліджень присвячено використанню похідних колагену, що відображає концепцію розвитку таких нових напрямків сучасної фармакотерапії як поліфармацевтика і біофармацевтика. Клінічна нутриціологія представляє одне з нових напрямків біофармацевтики. По визначенню, прийнятому в США та Великобританії, нутрицевтики є їжа з фармацевтичними властивостями.

Широке застосування отримали нутрицевтичні засоби, що містять глюкозамін, хондроїтин сульфат, гіалуронову кислоту і інші речовини. Клінічні випробування застосування хондроїтінсульфата і гіалуронової кислоти показали, як позитивні, так і негативні результати [5], що, мабуть, обумовлено різним джерелом і методом отримання хондропротекторів. Цей факт не завадив повсюдному впровадженню в клінічну практику хондропротекторів. Встановлено також незначний вплив цих хондропротекторів на зниження болю у пацієнтів [121].

Гідролізований колаген, як джерело специфічних амінокислот, може бути будівельним матеріалом для біосинтеза матрикса тканин організму. ГК, як і інші типи колагену, як вважають, мають той же механізм дії і відрізняються тільки

різною біодоступністю. Особливістю фібрил колагена високої ступеня міцності є великий вміст амінокислотних залишків з альдегідними групами. У нормі з лізину і оксилізину утворюються їх альдегідні форми аллізін і оксіаллізін, які беруть участь в утворенні міцних ковалентних зв'язків між молекулами колагену. Тому нутрицевтики з гідролізатів колагену в комплексі з аскорбіновою кислотою (вітамін С) більш ефективно впливають на фібрилоутворення [51].

Незважаючи на те, що колаген є основним білком людського організму, колагенові нутрієнти відносно недавно стали застосовувати в медицині. Існують три основні групи похідних колагену відповідно до різним ступенем гідролізу колагену: колаген неденатурований, желатин і гідролізат колагену (ГК) з молекулярною масою 300 кДа, 20-90 кДа і 2-9 кДа відповідно. Велика довжина молекул і фібрил колагену, що мають відносно високу молекулярну масу, перешкоджає їх ефективному перетравленню. Гідролізати колагену, що містять набір амінокислот і поліпептидів, більш доступні для засвоєння в організмі людини. У доклінічних дослідженнях на мишах доведено всмоктування ГК з досягненням максимуму його в плазмі через 6 годин після вживання [18].

Ступінь гідролізу є найбільш значущою характеристикою глибини гідролізу і є одним з основних критеріїв біодоступності. Це корелює з розподілом довжин молекулярних ланцюгів і з молекулярною масою пептидів. Молекулярні параметри гідролізатів змінюються в залежності від виду тварини і умов гідролізу тканини. Більш тонка шкіра риб (тріска і інші види) сприяє утворенню гідролізатів колагену більш високого ступеня гідролізу, якщо порівнювати з гідролізатами гідробіонтів (трепанги) [6-8].

Гідролізат колагену зі шкіри великої рогатої худоби «Колламін-80» містить амінокислоти, дипептиди, трипептиди і поліпептиди став основою для таких нутрицевтиків як «Колаген Ультра», «Колаген-С» (Росія), «Колаген Екстра Плюс». Їх основним компонентом є гідролізат колагена типів I і III. [3].

З хрящів курчат в США були отримані гідролізат колагену типу II з молекулярною масою пептидів, яка змінюється від 50 до 10000 Да. Поряд з колагеном типу II гідролізат «BioCell Collagen II» містить глікозаміноглікани:

гіалуронову кислоту, хондроїтин-сульфат. На основі цих гідролізатів були розроблені нутрицевтики з набором інших компонентів: JointFlex Complete, Flex-a-Min, Flex-A-MinTripleStrength (Arthritis Research Corporation, USA) [9].

Деякі дослідження припускають, що пептиди ГК можуть бути використані як будівельні блоки, зокрема для хрящової тканини [19, 23]. Показано, що в хондроцитах *in vitro* після 11 днів культивування в середовищі з гідролізатом колагену типу II кількість амінокислот зростає в 2,5 рази в порівнянні з контролем (середя без гідролізату колагену) [10]. Проте, після проведення короткострокових експериментів данні про хондроцити в моношарі не були підтверджені в довгострокових дослідженнях з хондроцитами в 3D-моделях [7,16].

Дослідження *in vivo* на мишах лінії STR / ort (у яких розвинули остеоартрит) показало, що тривалий прийом гідролізата колагена може знижувати дегенеративність хрящової тканини, ураженої остеоартритом, і затримувати його розвиток [11].

Цікаве дослідження щодо застосування неденатурованого колагену II типу для лікування ревматоїдного артрита було проведено в 1993 році в Гарвардському університеті [13]. Було показано, що неденатурований колаген типу II може вплинути на рухливість суглобів і зменшення в них болю, а також покращити функціональний стан хворих остеоартритом, що, ймовірно, обумовлено «перенавчанням» Т-клітин до імунної стійкості [14].

Згідно з дослідженнями, ГК призводить до зниження артеріального тиску, як у тварин, так і в людей, отже, можливо, одним з механізмів дії ГК є поліпшення кровотоку в судинній системі [223, 227]. Це пояснюється і наявністю зв'язку між остеоартрозом та атеросклеротичним ураженням судин субхондральної кістки, що було доведено в епідеміологічних дослідженнях [320].

Кондратюк В.Є. (2016) в своєму дослідженні показав, що прийом 10 г гідролізату колагену в комплексному лікуванні пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів дозволив знизити інтенсивність больового синдрому та зменшити потребу в анальгетиках [356].

В експерименті на щурах А.А. Андреев і співавтори (2014 року) використовували аплікаційне-ін'єкційне введення ГК для лікування гнійних ран. Було доведено, що в поєднанні з гідроімпульсною санацією зазначалося більш раннє очищення рани від гнійно-некротичного вмісту, міграція та проліферація фібробластів, відновлення кількості тканинних базофілів, організація і дозрівання колагенових волокон з подальшою епітелізацією [338].

Звертає на себе увагу різноманіття літературних джерел, що характеризують вплив ГК на синтез колагену в кісткових і хрящових тканинах, в меншій мірі робіт з вивчення впливу ГК на рановий процес при інфікованих ранах. На жаль, в доступній нам літературі ми не знайшли згадки про використання цього препарату з метою поліпшення результатів лікування пацієнтів з ВГ.

Різнманітність способів герніопластики із застосуванням різних сітчастих біоматеріалів при відсутності обґрунтованих і аргументованих критеріїв вибору імплантанта для ендопротезування ВГ і методики пластики в кожному конкретному випадку ставлять хірургів перед складним вибором. При цьому вибір виду хірургічного втручання в основному залежить від індивідуальних переваг хірурга і фінансового забезпечення лікувального закладу [321,323,328]. При відсутності доказових наукових даних не існує загального підходу у визначенні та лікуванні ВГ. Сучасна наукова дискусія спрямована на велику індивідуалізацію лікування [58].

Деякі дослідження вказують на те, що механічна міцність ряду анатомічних утворень (ослаблення поперечної фасції і задньої стінки пахового каналу при пахових грижах, апоневрозу і білої лінії живота при ВГ) безпосередньо залежить від будови і співвідношення типів колагену, що необхідно враховувати при виборі методу і обсягу герніопластики [163]. Порушення синтезу колагену, зміна співвідношення I і III типів колагену може виникати через нестачу певних амінокислот і інших компонентів в місці операційної травми.

У зв'язку з цим, представляється актуальним дослідження біосумісності «нових» ендопротезів в поєднанні із застосуванням ГК в якості індуктора колагеногенеза з метою поліпшення структурних і якісних властивостей

періпротезної капсули. Спостереження і контроль за утворенням колагену, як основного каркасного матеріалу, що визначає структурну функцію сполучної тканини в області протеза при герніопластиці є важливим і актуальним завданням.

Таким чином, відсутність достовірних критеріїв, що визначають біосумісність матеріалів, які використовують в герніології в сукупності з відсутністю літературних даних, що описують застосування ГК для стимуляції синтезу колагену в області пластики, диктує необхідність подальшого вивчення даних питань.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.

2.1. Експериментальна частина.

Експериментальна частина роботи була виконана на 84 білих щурах лінії Wistar. Всі лабораторні тварини статевозрілі самці, середня вага яких склала 250 - 300 г. Вибір в якості експериментальних тварин щурів продиктований прагненням до максимальної однорідності експериментальних груп, а також простотою і зручністю поводження з цими тваринами. Всі тварини пройшли карантин в умовах віварію Одеського національного медичного університету і містилися в однакових умовах на стандартному харчовому раціоні, за винятком групи щурів, які отримували гідролізат колагену. Критерієм включення в експеримент була відсутність будь-яких зовнішніх проявів захворювань у тварин.

Експерименти на лабораторних тваринах проводилися в чіткій відповідності з конвенцією, прийнятою Радою Європи (Страсбург, 1986 р.), Про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів або в інших цілях. Директиви Ради 86/609 / ЕЕС від 24.11.86. за погодженням законів, правил і адміністративних розпоряджень країн - учасниць щодо захисту тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях, також були дотримані.

Тварини розділені на 3 групи і 3 підгрупи.

1 група - тварини, у яких армований металевим каркасом поліпропіленовий імплант (рис.2.1) розташовували в передчеревинному шарі передньої черевної стінки (рис 2.2) і здійснювали годування з додаванням в раціон гідролізату колагену у вигляді розчину колагену в дозі 100 мг на 1 кг маси тіла протягом до 1,5 місяців. Група розділена на три підгрупи:

1а - термін забору матеріалу через 15 діб;

1в - термін забору матеріалу через 30 діб;

1с - термін забору матеріалу через 90 діб.

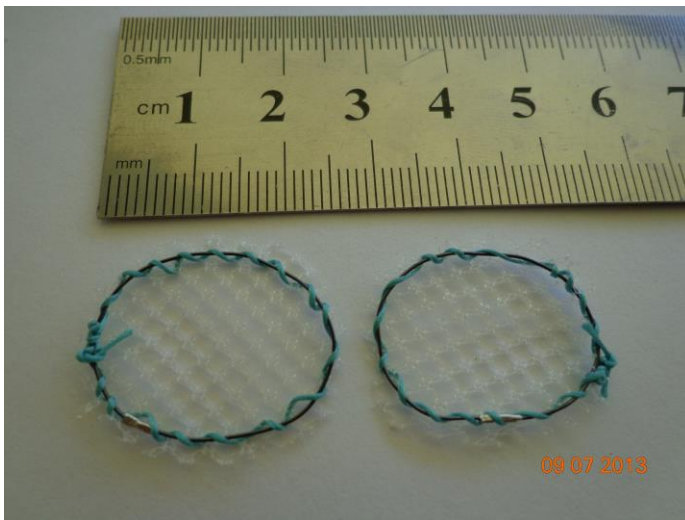


Рис 2.1 Каркасні сітки, використані в експерименті.

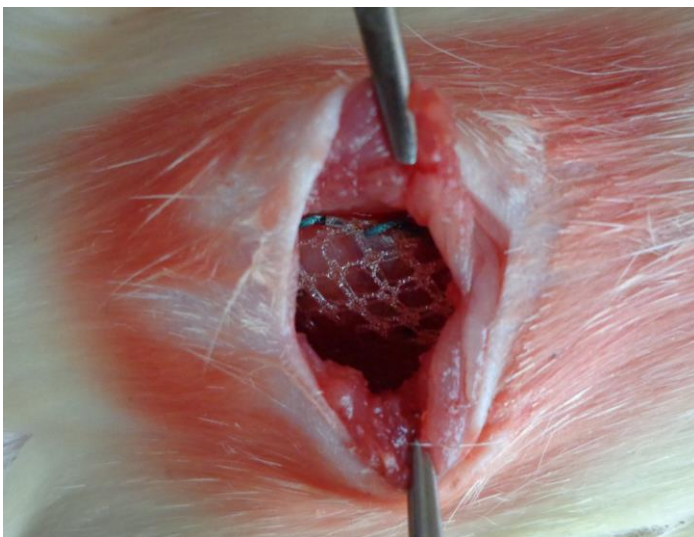


Рис 2.2 Розташування каркасної сітки в передочеревинному шарі черевної стінки щурів.

Як гідролізату колагену використовувався препарат «Колаген Екстра Плюс», виробництва харківської компанії ТОВ «АВА ПЛЮС». Цей препарат представляє собою гідролізат тваринного колагену з додаванням аскорбінової кислоти (Додаток до висновку державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04 / 63107 від 10.06.2011 р.).

2 група - тварини, у яких армований металевим каркасом поліпропіленовий імплантат розташовували в передочеревинному шарі передньої черевної стінки, по краях швами не фіксували. Група також розділена на три підгрупи:

2а - термін забору матеріалу через 15 діб;

2в- термін забору матеріалу через 30 діб;

2с - термін забору матеріалу через 90 діб.

3 група - тварини, у яких поліпропіленовий імплант (рис. 2.3., 2.4) розташовувався в передочеревинному шарі передньої черевної стінки максимально рівно, по краях фіксували швами.

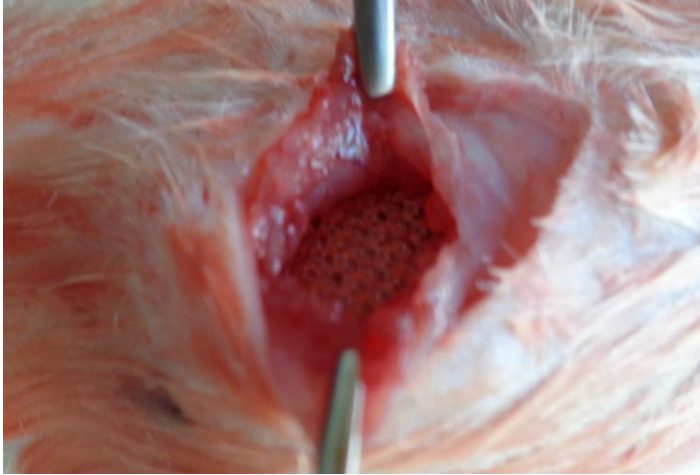


Рис 2.3. Розташування безкаркасної сітки в передочеревинному шарі черевної стінки щурів.



Рис 2.4. Фіксація безкаркасної сітки в передочеревинному шарі черевної стінки щурів.

Ця група також була розділена на три підгрупи:

1а - термін забору матеріалу через 15 діб;

1в - термін забору матеріалу через 30 діб;

1с - термін забору матеріалу через 90 діб.

Тварини по групам і термінам виведення з експерименту розподілилися наступним чином (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1

Кількість тварин в групах експерименту в залежності від терміну виведення тварини з експерименту.

Групи тварин	15 діб	30 діб	90 діб	Загалом
Каркасна сітка з колагеном	10	10	10	30
Каркасна сітка без колагену	10	10	10	30
Безкаркасна сітка	8	8	8	24
Всього	28	28	28	84

Дослідження виконали відповідно до «Правил проведення робіт із застосуванням лабораторних тварин».

Стерилізація сітки проводилася зануренням в 4% розчин Корзолекс-Базікс протягом 60 хвилин з подальшим перенесенням сітки в стерильний фізіологічний розчин (Свідоцтво № 2876 від 25.02.1998 р на препарат "Корзолекс-Базікс", методичні рекомендації по його застосуванню 0164-99 від 20.01.99 р).

Оперативні втручання проводилися в асептичних умовах.

Знеболювання досягалося внутришньо-очеревинним введенням розчину тіопенталу натрію в розрахунку 2,5 мг на 100 г маси тіла тварини.

Застосовували дрібно-чарункову стерильну поліпропіленову сітку (рис.2.5).

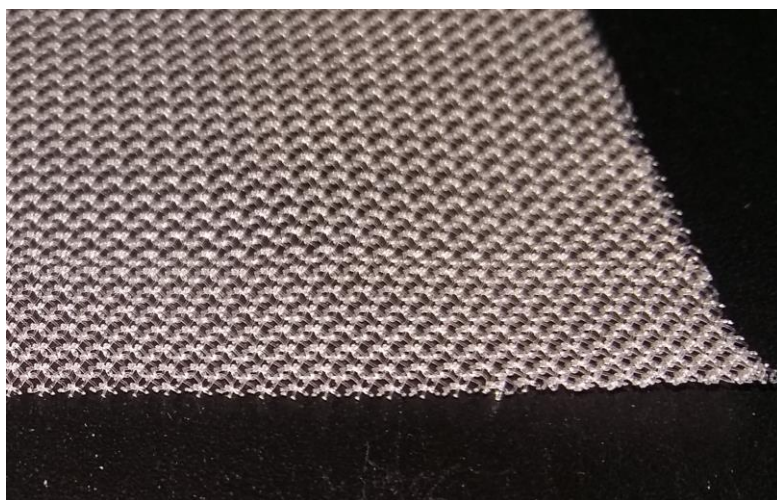


Рис.2.5. Дрібно-чарункова поліпропіленова сітка

По краю прямих м'язів живота, лівіше від серединної лінії на передній

черевній стінці виконувався розріз шкіри довжиною 1,5 см (рис 2.6).



Рис 2.6. Розсічений м'язовий шар черевної стінки щурів.

Розсікали апоневроз косих м'язів по зовнішній поверхні піхви прямого м'яза живота з входом в передочеревинний шар, відшаровували очеревину по площі поліпропіленової сітки і розміщували останню так, щоб матеріал максимально контактував з такими анатомічними утвореннями як: очеревина, апоневроз, м'язи живота. Каркасну сітку не фіксували (рис 2.7), безкаркасну сітку фіксували вузловими швами до м'язів по кутах сітки і зшивали м'язи над нею (рис 2.8). З огляду на тонкий передочеревинний шар, останній збільшували шляхом інфільтрації 0,25% розчином новокаїну (рис. 2.9)

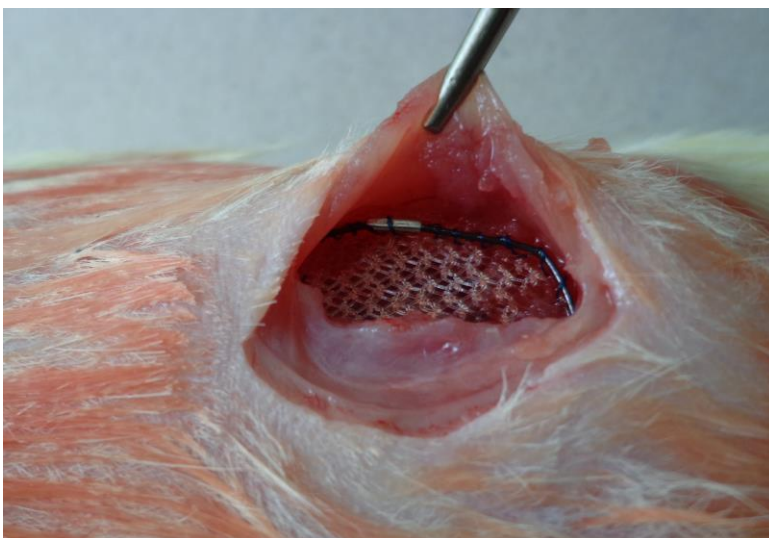


Рис. 2.7. Каркасна сітка в передочеревинному шарі.

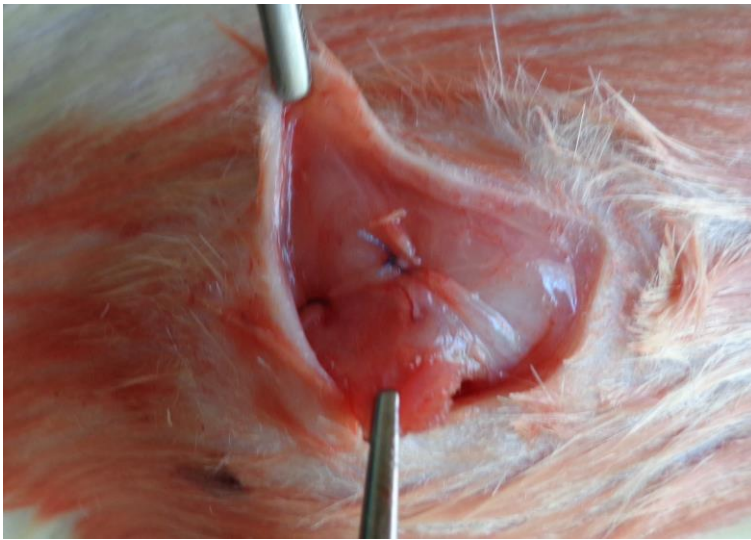


Рис. 2.8. Шов м'язів черевної стінки з імплантованою безкаркасною сіткою



Рис. 2.9. Гідропрепаровка черевної стінки для полегшення відсепаровки.

Евтаназію проводили на 15, 30, 90 добу шляхом введення летальної дози тіопенталу натрію, 30 мг на 100 г маси тіла тварини. Дані терміни адекватні часовим параметрам стадійності ранових процесів, які протікають в області імплантації ендопротезів. Поліпропіленову сітку видаляли разом з навколишніми тканинами (підшкірна клітковина, фасція, м'язова тканина, очеревина) і досліджували. Візуально вивчалася форма імпланта і його взаємовідношення з навколишніми тканинами. (рис 2.10, 2.11)

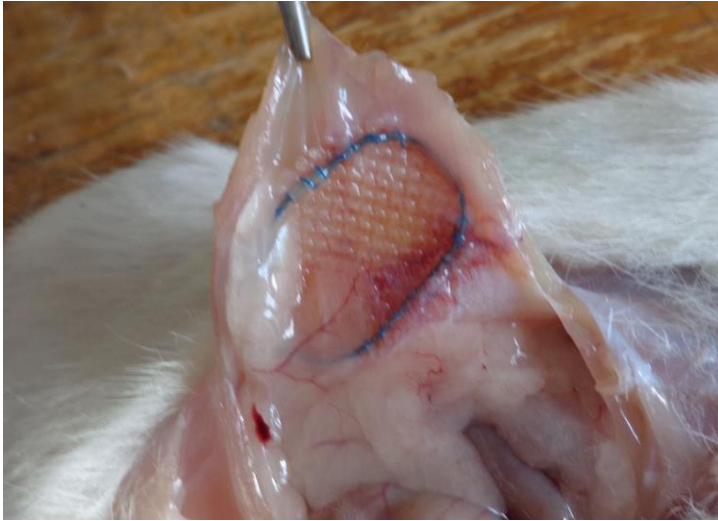


Рис. 2.10. Імплантована приживлена каркасна сітка

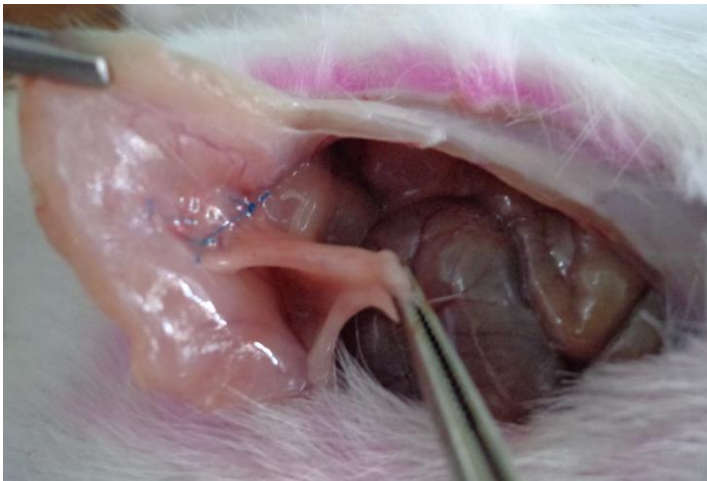


Рис. 2.11. Імплантована приживлена безкаркасна сітка

Морфологічні дослідження виконані на базі патологоанатомічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ к.мед.н., доцент кафедри патологічної анатомії з секційним курсом ОНМедУ Роша Л.Г.

Отриманий матеріал фіксувався в 10% нейтральному формаліні протягом 1 доби при температурі 37° С, далі проводилася стандартна дегідратація, парафінізація шматочків за загальноприйнятими методиками, заливалися парафінові блоки (гістовакс, Leica). Зрізи товщиною 3-5 мкм проводили на роторному мікротому Leica одноразовими ножами Leica. Фарбувалися за стандартною методикою гематокісліном-еозином (готовими розчинами гематокісліном виробництва БіоОптіка, Італія).

Крім зазначених методик використовувалися методи, що дозволяють

виявити зрілі (аргірофільні) і незрілі (колагенові) волокна - забарвлення по ван Гизону, виявлення кислих глікозаміногліканів (забарвлення толуїдиновим синім при рН 2,7; 4,9; 6,0 з контролем стрептококової амілазой), забарвлення альціановим синім по Хейлі. Зрізи покривалися БіоМаунтом (БіоОптіка, Італія) і покривним склом. Морфометричний аналіз змін м'яких тканин черевної стінки проводили за допомогою мікроскопа Leica DM 750 (Німеччина) з фото-відеовиходом, камерою (5М пікселів), використовували морфометричну сітку і лінійку.

Для об'єктивізації даних морфологічних досліджень і кількісного аналізу та унаочнення виявлених особливостей дослідження проводились шляхом підрахунку числа гранулоцитів, лімфоцитів, плазмоцитів на ділянках діаметром по 1 мм, по 10 полів зору кожного випадку та обчисленням середнього показника. Певні закономірності спостерігалися щодо показників середнього вмісту гранулоцитів, лімфоцитів та плазмоцитів (табл. 2.2).

Таблиця 2.2.

Шкала оцінки запального інфільтрату

Оцінка в балах	Середня кількість клітин запального інфільтрату (гранулоцити, лімфоцити, плазмоцити) на 10 полів зору збільшення x400
1	0 - 5 клітин
2	6 - 10
3	11 – 15
4	16 - 20
5	21 - 25
6	26 - 30
7	31 - 35
8	36 - 40
9	41 - 45

10	46 и більше
----	-------------

Для визначення середнього значення щільності в сформованій сполучній тканині капілярів, щільності відкладення колагену, виразності запальної інфільтрації довкола сітки у балах від 0 до 10 користувались оціночною таблицею (табл. 2.3).

Таблиця 2.3.

Шкала оцінки щільності відкладення колагену.

Оцінка в балах	Характеристика волокон колагену
1	Поодинокі тонкі волокна, до 2 мкм завтовшки
2	Тонкі нечисельні волокна 3-5мкм
3	Волокна колагену в пучках 6-10 мкм завтовшки
4	Помірна кількість волокон пучками 11-15 мкм товщиною
5	Виразні волокна у пучках 16-20 завтовшки
6	Волокна пучками 21-25мкм товщиною в великій кількості
7	смугоподібне відкладення волокон в вигляді пучків 26-30 мкм завтовшки
8	Пучки волокон від 31 до 35 мкм товщиною
9	Волокна колагену у великій кількості полосами 36-40 мкм завтовшки
10	Полоси колагену понад 40 мкм завтовшки

Для оцінки даних щодо васкуляризації тканин навколо введеної сітки підраховувалась кількість мікроциркуляторного русла по 10 полів зору діаметром 1 мм (окуляр 10, об'єтив 20) у кожному випадку всіх груп. Визначалось середнє значення у кожній групі всіх етапів експерименту.

2.2 Клінічна частина.

2.2.1. Характеристика досліджуваних пацієнтів.

Під нашим спостереженням перебувало 143 хворих із зовнішніми вентральними грижами, які були прооперовані у відділенні хірургії Клінічного госпіталю ДПС України в місті Одеса з 20.12.2011 по 30.05.2017 року.

Із загальної кількості хворих із зовнішніми вентральними грижами чоловіків було 107 (74,8%), жінок 36 (25,2%). Середній вік пацієнтів склав $57 \pm 12,2$ року. Розподіл хворих за віком надано на рис.2.2. Наймолодшому пацієнту було 23 роки, найстаршому - 87 років. Найбільша кількість хворих - це пацієнти у віці від 41 до 70 років. 75 пацієнтів (52,4%) були працездатного віку. Наявність грижі великого розміру у пацієнтів працездатного віку значно знижує працездатність хворих аж до інвалідизації. Цей факт в сукупності з широкою епідеміологією грижової хвороби призводить до значних матеріальних збитків в суспільстві.

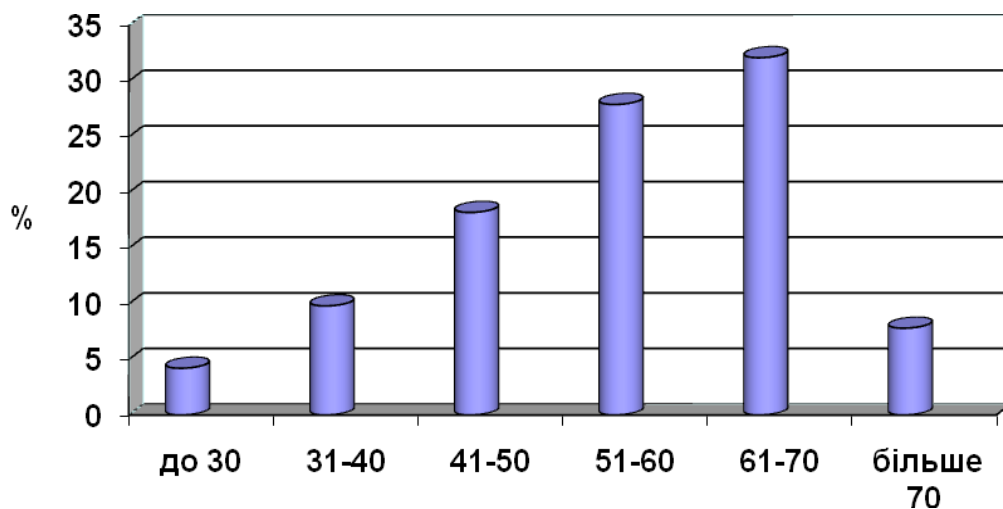


Рис.2.12 Розподіл хворих по різним віковим групам.

Всі пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від типу використаного протеза і прийому препарату колаген.

Перша група (основна) - 68 пацієнтів, яким виконана передочеревинна

герніопластика з використанням каркасних сітчастих протезів. В післяопераційному періоді хворі приймали препарат «Колаген Екстра Плюс» виробництва ТОВ «АВА ПЛЮС» в дозі 8 грамів на добу 1 раз в день після їжі протягом 1,5 місяців. У 8 г препарату міститься 4 г гідролізату колагену, 0,1 г вітаміну С і допоміжні речовини (Додаток до висновку державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04 / 63107 від 10.06.2011). Пацієнти приймали препарат під час прийому їжі, розчинивши його в 100 мл теплої води. В основній групі чоловіків було 47 (69,1%), жінок 21 (30,9%). Середній вік пацієнтів склав $59,1 \pm 10,7$ року. Розподіл хворих за віком надано на рис.2.3. Наймолодшому пацієнту було 34 роки, найстаршому - 78 років.

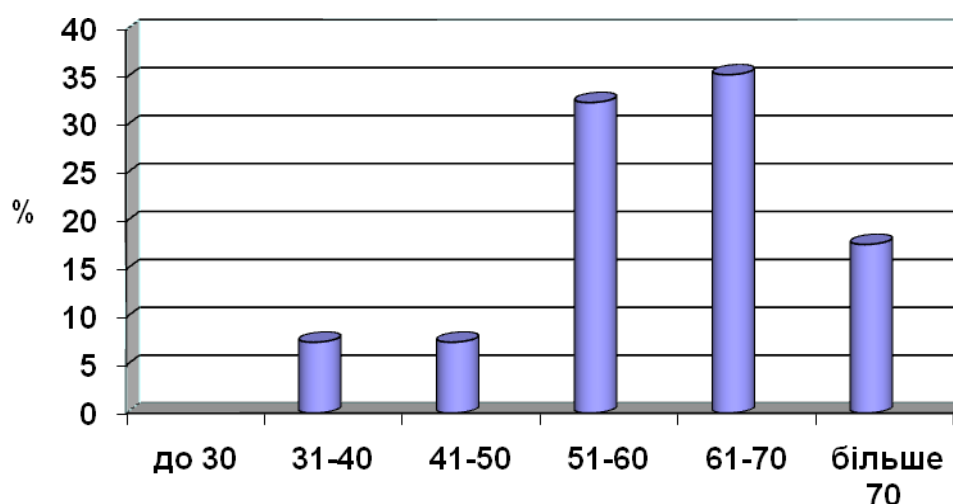


Рис.2.13. Розподіл пацієнтів за віком в основній групі.

Друга група (контрольна) - 40 (28%) хворих, оперованих з використанням каркасних сітчастих протезів без подальшого прийому колагену. Чоловіків було 31 (77,5%), жінок 9 (22,5%). Середній вік пацієнтів склав $58,5 \pm 10,3$ року. Розподіл хворих за віком надано на рис.2.4. Наймолодшому пацієнту було 47 років, найстаршому - 87 років.

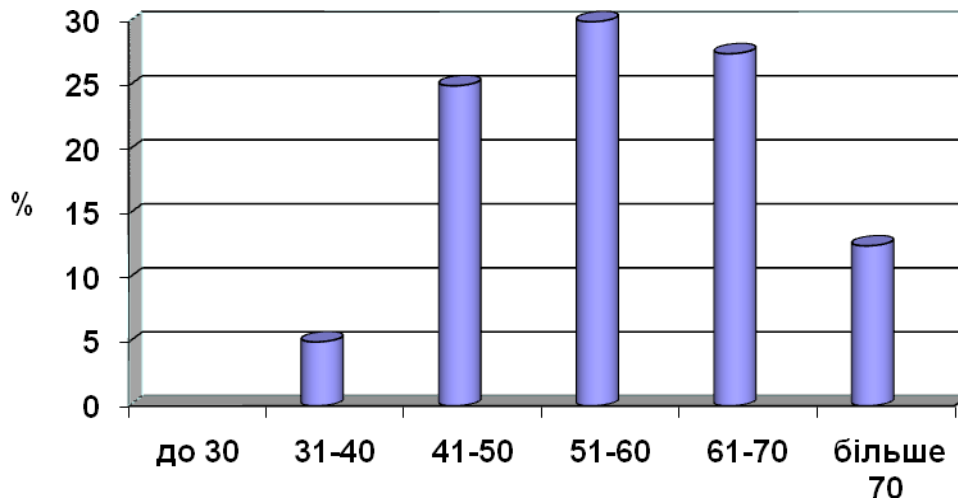


Рис.2.14. Розподіл пацієнтів за віком у контрольній групі.

Третя група (порівняльна) - 35 (24,5%) пацієнтів, оперованих із застосуванням безкаркасних поліпропіленових сіток. Чоловіків було 29 (82,9%), жінок 6 (17,1%). Середній вік пацієнтів склав $55,0 \pm 11,3$ року. Розподіл хворих за віком надано на рис.2.5. Наймолодшому пацієнту було 23 роки, найстарішому - 82 роки.

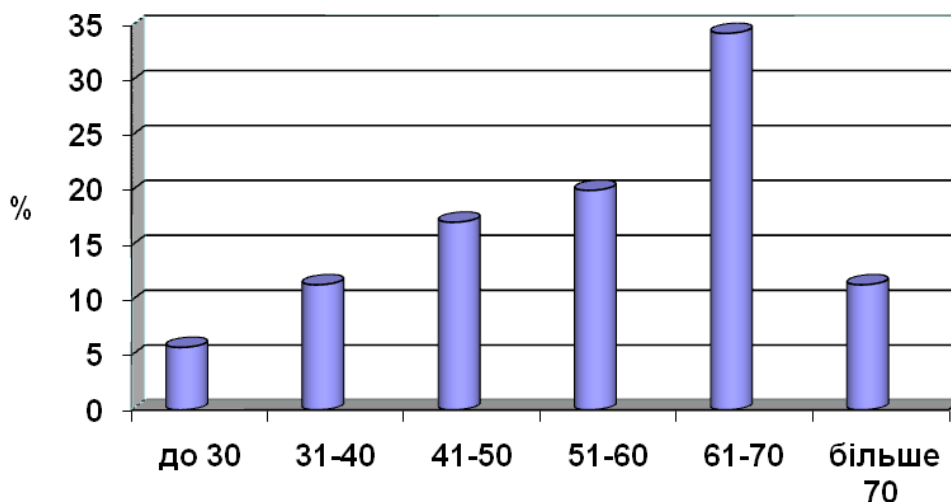


Рис.2.15. Розподіл пацієнтів за віком в групі порівняння.

У структурі грижової хвороби найчастіше діагностували пахову грижу - 76 випадків (53,1%) (табл. 2.2). Післяопераційна вентральна грижа була діагностована у 46 пацієнтів (32,7%), пупкова - у 16 хворих (11,2%). Грижі білої лінії живота, грижі Спигелевой лінії, бічні грижі живота об'єднані нами в одну групу, так званих, «вентральних» гриж через дуже низьку частоту

реєстрації в нашому дослідженні. Сукупна кількість таких пацієнтів склала 5 осіб (3,5%). На жаль, діагноз грижі встановлювали частіше з появою клінічної симптоматики, рідше при профілактичному огляді.

Таблиця 2.4

Розподіл пацієнтів в залежності від локалізації грижових воріт.

Локалізація грижі	основна	контрольна	порівняльна	загальна кількість
пахвина	41 (60,3 %)	13 (32,5 %)	24 (68,6 %)	76 (53,1 %)
пупкова	7 (10,3 %)	10 (25 %)	2 (5,7 %)	16 (11,2 %)
вентральна	2 (2,9 %)	4 (10 %)	-	5 (3,5 %)
післяопераційна	18 (26,5 %)	13 (32,5 %)	9 (25,7 %)	46 (32,7 %)
всього	68 (100 %)	40 (100 %)	35 (100 %)	143 (100 %)

Загальний стан хворих було від задовільного при відсутності супутньої патології, до середньої тяжкості за наявності супутніх захворювань. Структура і частота виявленої супутньої патології представлена в таблиці 2.4.

Таблиця 2.5

Частота виявлення супутньої патології у пацієнтів усіх груп.

Характер супутньої патології	основна	контрольна	порівняльна	загалом
Ішемічна хвороба серця	23 (33,8 %)	6 (15 %)	9 (25,7 %)	42 (26,6%)
Гіпертонічна хвороба	11 (16,2 %)	14 (35 %)	10 (28,6%)	38 (24,2%)
Ожиріння	17 (25 %)	12 (30 %)	6 (17,1 %)	35 (22,3%)
Цукровий діабет	3 (4,4 %)	2 (5,0 %)	2 (5,7 %)	8 (5,1%)
Хронічне обструктивне захворювання легень	5 (7,4 %)	1 (2,5 %)	1 (2,9%)	6 (3,8%)
Варикозна хвороба і ПТФС нижніх кінцівок	6 (8,8 %)	2 (5,0 %)	2 (5,7 %)	9 (5,7%)
Захворювання нирок і сечовивідних шляхів	2 (2,9 %)	-	2 (5,7 %)	4 (2,5%)
Хвороби органів травлення	1 (1,5 %)	1 (2,5 %)	3 (8,6 %)	13 (8,3%)
інші	-	2 (5,0 %)	-	2 (1,3%)
Всього	68 (100 %)	40 (100 %)	35 (100 %)	143(100 %)

Стан хворих визначався локалізацією і розмірами грижового

випинання, а також супутньою патологією. Поряд з типовими для хворих старше 50 років захворюваннями серцево-судинною патологією (ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба), у ряду пацієнтів мала місце патологія обміну речовин у вигляді ожиріння, цукрового діабету; варикозна хвороба вен нижніх кінцівок і посттромбофлебітичний синдром, ХОЗЛ.

Як видно з наведених вище даних всі три досліджувані групи були репрезентативні за статтю, віком і наявністю супутньої патології.

Оперативні втручання виконувались після ретельного доопераційного обстеження і відповідного лікування основного захворювання та супутньої патології. Всі операції виконувалися в плановому порядку. Наявність защемленої грижі і інших її ускладнень були критеріями виключення з дослідження. З метою з'ясування взаємозв'язку між розміром грижового мішка і грижового воріт з одного боку і частотою післяопераційних ускладнень з іншого, ці показники були структуровані, що представлено в таблицях 2.6 і 2.7.

Таблиця 2.6

Розподіл пацієнтів по розміру грижових воріт.

Розмір грижових воріт	Основна	контрольна	порівняльна	загальна кількість
розміром до 2 см	10 (14,7 %)	2 (5 %)	9 (25,7 %)	21 (14,7 %)
розміром до 4 см	37 (54,4 %)	24 (60 %)	18 (51,4 %)	79 (55,2 %)
розміром більше 4 см	21 (30,9 %)	14 (35 %)	8 (22,9 %)	43 (30,1 %)
Всього	68 (100 %)	40 (100 %)	35 (100 %)	143 (100 %)

Таблиця 2.7

Розподіл пацієнтів по розміру грижового мішка.

Розмір грижового мішка	основна	контрольна	порівняльна	загальна кількість
розміром до 5 см	27 (39,7 %)	17 (42,5 %)	13 (37,1 %)	57 (40,7 %)
розміром від 6	41 (60,3 %)	18 (45 %)	20 (57,1 %)	79 (55,2 %)

до 15 см				
розміром від 16 до 25 см	-	5 (2,5 %)	2 (5,7 %)	7 (4,9 %)
Всього	68 (100%)	40 (100 %)	35 (100 %)	143 (100 %)

Аналізуючи наведені дані, слід зазначити, що більшість пацієнтів у всіх групах мали грижові ворота середніх розмірів (до 4 см в діаметрі) - 55,2%, хоча частота визначення грижового дефекту великих розмірів у всіх трьох групах склала чималих 30,1%. При цьому грижового мішок у всіх групах частіше визначався як середній (55,2%) або малий (40,7%).

Таким чином, беручи до уваги наведений аналіз і структуру грижової хвороби, звертає на себе увагу факт пізнього звертання за медичною допомогою пацієнтів з вентральними грижами. Це можна пояснити низькою якістю і недотриманням термінів періодичних медичних оглядів, низькою медичної культурою населення і важким соціально-економічним станом суспільства, що значно обмежує доступність медичної, особливо хірургічної, допомоги.

2.2.2 Методи обстеження хворих.

Обстеження хворих із зовнішніми ВГ проводили комплексно, вивчаючи анамнестичні дані, клінічний перебіг хвороби, дані лабораторних та інструментальних досліджень.

При фізикальному обстеженні звертали увагу на зовнішній вигляд пацієнта, стан слизових оболонок, ступінь розвитку підшкірно-жирової клітковини, тургор шкіри, масу тіла. Огляд проводили в положенні пацієнта лежачи і стоячи, виконували перкусію, пальпацію та аускультацию грудної клітки і черевної порожнини. Оцінювали стан гемодинаміки, ЧСС, АТ, температуру тіла.

При дослідженні грижового випинання вимірювали його горизонтальний і вертикальні розміри в спокої і при напруженні, наявність

трофічних змін періхіатальних тканин. Пальпаторно визначали консистенцію вмісту грижового мішка, його вправимість в черевну порожнину в положенні лежачи. Оцінювали розміри і форму грижових воріт, перевіряли наявність грижового випинання в інших областях.

Всім хворим виконували рутинні загальноклінічні аналізи: загальний аналіз крові та сечі, глюкозу крові, групу крові та резус-фактор. Біохімічні дослідження (визначення рівня загального білка і його фракцій в крові, білірубину крові, амінотрансфераз, глюкози крові, сечовини, креатиніну) виконувалися за показаннями. Для характеристики системи згортання крові визначали показники коагулограми (протромбіновий індекс, рівень фібриногену, міжнародне нормалізоване відношення і ін.) За загально-прийнятими методиками.

Клініко-біохімічні показники сироватки визначали натще, взяття венозної крові проводили вранці, до першого прийому їжі. Зразки крові транспортували в лабораторію в охолоджених пластикових пробірках з 5% ЕДТА. В подальшому кров з ЕДТА переносили в охолоджені пластикові пробірки і центрифугували протягом 10 хв. зі швидкістю 6000 rpm при постійному охолодженні. Плазма крові акуратно відбиралася дозатором, розфасовувалася в охолоджені пластикові пробірки по 1 мл і зберігалася в морозильній камері при температурі - 30° С.

Зміст основних фракцій ліпідів (фосфоліпідів, вільного холестерину, вільних жирних кислот і тригліцеридів) визначали в плазмі крові за допомогою тонкошарової хроматографії по Шталю. Вміст глюкози, креатиніну, сечовини, загального і прямого білірубину, загального білка, альбумінів і глобулінів плазми крові, а також електролітів (Na⁺, K⁺, Cl⁻) плазми визначали за стандартними методиками.

Для діагностики патології серцево-судинної системи всім пацієнтам в доопераційному періоді виконувалася ЕКГ. Хворим з великими і величезними післяопераційними вентральними грижами, і хворим старше 60 років проводилася ехокардіоскопія з метою прогнозування розвитку серцевої

недостатності. Пацієнти з фракцією викиду менше 55%, незалежно від розміру грижі, проходили курс передопераційної підготовки під наглядом кардіолога. Крім того, пацієнтам з гігантськими грижами проводилася передопераційна підготовка: носіння бандажа, лікувальна фізкультура, дихальна гімнастика.

Всім хворим виконувалася флюорографія з метою виключення органічної патології легень, органів середостіння, серця. Якщо у пацієнтів мали місце симптоми дихальної недостатності, то функцію зовнішнього дихання оцінювали за допомогою спірографії, яка виконувалася за стандартною методикою.

В обов'язковому порядку використовувався метод ультразвукового дослідження (УЗД) черевної стінки і порожнини за допомогою апарату TOSHIBA NEMIO MX (Японія) з використанням лінійного датчика PLM503AT з частотою сканування 6 МГц. Особливо актуальним УЗД було для діагностики невеликих невірваних гриж у пацієнтів з надмірною вагою. Метод УЗД дозволяє виявити і уточнити параметри грижі (локалізацію, розмір грижових воріт і мішка, його вміст), зони склерозування апоневроза в тканинах, що оточують грижової дефект, виявити додаткові грижові дефекти, не діагностовані пальпаторним методом (ряд авторів такі дефекти виявили в 6 - 29 % хворих з післяопераційною вентральною грижею) [63, 200, 231]. Також метод дозволяє диференціювати грижового випинання від м'яко-еластичних доброякісних пухлиноподібних утворів підшкірної жирової клітковини і виявити осередки хронічної інфекції. Ф.Н. Ільченко, М.М. Сербул використовували УЗД для вибору ендоскопічного доступу, враховуючи спайковий процес в ПП [182]. Т.І. Тамм і співавтори за допомогою УЗД у 14% пацієнтів диференціювали помилкове обмеження від істинного [192].

В цілому, обсяг діагностичних процедур у пацієнтів досліджуваних груп відповідав змісту наказу МОЗ України від 02.04.2010 № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів Надання медичної допомоги

зі спеціальності « Хірургія ».

При виникненні хірургічної інфекції в післяопераційному періоді проводилося бактеріологічне дослідження з визначенням культуральних властивостей інфектагента і його чутливості до різних антибактеріальних препаратів.

В післяопераційному періоді використовувалося УЗД у пацієнтів для контролю за станом післяопераційної рани і при підозрі на наявність таких ускладнень, як сірому або гематома. При діагностиці гострих періпротезних рідинних ускладнень виконували пункції під контролем УЗД з евакуацією вмісту. Крім того УЗД використовувалося при визначенні розташування, стану сітчастого протеза і формування сполучнотканинного комплексу навколо імпланта.

Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою вбудованих функцій ЕОМ і додатки Microsoft Excel-2010. Визначалися: середня величина кількісних показників (M), стандартна помилка середнього і стандартне відхилення (m). Істотність відмінностей середніх величин оцінювали за допомогою коефіцієнта Стьюдента. Критичний рівень значущості (p) приймали рівним 0,05.

2.2.3. Методи оперативних втручань

Всі оперативні втручання проводилися після ретельного обстеження і передопераційної підготовки. З метою профілактики інфекційних ускладнень в премедикацію вводилися цефалоспорины II або III покоління з наступним продовженням на термін до 3-х діб в разі гладкого післяопераційного перебігу. Рішення про подальше проведення антибактеріальної терапії приймалося за суворими показаннями в індивідуальному порядку. Профілактика тромботичних ускладнень проводилася в залежності від виявлених чинників ризику шляхом введення НМГ у відповідних дозах. При необхідності продовження антикоагулянтної терапії на терміни понад 7 - 10

діб перевагу віддавали пероральним антикоагулянтам. Вибір методу анестезії залежав від локалізації та розмірів грижі, характеру супутньої патології, побажань хворого. Використовувалася місцева анестезія, перидуральна анестезія, тотальна внутрішньовенна анестезія з міорелаксацією і штучною вентиляцією легень. З метою знеболювання в післяопераційному періоді застосовувалися нестероїдні протизапальні препарати.

В основній і контрольній групах виконувалася герніопластика сітчастим поліпропіленовим протезом Rebound HRD різних певних форм і розмірів, по периметру якого фіксований металевий замкнутий гнучкий каркас зі сплаву нікелю й титану - нитинол. Останньому властива значна гнучкість і «пам'ять форми», що сприяє постійної розправленими сітки, незмінності її площі, повного прилягання до щільним верствам черевної стінки. Обов'язкова умова при установці сітчастого поліпропіленового протеза - розташування його в передочеревинному шарі - sub lay.

Використовувалися наступні протези:

OVL-S (овальна мала сітка) розміром 7,2 x 8,88 см;

OVL-M (овальна середня сітка) розміром 9,37 x 11,28 см;

SLD-S (мала сітка у формі щита) розміром см, 10,31 x 14,94 см;

SLD-M (середня сітка у формі щита) розміром 11,58 x 16,66 см (рис. 2.5);

SLD- L (велика сітка у формі щита) розміром 13,61 x 18,5 см;

HYB-S (комбінована мала сітка) розміром 8,81 x 11,28 см.



Рис. 2.16 SLD-M (середня сітка в формі щита) розміром 11,58 x 16,66 см.



Рис. 2.17 OVL-M (овальна середня сітка) розміром 9,37 x 11,28 см;

Типи і розміри використовуваних протезів в основній і контрольній групах в залежності від локалізації гризового дефекту представлені в таблицях 2.8 і 2.9

Таблиця 2.8

Розподіл пацієнтів основної групи в залежності від використовуваного

протеза і виду грижі.

тип протеза	Пахвинна Грижа	Пупкова грижа	Вентральна грижа	Післяопераційна вентральна грижа	Всього
HYB-S	6 (14,6 %)	-	-	-	6 (8,8 %)
OVL-S	6 (14,6 %)	2 (28,6 %)	-	-	8 (11,8%)
OVL-M	19(46,3%)	2 (28,6 %)	1 (50 %)	5 (27,8 %)	27 (39,7%)
SLD-S	6 (14,6 %)	1 (14,3 %)	-	-	7 (10,3 %)
SLD-M	4 (9,7 %)	2 (28,6 %)	-	5 (27,8 %)	11 (16,2%)
SLD-L	-	-	1 (50 %)	8 (44,4 %)	9 (13,2 %)
всього	41(100%)	7(100%)	2(100%)	18(100%)	68(100%)

Таблиця 2.9

Розподіл пацієнтів контрольної групи в залежності від використовуваного протеза і виду грижі.

тип протеза	Пахвинна грижа	Пупкова грижа	Вентральна грижа	Післяопераційна вентральна грижа	Всього
HYB-S	2 (15,4 %)	-	-	-	2 (5 %)
OVL-S	2 (15,4 %)	2 (20 %)	-	-	4 (10 %)
OVL-M	6 (46,1 %)	3 (30 %)	1 (25 %)	3 (23,1 %)	13 (32,5%)
SLD-S	2 (15,4%)	3 (30 %)	-	-	5 (12,5 %)
SLD-M	1 (7,7 %)	2 (20 %)	1 (25 %)	4 (30,8 %)	8 (20 %)
SLD-L	-	-	2 (50 %)	6 (46,1 %)	8 (20 %)
всього	13 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	13(100%)	40 (100%)

Етапи виконання герніопластики в 1-ій і 2-ій групах істотно не відрізнялися від загальноприйнятих методик імплантації протезів sub lay в залежності від локалізації грижі. Головною відмінністю стала необхідність менш широкої герніохіатотомії з відшаруванням передочеревинного простору для встановлення відповідного розміру протеза Rebound HRD. (рис. 2.18)

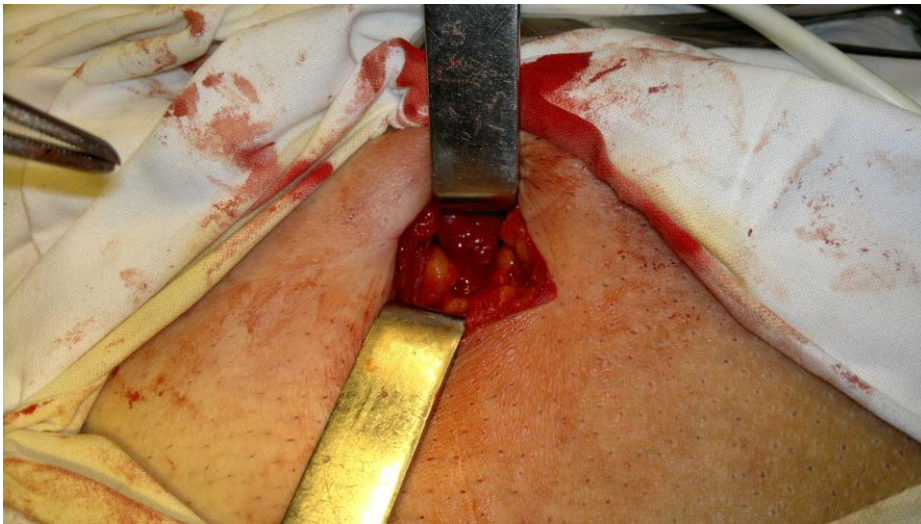


Рис. 2.18 Рана черевної стінки при пахвинному грижерозтині довжиною 4 см. При цьому протез дозволяється згортати - розгортати тільки один раз. Встановлювати імплант слід таким чином, що б його поверхня, на якій знаходиться сітчаста сторона протеза (а не нітіолових каркас), прилягала до фасції. (рис. 2.19)

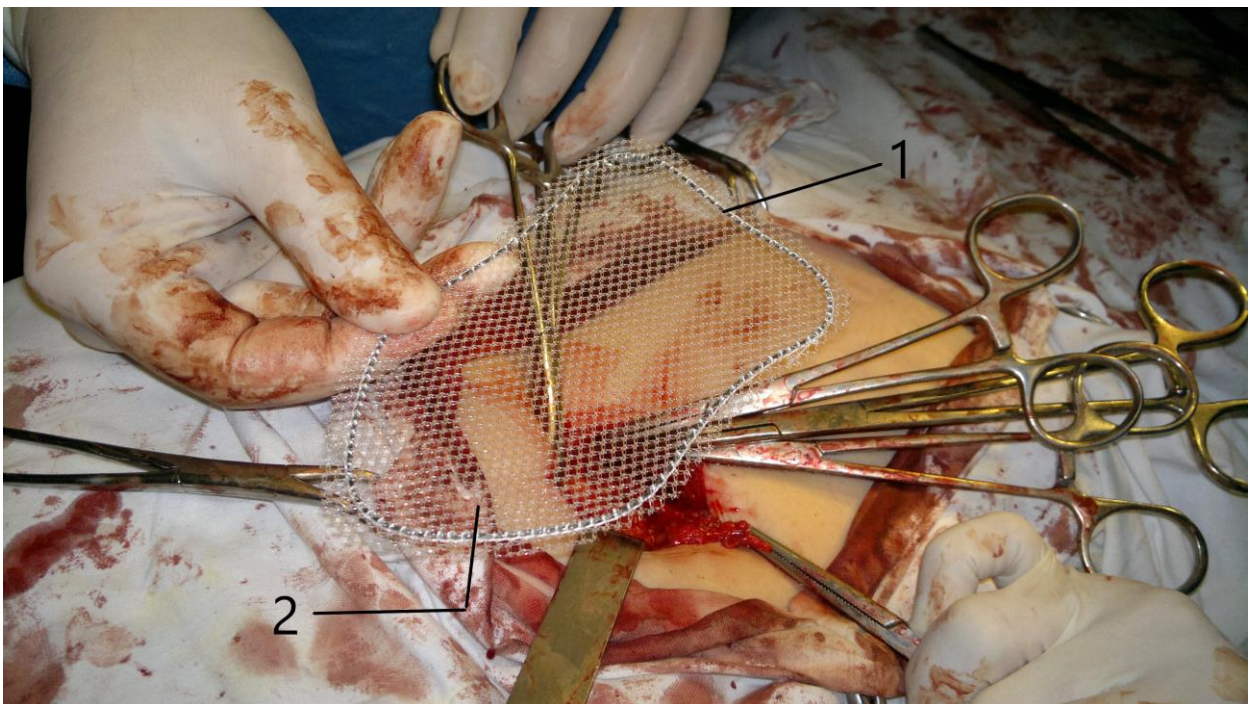


Рис. 2.20 Співвідношення розмірів каркасної сітки і операційної рани. (1 – нітіоловий каркас, прилеглий до очеревинного шару; 2 – площина сітчастого імпланта, прилегла до фасції)

Після введення протез необхідно повністю розгорнути і розташувати його

прямо під гризовим дефектом, не фіксуючи його. В деяких випадках доцільно фіксувати центр протезу до апоневрозу для профілактики зміщення. При використанні протеза для пластики у хворих з післяопераційною вентральною грижею, він повинен накладатися так, щоб його край перекривав як мінімум 5 см від окружності гризового дефекту (мал. 2.21)

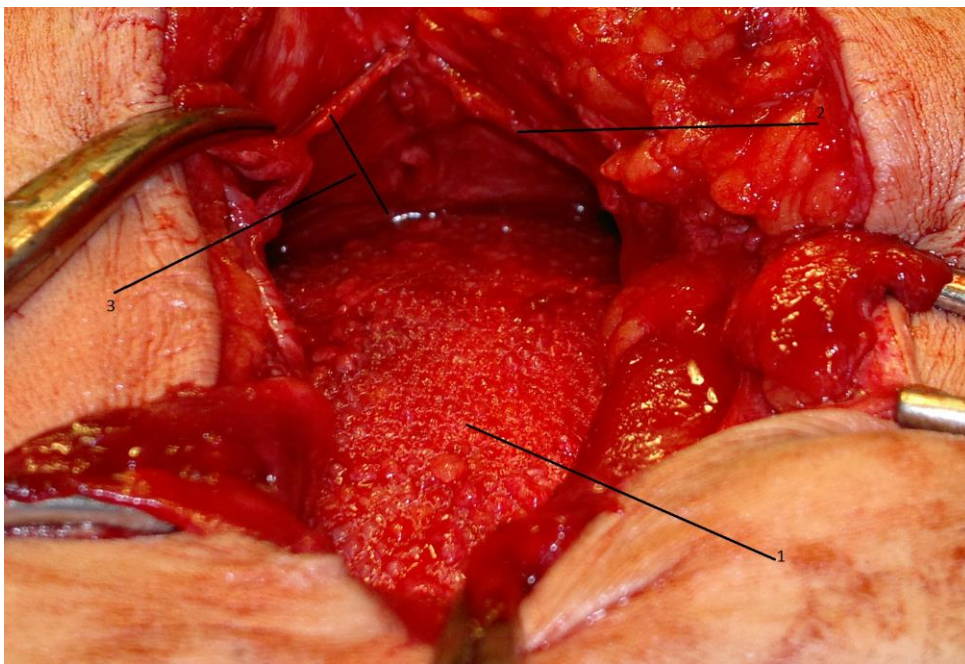


Рис. 2.21 Етап операції імплантації каркасної сітки в передочеревинний шар. (1- площа сітчастого імпланта, 2 – край апоневроза, 3 – відстань від краю рани апоневроза до каркаса (4 – 5 см)).

При виконанні пахвинної герніопластики з розташуванням протеза в передочеревинному просторі, каркас повинен знаходитись, як мінімум, на 30 мм від краю гризового дефекту.

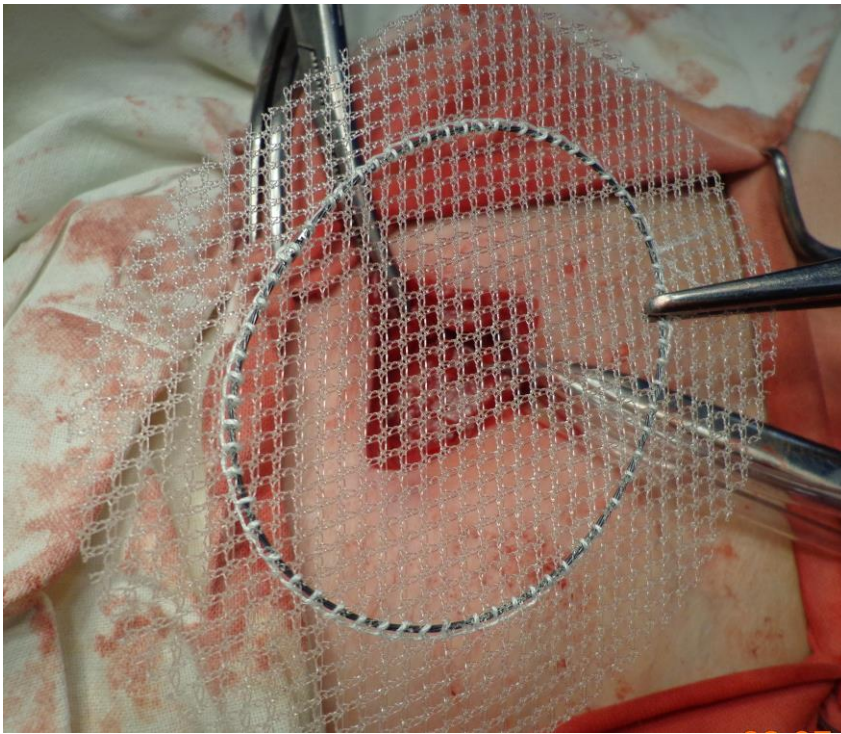


Рис. 2.22 Співвідношення розмірів рани і грижевих воріт з розмірами каркасної сітки.

Якщо при цьому задіяна зв'язка Купера, рекомендується накласти протез з напуском, як мінімум, 15 мм на зв'язку Купера. Оскільки імплант Rebound HRD складається з поліпропіленової сітки з нітінолових каркасом, обов'язковою умовою його установки є запобігання контакту петель кишечника з сітчастим ендопротезом. Це досягалося шляхом відшарування парієтальної очеревини, «підкладки» з тканин грижевого мішка або великого сальника в залежності від конкретної інтраопераційної ситуації. Суворе дотримання правил асептики і використання атравматичної інструменту при маніпуляціях з ендопротезом є обов'язковими правилами в протезній герніології, в тому числі і при застосуванні каркасного сітчастого імпланта Rebound HRD.

У 35 хворих групи порівняння виконана герніопластика з використанням поліпропіленової сітки (опусмед) без каркаса, яка встановлювалася в черевну стінку за методикою "sub lay", "in lay", "on lay" (таб 2.10).

Таблиця 2.10

Розподіл пацієнтів групи порівняння по виду герніопластики в залежності від локалізації грижі.

Вид пластики	Пахвинна грижа	Пупкова грижа	Вентральна грижа	Післяопераційна вентральна грижа	Всього
Ліхтенштейн	23	-	-	-	23
sub lay	1	2	-	5	8
in lay	-	-	-	1	1
on lay	-	-	-	3	3
Всього	24	2	-	9	35

У 23 випадках виконана герніопластика пахових гриж по Ліхтенштейну.

У 8 пацієнтів використаний спосіб оперативного втручання «sub lay», що передбачає розташування сітчастого протеза в передочеревинному шарі з фіксацією його до щільних тканин і ушиванням дефекту передньої черевної стінки край в край без створення дуплікатури над сіткою, яка розташовується під апоневрозом. (рис. 2.23)

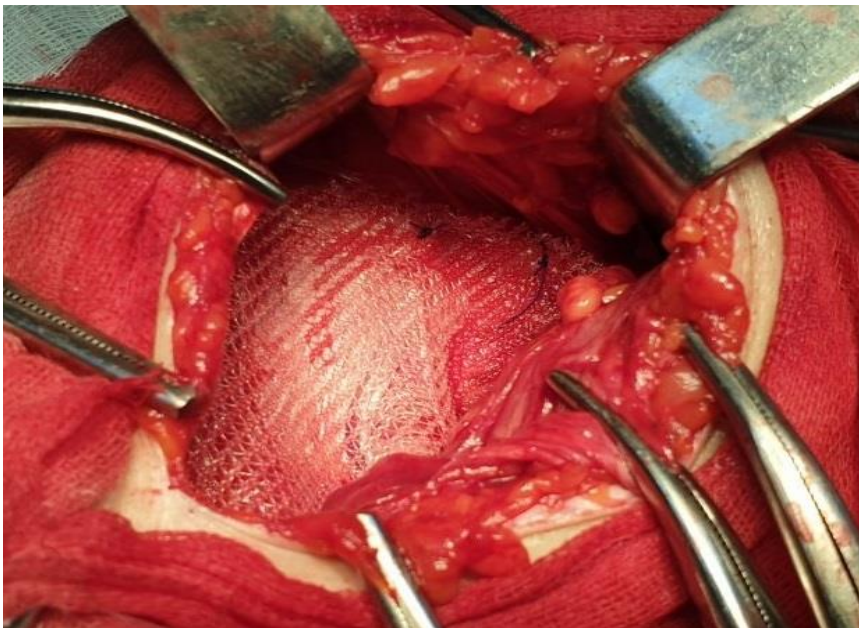


Рис. 2.23. Імплантована безкаркасна сітка в передочеревинному шарі

Це пов'язано з тим, що після проростання сітки сполучною тканиною, відбувається її ущільнення і часткове зморщення, що веде до зменшення площі сітки. Сітку фіксували поліпропіленовими вузловими швами (рис. 2.24) по периметру і по площині, поліпропіленовою ниткою з умовним діаметром 0 або 2/0.

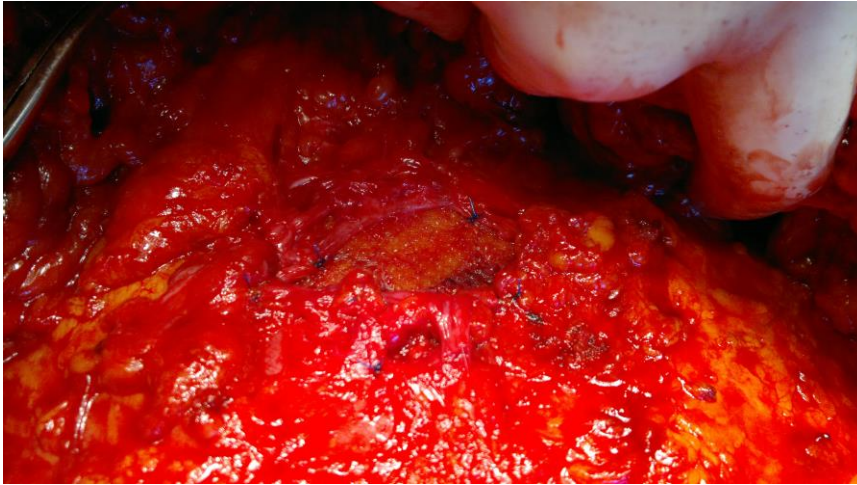


Рис.2.24 Сітчастий імплант, розташований sub lay і фіксований вузловими швами.

У випадках виражених рубцевих змін очеревини, витончення її, розкривали піхви прямих м'язів живота, ушивали парієтальних очеревину з заднім листком апоневрозу. Фіксацію сітки здійснювали позаду прямих м'язів вузловими і безперервними поліпропіленовими швами до заднього або переднього листка апоневрозу уздовж латерального краю прямих м'язів живота, а потім - ушивали передні листки апоневрозу. Розташування поліпропіленового протеза в підапоневротичному шарі не вимагало в обов'язковому порядку дронування підшкірної клітковини. У 3 пацієнтів використана операція за способом «on lay», що передбачає ушивання дефекту передньої черевної стінки край в край без створення дуплікатури з подальшим зміцненням лінії шва сіткою, яка розташовується над апоневрозом. (рис. 2.25)

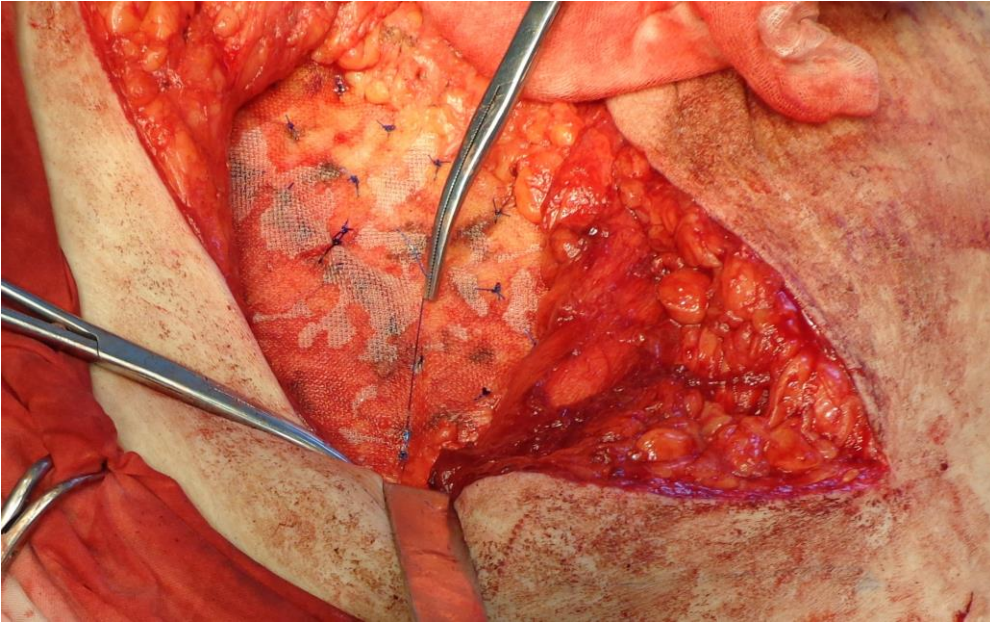


Рис. 2.25. Фіксація сітки, розташованої on lay до апоневроза.

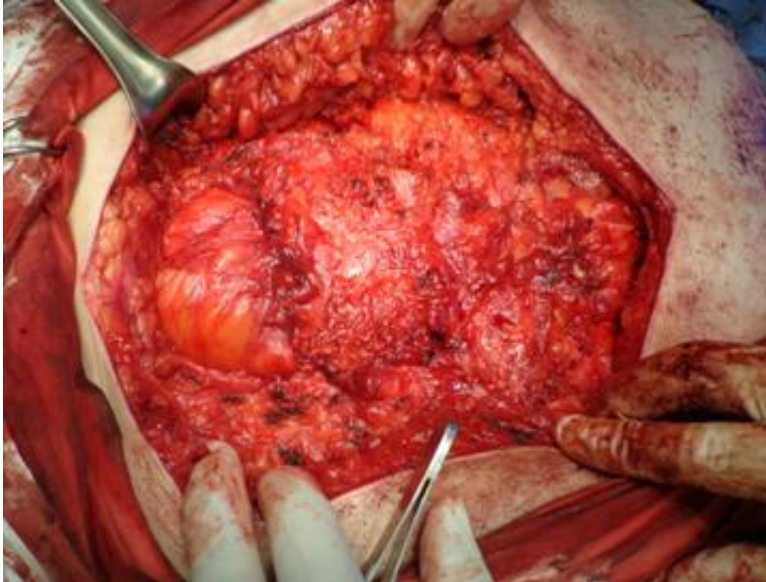
Технічна простота таких оперативних втручань нівелюється частим розвитком ранніх перипротезних рідинних ускладнень (сероми, інфільтрати, абсцеси) через контакт імплантата з підшкірною клітковиною, лімфорреї і значно вираженої запальної реакції на сторонній предмет. Саме тому при наапоневротичній пластиці застосовувалося обов'язкове дронування з активною аспірацією. (рис.2.26)



Рис. 2.26 Дронування підшкірного шару з активною аспірацією.

У 1 хворої з великою післяопераційною вентральною грижею операція

проведена за методикою «in lay». Виконано вшивання ендопротеза в край гризових воріт без ушивання гризового дефекту розміром 12 x 13 см. Перитонизация гризових воріт виконана фіброзно зміненими ділянками гризового мішка. (мал. 2.27).



Мал.2.27 Вид рани з закритими за допомогою елементів грижевого мішка грижевими воротами.

Незважаючи на те, що цей метод відповідає всім постулатам «безнатяжної» пластики, істотним недоліком його є контакт імплантата з підшкірною клітковиною, що підвищує ризики розвитку ретенційних ускладнень. З іншого боку контакт протеза з парієтальної очеревиною, яка, за відсутності достатнього шару жирової клітковиної є тонкою і ніжною, може призводити до її некрозу з подальшим зіткненням сітчастого імплантата з органами черевної порожнини в післяопераційному періоді. Цей безпосередній контакт може бути причиною формування кишкових свищів, спайкової хвороби та інших ускладнень в післяопераційному періоді.

Розподіл пацієнтів в різні групи за типом виконання пластики є досить умовним через відсутність єдиної загальноприйнятої класифікації методів пластики і використання в кожному конкретному випадку методу герніопластики, який повинен визначатися морфо-анатомічними індивідуальними особливостями структури черевної стінки і наявної вентральної грижі.

РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ГІДРОЛІЗАТА КОЛАГЕНУ НА ФОРМУВАННЯ СПРОМОЖНОЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ЗОНІ РОЗТАШУВАННЯ ПРОТЕЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ.

При дослідженні гістологічних препаратів через 15 діб довкола сітки (як чужорідного об'єкту) виявлено початкове формування тонкої сполучнотканинної капсули, де серед великої кількості клітин запального інфільтрату (переважно лімфоцити, плазмоцити, з великою домішкою нейтрофільних гранулоцитів, макрофагів й гемосидерофагів) та розсіяними молодими фібробластами та лаброцитами, є досить велика кількість новоутворених судин (капілярів) (рис. 3.1., 3.2., 3.3.)

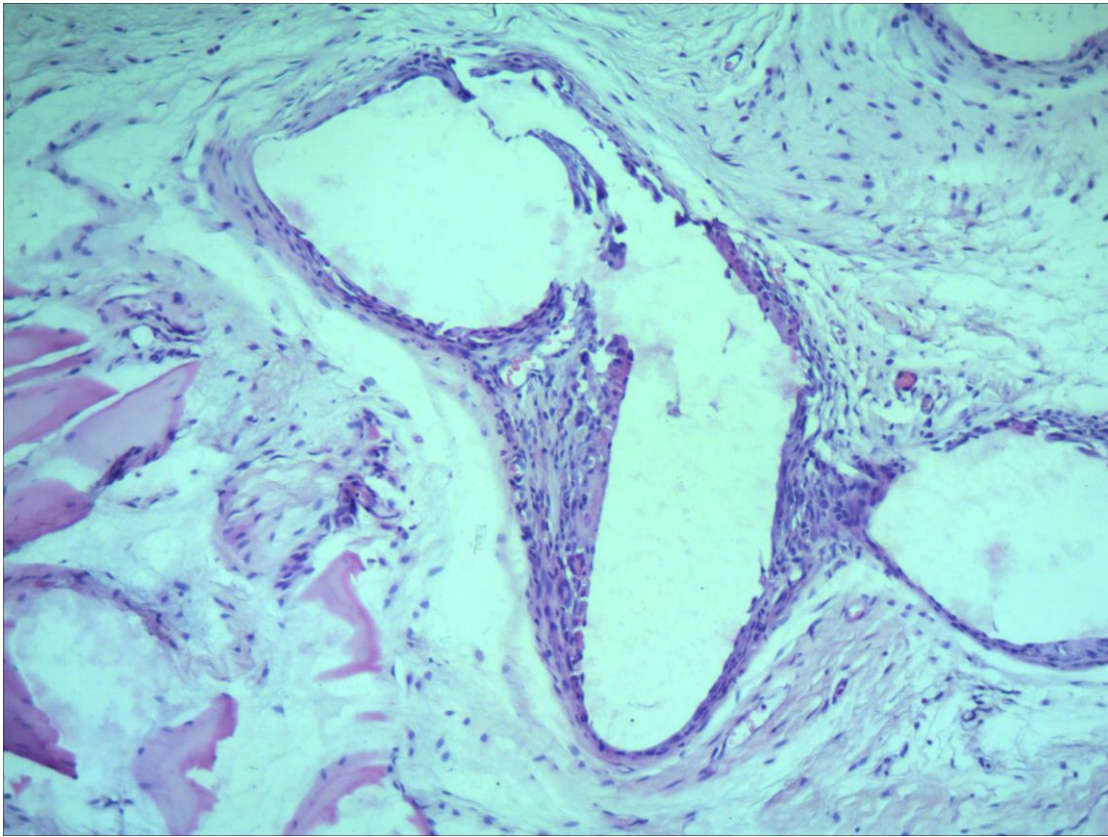


Рис. 3.1. Формування молоді сполучної тканини довкола сітки на 15 добу після імплантації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 100.

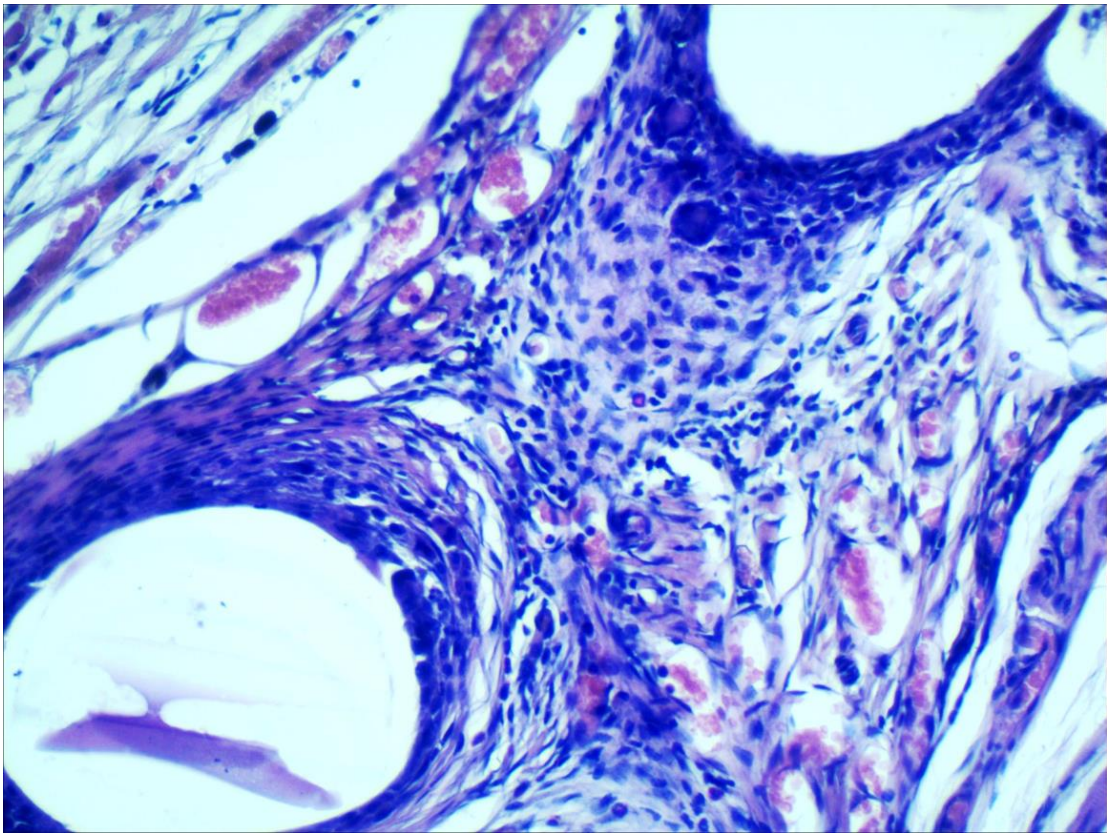
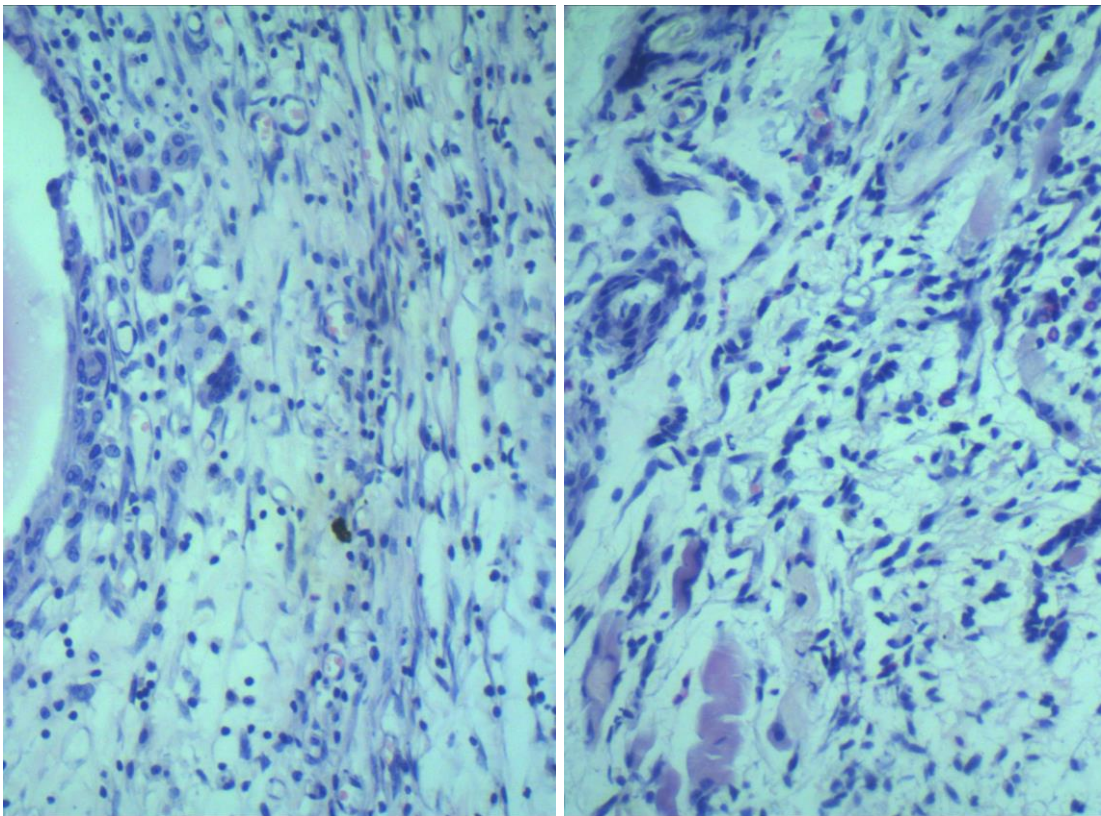


Рис. 3.2. Помірна змішанноклітинна інфільтрація довкола сітки на 15 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.



А

Б

Рис. 3.3. Переважання макрофагів у запальному інфільтраті довкола сітки на

15 добу після імплантації в основній групі (А) та порівняльній (Б). Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

У групі з вживанням колагену кількість клітин запального інфільтрату більша, що може бути розцінено як один з факторів сприяння росту судин (рис. 3.4)

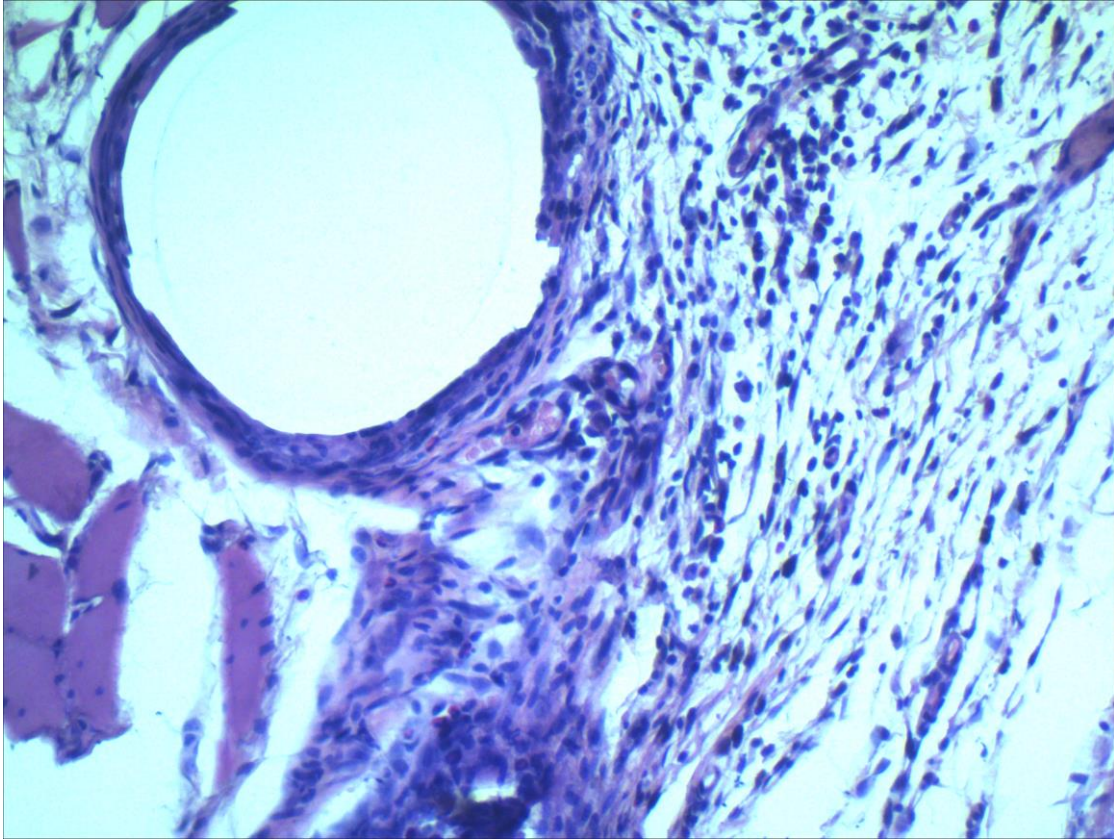


Рис. 3.4. Значний змішанноклітинний інфільтрат довкола сітки у щура на 15 добу експерименту основної групи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

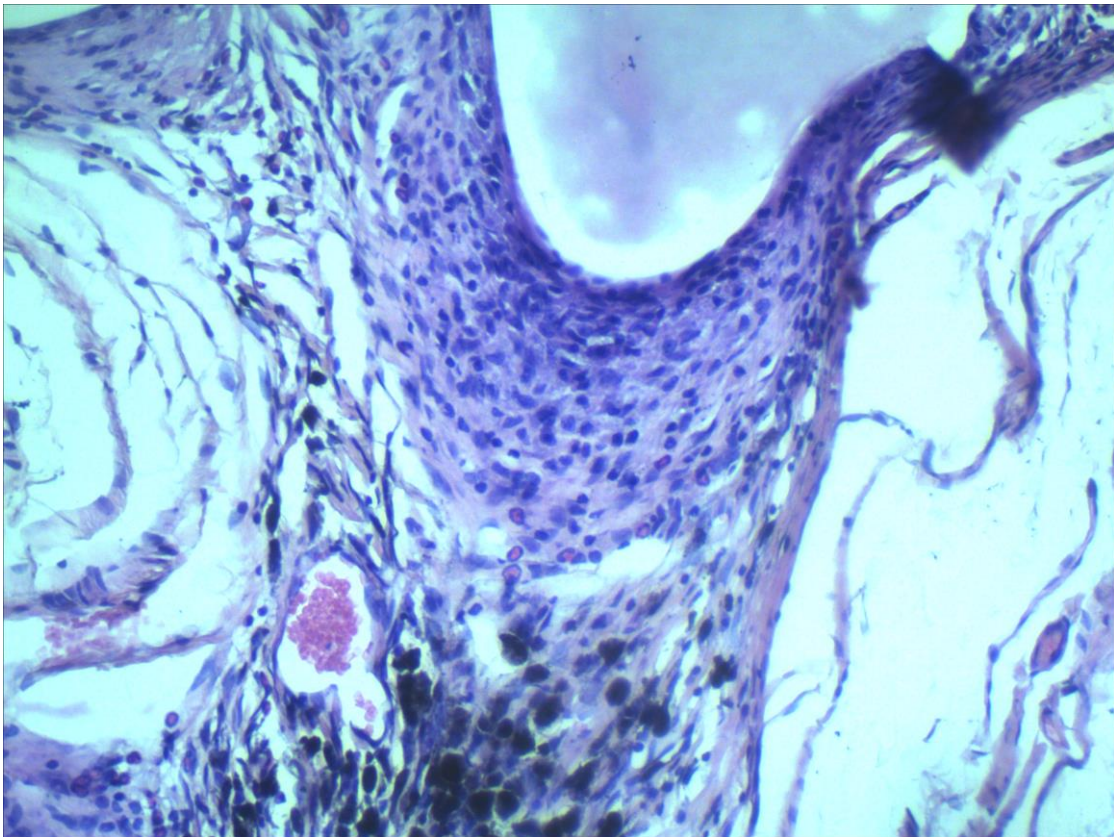


Рис. 3.5. Значна кількість макрофагів у запальному інфільтраті на 15 добу після імплантації у щура з вживанням колагену. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

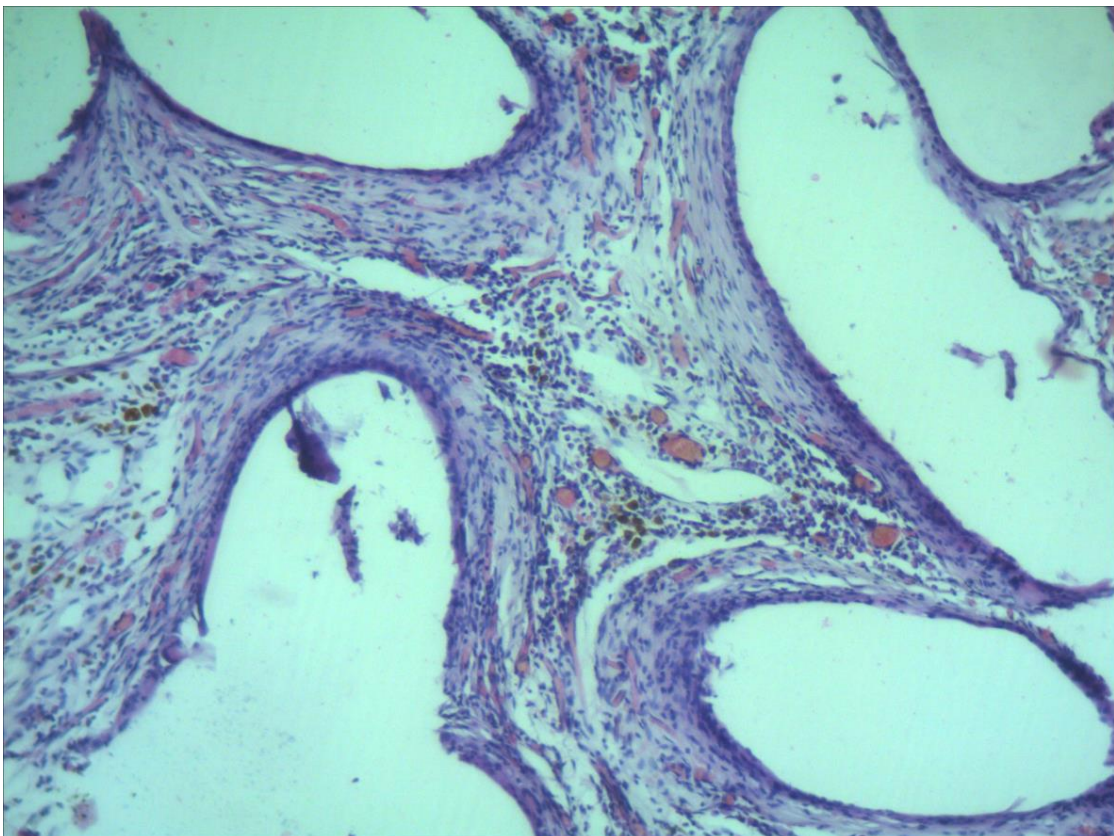


Рис. 3.6. Розростання капілярів у молодій сполучній тканині довкола сітки у щура на 15 добу експерименту у групі з вживанням колагену. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 100.

Визначено, що при введенні сітки з прийомом колагену у перший місяць була більш виразна інфільтрація лімфоцитами та плазмоцитами (табл.3.1.), що розцінюється як прояв місцевих імунорегуляторних реакцій, причому також спостерігалось значне збільшення кількості макрофагів у цій групі. (рис. 3.7., 3.8.)

Таблиця 3.1.

Середня кількість клітин у інфільтратах в зоні сітки залежно від групи та тривалості експерименту.

Групи	Інфільтрація строми клітинами запалення (середня кількість клітин на ділянці діаметром в 1,0 мм) в балах		
	15 днів	30 днів	3 місяця
основна	4,3±1,1	3,2±0,64	2,5±0,5
контрольна	4,0±0,6	3,1±0,8	2,7±1,6
порівняльна	4,5±0,5	3,75±0,75	3,1±0,88

За результатами досліджень, суттєвих відмінностей за цими показниками між групами досліджень виявлено не було ($p > 0,05$).

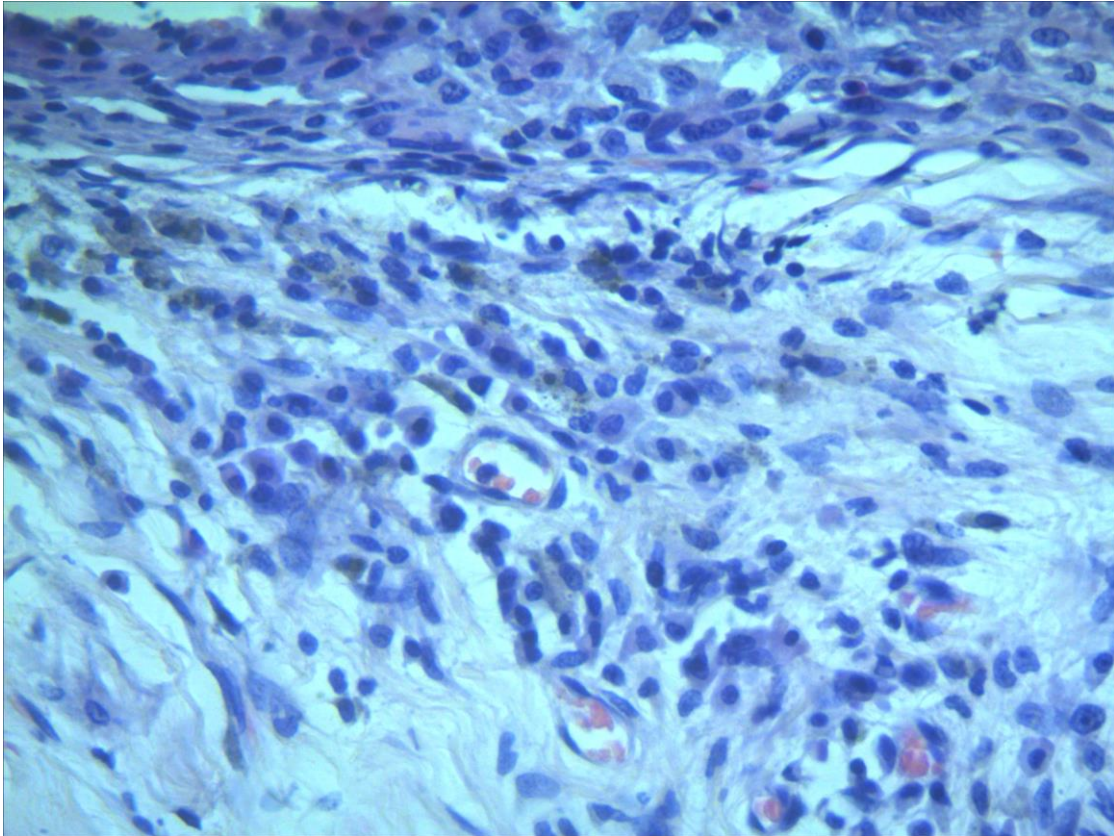
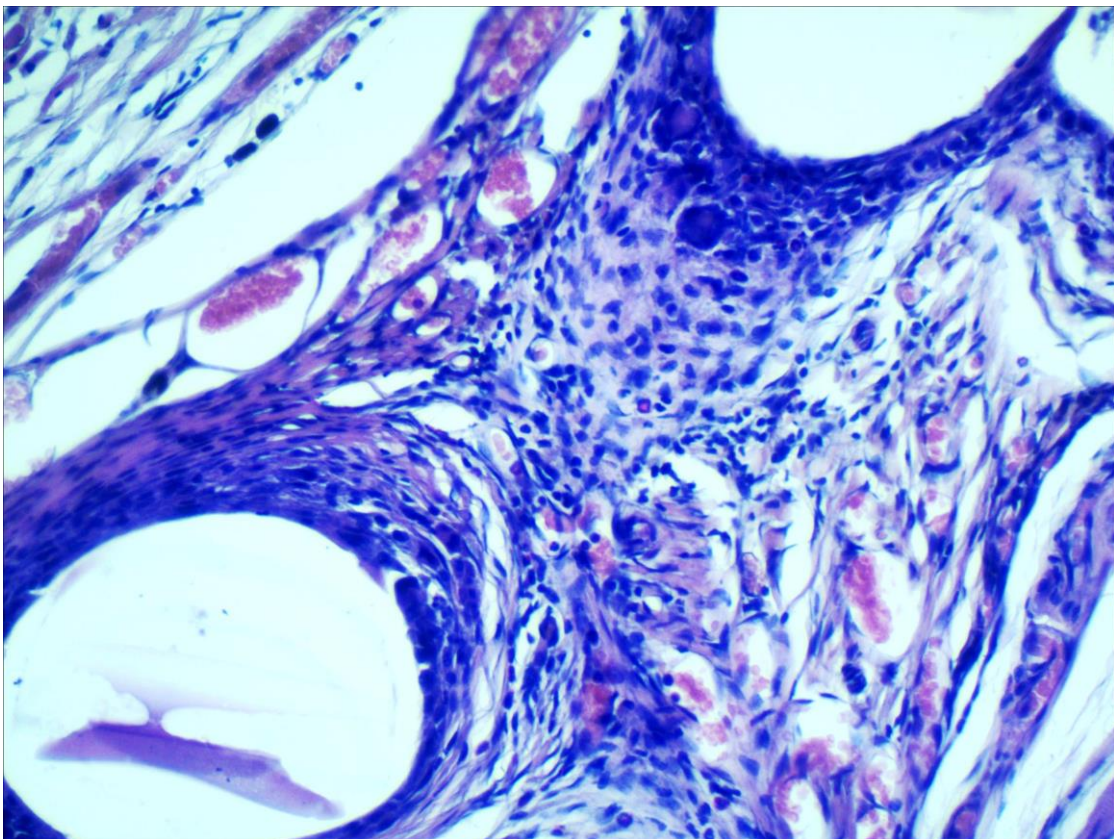
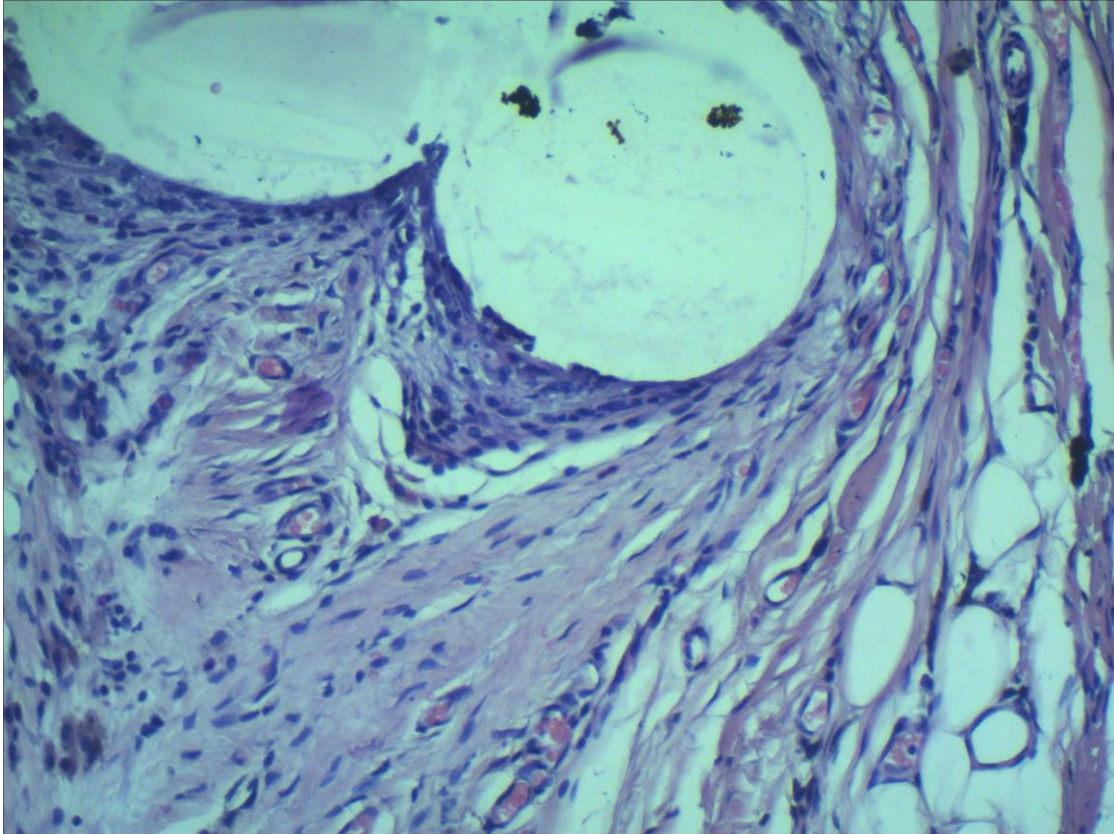


Рис. 3.7. Значна кількість макрофагів у запальному інфільтраті довкола сітки на 30 добу експерименту у щура з вживанням колагену. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.



Мал. 3.8. Переважання лімфоцитів та плазмоцитів у запальному інфільтраті довкола сітки на 30 добу експерименту у щура з вживанням колагену. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

Слід зазначити, що через 3 місяці кількість цих клітин у всіх групах стає однаковою (рис. 3.9)



Мал. 3.9. Помірна кількість лімфоцитів та плазмоцитів у запальному інфільтраті довкола сітки на 90 добу експерименту у щура з вживанням колагену у основній групі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

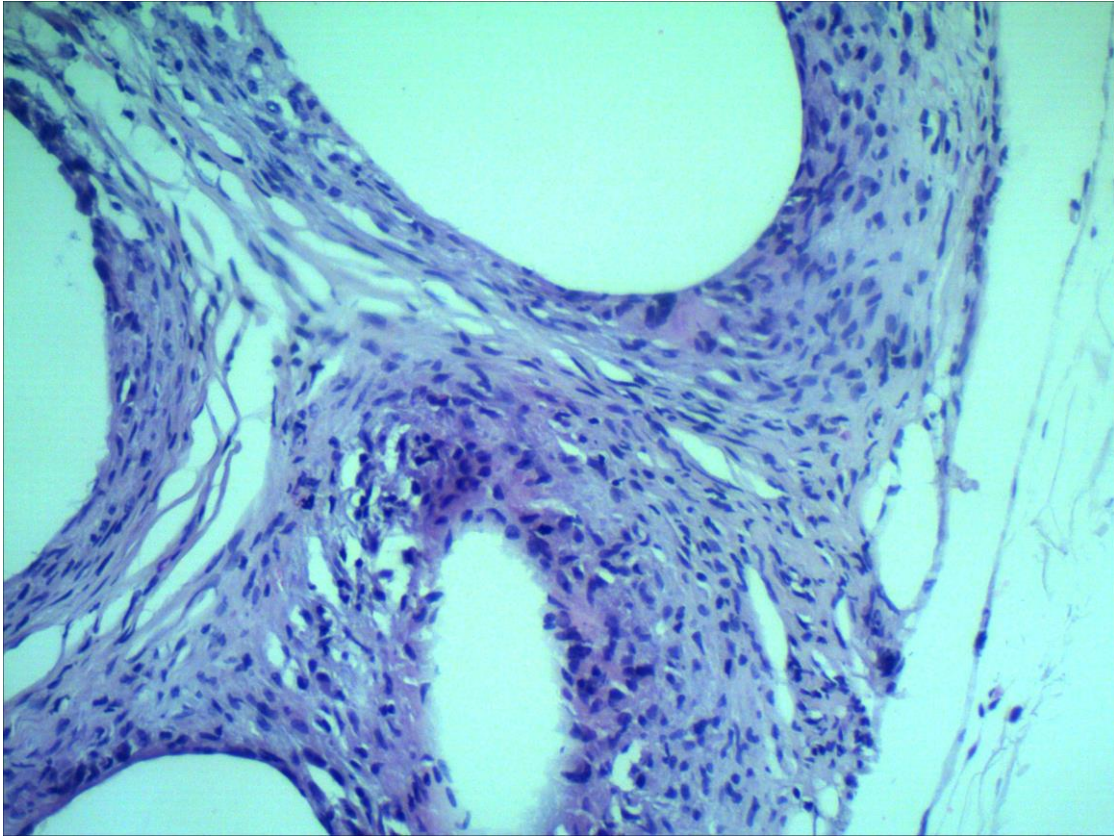


Рис. 3.10. Клітинна реакція (стрілки) на сітку на 90 добу експерименту у щура з вживанням колагену. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

При перегляді гістопрепаратів двох груп (порівняльної та контрольної) візуалізовано тонкі колагеновмісні фібрили (в середньому завтовшки 1-3 мкм), розташовані неупорядковано, як у зоні сітки, так і довкола неї. (мал. 3.11)

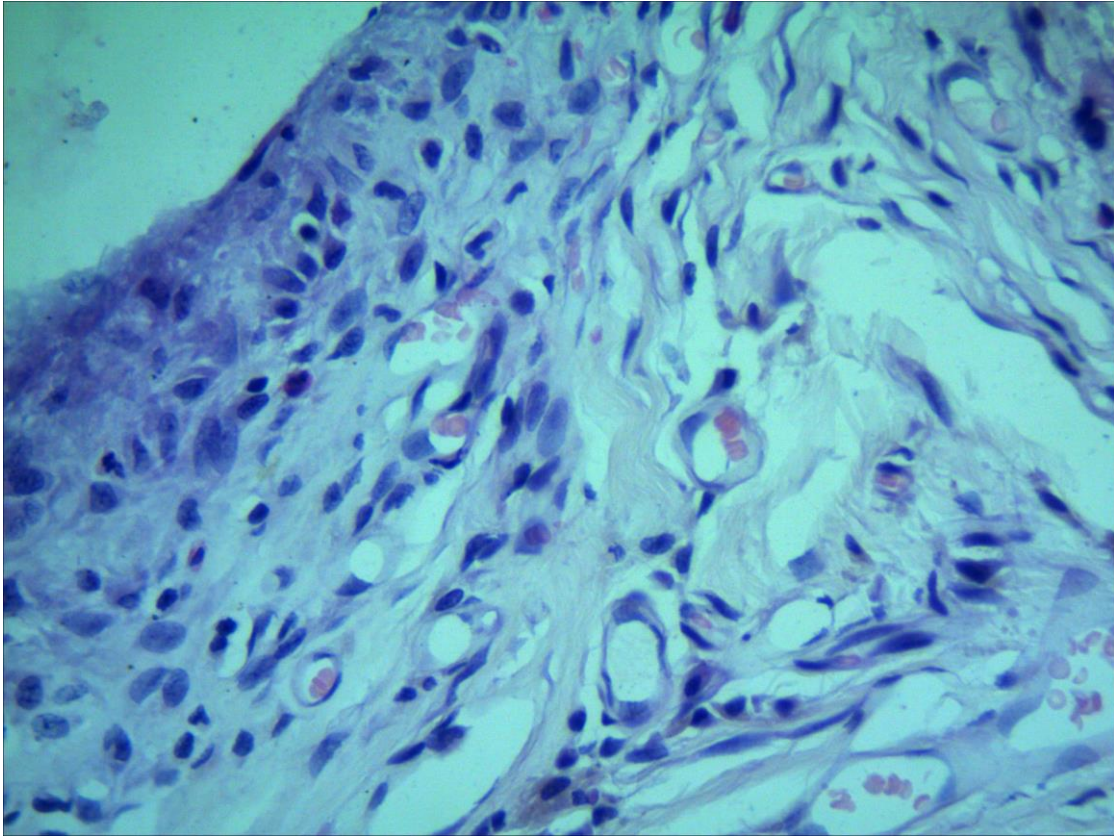


Рис. 3.11. Хаотичне розташування фібрил колагену у порівняльній групі на 30 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: х 400.

В групі тварин з вживленням каркасної сітки та вживанням препарату колаген основної речовини дещо більше, добре розвинуте мікроциркуляторне русло, а новоутворені капіляри мають узгоджену орієнтацію (Рис. 3.12., 3.13)

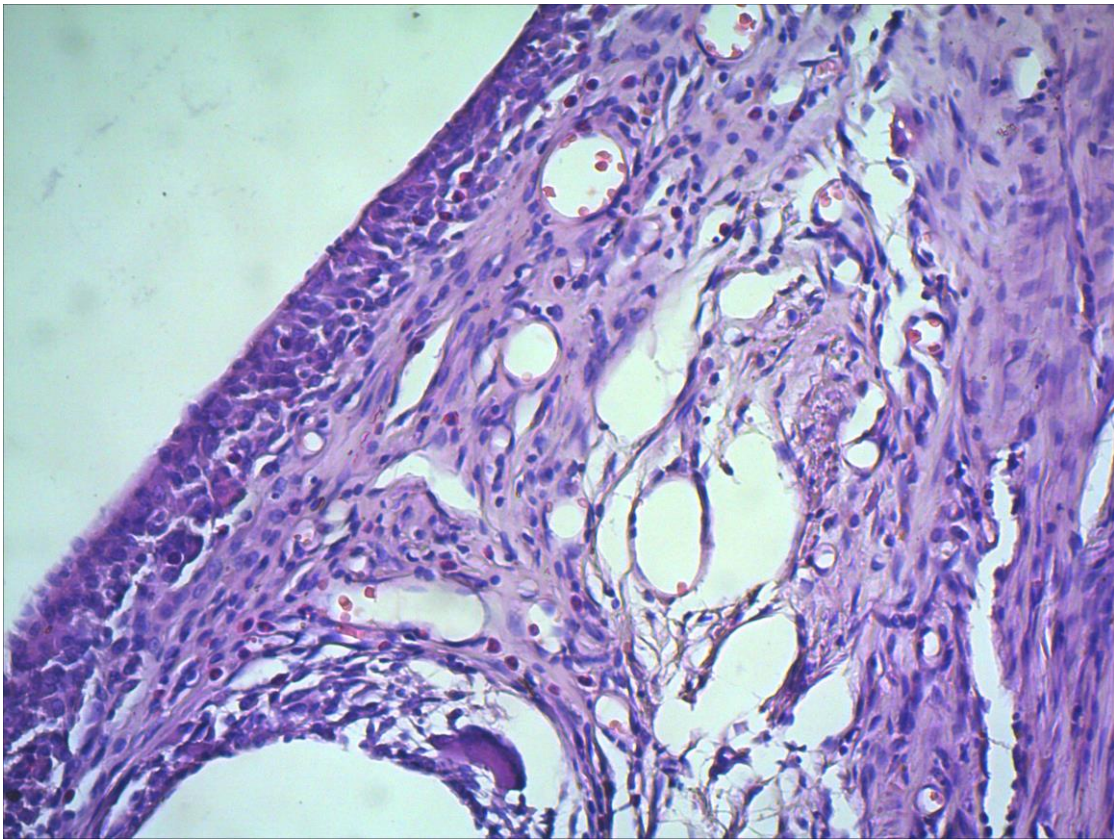


Рис. 3.12. Розвинута сітка капілярів довкола сітки у основній групі на 15 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

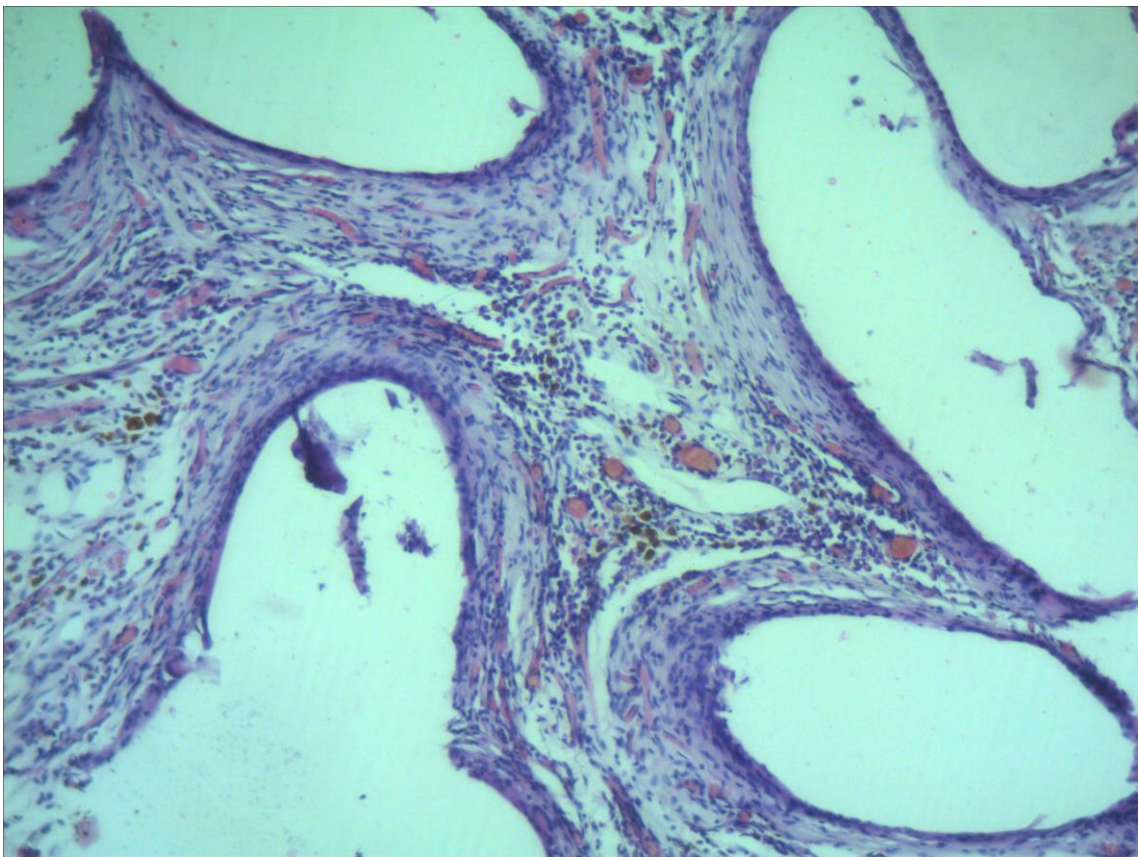


Рис. 3.13. Мережа капілярів довкола сітки у порівняльній групі на 15 добу

експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 100.

Загалом у інших двох групах неоколагеногенез був подібний. Також виразним був набряк міжклітинного матриксу, виразне повнокров'я судин та стази в них (рис. 3.14)

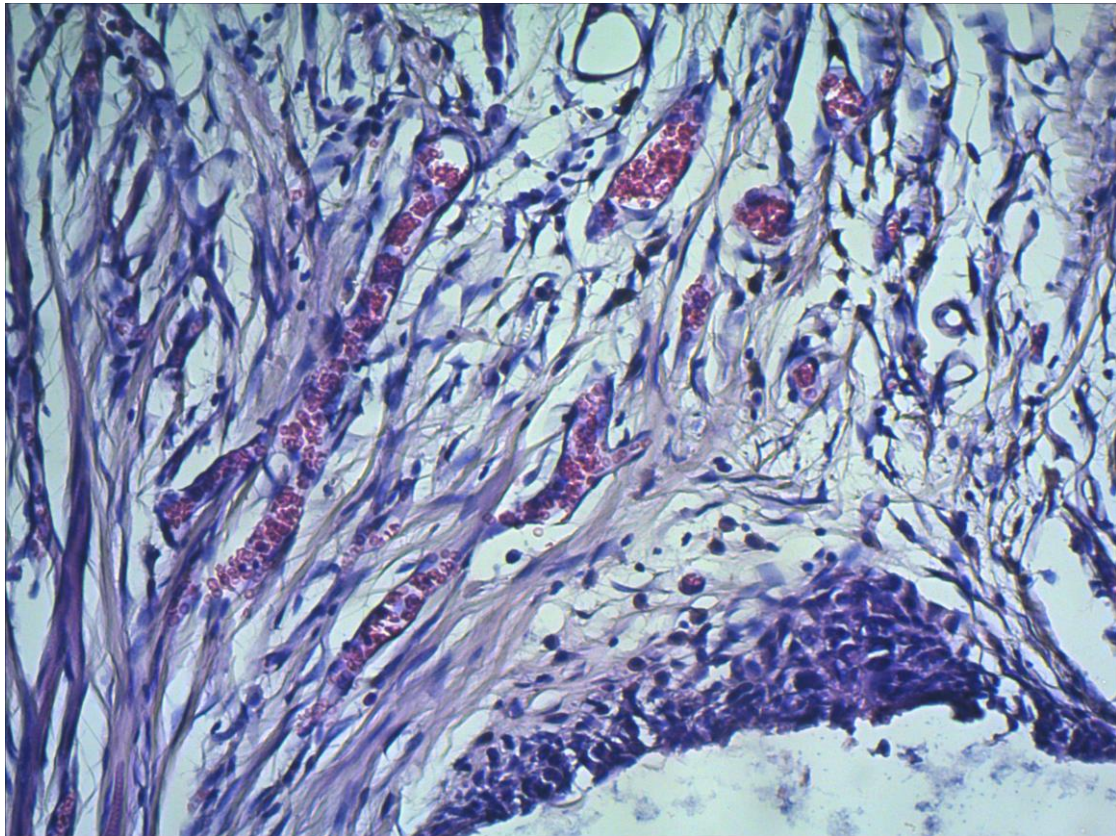


Рис. 3.14. Повнокров'я судин та стази у них довкола сітки у порівняльній групі на 15 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

На 30 добу виявлені зміни відповідали проліферативній фазі загоєння ран. Основна аморфна речовина виражена помірно. Документовано переважання волокнистих елементів матриксу над клітинними. Склад клітинного інфільтрату дещо змінився, серед молодих та доволі великих фібробластів, макрофагів, лімофцитів та плазмоцитів є домішка тучних клітин та невелика кількість гранулоцитів. Довкола судин та сітки скупчення фібробластів, макрофагів. Колагенові волокна розташовані досить щільно, переважно пухкі, вогнищево в глибоких шарах рубця формують товсті пучки до 10 мкм завтовшки. Волокна

колагену мають частково впорядковану орієнтацію, паралельну поверхні імпланту, а на периферії переважно хаотичне розташування. Серед пучків велика кількість рівномірно розподілених фібробластів, що мають великі розміри, поодинокі клітини навіть гігантські. У центрі широких полів колагенових волокон поодинокі фіброцити. На межі з м'язами черевної стінки виявляються нечисельні, з невеликою кількістю розгалужень, еластичні волокна. Причому у основній групі кількість еластичних волокон більша. У новоутворених судинах спостерігаються стази, повнокров'я, лейкодіapedез. Довкола судин скупчення лімфоцитів та фібробластів (Рис. 3.15., 3.16)

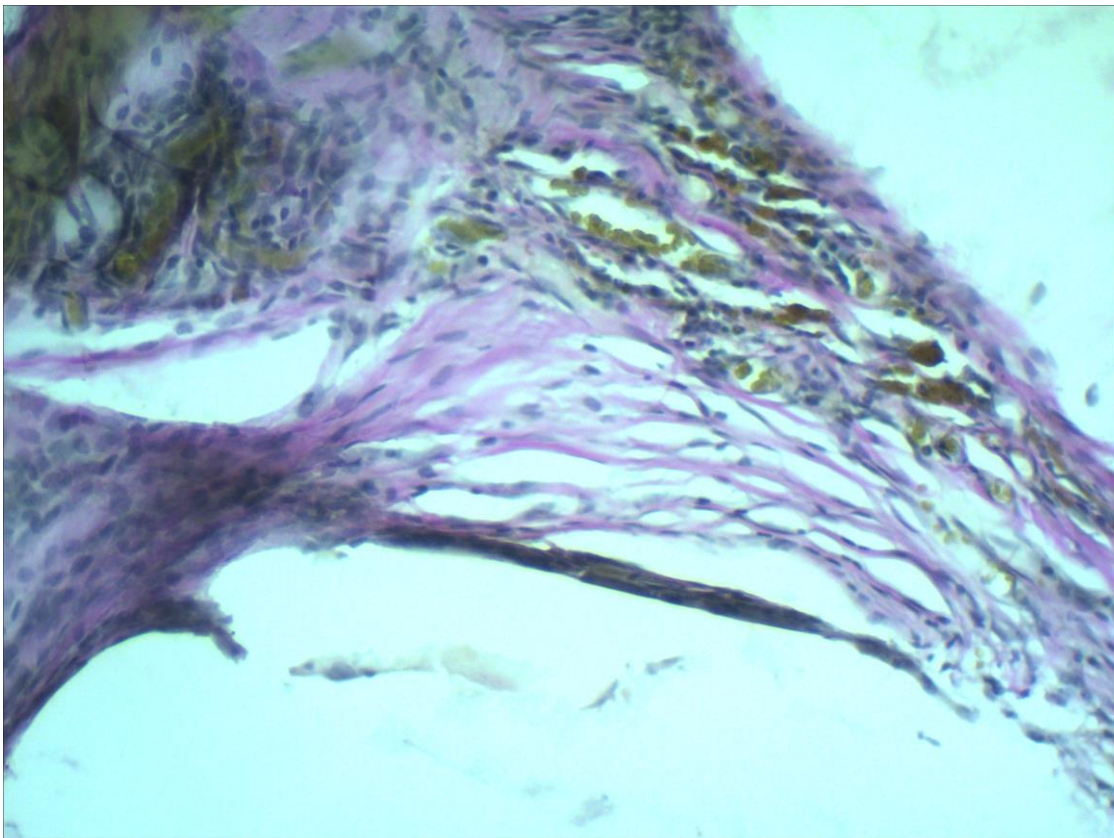


Рис. 3.15. Фібробласти, волокна колагену та добре розвинута сітка капілярів довкола сітки у основній групі на 30 добу експерименту. Зabarвлення за Ван Гізон. Зб.: x 600.

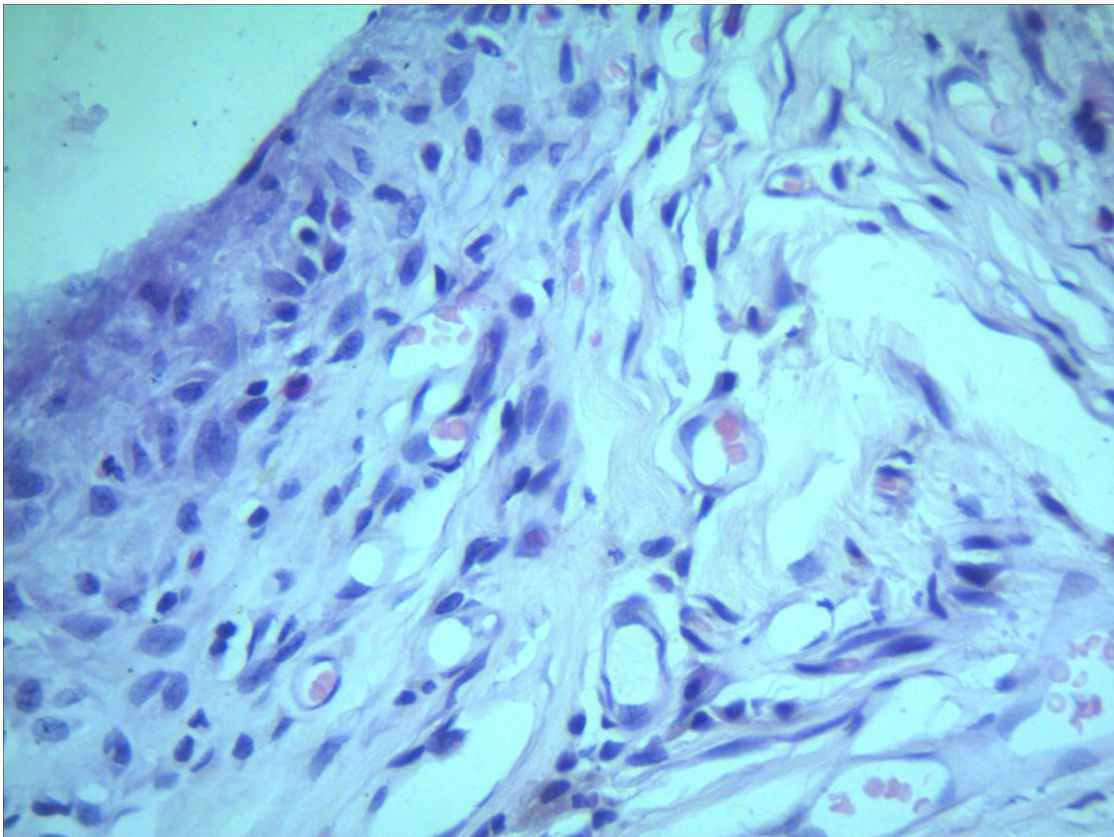


Рис. 3.16. Мережа капілярів та стрічки колагену довкола сітки у порівняльній групі на 30 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 400.

У щурів, виведених з експерименту на 90 добу, у стадію перебудови рубця, площа зон товстих пучків колагену за майже повної відсутності фібробластів зменшилась, причому за рахунок контракції колагенових волокон. Тонкі еластичні волокна мають велику кількість розгалужень, їх кількість збільшуються на периферії рубцевої тканини, периваскулярно та довкола колагенових волокон, причому у основній групі вони є у всіх зонах утвореної сполучної тканини з переважанням на периферії, їх кількість більша, спостерігається велика кількість гілок та анастомозів. (Рис. 3.17., 3.18)

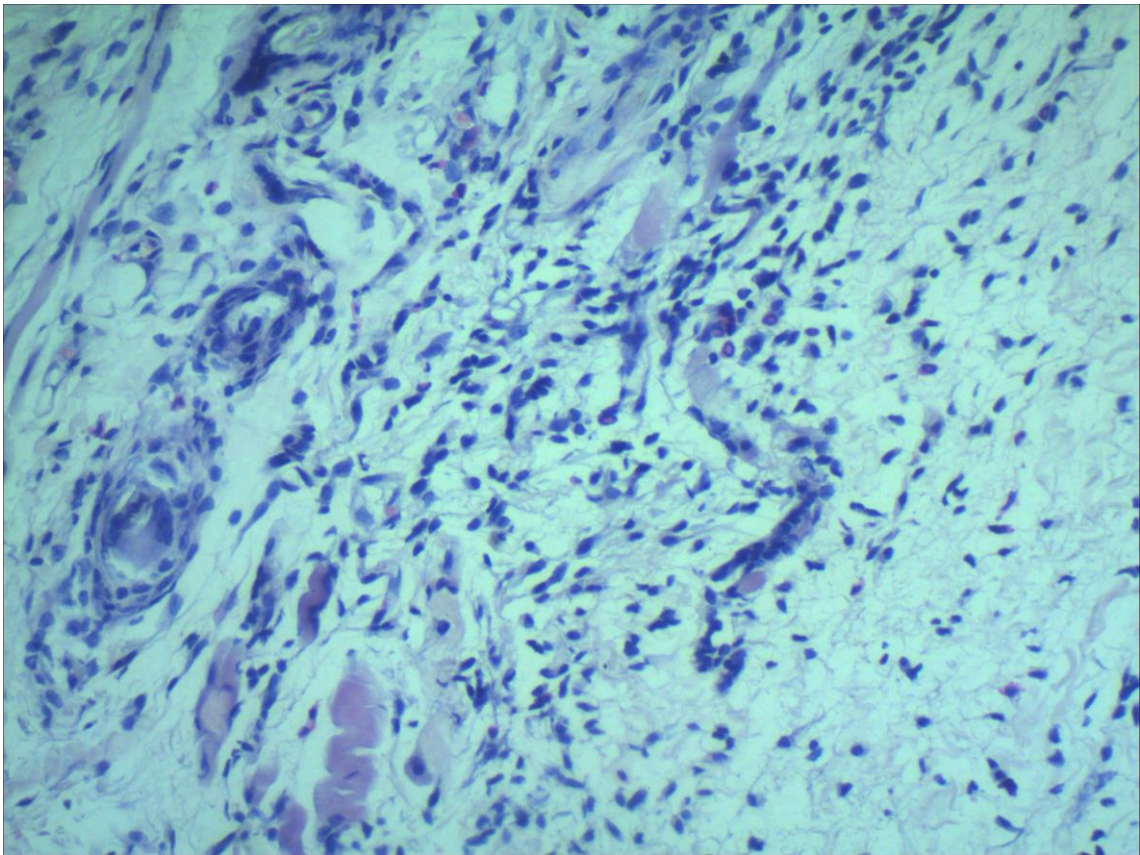


Рис. 3.17. Фіброцити та впорядковані волокна колагену у основній групі на 90 добу експерименту. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Зб.: x 100.

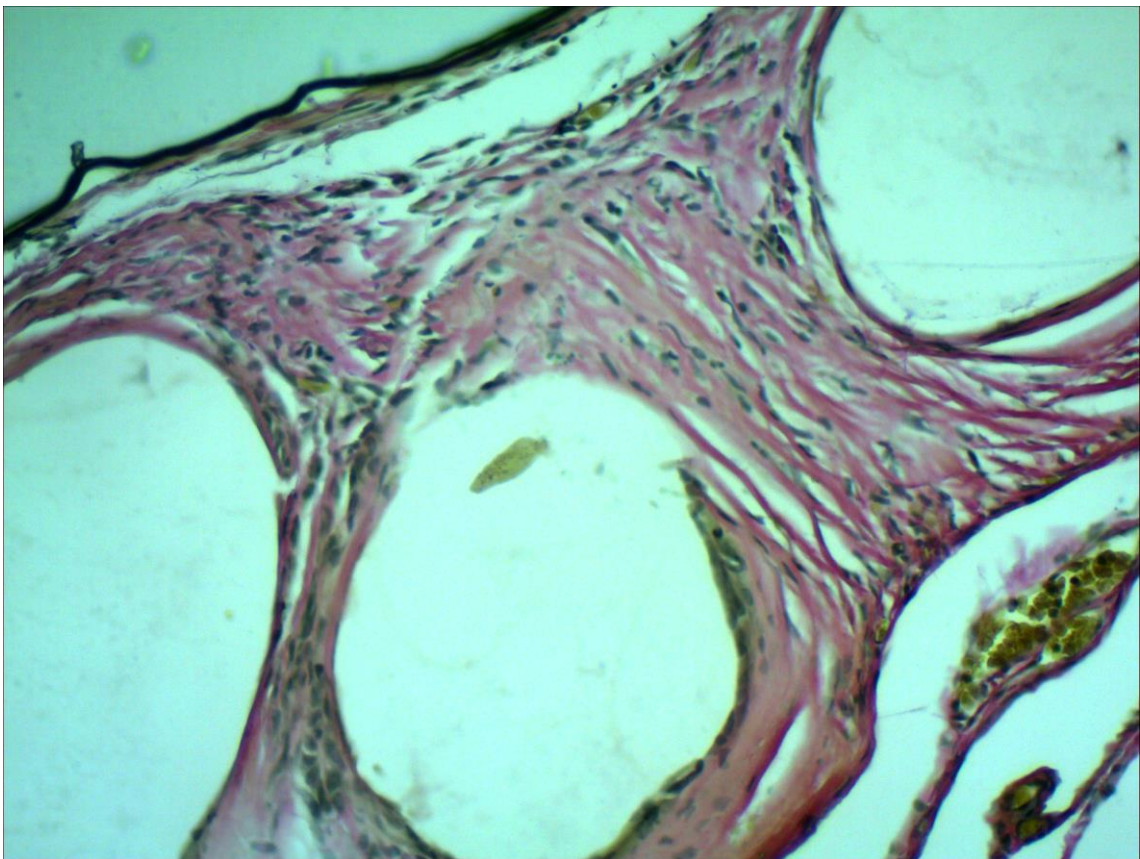
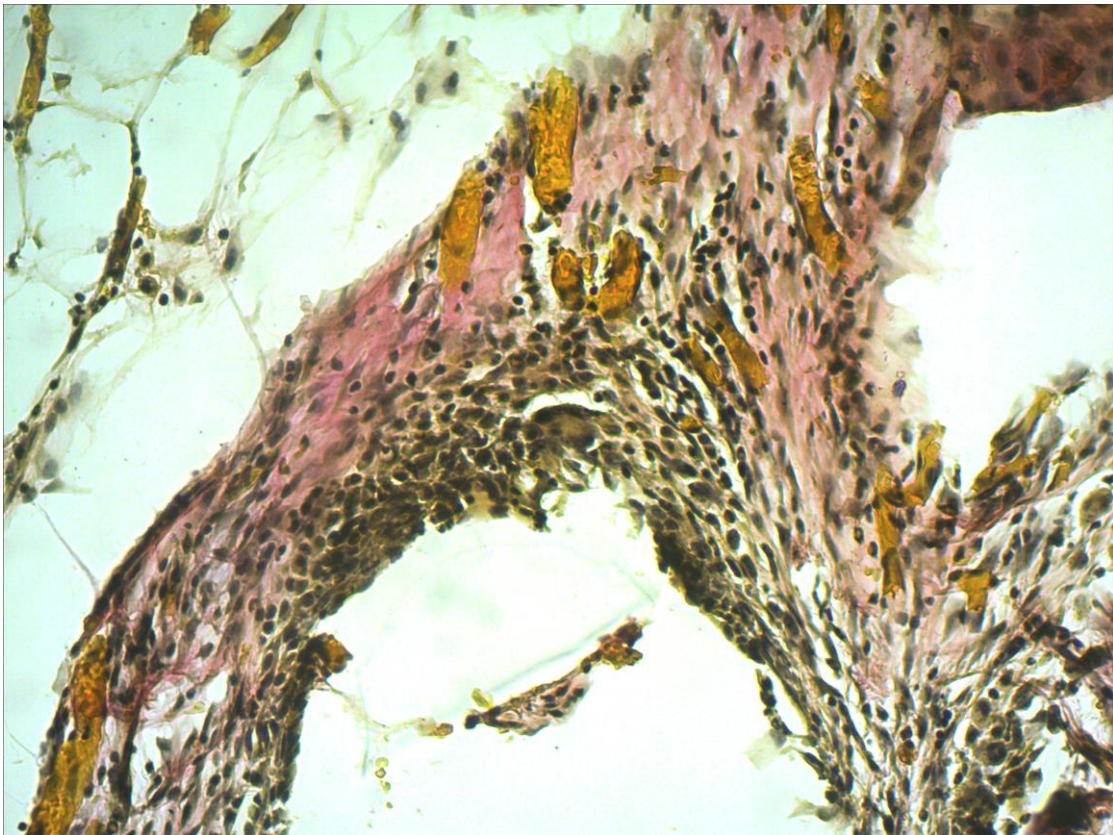


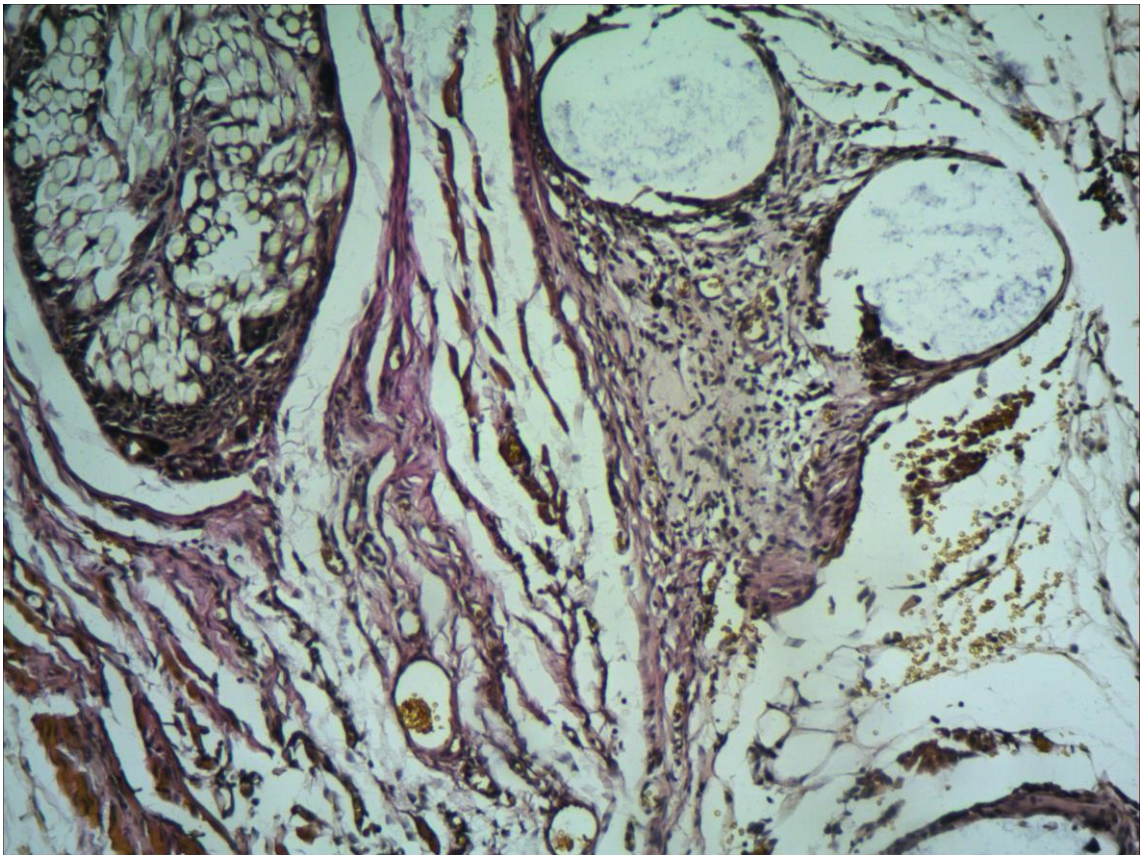
Рис. 3.18. Зріла сполучна тканина та стрічки колагену довкола сітки у порівняльній групі на 90 добу експерименту. Забарвлення за Ван Гізон. Зб.: x 400.

В центрі сформованої сполучної тканини колагенові волокна зібрані у грубі пучки, формують поля. Документована регресія мікроциркуляторного русла (багато запусілих судин, розташованих паралельно поверхні шкіри). На периферії рубця візуалізуються щільно розташовані пучки колагенових волокон з поодинокими фіброцитами та поодинокими розсіяними лімфоцитами та лаброцитами.

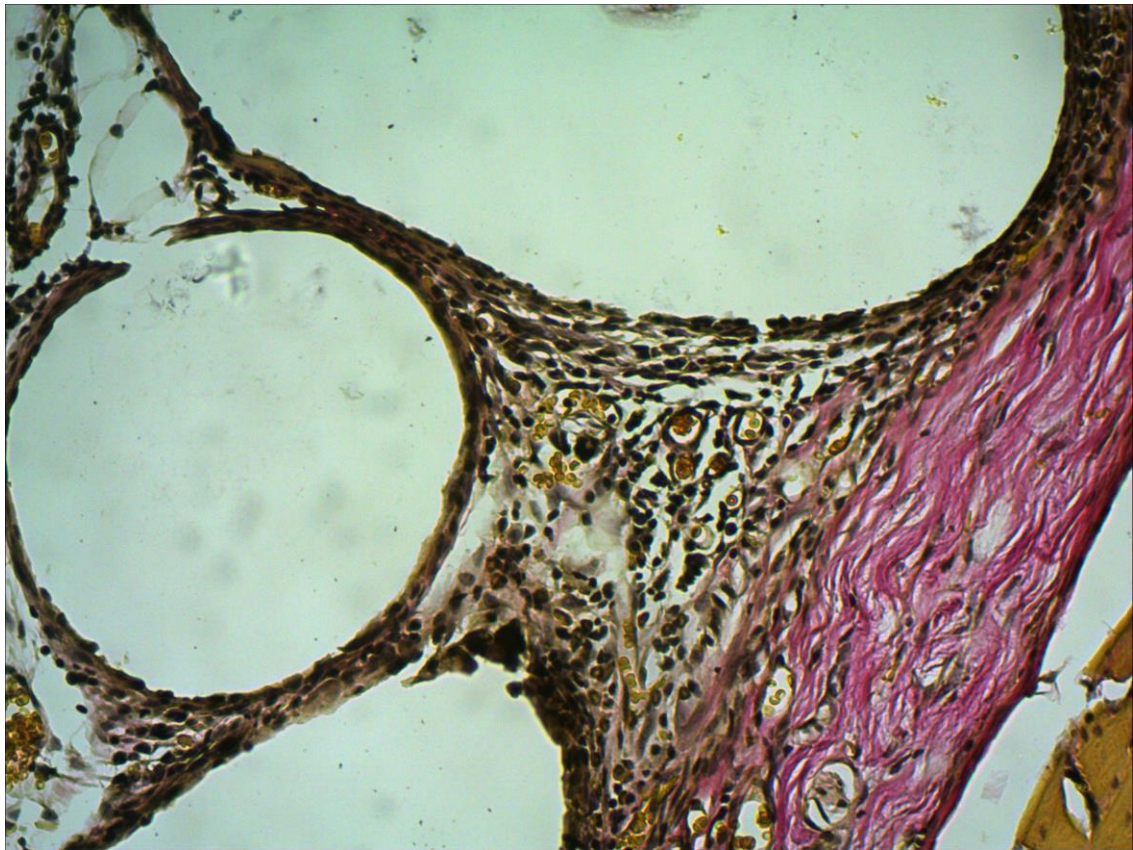
Забарвлення зрізів за Ван Гізоном відоме як якісне забарвлення на виявлення сполучної тканини. Отож, нами було документовано розростання щільної сполучної тканини (рис.3.19) довкола сітки, причому у основній групі новоутворені волокна мають однакову невелику середню товщину та узгоджений рисунок. У інших двох групах спостерігались як вкрай тонкі волокна (рис 3.20) так і широкі полоси (рис 3.21) та переважало хаотичне розташування полос.



Мал. 3.19. Початковий фіброз довкола сітки у основній групі на 30 добу експерименту. Забарвлення за Ван Гізон. Зб.: x400.



Мал. 3.20. Тонкі фібрили колагену у контрольній групі на 30 добу експерименту. Забарвлення за Ван Гізон. Зб.: x100.



Мал. 3.21. Виразний фіброз та поодинокі фіброцити у порівняльній групі на

30 добу експерименту. Забарвлення за Ван Гізон. Зб.: x400.

При визначенні середнього значення щільності в сформованій сполучній тканині капілярів, щільності відкладення колагену довкола сітки у балах від 0 до 10 встановлено:

Таблиця 3.2.

Щільність капілярів довкола сітки

Група дослідження	Щільність капілярів (у балах оціночної шкали)		
	15 діб	30 діб	90 діб
основна група	3,4±0,43	3,5±0,44	2,55±0,28
контрольна група	2,7±0,36	2,8±0,33	2,2±0,38
порівняльна група	2,8±0,31	3,0±0,92	2,4±0,41

Таблиця 3.3.

Щільність відкладення колагену довкола сітки

Група дослідження	Відкладення колагену (у балах оціночної шкали)		
	15 діб	30 діб	90 діб
основна група	3,3±0,5	4,1±0,45	2,45±0,35
контрольна група	2,8±0,25	3,7±0,43	2,8±0,24
порівняльна група	2,4±0,64	3,55±0,5	2,7±0,25

Таблиця 3.4.

Васкуляризація тканин у зоні сітки кожної з досліджуваних груп

Групи	Середня кількість судин мікроциркуляторного русла довкола імплантів на ділянці Д 1 мм	Середній діаметр артеріол, мкм	Середній діаметр венул, мкм

	15 діб	30 діб	90 діб	15 діб	30 діб	90 діб	15 діб	30 діб	90 діб
основна група	19,1 ±2,4	17,4± 2,3	14,7± 1,6	15,82 ±0,32	14,62 ±1,13	12,68 ±0,65	20,28 ±1,07	19,22 ±1,03	18,91 ±0,94
контрольн а група	14,8 ±1,4	14,5± 1,2	14,2± 1,0	11,56 ±0,51	11,96 ±0,62	11,28 ±0,81	17,01 ±0,94	17,24 ±1,22	17,05 ±1,02
порівняль на група	18,4 ±2,1	16,5± 0,8	15,4± 1,4	14,06 ±0,83	13,90 ±0,14	12,04 ±0,56	18,71 ±0,97	18,92 ±0,78	18,21 ±0,84

Таблиця 3.5.

Розташування стрічок колагену (% впорядкованих структур у загальній кількості).

	15 діб	30 діб	90 діб
основна	12,6±1,3	53,4±3,2	87,5±3,0
контрольна	10,9±1,4	44,7±2,7	80,9±2,9
порівняльна	9,8±1,7	46,8±2,6	80,3±2,7

Таблиця 3.6.

Середня товщина стрічок колагену у зоні сітки кожної з досліджуваних груп, мкм

	15 діб	30 діб	90 діб
основна	7,85±0,22	7,12±0,68	6,75±0,25
контрольна	8,90±0,19	8,46±0,47	7,81±0,34
порівняльна	9,06±0,19	8,92±0,51	8,02±0,41

При введенні сітки з подальшим прийомом колагену вже починаючи з 15 доби відзначається значне збільшення (на 19,6% ± 2,4) середньої кількості судин у вогнищі експерименту. В подальшому це співвідношення зберігається. Очевидно, що прийом колагену стимулює неоангіогенез.

Вимір середнього діаметру артеріол та венул показує поступове синхронне збільшення просвіту всіх видів дрібних судин та непрямом свідчить про збільшення кровопостачання довкола сітки.

Наші дослідження свідчать (та це й відповідає загальним уявленням про патогенез), що як результат появи численних фібробластів у місцях введення сітки виникають поля фіброзу. Встановлено, що при вживанні препарату колаген фіброз має меншу площу, а новоутворені стрічки колагену мають більш впорядковану структуру (на $6,6\% \pm 2,2$ у порівнянні з контрольною групою і на $7,2\% \pm 1,2$ – з порівняльною групою), меншу товщину (на $11,8\% \pm 2,9$ у порівнянні з контрольною групою і на $12,4\% \pm 2,9$ – з порівняльною групою). Еластичні волокна спостерігаються у більшій кількості не лише по периферії сполучної тканини, а й в центральних ділянках та формують виразний сітчастий, більш впорядкований, малюнок.

Імплантація поліпропіленової сітки викликає транзиторну запальну реакцію, виражену в незначній мірі, з подальшим утворенням тонкого шару сполучної тканини яка проростає крізь сітку, поєднуючи, таким чином, сітку з оточуючими тканинами. Сітка зберігає свою еластичність і м'якість і не заважає процесам нормального загоєння рани. Матеріал сітчастого імплантата не руйнується.

Таким чином, проведене експериментальне дослідження дозволило документально підтвердити наступні твердження:

1. Застосування гідролізата колагену стимулює неоангіогенез, профілактує ішемізацію тканин в зоні алотрансплантів за рахунок збільшення судинного русла та зберігає функціонуючим значну частину новоутворених судин;

2. Використання гідролізата колагену оптимізує утворення достатньої кількості зрілої сполучної тканини у періімплантаційній зоні;

3. Використання препарату гідролізата колагену в післяопераційному періоді позитивно впливає на товщину сполучнотканинного компонента у зоні поліпропіленового протезу в ранньому післяопераційному періоді.

В дисертації вирішуються актуальні питання щодо порівняльних морфологічних характеристик процесу приживлення сітчастих імплантів за умов стимуляції колагеногенезу. Встановлені патоморфологічні показники приживлення імплантів та оптимізованих репаративних процесів.

1. При застосуванні препарату гідролізата колагену доведено більш швидке дозрівання грануляційної тканини, яке визначається зменшенням кількості клітин запалення (на 8 % менше ніж у контрольній групі і на 24 % - ніж в порівняльній групі) в утвореної сполучної тканини, швидкій зміні фаз запалення і, відповідно, клітин запального інфільтрату.

2. Основним наслідком впливу вживання препарату гідролізата колагену при формуванні сполучної тканини є виразний ангиогенез, більш виражений в групі тварин з вживанням препарату колаген (на 19,6 % більше, ніж у контрольній, і на 17,4% більше ніж в порівняльній групі).

3. Патоморфологічними особливостями утворення зрілої сполучної тканини є формування достатньої кількості колагенових волокон з товстими стрічками (до 18-20 мкм) з переважанням упорядкованих структур, а також формуванням достатньої кількості еластичних волокон.

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ

4.1 Особливості перебігу післяопераційного періоду в досліджуваних групах.

Одним з найбільш принципових розділів дисертаційному дослідження є узагальнення і аналіз отриманих клінічних результатів. Будь-які теоретичні викладки і експериментальні дані повинні знайти підтвердження в клінічній частині роботи. На нашу думку, тільки статистично достовірні відмінності різних клінічних показників можуть свідчити на користь переваг або недоліків запропонованих методів профілактики, діагностики та лікування пацієнтів.

Операційна травма і імплантація синтетичного протеза неминуче призводить до розвитку запальної реакції, яка є природним регуляторним і захисним механізмом, спрямованим на загоєння і відновлення цілісності органів і тканин. Однак імплантація синтетичного матеріалу може викликати (і найчастіше викликає) посилення запальної реакції, її тимчасову пролонгацію, що, багато в чому, визначає перебіг як раннього, так і пізнього післяопераційного періоду, будучи при цьому однією із значних проблем в сучасній герніології.

Природним віддаленим результатом будь-якої механічної травми є утворення сполучної тканини. Це тим більш важливо при лікуванні пацієнтів з грижами живота і небезпекою можливості розвитку рецидиву. Препарат ГК потенціює більш швидке утворення білків, і перш за все білка сполучної тканини - колагену, який виконує неоціненну структурну функцію. Більш раннє утворення компонентів сполучно-тканинного матриксу призводить до раннього припинення масивної ексудації і зміні дегенеративно-запальних процесів в післяопераційній рані на запальні, а потім і на запально-регенераторні.

Перебіг післяопераційного періоду в досліджуваних групах в цілому можна охарактеризувати як гладке. Летальних випадків визначено не було.

Такі ускладнення, як імплант-асоційовані кишкові свищі, міграція протеза в просвіт порожнистого органа, свищі між шкірою і імплантатом, кісти парапротезних тканин, гнійні періпротезні ускладнення, а також спайкова кишкова непрохідність ми не спостерігали.

Середня тривалість лікування хворих на хірургічному ліжку склала $4,0 \pm 1,2$ днів в основній групі, $3,8 \pm 0,9$ в контрольній і $5,9 \pm 3,1$ в групі порівняння. Істотний вплив на тривалість госпіталізації надавали такі чинники, як розміри грижових воріт, розвиток періпротезних ускладнень, наявність коморбідної патології. При статистичному аналізі достовірно більше перебували на лікуванні пацієнти, оперовані із застосуванням безкаркасних сітчастих протезів. За нашими спостереженнями це обумовлено більш вираженим післяопераційним больовим синдромом і більш частим розвитком періпротезних ускладнень в даній категорії пацієнтів.

Видалення грижі з пластикою сітчастими протезами досить легко переноситься хворими. Зазвичай, після таких операцій хворі не відчують значного болю. Це пов'язано з такими факторами, як довжина кожного розрізу, довжина розрізу апоневроза зовнішнього косоного м'яза, відсутність необхідності відшарування останнього від внутрішнього косоного м'яза і можливого пошкодження нервових стовбурів. Довжина кожного розрізу при пахвинних грижах зазвичай становить 4-5 см. При пупкових, вентральних, післяопераційних грижах довжина кожного розрізу відповідає діаметру грижових воріт.

Для оцінки інтенсивності больового синдрому використовувалася вербальна шкала оцінки болю, запроваджена в 1990 р Gaston-Johansson F. і іншими. При використанні вербальної шкали оцінки болю у хворого з'ясовують, чи відчуває він біль прямо зараз, в даний час. Якщо біль відсутній, то його стан оцінюють в 0 балів. Якщо біль присутній, то запитують хворого «міг би він сказати, що біль посилюється, або біль нестерпний, або це найсильніша біль, яку хворий коли-небудь відчував. Якщо це так, то фіксується найвища оцінка в 10 балів. Якщо немає ні того, ні

іншого варіанту, то далі необхідно уточнити: «Чи можете ви сказати, що ваш біль слабкий, середньої сили (помірна, терпима, несильний), сильний (різка) або дуже (надмірно) сильний (гострий)». Таким чином, можливі шість варіантів оцінки болю:

- 0 - немає болю;
- 2 - слабка біль;
- 4 - помірний біль;
- 6 - сильний біль;
- 8 - дуже сильний біль;
- 10 - нестерпний біль.

Якщо пацієнт відчуває біль, яку неможливо описати запропонованими характеристиками, наприклад, між помірною (4 бали) і сильним болем (6 балів), то біль оцінюється непарним числом, яке знаходиться між цими значеннями (5 балів). Дана шкала може бути корисна для оцінки як хронічної, так і гострого болю. Шкала однаково надійна як для дітей молодшого шкільного віку, так і більш старших вікових груп. Дана шкала ефективна і в різних етнічних і культурологічних групах, а також у дорослих з незначними порушеннями пізнавальних здібностей.

В основній групі в першу добу після операції 6 пацієнтів не відчували больових відчуттів, у 32 (47,0%) хворих відзначався слабо виражений больовий синдром, на помірну біль скаржилися 28 (41,2%) хворих, на сильний біль - 2 (2,9%) хворих (табл. 4.1). Адекватне знеболювання було досягнуто з використанням анальгетиків з групи нестероїдних протизапальних препаратів у всіх хворих. На другу добу 9 (13,2%) пацієнтів не пред'являли скарг на болі, слабка біль відзначена у 45 (66,2%) хворих, помірна і сильна у 13 (19,1%) і 1 (1,5%) відповідно. Знеболювання нестероїдними протизапальними препаратами проводилося у всіх випадках.

У контрольній групі на першу добу після операції у 19 (47,5%) хворих відзначався слабо виражений больовий синдром, на помірну біль скаржилися 13 (32,5%) хворих, на сильний біль - 1 (2,5%) пацієнт. Оцінка в 0 балів була

зафіксована у 7 (17,5%) хворих, що відповідає відсутності больових відчуттів. На другу добу у 25 (62,5%) пацієнтів зареєстрована слабкий біль, 3 (7,5%) хворих відчували помірний біль, у 1 (2,5%) пацієнта відзначена сильний біль. 11 (27,5%) хворих не висловлювали ніяких скарг. Із знеболюючою метою у всіх пацієнтів контрольної групи застосовувалися тільки нестероїдні анальгетики.

У пацієнтів групи порівняння на першу добу після операції у 4 (11,4%) хворих відзначався слабо виражений больовий синдром, на помірний біль скаржилися 20 (57,1%) хворих, на сильний біль - 8 (22,8%) пацієнтів. У 1 хворого (2,9%), оперованого з приводу гігантської післяопераційної вентральної грижі, відзначений дуже сильний біль, що потребувало застосування опіоїдних анальгетиків. 2 (5,7%) пацієнта не відчували больових відчуттів. На другу добу сильний біль зберігався у 2 (5,7%) хворих, помірний - у 23 (65,7%), слабкий - у 7 (20,0%). 3 пацієнта (8,6%) не відчували болю.

Таблиця 4.1

Оцінка інтенсивності болю по вербально-описової шкалою болю в досліджуваних групах.

Біль (бали)	Основна група (n=68)		Контрольна група (n=40)		Група порівняння (n=35)	
	1-й день	2-й день	1-й день	2-й день	1-й день	2-й день
немає болю (0 балів)	6 (8,8%)	9 (13,2%)	7 (17,5%)	11 (27,5%)	2 (5,7%)	3 (8,6%)
слабкий біль (2 бала)	32 (47,0%)	45 (66,2%)	19 (47,5%)	25 (62,5%)	4 (11,4%)	7 (20,0%)
помірний біль (4 балів)	28	13	13	3	20	23

	(41,2%)	(19,1%)	(32,5%)	(7,5%)	(57,1%)	(65,7%)
сильний біль (6 балів)	2 (2,9%)	1 (1,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	8 (22,8%)	2 (5,7%)
дуже сильний біль (8 балів)	-	-	-	-	1 (2,9%)	-
нестерпний біль (10 балів)	-	-	-	-	-	-
Всього	68 (100%)	68 (100%)	40 (100%)	40 (100%)	35 (100%)	35 (100%)

Проводячи факторний аналіз отриманих результатів слід відзначити, що в основній і контрольній групах в першу добу після операції в 2,9% і 2,5% випадків відповідно зафіксований сильний рівень больового синдрому, в той час як в групі порівняння у 5,7% хворих відзначений сильний біль і у 2,9% дуже сильний. У всіх трьох групах в першу добу переважав слабкий і помірний біль, проте серед пацієнтів, оперованих із застосуванням каркасних сітчастих протезів частіше реєструвався слабкий біль, а при використанні бескаркасного протеза - помірний. На другу добу відмінності стали ще разючі: 65,7% пацієнтів групи порівняння відчували помірний біль, в той час як в основній і контрольній групах у 66,2% і 62,5% пацієнтів відповідно відзначався слабкий біль.

Виходячи з представлених даних, досить чітко простежується тенденція розвитку більш інтенсивного післяопераційного больового синдрому серед пацієнтів, оперованих із застосуванням бескаркасних сітчастих імплантів в порівнянні з використанням каркасних сіток. Однією з причин виявлених відмінностей, на нашу думку, є технічні особливості герніопластики: бескаркасна сітка фіксується швами до м'язово-

апоневротической каркасу передньобічної черевної стінки, що і обумовлює більш виражений біль, істотно посилюється при рухової активізації на 2 добу. Крім того, при пластиці безкаркасным імплантом поверх апоневроза виникає необхідність широкої отсепаровки шкірно-підшкірного клаптя з неминучим перетином нервових стовбурів, що безсумнівно збільшує больові відчуття. У свою чергу протези Rebound HRD фіксуються під апоневрозом і утримуються на місці за рахунок саморасправляючихся нітінолових каркаса і притискної дії внутрішньочеревного тиску. Використання ГК не показало скільки-небудь значущих відмінностей в частоті реєстрації післяопераційного больового синдрому в досліджуваних групах.

У структурі періпротезних ускладнень реєструвалися такі ускладнення: серома, гематома, мешом, інфільтрат, кровотеча (табл. 4.2).

Табл. 4.2

Структура періпротезних ускладнень в досліджуваних групах.

Ускладнення	Основна група (n=68)	Контрольна група (n=40)	Група порівняння (n=35)	Всього (n=143)
серома	2 (2,9%)	4 (10,0%)	13 (37,1%)	19 (13,3%)
мешома	-	-	2 (5,7%)	2 (1,4%)
інфільтрат	1 (1,5%)	1 (2,5%)	2 (5,7%)	4 (2,8%)
гематома	-	1 (2,5%)	1 (2,8%)	2 (1,4%)
кровотеча	1 (1,5%)	-	-	1 (0,7%)
Всього	4 (5,9%)	6 (15,0%)	18 (51,4%)	28 (19,6%)

Мешома - це термін, запропонований Парвізом Амід для позначення зморщення, міграції або згортання протезної сітки при пахвинних грижах. Сам автор визначав це поняття наступним чином: «Скорочення сітки, вивчене і зареєстроване нами в 1996 році і підтверджене іншими дослідниками в 1998 році, призводить до зміщення сітки від лобкової кістки або пахової зв'язки, викликаючи рецидив грижі. Через зморщення сітки

остання збирається в грудочку (мешому), що призводить до рецидиву грижі, а також до хронічного болю, вторинного по відношенню до механічного тиску мешом на м'які тканини пахової області».

Мешоми відзначені в групі порівняння у 2 (5,7%) пацієнтів, яким виконана герніопластика onlay. Причина таких результатів криється в міграції і зморщенні протеза, особливо у пацієнтів з високим індексом маси тіла і вираженою підшкірно-жировою клітковиною. Пластика безкаркасною сіткою методом onlay має на увазі необхідність фіксації сітчастого протеза швами, які накладаються «наосліп» (без візуального контролю глибини занурення голки в тканини передньобічної черевної стінки), що загрожує травмою органів черевної порожнини, судин і нервів черевної стінки з одного боку і відривом сітки від апоневроза з іншого.

Використання сітчастих протезів Rebound HRD в нашому дослідженні не супроводжувалося розвитком мешом як в основний, так і в контрольній групах. Це можна пояснити технічними особливостями фіксації протеза в тканинах і конструкцією самого імпланту. Периферичний нітіоловий каркас з ефектом пам'яті перешкоджає зморщенню, згортанню сітки, утримуючи протез в розправленому стані. При цьому просторове розташування сітки, її форму і правильність установки можна контролювати рентгенологічно, так як нітіолових каркас є рентгенконтрастний (рис 4.1, 4.2, 4.3, 4.4).

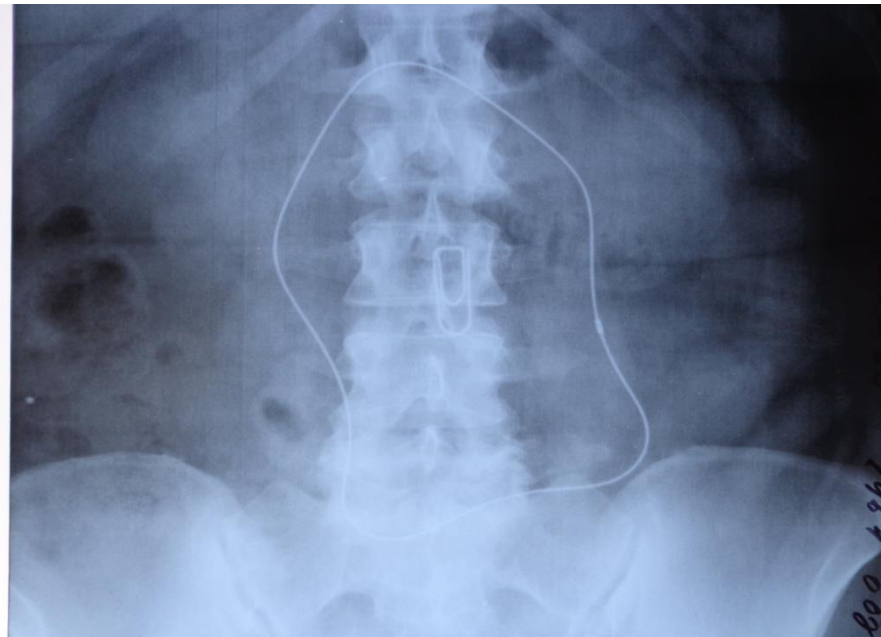


Рис. 4.1 Оглядова рентгенограма пацієнта К. після герніопластики протезом Rebound HRD-SLD-L з приводу післяопераційної вентральної грижі.

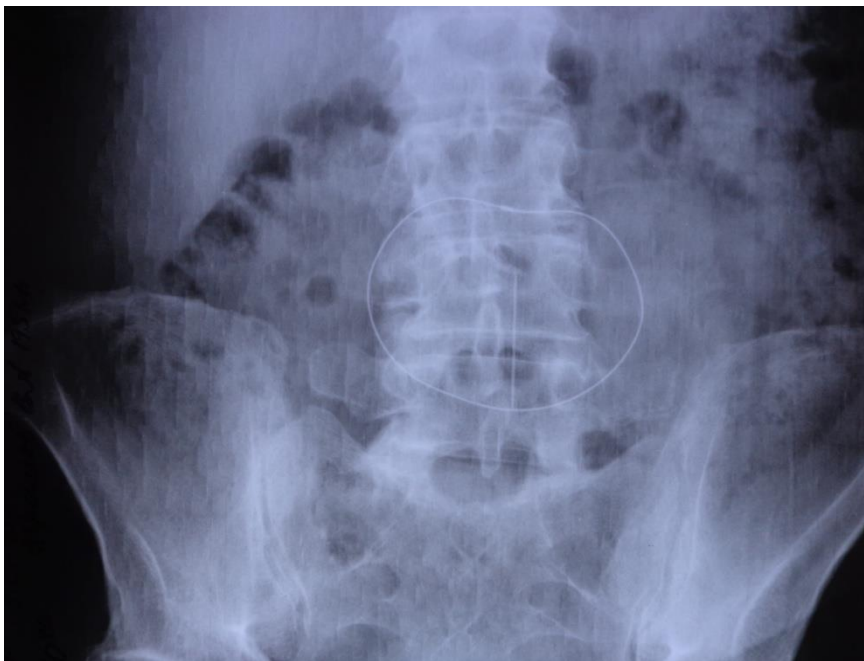


Рис. 4.2 Оглядова рентгенограма пацієнтки Д. після герніопластики протезом Rebound HRD-OVL-M з приводу пупкової грижі.

Розташування сітки sublay дозволяє фіксувати її в рані без накладення швів за рахунок притискного впливу внутрішньочеревного тиску, що виключає можливість відшарування протеза від апоневрозу.

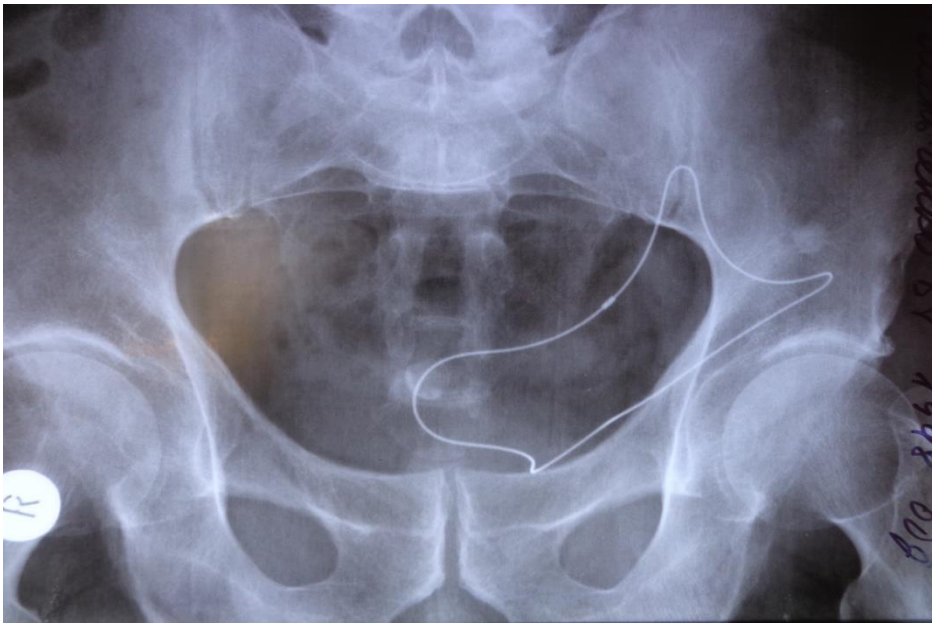


Рис. 4.3 Оглядова рентгенограма пацієнта Б. після герніопластики протезом Rebound HRD-SLD-S з приводу лівобічної пахової грижі.



Рис. 4.4 Оглядова рентгенограма пацієнта Л. після герніопластики протезом Rebound HRD-OVL-S з приводу правобічної пахової грижі.

Здійснення рентгенологічного контролю в післяопераційному періоді значно мінімізує ризики ранніх рецидивів гриж, дозволяючи контролювати правильність просторового розташування сітки.

Післяопераційні сіроми діагностовано у 2 (2,9%) пацієнтів основної групи, 4 (10,0%) контрольної та 13 (37,1%) групи порівняння. Статистично

достовірною різницею відзначена при порівнянні результатів серед хворих оперованих із застосуванням безкаркасних і каркасних сіток як в основній, так і в контрольній групах ($p < 0,5$). Сіроми виявлялися при ультразвуковому моніторингу післяопераційних ран із середнім об'ємом 25 ± 8 мл. УЗД-контрольовані пункції проводили на 3-4 добу, при необхідності повторювали їх. Більшу частоту розвитку сірому в групі порівняння можна пояснити необхідністю більш широкою диссекції тканин для оголення апоневрозу і надійної фіксації безкаркасних протезів, внаслідок чого неминуче пошкоджуються шляхи лімфоттока. У групі пацієнтів, що приймали ГК частота розвитку сірому помітно нижче, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$), що пояснюється більш швидкою зміною дегенеративно-запальної фази на запально-регенераторні. Отримані результати добре корелюють з експериментальними даними.

Інфільтрат післяопераційної рани з гіперемією і набряком країв рани, підвищенням температури тіла відзначений у 1 (1,5%) хворого в групі з прийомом ГК, 1 (2,5%) пацієнта контрольної групи і в 2 (5,7%) випадках в групі порівняння. Статистично достовірних відмінностей отриманих результатів не відзначено. У всіх 4 випадках на тлі антибактеріальної, протизапальної терапії, повторних пункцій за показаннями відзначений стійкий регрес запальних змін.

Гематома післяопераційної рани діагностована в 2 випадках, по одному пацієнту в контрольній (2,5%) і групі порівняння (2,8%). Розсмоктування гематоми вдалося досягти консервативними заходами. Кровотеча в післяопераційному періоді внаслідок пошкодження гілок нижньої епігастральної артерії у пацієнтки, оперированной з приводу гігантської рецидивної післяопераційної вентральної грижі, відзначено в одному випадку в основній групі. Гемостаз був досягнутий шляхом прошивання і подальшого лігирования судини, що кровоточить. Об'єм крововтрати склав близько 200 мл.

Інші ускладнення представлені на табл. 4.3. Так, гостра затримка сечі

діагностована у 1 (1,5%) хворого основної групи, 1 (2,5%) контрольної та 2 (5,7%) групи порівняння. Всі ці пацієнти відносилися до старших вікових груп, були оперовані з приводу пахових гриж і мали супутню патологію у вигляді гіперплазії передміхурової залози. На тлі патогенетичної терапії у всіх пацієнтів відзначено відновлення самостійного сечовипускання.

У одного пацієнта групи порівняння діагностовано ятрогенне пошкодження сечового міхура, розпізнане інтраопераційно. Хворий був оперований з приводу ковзної пахово-каліткової грижі. Рана сечового міхура ушита.

Тромбоемболія легеневої артерії, точніше її дрібних гілок зафіксована у 1 (2,8%) пацієнта групи порівняння, що зажадало переведення хворого в реанімаційне відділення і тривалого лікування із застосуванням масивних доз антикоагулянтів. Через 8 діб після операції хвора виписалася з відділення.

Табл.4.3

Частота і характер ускладнень в досліджуваних групах.

	Основна група (n=68)	Контрольна група (n=40)	Група порівняння (n=35)	Всього (n=143)
Гостра затримка сечі	1 (1,5%)	1 (2,5%)	2 (5,7%)	4 (2,8%)
Пошкодження сечового міхура	-	-	1 (2,9%)	1 (0,7%)
ТЕЛА	-	-	1 (2,8%)	1 (0,7%)
Рецидив грижі	1 (1,5%)	2 (5,0%)	3 (8,5%)	5 (3,5%)
Всього	2 (2,9%)	3 (7,5%)	7 (20,0%)	12 (8,4%)

Для виявлення відмінностей в будові перипротезної капсули всім

хворим в післяопераційному періоді виконувалося ультразвукове дослідження за допомогою апарату TOSHIBA NEMIO MX з лінійним датчиком PLM503AT частотою 6 МГц. Дослідження проводили через 1, 6 і 12 місяців після операції. Вимірювали товщину сітчастого протеза з сполучно-тканинних компонентом (рис. 4.5). На жаль, судити про якісний склад перипротезної капсули на тлі прийому ГК не представляється можливим з етичних міркувань. Непрямою ознакою інтенсивності колагеногенеза є товщина сполучно-тканинної компонента навколо сітки, що в сукупності з експериментальними даними, що характеризують якісний склад капсули, значно підвищує репрезентативність виявлених відмінностей.

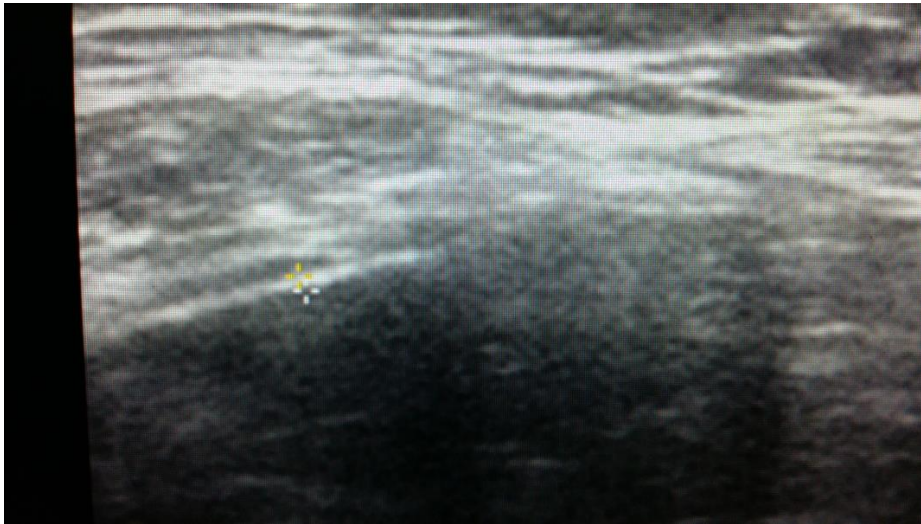


Рис. 4.5 Ультразвукова картина правій пахвинній ділянці пацієнта Д. через 1 місяць після герніопластики протезом Rebound HRD-НУВ-S і прийому ГК. Товщина комплексу протеза з сполучно-тканинних компонентом 1,0 мм.

Встановлено, що в основній групі середня товщина комплексу протеза з сполучно-тканинним компонентом через 1 місяць склала $1,0 \pm 0,11$ мм, в контрольній - $0,8 \pm 0,17$ мм, в групі порівняння - $0,9 \pm 0,51$ мм (табл.4.4).

Таблиця 4.4.

Товщина комплексу сітчастого протеза з сполучно-тканинним компонентом.

Досліджувані групи	Термін спостереження		
	1 місяць	6 місяців	12 місяців

основна	1,1±0,11 мм ^{1,2}	0,9±0,32 мм	0,6±0,16 мм
контрольна	0,8±0,17 мм	0,8±0,29 мм	0,6±0,12 мм
порівняння	0,9±0,51 мм	0,8±0,11 мм	0,7±0,13 мм

Примітка:

1 - $p < 0,05$ при порівнянні результатів в основній і контрольній групах;

2 - $p < 0,05$ при порівнянні результатів в основній і групі порівняння.

Отримані відмінності достовірні при порівнянні пацієнтів приймали ГК як з контрольною, так і з групою порівняння. Через 6 місяців - $0,9 \pm 0,32$ мм і $0,8 \pm 0,29$ мм в основній і контрольній групах відповідно, і $0,8 \pm 0,11$ мм у пацієнтів, яким встановлювалися безкаркасні сітки. Через 6 місяців після операції простежується чітка тенденція до зменшення розкиду отриманих даних у всіх трьох групах. При цьому вже на цій стадії статистично достовірних відмінностей не виявлено. Через 12 місяців товщина перипротезної капсули при ультразвуковому дослідженні у всіх трьох групах була приблизно однаковою і коливалась в межах 0,6-0,7 мм. Отримані дані добре корелюють з даними експериментальної частини роботи по вивченню впливу препарату ГК на формування сполучнотканинних структур в зоні локалізації сітчастого імплантата у щурів.

Рецидиви грижі виявлено всього у 5 пацієнтів всіх груп, що склало 3,5%. Випадки рецидивів реєструвалися переважно через рік і більше після проведеного оперативного втручання. Глибина спостереження склала 3 роки. Рецидив після 6 місяців відзначено у 1 хворий групи порівняння. Частота рецидивів у групі пацієнтів приймали препарат ГК виявилася мінімальною - 1,5% (1 випадок). Серед пацієнтів, оперованих із застосуванням каркасного сітчастого протеза рецидиви зареєстровані у 2-х (5,0%) пацієнтів. Застосування безкаркасних сітчастих протезів для герніопластики супроводжувалося самим високим рівнем рецидивів - 8,5% (3 пацієнта). Отримані дані статистично достовірні. Рецидиви частіше виникали у

пацієнтів з надмірною масою тіла, особливо, якщо індекс маси тіла перевищував 35. Причинами рецидивів, на нашу думку, є дистрофічні процеси в м'яких тканинах передньої черевної стінки, зумовлені технічними особливостями способу фіксації протеза до апоневрозу, а також і безпосередньо дефект сітки в результаті її відриву (відшарування).

Проводячи аналіз отриманих даних, слід зазначити, що частота розвитку рецидивів після герніопластики достовірно знижується в ряду пацієнтів від операцій із застосуванням безкаркасних сіток до способів пластики грижових воріт із застосуванням каркасних сіток, досягаючи мінімуму серед пацієнтів, що приймали препарат ГК, що добре узгоджується з літературними і експериментальними даними.

Таким чином, порівняльний аналіз різних параметрів протікання післяопераційного періоду дозволив виявити, що застосування каркасних сітчастих протезів дозволяє помітно знизити інтенсивність післяопераційного больового синдрому, істотно знизити частоту таких перипротезних ускладнень як мешом і сірому, а також майже на 30% зменшити частоту рецидивів. Додавання в раціон пацієнтів препарату ГК дозволило істотно прискорити формування повноцінної перипротезної капсули за рахунок стимуляції колагеногенеза і більш швидкої зміни дегенеративно-запальних процесів запально-регенераторні. Безперечним є те, що більш раннє стихання запальної реакції прискорює і покращує організацію післяопераційного рубця і «проростання» ендопротеза клітинними елементами, і, внаслідок цього, робить фіксацію матеріалу більш надійною. Клінічно це знайшло відображення в зниженні практично в три рази частоти розвитку післяопераційних сірому і рецидивів гриж у пацієнтів, оперованих із застосуванням імплантів Rebound HRD.

4.2 Якість життя пацієнтів після герніопластики з прийомом гідролізату колагену.

Якість життя пацієнтів після оперативного лікування - дуже важливе питання, для оцінки ефективності пропонованої методики лікування. На думку деяких дослідників, переваги та вади будь-якого методу лікування не можна адекватно оцінити без врахування якості життя в післяопераційному періоді, а визначення якості життя потрібно вважати заключним етапом хірургічного лікування (Watson W.L. et al., 2007).

У пацієнтів з вентральними грижами, як нам представляється, проблема поліпшення якості життя в післяопераційному періоді стоїть особливо гостро. Нерідко реєструються такі ускладнення, як больовий синдром в зоні локалізації протеза, що посилюється при русі, порушення чутливості в зоні пластики, відчуття стороннього тіла та інші, які можуть істотно знижувати якість життя після операції. Вивчення, розуміння і пошук вирішення проблем, що виникають у хворих після герніопластики вентральних гриж із застосуванням сітчастих ендопротезів, має істотне значення для поліпшення результатів хірургічного лікування.

В даний час немає загальновизнаного, універсального визначення поняття якості життя, так як єдиних критеріїв і стандартних норм якості життя не існує. З кожним новим поколінням показники якості життя змінюються. Однак експерти ВООЗ спробували виділити основні критерії якості життя сучасної людини (табл. 4.5).

Таблиця 4.5.

Критерії якості життя за рекомендаціями ВООЗ.

Критерії	Елементи якості життя
Фізичні	Сила, втомленість, біль, дискомфорт, сон, відпочинок
Психологічні	Позитивні емоції, мишлення, вивчення, запом`ятання, концентрація уваги, самооцінка, зовнішній вигляд, негативні переживання
Рівень самостійності	Повсякденна активність, працездатність, залежність від лік и лікування
Духовність	Релігія, власні переконання

Навколишня середа	Благополуччя, безпека, побут, забезпеченість, досяжність і якість медичного і соціального забезпечення, доступність інформації, можливість навчання і підвищення кваліфікації, досуг, екологія (шум, населення, клімат и пр.)
Суспільне життя	Особисті взаємовідношення, суспільна цінність суб`єкта, сексуальна активність

Ми оцінювали якість життя пацієнтів з вентральними грижами в досліджуваних групах в післяопераційному періоді за допомогою широко застосовується багатofакторної системи SF-36. Це один з найбільш популярних загальних опитувальників — Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF-36), запропонований J.E.Ware в 1993 році. Опитувальник SF-36, будучи загальним, дозволяє оцінювати якість життя у хворих з різними нозологіями, зіставляючи цей показник зі здоровою популяцією. SF-36 має досить високу чутливість, незважаючи на свою стислість.

36 пунктів опитувальника згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я. Показники кожної шкали варіюють між 0 і 100, де 100 представляє повне здоров'я, все шкали формують два показника: душевне і фізичне благополуччя. Результати представляються у вигляді оцінок в балах за 8 шкалами, складених таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень якості життя. Кількісно оцінюються такі показники:

1. Bodily Pain (BP) — інтенсивність болю і її вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза домом. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта. Зворотній зв'язок: чим вище показник, тим менше, на думку опитаного, больові відчуття впливають на його повсякденну діяльність.

2. Mental Health (MH) — самооцінка психічного здоров'я. Характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій.

Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя. Суб'єктивна оцінка респондентом свого настрою (щастя, спокій, умиротворення і ін.). Прямий зв'язок: чим вище показник, тим краще настрої був у опитаного, тобто він більше часу протягом цього часу відчував себе спокійним і умиротвореним.

3. General Health (GH) — загальний стан здоров'я. Суб'єктивна оцінка респондентом свого загального стану здоров'я в даний час. Прямий зв'язок: чим вище показник, тим краще сприймає опитаний своє здоров'я в цілому.

4. Physical Functioning (PF) — фізичне функціонування. Суб'єктивна оцінка респондентом об'єма свого повсякденного фізичного навантаження, не обмеженої станом здоров'я в даний час. Прямий зв'язок: чим вище показник, тим більше фізичне навантаження, на його думку, він може виконати.

5. Role-Emotional (RE) — роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності. Суб'єктивна оцінка респондентом ступеня обмеження своєї повсякденної діяльності, обумовленої емоційними проблемами. Зворотній зв'язок: чим вище показник, тим менше, на думку опитаного, його емоційний стан впливає на повсякденну діяльність.

6. Role-Physical (RP) — роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності. Суб'єктивна оцінка респондентом ступеня обмеження своєї повсякденної діяльності, обумовленої проблемами зі здоров'ям. Зворотній зв'язок: чим вище показник, тим менше, на думку опитаного, проблеми зі здоров'ям обмежують його в повсякденному житті.

7. Social Functioning (SF) — соціальне функціонування. Суб'єктивна оцінка респондентом рівня своїх взаємин з друзями, родичами, колегам по роботі та ін. Прямий зв'язок: чим вище показник, тим вище опитаний оцінює рівень своїх соціальних зв'язків.

8. Vitality (VT) — життєздатність. Суб'єктивна оцінка респондентом свого життєвого тону (бадьорість, енергія і т.д.). Прямий зв'язок: чим вище показник, тим вище опитаний оцінює свій життєвий тонус, тобто більше часу за цей час він відчував себе бадьорим і повним сил.

Дослідження якості життя проводилося за допомогою анкети-опитувальника SF-36 перед випискою з метою ознайомлення пацієнта з методологією опитувальника і в післяопераційному періоді через місяць після операції. Пробне анкетування при виписці проведено у всіх хворих порівнюваних груп. В післяопераційному періоді дослідження якості життя проведено у 57 хворих основної групи, які брали ГК, у 38 пацієнтів контрольної групи і 34 пацієнтів групи порівняння. Зв'язок з 14 пацієнтами була загублений.

Результати вивчення якості життя в досліджуваних групах за допомогою багатофакторної системи SF-36 представлені в таблиці 4.6.

Табл. 4.6

Значення оціночних шкал і достовірність виявлених змін при визначенні якості життя в досліджуваних групах.

Критерії якості життя	BP	MH	GH	PF	RE	RP	SF	VT
Основна група	67,6 ² ± 4,3	73,8 ± 5,4	63,1 ^{1,2} ± 4,2	76,7 ^{1,2} ± 3,1	61,1 ^{1,2} ± 4,3	63,5 ^{1,2} ± 4,7	69,4 ^{1,2} ± 2,6	68,4 ± 4,5
Контрольна група	63,9 ³ ± 5,1	70,3 ± 4,5	53,2 ± 5,5	65,9 ³ ± 2,7	48,1 ± 5,1	52,8 ± 2,3	60,5 ± 3,3	66,7 ± 3,9
Порівняльна група	58,6 ± 3,8	72,3 ± 4,7	50,3 ± 3,9	59,7 ± 4,2	50,3 ± 3,7	49,7 ± 4,1	61,2 ± 3,1	64,3 ± 4,1

Примітка: 1 - рівень достовірності ($p \leq 0,05$) при порівнянні результатів в основній і контрольній групах;

2 - рівень достовірності ($p \leq 0,05$) при порівнянні результатів в основній і групі порівняння;

3 - рівень достовірності ($p \leq 0,05$) при порівнянні результатів у контрольній і групі порівняння.

Інтенсивність больового синдрому після перенесеної герніопластики в групі пацієнтів, оперованих із застосуванням каркасного протеза і прийомом ГК, склала $67,6 \pm 4,3$. При застосуванні каркасного протезування - $63,9 \pm 5,1$ і $58,6 \pm 3,8$ с використанням безкаркасних сітчастих імплантів (рис. 4.6). При

цьому статистично достовірні відмінності в основній і контрольній групах відзначені тільки при порівнянні з групою пацієнтів, яким використовувалися звичайні поліпропіленові ендопротези.

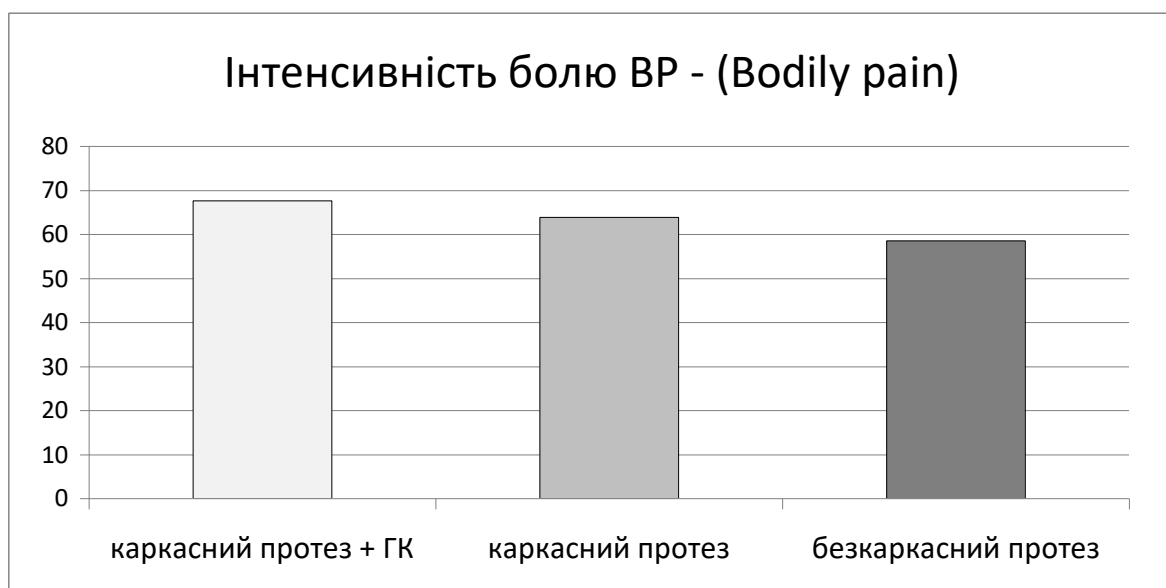


Рис 4.6 Порівняльне значення показника інтенсивності болю (ВР) у пацієнтів досліджуваних груп.

Аналізуючи отримані дані, відсутність достовірних відмінностей між основною і контрольною групами пояснюється характером операційної травми при пластиці вентральних гриж і подальшої функціональною активністю м'язово-апоневротичного каркаса передньої черевної стінки. Краще сформовані сполучнотканинні освіти, що забезпечують загоєння рани, не настільки істотно впливають на больовий синдром, як спочатку високий рівень больових відчуттів після операції і високий рівень болю при рухах і навантаженнях. Також слід враховувати, що в терміни більше 1 місяця після операції рана у більшості пацієнтів заживає (за винятком деяких гігантських гриж), внаслідок чого визначити відмінності в больовому синдромі вкрай важко.

Однак, співставляючи отримані дані в основній і контрольній групах з групою порівняння, відмінності в першому і другому випадку виявилися статистично достовірними. На нашу думку, причина таких результатів криється в особливостях фіксації протеза до м'язово-апоневротичного шару.

Безкаркасний протез обов'язково фіксується вузловими і безперервними швами щоб уникнути міграції і зморщування, що значно частіше супроводжується післяопераційним больовим синдромом, особливо при рухах. На відміну від нього поліпропіленовий сітчастий імплант з нітіноловим каркасом не потребує додаткової фіксації, так як нітінолу властивий ефект пам'яті, що перешкоджає зморщенню протеза. А при установці протеза sub laу притискна дія внутрішньочеревного тиску надійно фіксує його в передочеревинній клітковині. Це доводить незаперечну перевагу каркасних ендопротезів в профілактиці розвитку імплант-асоційованого больового синдрому.

Дані вивчення шкали психічного здоров'я представлені на малюнку 4.7.

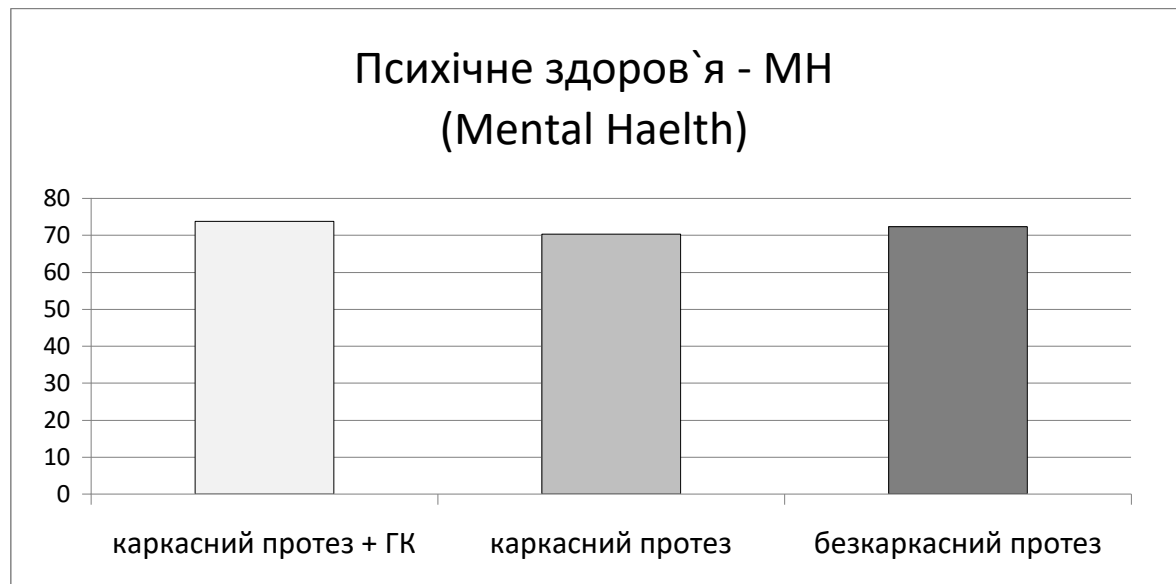


Рис 4.7 Порівняльне значення показника психічного здоров'я (МН) у пацієнтів досліджуваних груп.

Отримані результати при дослідженні психічного здоров'я не виявили достовірних відмінностей в досліджуваних групах. Це пов'язано з тим, що ні вибір сітки, ні прийом ЦК не відіграють визначальну роль в забезпеченні психічного здоров'я пацієнтів.

Будучи одним з найбільш важливих факторів, що характеризують якість життя пацієнта в післяопераційному періоді, загальний стан здоров'я багато в чому визначається характером супутньої патології та наявністю

загострень хронічних захворювань в досліджуваних групах. Будь-яке оперативне втручання слід розглядати як стрес для організму, що за механізмом взаємного обтяження може призводити до активації хронічних процесів. Однак в нашому дослідженні в основній групі пацієнтів, що приймали в післяопераційному періоді препарат ГК, показник загального стану здоров'я - GH ($63,1 \pm 4,2$) достовірно вище ($p \leq 0,05$) при зіставленні з контрольною групою ($53,2 \pm 5,5$) і групою порівняння ($50,3 \pm 3,9$). Дані відмінності представлені на малюнку 4.8.

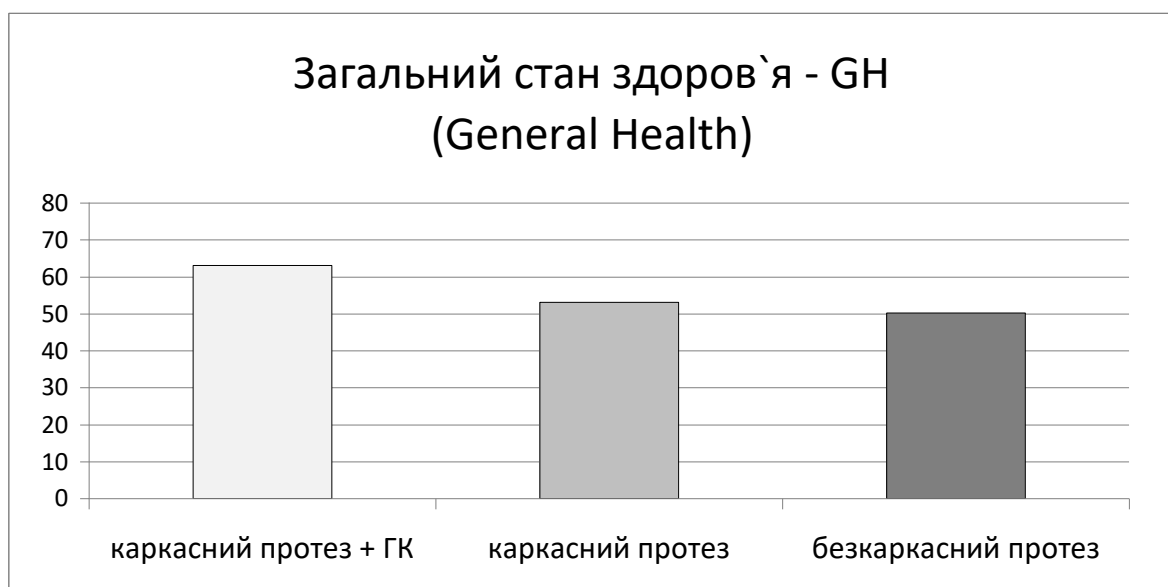


Рис 4.8 Порівняльне значення показника загального стану здоров'я - (GH) у пацієнтів досліджуваних груп.

Аналізуючи можливі причини отриманих відмінностей, ми звернули увагу на такі фармакодинамічні механізми. За літературними даними [8, 22, 26] ГК може знижувати артеріальний тиск за рахунок зниження периферичного опору, що визначає поліпшення периферичного кровообігу і покращує оксигенацію тканин. У свою чергу аскорбінова кислота збільшує фібринолітичну активність крові і знижує агрегацію тромбоцитів, покращуючи реологічні властивості крові. Синергізм описаних впливів призводить до поліпшення функціонування органів і систем, що, в свою чергу, визначає підвищення показника загального здоров'я серед пацієнтів, що приймали препарат гідролізату колагену в післяопераційному періоді. У

зв'язку з цим варто згадати і про антиатеросклеротичні ефекти застосовуваного фармакокомплексу: вітамін С покращує цілісність артеріальної стінки за рахунок більш досконалого фібрилоутворення, потенціюємого ГК і знижує холестерин крові за рахунок стимуляції синтезу жовчних кислот, а пролін, що міститься в гідролізаті захищає судинну стінку від ліпопротеїну.

Ще одним механізмом реалізації виявлених відмінностей є участь аскорбінової кислоти в синтезі норадреналіну, що сприяє правильному функціонуванню біологічного годинника організму. Антиоксидантний ефект вітаміну С, опосередкований шляхом підтримки функціонально активної форми глутатіону, також робить позитивний вплив на досліджуваний показник.

Іншим, не менш важливим критерієм, що характеризує ефективність виконаного оперативного лікування, є значення показника фізичного функціонування (рис. 4.9). В основній групі пацієнтів показник фізичного функціонування - PF ($76,7 \pm 3,1$) достовірно вище ($p \leq 0,05$) в порівнянні з контрольною ($65,9 \pm 2,7$) і групою порівняння ($59,7 \pm 4,2$). У той же час відмінності між контрольною і групою порівняння також виявилися статистично достовірними.

Як видно з представлених графічно даних, рівень фізичного функціонування достовірно збільшується, починаючи з пацієнтів, оперованих із застосуванням безкаркасних сіток до пацієнтів, у яких використовувалися каркасні протези, досягаючи максимуму в групі хворих, які приймали препарат ГК.

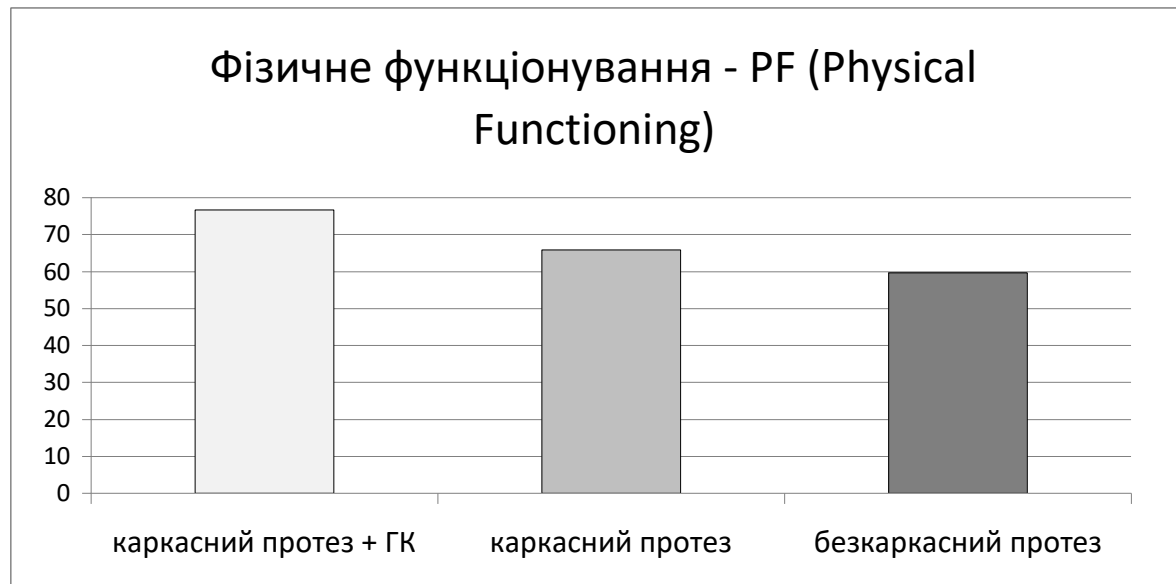


Рис 4.9 Порівняльне значення показника фізичного функціонування (PF) у пацієнтів досліджуваних груп.

Пояснення цьому факту слід шукати в декількох позиціях. По-перше, як було сказано вище, відсутність лігатур на м'язово-апоневротичних тканинах при використанні каркасних протезів значно менше обмежує функціональну активність передньої черевної стінки. По-друге, комплексний вплив препарату «Колаген Екстра Плюс» обумовлене специфічною амінокислотним складом гідролізату колагену і наявністю вітаміну С забезпечує більш швидке загоєння післяопераційної рани і формування якісно кращої періпротезної капсули з надійною фіксацією до апоневрозу. Більш швидке загоєння рани і адаптація протеза в м'яких тканинах обумовлюють більш високу фізичне функціонування, в порівнянні з пацієнтами, які не отримували препарат ГК в післяопераційному періоді. Амінокислотний склад ГК забезпечує необхідним субстратом процес колагеногенезу, а аскорбінова кислота, будучи активатором гідроксилювання проліну і лізину, забезпечує формування і стабілізацію триспиральної структури колагену. Крім того доведено сприятливий вплив ГК на стан опорно-рухового апарату, поліпшення периферичного кровообігу, що в комплексі з перерахованими ефектами дозволяє пояснити отримані відмінності в дослідженні рівня фізичного функціонування.

При дослідженні показника рівня рольового функціонування, обумовленого емоційним станом, отримані дані, що вказують на статистично достовірне підвищення значення цього критерію в групі пацієнтів, що приймали в післяопераційному періоді препарат ГК при зіставленні як з контрольною групою (61,1 проти 48,1, $p \leq 0,05$), так і групою порівняння (61,1 проти 50,3, $p \leq 0,05$). Наведені значення графічно представлені на малюнку 4.10.

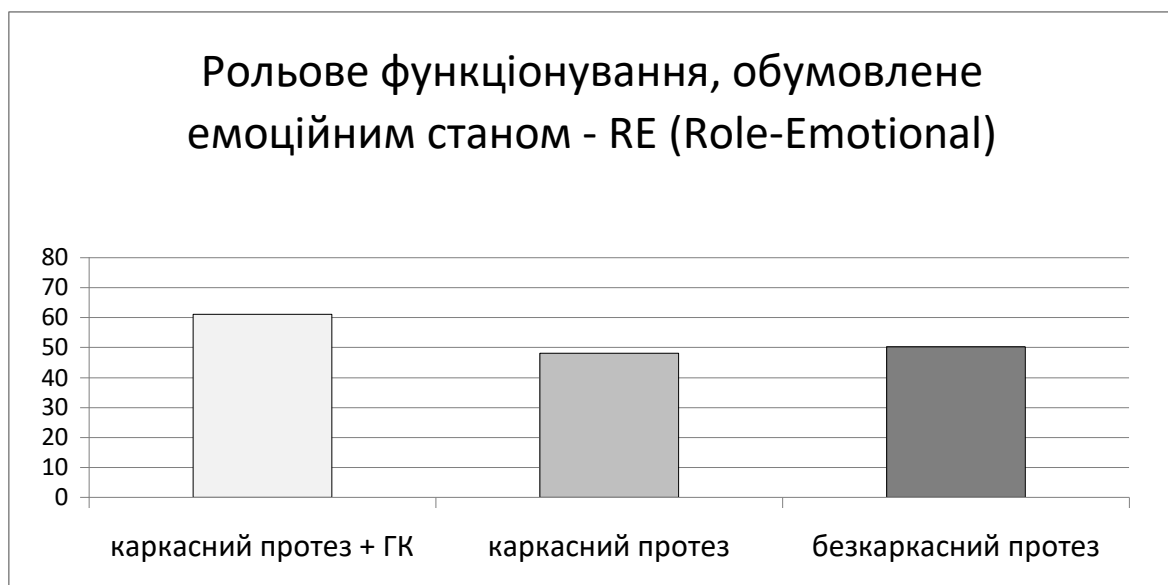


Рис 4.10 Порівняльне значення показника рольового функціонування, обумовленого емоційним станом (RE) у пацієнтів досліджуваних груп.

Більш високий емоційний настрій в післяопераційному періоді у хворих брали фармакокомплекс гідролізату колагену і вітаміну С легко пояснити з позиції, що розвиваються з позиції фармакодинамічних ефектів активних компонентів зазначеного препарату. За літературними даними амінокислотний склад гідролізату колагену виглядає приблизно наступним чином: 1/3 частина всіх амінокислотних залишків становить гліцин, 1/3 - пролін і гідроксипролін, близько 1% - гідроксилізін, дуже низький вміст тирозину і метіоніну, відсутній триптофан [2]. Гліцин, будучи нейромедіаторної амінокислотою, надає «гальмівний» вплив на нейрони, зменшує виділення з нейронів «збуджуючих» амінокислот, таких, як глутамінова кислота, і підвищує виділення ГАМК [10]. Фармакологічно це

характеризується розвитком седативного, м'якого транквілізуючої і слабкої антидепресивної дії [5]. Володіючи деякими ноотропні властивості, гліцин покращує пам'ять і асоціативні процеси. Регулюючий вплив гліцину на діяльність глутаматних (NMDA) рецепторів визначає зменшення психоемоційного напруження, поліпшення настрою, полегшення засипання і нормалізацію сну, зниження інтенсивності вегето-судинних розладів [7, 11]. У свою чергу, аскорбінова кислота підвищує рівень тирозину і серотоніну за рахунок перетворення дофаміну під дією вітамін С-залежного ферменту дофамін- β -гідроксилази в клітинах мозкового шару надниркових залоз. Це, в свою чергу, обумовлює збільшення утворення гонадоліберина, який посилює позитивне емоційне поведження людини.

Перерахований вище комплекс механізмів впливу фармакокомплекса на психо-емоційну сферу обумовлює достовірне поліпшення рольового функціонування, обумовленого емоційним станом серед пацієнтів основної групи.

При оцінці якості життя за шкалою Role-Physical (роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності) відзначено достовірне поліпшення цього критерію в групі пацієнтів, що приймали в післяопераційному періоді препарат ГК. Рівень рольового функціонування, обумовленого фізичним станом в основній групі склав $63,5 \pm 4,7$, в контрольній - $52,8 \pm 2,3$ і $49,7 \pm 4,1$ в групі порівняння (рис. 4.11). Отримані відмінності достовірні при порівнянні груп пацієнтів, оперованих із застосуванням каркасного ($p \leq 0,05$) і безкаркасного ($p \leq 0,05$) протезів.

Цей критерій має більш складні складові (на відміну від фізичного функціонування - PF), що відображають не тільки сьогоденний стан пацієнта, але більш довготривалий вплив на стан пацієнта застосованих методів лікування, що характеризує повсякденне життя людини і його адаптацію до соціальних впливів. Отримані дані, на нашу думку, пояснюються тим, що лізин, як одна зі складових ГК, спричиняє імуномодулюючий ефект на клітинну ланку в організмі людини, особливо при травматичної хвороби [7],

стимулює фагоцитарну активність нейтрофілів [1,4], що, безсумнівно прискорює процес адаптації ендопротеза в м'яких тканинах, скорочуючи терміни відновлення функціональної активності передньої стінки живота.

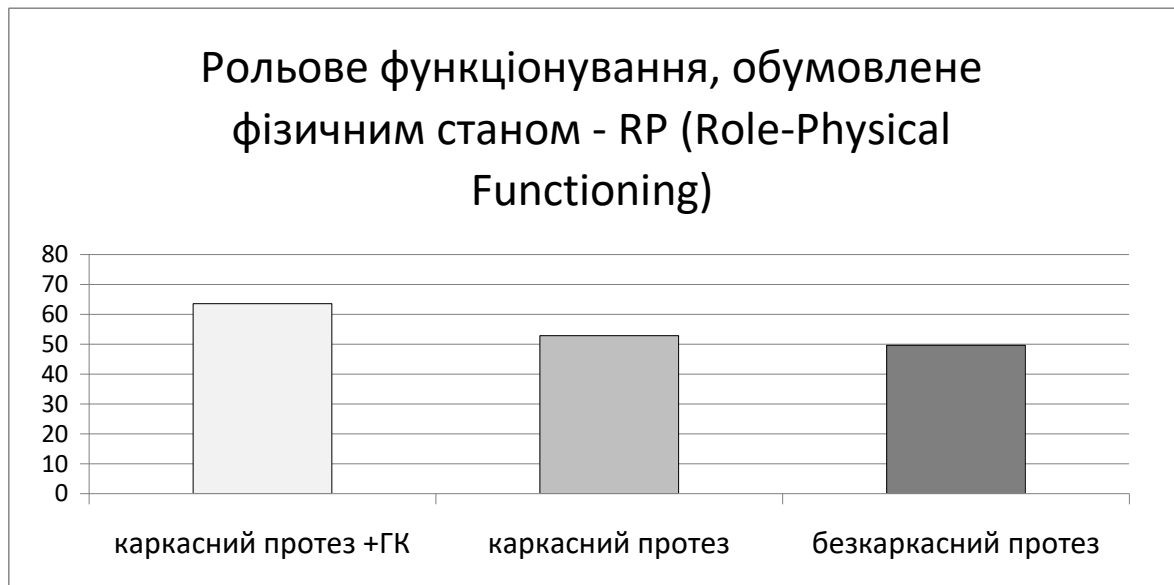


Рис 4.11 Порівняльне значення показника рольового функціонування, обумовленого фізичним станом (RP) у пацієнтів досліджуваних груп.

Певний внесок в інтерпретацію причин отриманих відмінностей вносить метод розташування імпланту і відсутність необхідності кріплення каркасного протеза в передочеревинній клітковині, що виключає розвиток можливих місцевих «лігатурних» ускладнень. Хоча відмінності в контрольній і групі порівняння були достовірні, це не дозволяє відкинути вплив каркасного протезування на досліджуваний параметр якості життя, так як в групі порівняння використовувалися різні методи установки протеза: *on lay*, *in lay*, *sub lay*, тоді як армований нітінолом поліпропіленовий протез встановлювався лише *sub lay*. Крім того, відомо стимулюючу дію вітаміну С на діяльність щитовидної залози, внаслідок чого прискорюються метаболічні процеси. Аскорбінова кислота також бере участь в утворенні серотоніну (одного з гормонів, що має анальгетичний ефект), що підвищує здатність пацієнтів активно рухатися і виконувати роботу протягом тривалого часу. Комплексний вплив ГК і вітаміну С на периферичний кровообіг, про що вище вже було сказано, це ще один механізм реалізації виявлених

відмінностей, внаслідок чого поліпшується оксигенація тканин і підвищується загальний фізичний тонус.

Дослідження рівня соціального функціонування виявило наступні дані. В абсолютних числах значення цього параметра в групі пацієнтів, що приймали препарат ГК, склало $69,4 \pm 2,6$, що вірогідно вище ($p \leq 0,05$) ніж у контрольній групі - $60,5 \pm 3,3$ і також достовірно вище ($p \leq 0,05$) ніж в групі порівняння $61,2 \pm 3,1$ (рис. 4.12).

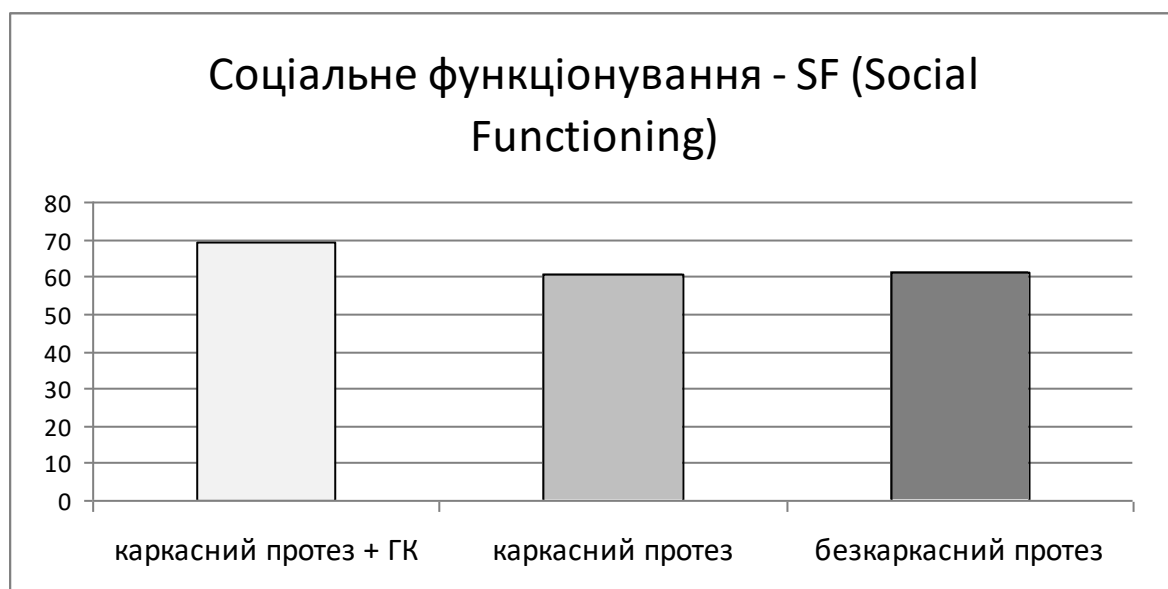


Рис 4.12 Порівняльне значення показника соціального функціонування (SF) у пацієнтів досліджуваних груп.

На нашу думку, поліпшення соціального функціонування серед пацієнтів основної групи пояснюється впливом складових компонентів ГК на соціально-психологічну сферу життя хворих. Так гліцин зменшує відчуття тривоги, страху, психоемоційного напруження, покращує пам'ять і асоціативні процеси, покращує настрій, сон шляхом регуляції діяльності NMDA-рецепторів. Аскорбінова кислота сприяє посиленню синтезу з триптофану серотоніну в нейронах задніх рогів спинного мозку, що призводить до незалежної від антагоніста опіатних рецепторів анальгезії, покращує сон і апетит. Перераховані ефекти, безсумнівно, підвищують рівень соціальної комунікабельності.

Дані характеризують параметр «життєва активність» представлені на

рис. 4.13.

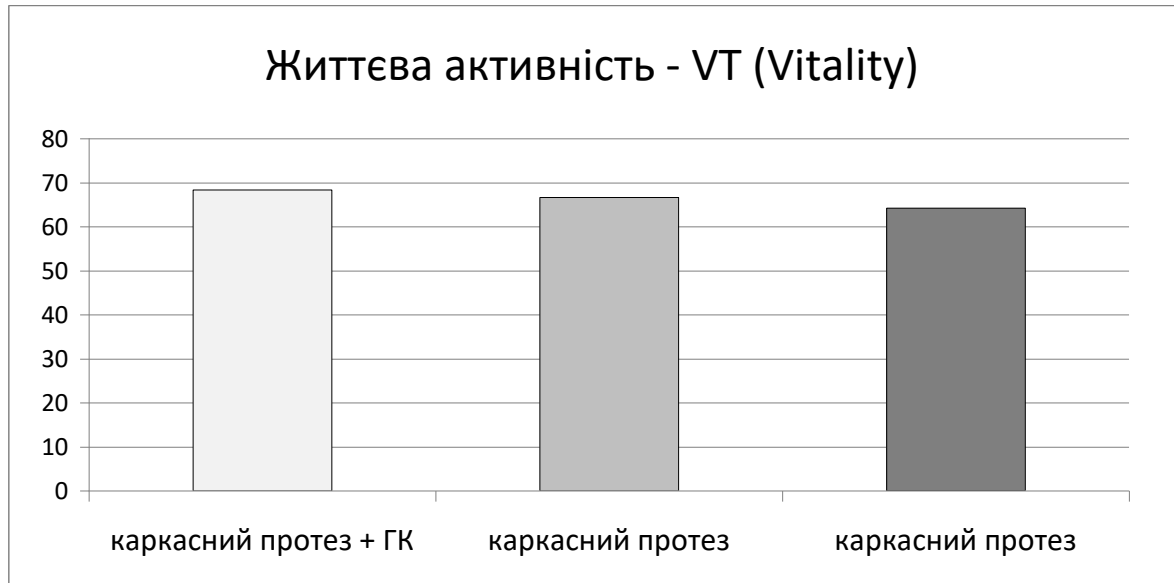


Рис 4.13 Порівняльне значення показника життєвої активності (VT) у пацієнтів досліджуваних груп.

У групі пацієнтів, що приймали в післяопераційному періоді препарат «Колаген Екстра Плюс» показник життєвої активності склав $68,4 \pm 4,5$. Серед пацієнтів, оперованих із застосуванням каркасної сітки - $66,7 \pm 3,9$. У групі порівняння, де пацієнти були оперовані з використанням звичайного поліпропіленового сітчастого імплантата - $64,3 \pm 4,1$. Отримані відмінності виявилися статистично недостовірними. Відсутність значущих відмінностей говорить про те, що препарат гідролізату колагену вносить несуттєвий внесок у забезпечення життєвої активності (відчуття повноти сил і енергії), або інші процеси, що впливають на цей показник, не завжди мають одновекторну спрямованість, внаслідок чого і нівелюються скільки-небудь значимі зміни цього критерію.

В результаті проведеного дослідження якості життя в досліджуваних групах ми виявили наступні закономірності:

1. застосування препарату гідролізату колагену в післяопераційному періоді в дозі 8 г на добу дозволило достовірно поліпшити якість життя за наступними показниками: фізичне функціонування, рольове функціонування (обумовлене фізичним станом), загальний стан здоров'я, соціальне

функціонування, рольове функціонування (обумовлене емоційним станом);

2. використання каркасного ендопротезування для пластики грижових воріт при ВГ достовірно покращує фізичне функціонування і зменшує інтенсивність болю в післяопераційному періоді;

3. комбінація каркасного ендопротезування та прийому ГК вірогідно не впливає на життєву активність і психічне здоров'я.

Все достовірно відрізняються критерії якості життя в післяопераційному періоді після герніопластики ВГ доводять клінічно значиме патогенетичне вплив використання сітчастого імплантата з ефектом пам'яті в комбінації з прийомом препарату гідролізату колагену на організм пацієнтів, що полягає в поліпшенні більшості досліджуваних показників. Ті параметри, які достовірно не змінилися під впливом запропонованого методу лікування, не мають патогенетичних механізмів впливу для поліпшення якості життя. Проте, застосування розробленого алгоритму лікування пацієнтів з ВГ не викликає погіршення ні по одному з досліджуваних критеріїв якості життя.

Слід зробити висновок, що використання препарату «Колаген Екстра Плюс» в післяопераційному періоді в поєднанні з каркасним ендопротезування у пацієнтів з грижовою хворобою передньої черевної стінки покращує якість життя за більшістю досліджуваних параметрів.

РОЗДІЛ 5. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Проблема діагностики та лікування вентральних гриж, на сьогоднішній день, залишається актуальною і невирішеною в сучасній хірургії. За словами головного редактора провідного міжнародного журналу «Hernia» Volker Schumpelic (Німеччина) на V міжнародному конгресі герніологів, що пройшов у Нью-Йорку в 2012 році, через 12 місяців після абдомінальних операцій у 12% прооперованих виявляють грижі, при цьому різні види натяжної аутопластики, зокрема при пахвинних грижах, супроводжуються частотою рецидивів в 10 - 25% випадків навіть у спеціалізованих клініках, а величезна кількість запропонованих методів лікування перешкоджають об'єктивній оцінці їх результатів.

Сучасні погляди на етіологію вентральний гриж дозволяють у багатьох випадках говорити про розвиток так званої грижової хвороби, зумовленої порушенням метаболізму зрілого колагену I типу та незрілого колагену III типу. Генералізоване порушення дозрівання колагену характеризується як дисплазія сполучної тканини та супроводжується переважанням в апоневрозі функціонально неповноцінних волокон колагену III типу, які мають звивистий хід, переважно поздовжній напрямок, мають більш пористу і «розволокну» структуру, що обумовлює слабкість передньої черевної стінки і сприяє розвитку гриж [5]. Саме тому етіотропний підхід в герніології повинен бути спрямований на пошук методик, модифікуючих колагеногенез в зоні герніопластики.

У той же час, бурхливе технологічне зростання медичної промисловості, особливо починаючи з другої половини XX століття, створив передумови для впровадження в повсякденну хірургічну практику абсолютно нових методів лікування гриж передньобічної черевної стінки. Однак, як не раз це прослідковувалось в історії розвитку людства, слідом за натхненням, пов'язаним з використанням нових, прогресивних технологій, у міру накопичення досвіду, неминуче настає певне розчарування, обумовлене

частковим досягненням запланованих клінічних результатів. В основі цього процесу лежить глибокий аналіз отриманих результатів з оголенням невідомих раніше механізмів взаємодії застосовуваних іновацій.

Яскравим прикладом наведеної закономірності можна вважати і «протезну революцію» в герніології. Незважаючи на величезний вибір запропонованих як моно- так і полікомпонентних сітчастих імплантатів, клінічні результати застосування цієї технології все ще далекі від отримання бажаних результатів. З'явилася нова категорія періопераційних ускладнень, таких як імплант-асоційовані ускладнення: міграція протеза в черевну порожнину, спайкова кишкова непрохідність, утворення пролежнів стінки кишки при контакті з протезом, утворення сером, мешом, лімфорей, інфікування, відчуття стороннього тіла, обмеження рухливості передньобічної черевної стінки, утворення лігатурних свищів, синдром хронічного післяопераційного болю та ін.

Не позбавлена недоліків і лапароскопічна герніологія, яка стрімко розвивається. Ставлення авторів до відеоендоскопічних методів герніопластики часто діаметрально протилежне [56, 265]. Збереження принципу мініінвазивності на етапах доступу, виділення і висічення грижового мішка дозволяють значно знизити число ранових ускладнень і рецидивів, скоротити терміни післяопераційного перебування в стаціонарі до 1-2 днів [101,102,109,182,258]. З іншого боку, багато авторів вказують на однакову частоту рецидивів гриж [14,57,296], що в сукупності з необхідністю використання дорогих протезів, обладнання, високим ризиком розвитку післяопераційної спайкової хвороби черевної порожнини, троакарних гриж і ускладнень, пов'язаних з негативним впливом напруженого карбоксиперітонеуму не дозволяють затвердитися лапароскопічній герніопластичі як домінуючого методу.

Однією з основних причин розвитку періпротезних ускладнень є порушення процесу адаптації протеза в м'яких тканинах внаслідок поганої біосумісності і порушення формування періпротезної капсули. Якщо

вивчення процесу біосумісності з розробкою нових ендопротезів присвячена величезна кількість робіт і великих досліджень, то вивченню механізмів періпротезного колагеногенеза і способів впливу на нього приділено незаслужено мало уваги. Одним з найбільш патогенетично обґрунтованих, але мало вивчених способів модифікації фибрилогенеза в періпротезній капсулі є використання гідролізату колагену. У зв'язку з цим, ми вважаємо актуальним дослідження застосування «нових» ендопротезів в поєднанні із застосуванням ГК в якості індуктора колагеногенеза з метою поліпшення структурних і якісних властивостей періпротезної капсули.

Проведене нами дослідження складається з двох етапів: експериментального і клінічного. Експериментальна частина роботи була виконана на 84 білих щурах лінії Wistar, розділених на 3 групи і 3 підгрупи.

1 група (30 особин) - тварини, у яких армований металевим каркасом поліпропіленовий імплант розташовували в передочеревинному шарі передньої черевної стінки і здійснювали годування з додаванням в раціон гідролізату колагену у вигляді порошку в дозі 100 мг на 1 кг маси тіла протягом 1,5 місяців. Як гідролізат колагену використовувався препарат «Колаген Екстра Плюс», виробництва вітчизняної компанії ТОВ «АВА ПЛЮС». Цей препарат представляє собою гідролізат тваринного колагену з додаванням аскорбінової кислоти (Додаток до висновка державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04 / 63107 від 10.06.2011).

2 група (30 особин) - тварини, у яких армований металевим каркасом поліпропіленовий імплантат розташовували в передочеревинному шарі передньої черевної стінки, по краях швами не фіксували.

3 група (24 особин) - тварини, у яких поліпропіленовий імплант розташовували в передочеревинному шарі передньої черевної стінки максимально рівно, по краях фіксували швами.

Тварини всіх трьох груп поділялися на три підгрупи за термінами виведення з експерименту:

а - термін забору матеріалу через 15 діб;

в - термін забору матеріалу через 30 діб;

з - термін забору матеріалу через 90 діб.

Після евтаназії поліпропіленову сітку видаляли разом з навколишніми тканинами (підшкірна клітковина, фасція, м'язова тканина, очеревина) і досліджували.

При дослідженні препаратів на 15-ту добу в групі тварин із застосуванням ГК зазначається більш виразна інфільтрація лімфоцитами, плазмоцитами і макрофагами, кілька більшу кількість основної речовини, добре розвинене мікроциркуляторного русла, при цьому новостворені капіляри мають поперечну орієнтацію до поверхні черевної стінки.

На 30 добу документовано переважання волокнистих елементів матриксу над клітинними. Серед молодих і досить великих фібробластів, макрофагів, лімофцитів і плазмоцитів з'являється домішка огрядних клітин і невелика кількість гранулоцитів. Колагенові волокна розташовані досить щільно, переважно пухкі, мають частково впорядковану орієнтацію, паралельну поверхні імпланту і хаотично розташовані на периферії. На кордоні з м'язами черевної стінки з'являються нечисленні, з невеликою кількістю розгалужень, еластичні волокна, причому в основній групі кількість еластичних волокон більше.

У щурів, виведених з експерименту на 90 добу тонкі еластичні волокна мають велику кількість розгалужень, їх кількість збільшується на периферії рубцевої тканини, періваскулярно і навколо колагенових волокон, причому в основній групі вони у всіх зонах утвореної сполучної тканини з переважанням на периферії, їх кількість більше, спостерігається велика кількість відгалужень і анастомозів. При фарбуванні зрізів по Ван Гизону відзначено розростання щільної сполучної тканини навколо сітки, причому в основній групі волокна мають однакову невелику середню товщину і упорядкований малюнок. В інших двох групах спостерігалися як вкрай тонкі волокна, так і широкі смуги з переважанням хаотичного розташування волокон.

Виконана робота показує, що при вживанні гідролізату колагену фіброз займає меншу площу, а сформовані фібрили колагену мають впорядковану структуру, меншу товщину і велику щільність. Еластичні волокна спостерігаються в більшій кількості, не тільки по периферії сполучної тканини, але і в центральних ділянках з формуванням виразного сітчастого малюнка. Також доведено стимулюючий вплив ГК на ангиогенез.

Таким чином, в експерименті доведено, що застосування ГК у щурів з імплантацією протезів, будучи безпечним і ефективним методом, стимулює неоангиогенез, попереджаючи ішемізацію тканин в зоні імплантата, оптимізує дозрівання сполучної тканини в періімплантаційній зоні, не погіршуючи механічних властивостей протеза. Всі перераховані виявлені ефекти дозволяють підвищити біосумісність і поліпшити приживлюваність сітчастих ендопротезів.

Основу клінічної частини роботи склали результати лікування 143 пацієнтів з зовнішніми вентральними грижами, які були прооперовані у відділенні хірургії клінічного госпіталю ДПС України в місті Одеса з 20.12.2011 по 01.06.2017 року. Серед хворих переважали чоловіки, середній вік склав $57 \pm 12,2$ року. 75 гриженосітелів - це пацієнти працездатного віку зі значним зниженням працездатності, що в сукупності з широкою поширеністю ВГ в соціумі зумовлюють значні матеріальні збитки в суспільстві.

Всі пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від типу використаного протеза і прийому препарату колаген.

Перша група (основна) - 68 пацієнтів, яким виконана передочеревинна герніопластика з використанням каркасних сітчастих протезів. В післяопераційному періоді хворі приймали препарат «Колаген Екстра Плюс» виробництва ТОВ «АВА ПЛЮС» в дозі 8 грамів на добу 1 раз в день після їжі протягом 1,5 місяців. У 8 г препарату міститься 4 г гідролізату колагену, 0,1 г вітаміну С і допоміжні речовини (Додаток до висновка державної санітарно-епідеміологічної експертизи № 05.03.02-04 / 63107 від 10.06.2011).

Пацієнти приймали препарат під час прийому їжі, розчинивши його в 100 мл теплої води.

Друга група (контрольна) - 40 (28%) хворих, оперованих з використанням каркасних сітчастих протезів без подальшого прийому колагену.

Третя група (порівняльна) - 35 (24,5%) пацієнтів, оперованих із застосуванням безкаркасних поліпропіленових сіток.

Пацієнти всіх трьох груп були репрезентативні за статтю, віком, основному діагнозу і супутніх захворювань. Обсяг діагностичних процедур у пацієнтів досліджуваних груп відповідав змісту наказу МОЗ України від 02.04.2010 № 297 «Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності «Хірургія».

Всі оперативні втручання проводилися після ретельного обстеження і передопераційної підготовки в плановому порядку. В основній і контрольній групах виконувалася герніопластика сітчастим поліпропіленовим протезом Rebound HRD різних певних форм і розмірів, по периметру якого фіксований металевий замкнутий гнучкий каркас зі сплаву нікелю й титану - нітінолу, якому властива значна гнучкість і «пам'ять форми». Це сприяє постійної розправленими сітки, незмінності її площі, повного прилягання до щільним верствам черевної стінки. Обов'язкова умова при установці сітчастого поліпропіленового протеза - розташування його в передочеревинному шарі - sub lay.

У 35 хворих групи порівняння виконана герніопластика з використанням поліпропіленової сітки «Опусмед» без каркаса, яка встановлювалася в черевну стінку за методикою "sub lay", "in lay", "on lay"

У всіх трьох групах мало місце гладкий післяопераційний перебіг, летальності зазначено не було. Тривалість госпіталізації склала $4,0 \pm 1,2$ днів в основній групі, $3,8 \pm 0,9$ в контрольній і $5,9 \pm 3,1$ в групі порівняння. При цьому статистично достовірно більше перебували на лікуванні пацієнти, оперовані із застосуванням безкаркасних сітчастих протезів. На нашу думку,

це може бути обумовлено більш вираженим післяопераційним больовим синдромом і більш частим розвитком періпротезних ускладнень у даної категорії пацієнтів.

Дослідження інтенсивності больового синдрому проводилося за допомогою вербальної шкали оцінки болю, введеної в 1990 р Gaston-Johansson F. і іншими. У всіх спостереженнях адекватна післяопераційна аналгезія досягнута шляхом застосування нестероїдних протизапальних препаратів, за винятком одного пацієнта з гігантською вентральною грижі в групі порівняння. У першу добу у хворих, оперованих з застосуванням каркасних сітчастих протезів частіше реєструвалася слабка біль (47% і 47,5% в першій і другій групі відповідно), а при використанні безкаркасного протеза переважала помірна (57,1%). На другу добу 65,7% пацієнтів групи порівняння відчували помірну біль, в той час як в основній і контрольній групах у 66,2% і 62,5% пацієнтів відповідно відзначалася слабка біль.

Статистично достовірними виявилися відмінності в інтенсивності больового синдрому тільки у пацієнтів контрольної групи в порівнянні як з основною групою, так і з групою порівняння. Більш висока інтенсивність післяопераційного болю серед пацієнтів, оперованих із застосуванням безкаркасних протезів, на нашу думку, пояснюється технічними особливостями установки і фіксації таких протезів. Необхідність широкої відшарування шкірно-підшкірного клаптя при пластиці поверх апоневрозу з неминучим перетином нервових стовбурів, фіксація швами до м'язово-апоневротичного каркасу передньобічної черевної стінки протеза зумовлюють більш виражені больові відчуття, особливо при руховій активізації пацієнтів на другу добу. У свою чергу фіксація каркасного протеза в підапоневротичному просторі забезпечується сталим нітіноловим каркасом і притискною дією внутрішньочеревного тиску.

При аналізі перебігу післяопераційного періоду нами зареєстровані такі періпротезні ускладнення: мешома, серома, гематома, інфільтрат, кровотеча. Мешома відзначена у 2 (5,7%) пацієнтів з високим індексом маси тіла і

вираженою підшкірно-жирової клітковиною в групі порівняння, яким виконана герніопластика on lay. Причиною таких результатів з'явилася міграція і зморщування протеза через технічні складнощі і похибок під час операції (відрив сітки від апоневроза). При використанні каркасних сітчастих протезів Rebound HRD в нашому дослідженні мешома не задокументовані ні в основній, ні в контрольній групах. Периферичний каркас в таких протезах, будучи рентгенконтрастним і володіючи ефектом пам'яті, перешкоджає зморщенню, згортанню сітки, утримуючи протез в розправленому стані. Причому просторове розташування сітки, її форма і правильність установки контролювалася нами рентгенологічно, що значно мінімізує ризики ранніх рецидивів гриж.

Післяопераційні сероми діагностовані при ультразвуковому моніторингу у 2 (2,9%) пацієнтів основної групи, 4 (10,0%) контрольної та 13 (37,1%) групи порівняння ($p < 0,05$). Велика дисекція тканин для оголення апоневрозу і надійної фіксації безкаркасних протезів з пошкодженням шляхів лімфовідтоку визначає більш частий розвиток сероми в групі порівняння. У свою чергу більш швидка зміна дегенеративно-запальної фази на запально-регенераторні фазу перипротезного запалення при прийомі ГК, як показано в експерименті, визначає меншу частоту розвитку сером в основній групі.

Інфільтрат післяопераційної рани діагностований у 1 (1,5%) хворого в групі з прийомом ГК, 1 (2,5%) пацієнта контрольної групи і в 2 (5,7%) випадках в групі порівняння ($p > 0,05$). Гематома післяопераційної рани діагностована в 2 випадках, по одному пацієнту в контрольній (2,5%) і групі порівняння (2,8%). Кровотеча в післяопераційному періоді внаслідок пошкодження гілок нижньої епігастральної артерії у пацієнтки, оперированної з приводу гігантської рецидивної післяопераційної вентральної грижі, відзначено в одному випадку в основній групі. Гемостаз був досягнутий шляхом прошивання і подальшого лигирування судини, що кровоточить.

Гостра затримка сечі діагностовано у 1 (1,5%) хворого основної групи, 1 (2,5%) контрольної та 2 (5,7%) групи порівняння, ятрогенне пошкодження

сечового міхура, розпізнане інтраопераційно, у одного пацієнта групи порівняння. Тромбоемболія дрібних гілок легеневої артерії зафіксована у 1 (2,8%) пацієнта групи порівняння.

Стан періпротезної капсули в післяопераційному періоді оцінювали за даними ультразвукового дослідження в терміни через 1, 6 і 12 місяців після операції. Вимірювали товщину сітчастого протеза з сполучно-тканинним компонентом, що в сукупності з експериментальними даними, що характеризують якісний склад капсули, значно підвищує репрезентативність вивлених відмінностей. Встановлено, що в основній групі середня товщина комплексу протеза з сполучно-тканинним компонентом через 1 місяць склала $1,0 \pm 0,11$ мм, в контрольній - $0,8 \pm 0,17$ мм, в групі порівняння - $0,9 \pm 0,51$ мм ($p < 0,05$ в порівнянні результатів в основній як з контрольною, так і з групою порівняння). Через 6 і 12 місяців виявлені відмінності виявилися недостовірними при статистичній обробці. Отримані дані добре корелюють з даними експериментальної частини роботи по вивченню впливу препарату ГК на формування сполучнотканинних структур в зоні локалізації сітчастого імпланту у щурів.

Випадки рецидивів реєструвалися переважно через рік і більше після проведеного оперативного втручання. Глибина спостереження склала 3 роки. Частота рецидивів в основній групі пацієнтів виявилася мінімальною - 1,5% (1 випадок), в контрольній - 5,0% (2 випадки), в групі порівняння - 8,5% (3 пацієнта). Отримані дані виявилися статистично достовірними. Рецидиви частіше виникали у пацієнтів з надмірною масою тіла, особливо якщо індекс маси тіла перевищував 35. Причинами рецидивів, на нашу думку, є дистрофічні процеси в м'яких тканинах передньої черевної стінки обумовлені технічними особливостями способу фіксації протеза до апоневрозу, а також і безпосередньо дефект сітки в наслідок її розриву або відшарування. У свою чергу прийом ГК сприяв зниженню числа рецидивів за рахунок меншої кількості періпротезних ускладнень, прискореного дозрівання сполучної тканини і меншою ішемізації тканин в зоні імплантації ендпротеза за

рахунок стимуляції неоангіогенезу.

Таким чином, використання каркасних сітчастих протезів дозволяє помітно знизити інтенсивність післяопераційного больового синдрому, виключає розвиток мешом, більш ніж в 3 рази знижує частоту розвитку післяопераційних сіром, а також майже на 30% зменшує частоту рецидивів. Застосування препарату ГК в післяопераційному періоді дозволило істотно прискорити формування повноцінної періпротезної капсули за рахунок стимуляції колагеногенеза і більш швидкої зміни дегенеративно-запальних процесів запально-регенераторними. Таке раннє стихання запальної реакції прискорює і покращує організацію післяопераційного рубця і «проростання» ендопротеза клітинними елементами, що зумовлює більш надійну фіксацію сітчастого імплатата. Клінічно це знайшло відображення в зниженні частоти розвитку післяопераційних сіром з 10% до 2,9% і рецидивів гриж з 5% до 1,5% в порівнянні з пацієнтами, оперованими із застосуванням імплатів Rebound HRD.

На сьогоднішній день жодне серйозне клінічне наукове дослідження не обходиться без визначення рівня якості життя пацієнтів. Будь-які нововведення і прогресивні розробки в діагностиці та лікуванні повинні як мінімум не погіршувати якість життя, а підвищення оціночних критеріїв якості життя розглядається як одне з ключових доказів клінічної ефективності запропонованих рішень. Визначення якості життя потрібно вважати заключним етапом хірургічного лікування.

Для оцінки якості життя в нашому дослідженні ми використовували широко застосовується багатофакторну систему SF-36. Цей опитувальник — Medical Outcomes Study Short Form Health Survey (SF-36), будучи загальним, дозволяє оцінювати якість життя у хворих з різними нозологіями, зіставляючи цей показник зі здоровою популяцією, володіючи досить високою чутливістю, незважаючи на свою стислість.

Дослідження якості життя проводилося за допомогою анкети-опитувальника SF-36 перед випискою з метою ознайомлення пацієнта з

методологією опитувальника і в післяопераційному періоді через місяць після операції. Пробне анкетування при виписці проведено у всіх хворих порівнюваних груп.

Вивчення інтенсивності болю (bodily pain) і її впливу на здатність займатися повсякденною діяльністю показало статистично достовірні відмінності в основній і контрольній групах тільки при порівнянні з групою пацієнтів, яким використовувалися звичайні поліпропіленові ендопротези. Так інтенсивність больового синдрому в першій групі склала $67,6 \pm 4,3$, у другій - $63,9 \pm 5,1$ і $58,6 \pm 3,8$ в третій. Причиною виявлених відмінностей вважаємо особливості фіксації безкаркасного протеза до м'язово-апоневротичних тканин вузловими і безперервними швами, що і обумовлює імплант-асоційований больовий синдром, що посилюється при фізичних навантаженнях.

При оцінці шкали психічного здоров'я (mental health), що характеризує настрій, наявність депресії, тривоги і загальний показник позитивних емоцій достовірних відмінностей в досліджуваних групах не виявлено. На нашу думку, використані в роботі способи лікування хворих з ВГ не грають визначальну роль в забезпеченні психічного здоров'я пацієнтів.

Загальна стану здоров'я (general health) - один з найбільш важливих факторів, що характеризують якість життя пацієнта в післяопераційному періоді. У нашому дослідженні, в групі пацієнтів, що приймали препарат ГК, показник загального стану здоров'я - $63,1 \pm 4,2$, що вірогідно вище ($p \leq 0,05$) при зіставленні з контрольною групою ($53,2 \pm 5,5$) і групою порівняння ($50,3 \pm 3,9$). Отримані дані можна пояснити з позиції фармакодинамічних ефектів від прийому препарату ГК: поліпшення оксигенації тканин за рахунок зниження периферичного опору, підвищення фібринолітичного потенціалу крові та антиагрегантної дії аскорбінової кислоти, антиатеросклеротичного і антиоксидантного ефекту, поліпшення цілісності і проникності артеріальної стінки, нормалізація біологічного часу за рахунок прямого впливу на синтез норадреналіну.

При вивченні показника фізичного функціонування (physical functioning) відзначено достовірне його збільшення, починаючи з пацієнтів, оперованих із застосуванням безкаркасних сіток до пацієнтів, у яких використовувалися каркасні протези, досягаючи максимуму в групі хворих, які приймали препарат ГК. Відсутність в необхідності фіксації каркасних протезів в м'яких тканинах значно менше обмежує функціональну активність передньої черевної стінки в порівнянні зі звичайним сітчастим протезом. У свою чергу, препарат ГК забезпечує необхідним субстратом процес колагеногенезу і прискорює дозрівання колагену з формуванням якісно кращої перипротезної капсули, прискорює перехід від дегенеративно-запальної стадії до запально-регенераторної, що показано нами раніше в експерименті. Крім того, слід враховувати сприятливий вплив ГК на стан опорно-рухового апарату і поліпшення периферичного кровообігу.

Рівень рольового функціонування (role-emotional), обумовленого емоційним станом, досліджений нами в досліджуваних групах з статистичними підтвердженням отриманих відмінностей. Найкращі результати отримані в групі пацієнтів, що приймали в післяопераційному періоді препарат ГК. Ці дані достовірні при зіставленні як з контрольною групою (61,1 проти 48,1, $p \leq 0,05$), так і групою порівняння (61,1 проти 50,3, $p \leq 0,05$). Пояснити виявлені показники, як нам представляється, можна виходячи з впливу на психо-емоційну сферу складових препарату ГК. Так гліцин, володіючи седативною, м'якою транквілізуючою і слабкою антидепресивною дією, має і ноотропні властивості, покращуючи пам'ять і асоціативні процеси. Аскорбінова кислота, опосередковано, шляхом впливу на вітамін С-залежний фермент дофамін- β -гідроксилазу в клітинах мозкового шару надниркових залоз, обумовлює збільшення утворення гонадолиберина, що також посилює позитивне емоційне поведіння людини.

При оцінці ролі фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності (role-physical) відзначено достовірне поліпшення цього критерію ($63,5 \pm 4,7$) в групі пацієнтів, що приймали в післяопераційному періоді препарат ГК.

Виявлені відмінності достовірні при порівнянні як з контрольною ($52,8 \pm 2,3$), так і з групою порівняння ($49,7 \pm 4,1$). Стимулюючий вплив входить до складу ДК лізину на фагоцитоз нейтрофілів сприяє більш швидкій адаптації протеза в м'яких тканинах і, як наслідок, швидкому відновленню функціональної активності передньої стінки живота. Позитивний тиреотропний ефект вітаміну С, посилення синтезу серотоніну під його впливом, а також поліпшення периферичного кровотоку, як раніше було відзначено, додатково підсилюють і визначають довготривалий вплив на фізичний тонус пацієнта ГК. Все це покращує адаптацію організму до різних соціальних впливів.

Рівень соціального функціонування (social functioning) в групі пацієнтів, що приймали препарат ГК, склав $69,4 \pm 2,6$, що вірогідно вище ($p \leq 0,05$) ніж у контрольній групі - $60,5 \pm 3,3$ і також достовірно вище ($p \leq 0,05$) ніж в групі порівняння $61,2 \pm 3,1$. Анксиолітичний і ноотропні ефекти гліцину, що реалізуються шляхом регуляції діяльності NMDA-рецепторів, вітамін С залежне посилення синтезу серотоніну з розвитком анальгетичного і нормалізуючого сон і апетит впливів безсумнівно підвищують рівень соціальної комунікабельності.

Прийом препарату ГК не виявив скільки-небудь значущих відмінностей дослідженні респондентами свого життєвого тонусу (vitality). Мабуть, комплексний вплив препарату на різні процеси, що визначають досліджуваний критерій, не завжди мають односпрямований характер, внаслідок чого може нівелювати суттєві зміни у визначенні пацієнта свого життєвого тонусу.

Таким чином, можна відзначити достовірно поліпшення якості життя за більшістю параметрів у пацієнтів, оперованих із застосуванням безкаркасних сітчастих протезів на тлі прийому препарату «Колаген Екстра Плюс» в післяопераційному періоді. Зокрема, застосування ГК дозволило достовірно поліпшити якість життя за наступними показниками: фізичне функціонування, рольове функціонування (обумовлене фізичним станом),

загальний стан здоров'я, соціальне функціонування, рольове функціонування (обумовлене емоційним станом). Каркасне протезування достовірно покращує фізичне функціонування і зменшує інтенсивність болю в післяопераційному періоді. Такі критерії якості життя, як психічне здоров'я і життєва активність істотно не покращилися, але і не погіршилися під впливом запропонованого методу лікування вентральних гриж.

ВИСНОВКИ.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуальної науково-практичної задачі - поліпшення безпосередніх і віддалених результатів хірургічного лікування гриж передньобічної черевної стінки шляхом застосування сучасних каркасних сітчастих конструкцій в поєднанні з медикаментозною корекцією колагеногенеза в періпротезній капсулі.

1. Швидкість дозрівання сполучної тканини і її диференціювання в експерименті при імплантації каркасних протезів на тлі прийому гідролізату колагену достовірно вище ($p < 0,05$) в порівнянні з ізольованим застосуванням як каркасних так і безкаркасних сітчастих ендопротезів.

2. Застосування гідролізату колагену в експерименті підсилює неоангіогенез ($p < 0,05$) при достовірно меншому рівні запалення навколо сітчастого імплантата, що визначає кращу біосумісність сітчастих імплантатів.

3. Доведено позитивну модифікуючу дію гідролізату колагену на процес синтезу колагену в періпротезній капсулі, що полягає в достовірному збільшенні щільності відкладення колагену на 15 і 30-ту добу експерименту.

4. Використання препарату гідролізату колагену в післяопераційному періоді у хворих знижує інтенсивність запалення в області післяопераційної рани і визначає більш швидку зміну дегенеративно-запальних процесів запально-регенераторні, що підтверджується достовірним зниженням частоти розвитку місцевих запальних ускладнень з 12,5% до 4,4% і потовщенням комплексу ендопротеза з сполучно-тканинним компонентом з $0,8 \pm 0,17$ мм до $1,1 \pm 0,11$ мм на 30-у добу після операції при ультразвуковому моніторингу ($p < 0,05$).

5. Герніопластика вентральних гриж сітчастими конструкціями Rebound HRD характеризується менш вираженим післяопераційним больовим синдромом, достовірним зниженням частоти реєстрації таких місцевих періпротезних ускладнень як серома і мешома з 42,8% до 10% і

скороченням числа рецидивів з 8,5% до 5%.

6. Стимуляція дозрівання колагену в зоні ендопротезування шляхом прийому препарату гідролізату колагену обумовлює формування якісно більш повноцінної перипротезної капсули, що визначає в подальшому зниження числа рецидивів з 5% до 1,5% при глибині спостережень до 3-х років.

7. Віддалені результати хірургічного лікування вентральних гриж показали, що якість життя пацієнтів за шкалою SF-36 в післяопераційному періоді на тлі стимулюючої неколагеногенез терапії, достовірно поліпшується за більшістю досліджуваних критеріїв (5 з 8) і не погіршується за іншими критеріями.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.

1. При лікуванні хворих на вентральні грижі передньої черевної стінки перевагу слід надавати каркасним сітчастим протезам.
2. Каркасний сітчастий протез слід імпантувати в передочеревинний шар черевної стінки підапоневротично таким чином, щоб поліпропіленова поверхня контактувала з апоневротичними тканинами.
3. Край сітчастого протезу повинен перекривати край грижевих воріт на 3-5 см від краю грижевих воріт.
4. В якості джерела амінокислот в післяопераційному періоді рекомендовано вживати нутритивну добавку гідролізата колагену.
5. Кращі результати при алопластиці каркасними сітчастими протезами досягаються при вживанні в післяопераційному періоді препарату «колаген екстра плюс» в дозі 8 г на добу протягом 1,5 місяця.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Иоффе И.В., Выбор метода аллопластики рецидивных послеоперационных вентральных грыж / И. В. Иоффе, А. В. Пепенин, О. В. Алексеев, А. А. Ерицян // Хірургія Донбасу. 2012. Т. 1, № 2. С. 30-3
2. Ермолов А. С., Раневой процесс брюшной стенки, протезированной сетчатым полипропиленовым имплантатом : клиническое исследование / А. С. Ермолов [и др.] // Актуальные вопросы герниологии : VII конф. М., 2010. С. 111–113.
3. Власов А. В., 2013 Оптимізація хірургічного лікування хворих із пупковою грижею / В. В. Власов, С. В. Калиновський // Хірургія України. 2013. № 1. С. 38-43.
4. Грубник В.В. Использование новых конструкций сеток при лапароскопическом лечении паховых грыж. Сравнительное исследование / В.В. Грубник, З.Д. Бугридзе, К.О. Воротынцева // Клінічна хірургія. 2011. №7. С. 42–45.
5. Itatsu K. et al Incidence of and risk factors for incisional hernia after abdominal surgery., Br J Surg. 2014 Oct;101(11):1439-47.
6. Жуковский В. А. Современные тенденции и подходы к разработке полимерных эндопротезов для герниопластики / Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011. № 1. С.102-105
7. Упырев А. В., Роль и место протезирующих методов пластики передней брюшной стенки в хирургии первичных срединных грыж. Вестник новых медицинских технологий. 2011. № 4-2 с. 291-294
8. Цверов І. А., Базаєв А.В. Хирургическое лечение больных с вентральными грижами: современное состояние. Современные технологии в медицине. 2010. № 4. с. 122-127
9. Анализ причин рецидивов заболевания у больных, оперированных по поводу паховой грыжи с использованием синтетических эндопротезов. В.И. Белоконев, А.Б. Насибян, О.Н. Ревин, Д.А. Заводчиков / Актуальные вопросы

герниологии : материалы IX конф.// М., 2012. С. 34-37.

10. Михин И.В., КухтенкоЮ.В., Панчишкин А.С. Большие и гигантские послеоперационные вентральне грыжи: возможности хирургического лечения (обзор литературы)/ Вестник Волгоградского государственного медицинского университета // 2014. Выпуск 2(50) с.8-16.

11. Забелин М. В., Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.01.17 “Хирургия” / М.В. Забелин. Москва, 2010. 46 с.

12. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж. А.В. Власов, М.В. Кукош / Современные технологии в медицине. 2013. т.2.№ 5. с.16-124.

13. Стяжкина С. Н. и соавт., Послеоперационные грижи. Проблемы науки. 2016 р. № 5(6) с 45-49

14. Чекушін А. А. Выбор метода оперативного лечения у больных с грыжами передней брюшной стенки. Дис. ... на соиск. уч. степ. канд. мед. наук. 117 с.

15. Пискунов А. С. Влияние синдрома дисплазии соединительной ткани на качество жизни больных после герниопластики паховых грыж / А. С. Пискунов, В. Н. Репин // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 1. С. 27–29.

16. Славин Л. Є. Особенности соединительной ткани, влияющие на результаты хирургического лечения грыж живота. Казанский медицинский журнал. 2013; Том 94 № 1. с.86-89

17. Завизіон Є. Н. Недифференцирована дисплазія соединительной ткани как фактор риска развития послеоперационных вентральных грыж./ ХАРКІВСЬКА ХІРУРГІЧНА ШКОЛА. 2016. № 4(79). с.61-64

18. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи (с комментарием). Дженг Ш., С. Р. Добровольский Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014;(9): 61-63
19. Ирьянов Ю.М., Чернов А.В., Радченко С.А., Чернов В.Ф. Проблема интеграции биосовместимых имплантатов в живую ткань организма./ Мат. конф. посв. 200-летию Н.И. Пирогова. Курган.// 2010. С. 108-112.
20. Schumpelick V. One fit sall or tailored?Whattodo?// Hernia. 2009. Vol. 13 (Suppl) S1-S32.
22. Милица Н. Н. Грыжа и грыжевая болезнь: новый взгляд на патогенез заболеваний / Н. Н. Милица, Ю. Д. Торопов, К. Н. Милица // Клініч. хірургія. - 2009. - № 1. - С. 35-37.
23. Фабер. М. И. Преперитонеальное протезирование передней брюшной стенки при грыжах пахово-бедренной области. Дис. ... к. мед н. Рязань. 2008. 125 с.
24. EAES concensus development conference on endoscopic repair of groin hernias / M.M. Poelman [et al.] Surg. Endosc. 2013. Vol.27, № 10. P.3505-3519
25. Gonzalo T-V. Evaluation of the Rebound Hernia Repair device for laparoscopic hernia repair. // JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons 14(1):95-102.
26. Адамян А.А. Путь герниопластики в герниологии и современные ее возможности. // Современные методы герниопластики с применением полимерных имплантатов : материалы I междунар. конф. М, 2003.С. 15.
27. Баязитов М.Р. Эффективность аллопластики больших и гигантских послеоперационных вентральных грыж : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03. // Тернополь, 2001. 22 с.
28. Гогия Б.Ш. Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. // М., 2006. 44 с.
29. Дарвин В.В., Шпичка А.В., Онищенко С.В. Аллопластика в лечении обширных и гигантских послеоперационных грыж. // Герниология. 2008. № 1

(17). С. 10.

30. Дифференцированный подход к способам пластики послеоперационных вентральных грыж. / С.Г. Измайлов В.В. Бесчастнов, М.Г. Рябков [и др.] // Хирургия. 2004 : материалы V Рос. науч. форума (Москва, 1-4 нояб. 2004 г.). М., 2004. С. 65-66.

31. Егиев, В. Н. Современное состояние и перспективы герниологии (лекция). // Герниология. 2006. № 2. С. 5-13.

32. Современные полимерные материалы в пластической хирургии послеоперационных и рецидивных вентральных грыж. /Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга, В.А. Жуковский [и др.] // Курск, науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». 2006. № 1. С. 45.

33. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки. // Герниология. 2004. № 1. С. 5-4.

34. Госкин К.Д., Жеребовский В.В. Грыжи брюшной стенки. // М. : Медицина, 1990. 272 с.

35. Complex abdominal wall reconstruction: A comparison of flap and mesh closure / S.J. Mathes, P.M. Steinwald, R.D. Foster [et al.] // Ann. Surg. 2000. Vol. 232, N 4 . P. 586-682.

36. Randomized clinical trial assessing impact of a lightweight or heavyweight mesh on chronic pain after inguinal hernia repair. / P.J. O'Dwyer, A.N. Kingsnorth, R.G. Molloy [et al.] // Br. J. Surg. 2005. Vol. 92, Iss.2. P. 166-170.

37. Ермолов А.С., Хмельницкий А.И., Упырев А.В. Качество жизни пациентов перенесших эндопротезирование брюшной стенки по поводу послеоперационной грыжи живота // Бюл. Восточ.-Сибир. науч. центра СО РАМН. 2011. № 4/2. С. 291-294.

38. Жебровский В.В. Хирургия грыж живота и эвентраций. / М. : МИА, 2009. 440 с.

39. Нелюбин П.С., Галота Е.А., Тимошин А.Д. Хирургическое лечение больных с послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами. //

Хирургия. 2007. № 7. С. 69-74.

40. Причины рецидивов при применении синтетических протезов в хирургии послеоперационных вентральных грыж (ПОГ) / А.С. Ермолов, В.А. Ильичев, А.Г. Лебедев, П.В. Карнаушенко // Актуальные вопросы герниологии : материалы IX конф. М., 2012. С. 77-79.

41. Кучкин Ю.В., Кутуков В.Е., Печеров А.А., Шпехт Д.Ю. Способы аллопластики больших и гигантских послеоперационных грыж // Герниология. 2005. № 1. С. 30-32.

42. Юрасов А.В. Олейничук А.С. Качество жизни в отдаленном периоде у тучных пациентов, которым выполнялось грыжесечение с использованием различных способов герниопластики. // Анналы хирургии. 2009. № 1. С. 28-30.

43. Жебровский В.В., Ильченко Ф.Н. Атлас операций при грыжах живота. // Симферополь, 2004. 315 с.

44. Иоффе И.В., Пепенин А.В., Алексеев О.В., Ерицян А.А. Выбор метода аллопластики рецидивных послеоперационных вентральных грыж // Хірургія Донбасу. 2012. Т. 1, № 2. С. 30–33.

45. Богдан В.Г. Корректирующая аллопластика в лечении пациентов с послеоперационными вентральными грыжами больших размеров. // Военная медицина. 2015. № 1 (34). С. 26–30.

46. Халафян А.А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей // М. : Бином, 2011. 491 с.

47. Чистяков А.А. Богданов Д.Ю. Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж. // М.: МИА, 2005. 104 с.

48. Шапошников В.И. Лечение гигантских послеоперационных грыж. // Хирургия. 2000. №12. С. 30–33.

49. Эстетическая хирургия при грыжах и нарушениях формы живота / Тимербулатов В. М. [и др.] // Уфа : ИД «Вилли Окслер», 2006. 124 с.

50. Abdominal wall reconstruction with pedicled rectus femoris muscle flap. / Daigeler A [at al.] // Chirurg. 2004 Jun; 75(6) 609 P.14

51. Goldstein EJ. Beyond the target pathogen: ecological effects of the hospital formulary. // *Curr Opin Infect Dis.* 2011 Feb. 24 Suppl 1. P.21-31
52. HARRAHILL'S technique: a simple screening test for intra-abdominal pressure measurement. / Otto J, Binnebösel M, Junge K. [at al.] // *Hernia.* 2010 Aug;14(4):415-9
53. Алибегов Р.А., Мелконян С.С. Интраперитонеальная атензионная пластика в лечении пупочных грыж. // *Актуальные вопросы герниологии : мат. конф. Москва, 2013. С. 16-19.*
54. Жуков Б.Н., Быстров С.А., Шестаков Е.В. Оптимизация хирургического лечения больных с ущемленной грыжей брюшной стенки // *Хирургия.* 2014. № 8. С. 67-70.
55. Мельник І.В., Гончар М.Г., Пиптюк О.В. Застосування поліпропіленового ендопротезу при пластиці защемлених вентральних гриж // *Львівський медичний часопис.* 2009. Т. 15, № 3. С. 35-36.
56. Нетяга А.А., Бежин А.И. Эндопротезирование брюшной стенки в лечении и профилактике наружных грыж живота. // *Матеріали ІV міжнародних Пироговських читань.* Вінниця. 2010. С. 57-58.
57. Федорчук О.Т., Шевчук Б.Л. Оптимізація алогерніопластик при грижах різної локалізації. // *Шпитальна хірургія.* 2011. № 1. С. 88-89.
58. Течение раневого процесса в условиях нагноения с наличием полипропиленового имплантата / С.В. Байдо, О. А. Тихонова, А.А. Галкин, В.А. Жуковский // *Современные подходы к разработке и применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы IV Междунар. конф. (Москва, 27-28 нояб. 2001 г.).* М, 2001. С. 171-173.
59. Хрипун А.И., Махуова Г.Б., Щеголев А.И. Характеристика политетрафторэтиленовых пленок в условиях перитонита // *Герниология.* 2004. № 2. С. 21-24.
60. Influence of implantation interval on the long-term biocompatibility of surgical mesh / B. Klosterhafen, K. Junge, B. Hermanns, U. Klinge // *Br. J. Surg.* 2002.

Vol. 89, N 8. P. 1043-1048.

61. Mesh repair for postoperative wound dehiscence in the presence of infection: is absorbable mesh safer than non-absorbable mesh? / M. Van't Riet, P.J. de Vos van Steenwijk, H.J. Bonjer [et al.]// *Hernia*. 2007. Vol. 11, N 5. P. 409-413.

62. Silen W. Incisional hernia and small bowel obstruction. // *J. Amer. Coll. Surg.* 2004. Vol. 198, N 1. P. 175.

63. Saulis A.S., Dumanian G.A. Reriumbilical rectus abdominis perforator preservation significantly reduces superficial wound complications in «separation of parts» hernia repair. *Plast. Reconstr. Surg* 2002 109(7) 2275-2280

64. Адамян А.А. Аллопластика в герниологии и современные её возможности // *Хирургия 2004 : материалы V Рос. науч. форума (Москва, 1-4 нояб. 2004 г.)*. М. 2004. С. 5-6.

65. Анализ причин рецидивов заболевания у больных, оперированных по поводу паховой грыжи с использованием синтетических эндопротезов / В.И. Белоконов, А.Б. Насибян, О.Н. Ревин, Д.А. Заводчиков // *Актуальные вопросы герниологии : материалы IX конф. М., 2012. С. 34-37.*

66. Нелюбин П.С., Галота Е.А., Тимошин А.Д. Хирургическое лечение больных с послеоперационными и рецидивными вентральными грыжами // *Хирургия*. 2007. № 7. С.69-74.

67. Непосредственные результаты лечения больных с ущемленными грыжами. / П.М. Назаренко, Д.П. Назаренко, О.Н. Тарасов, Я.В. Янголенко // *Актуальные вопросы хирургии : материалы науч. конф., посвящ. 70-летию каф. (госпитальной хирургии) хирург, болезней № 1. Курск, 2009. С. 33-34.*

68. Nyhus L.M. Herniology 1948-1998: Evolution toward excellence. // *Hernia*. 1998. N 2. P. 1-5.

69. Shouldice E.E. Surgical treatment of hernia. // *Ontario Med. Rev.* 1994. N 11. P. 43-48.

70. Campanelli G, Caten F, Ansaloni L Prosthetic abdominal wall hernia repair in emergency surgery: from polypropylene to biological meshes // *World J Emergency Surgery* 2008. 3 P-33.

71. Rosenberg J, Bisgaard T, Kehlet H. Recommendations for the management of inguinal and femoral hernia in adults. // *Dan Med Bull.* 2011 Feb. 58(2). P. 42-43.
72. Композитные сетчатые имплантаты для реконструктивно-восстановительной хирургии. / В. А. Жуковский, Л.П. Ровинская, Т.С. Филипенко, А.В. Зайцев // *Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии : материалы П-ой Междунар. конф. (Москва, 19-20 окт. 2010 г.).* М, 2010. С. 103-105.
73. Упырев А.В., Ильичев В.А., Семернин А.Ф. Эндопротезирование брюшной стенки при послеоперационной грыже живота: реконструкция или коррекция, как решить по ходу операции? // *Актуальные вопросы герниологии : материалы IX конф. М., 2012.* С. 200-202.
74. Юрасов А.В., Тимошин А.Д., Шестаков А.Л. Варианты фиксации протеза при герниопластике по Ramirez. // *Хірургічне лікування гриж живота з використанням сучасних пластичних матеріалів : II Всеукраїнська наук.-практ. конф. з міжнар. участю Алушта, 2004.*
75. Ramirez O.M. Ruas L. Dellon E. "Components separation" method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study. // *Plast. Reconstr. Surg.* 1990. Vol. 86, N 3. P. 519-526.
76. Conze J., Kingsnorth A.N., Flament J.B. Randomized clinical trial comparing lightweight composite mesh with polyester or polypropylene mesh for incisional hernia repair. // *Br. J. Surg.* 2005. Vol. 92. P. 1488-1493.
77. Sanders D.L. Randomized clinical trial of tissue glue versus absorbable sutures for mesh fixation in local anaesthetic Lichtenstein hernia repair. // *Br. J. Surg.* 2011. Vol. 98. P. 1806.
78. Schumpelick V., Klinge U. Prosthetic implants for hernia repair. // *Br. J. Surg.* 2003. Vol. 90. P. 1457-1458.
79. Юрасов, А.В. Хирургия паховых и послеоперационных грыж передней брюшной стенки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М., 2002. 45 с.
80. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Лечение послеоперационных грыж передней брюшной стенки с применением трансплантатов твердой мозговой

- оболочки. // Клинич. хирургия. 1979. № 5. С. 67.
81. Егиев В. Н. Современное состояние и перспективы герниологии (лекция) // Герниология. 2006. № 2. С. 5-13.
82. Dialynas M. The use of composix® (and composix E/X®) mesh in incisional hernia repair: Mechanical-static causes of incisional hernias. // Hernia recurrences : Book of Abstracts (26 international congress of the European Hernia Society). Praga. 2004. P. 34.
83. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки. // Герниология. 2004. № 1. С. 5–4.
84. Полиморфизм генов коллагена 3-го типа и рецептора эстрогена-альфа у женщин с пролапсом гениталий / Е. С. Ли [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. № 4. С. 12–18.
85. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? / R. Rosch [et al.] // BMC Med. Genet. 2002. N 3. P. 2.
86. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias / R. Rosch [et al.] // Hernia. 2006. Vol. 10, N 2. P. 125–130.
87. Yamamoto H, Ando M, Nagino M. Incidence of and risk factors for incisional hernia after abdominal surgery. // Br J Surg. 2014 Oct. 101(11). 1439-47.
88. Белобородов В.А., Цмайло В.М., Колмаков С.А. Результаты хирургической коррекции послеоперационных вентральных грыж. // Сиб. мед. обозрение. 2012. № 6. С. 63–65.
89. Велькер С.И., Беляев М.В, Молозина Е.Л. Хирургическая коррекция диастаза прямых мышц живота. // Анналы пластич., реконструкт. и эстетич. хирургии. 2012. № 1. С. 78–81.
90. Дибиров М.Д., Торшин С.А. Профилактика осложнений и результаты вентропластики у лиц пожилого и старческого возраста. // Хирургия. 2014. № 7. С. 74–87.

91. Обоснование клинического применения при герниопластике сетчатого протеза с антимикробными свойствами / Афиногенов Г.Е. [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2009. № 6. С. 21–24.
92. Первый опыт клинического применения методики бесшовной герниопластики с имплантатами нового поколения. / Протасов А.В. [и др.] // Герниология. 2009. № 1 : Актуальные вопросы герниологии : тез. междунар. конф. С. 12–13.
93. Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж у больных с ожирением / Тарасова Н. К. [и др.] // Вестн. герниологии. М., 2008. Вып. 3. С. 126–131.
94. Экспериментальное обоснование пластики послеоперационных вентральных грыж свободным лоскутом аутофасции бедра / Н. А. Никитин [и др.] // Вятск. мед. вестн. 2010. № 1. С. 62–69.
95. Шестаков В.А., Шестаков М.В. Наш опыт в дренировании послеоперационных ран при аллогерниопластике. // Актуальные вопросы герниологии : материалы IX конф. М., 2012. С. 227-229.
96. Выбор метода и анализ результатов эндопротезирования передней брюшной стенки у пациентов с вентральными грыжами / С.В. Иванов, И.С. Иванов, А.В. Цуканов, А.Е. Елизаров // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 3. С. 65–69.
97. Морфологические основы причин рецидивов у больных с послеоперационной вентральной грыжей / Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконов, Л.Т. Волова, М.Г. Гуляев. // Фундаментальные исследования. 2013. № 9–2. С. 263–266.
98. Оптимизация лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами / П.М. Лаврешин, В.К. Гобеджишвили, О.В. Владимирова [и др.] // Медицинский вестник Юга России. 2014. № 4. С. 69–73.
99. Кузнецов А.В., Шестаков В.В., Федин Е.Н. Сравнительное исследование способов дренирования раны после пластики sublay // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология,

клиническая медицина. 2011. Т. 9. № 3. С. 183–187.

100. Халафян, А. А. Statistica 6. Математическая статистика с элементами теории вероятностей. А.А. Халафян. // М. : Бинум, 2011. 491 с.

101. Caro-Tarrago A. Olona Casas C., Jimenez Salido A. Prevention of incisional hernia in midline laparotomy with an onlay mesh: a randomized clinical trial. // World J. Surgery 2014. vol. 38 P.2223-2230

102. Incidence of and risk factors for incisional hernia after abdominal surgery. / Itatsu K, Yokoyama Y, Sugawara G [at al.] // Br J Surg. 2014 Oct. 101(11):1439-47.

103. Inflammatory reaction and tensile strength of the abdominal wall after an implant of polypropylene mesh and polypropylene/poliglecaprone mesh for abdominal wall defect treatment in rats. / Biondo-Simões Mde L, Moura PA, Colla K [at al.] // Acta Cir Bras. 2014. 29 Suppl 1:45-51.

104. Нужна ли в хирургии единая лечебно-диагностическая доктрина? / О.Е. Бобров, Н.А. Мендель, В.И. Бучнев [и др.] // Хирургия Украины. 2003. №4. С. 3–12.

105. Klinge U. Klosterhalfen B. Modified classification of surgical meshes for hernia repair based on the analyses of 1,000 explanted meshes. // Hernia. 2012. Jun. 16(3):251-8

106. Köckerling F, Jacob D.A. Classification of surgical meshes and hernia registries. // Hernia. 2012 Dec. 16(6):735-6

107. Закономерности неосложненного раневого процесса у больных со срединной вентральной грыжей после различных видов пластики передней брюшной стенки / Харитонов С. В. [и др.] // Хирургия. 2013. № 1. С. 47–52.

108. Наурбаев М. С. Сравнительные характеристики различных способов лапароскопических герниопластик при послеоперационных вентральных грыжах : автореф. дис. ... канд. мед. наук: [спец.] 14.00.27 хирургия / М., 2009. 16 с.

109. Плотников Р. В. Применение новых синтетических эндопротезов на основе поливинилиденфторида и поливинилиденфторида с карбоновым

- покрытием для пластики брюшной стенки : дис. ... канд. мед. наук. [спец.] 14.00.27 хирургия / Курск. 2007. 145 с.
110. Пушкин С.Ю. Белоконев В.И. Результаты лечения больных срединной вентральной грыжей с применением синтетических эндопротезов. // Хирургия. 2010. № 6. С. 43–45.
111. Федоров, И.В. Чугунов А.Н. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция. // Герниология. 2004. № 2. С. 45–52.
112. Ramirez, O. M. Ruas E., Dellon L. Components separation method for closure of abdominal-wall defects: an anatomic and clinical study // Plast. Reconstr. Surg. 1990. Vol. 86, N 3. P. 519–526.
113. Дубова, Е.А., Щеголев А.И. Количественная характеристика клеточной реакции на полипропиленовые эндопротезы. // Верхневолж. мед. журн. 2006. Спецвып. С. 24-25.
114. Егиев В.Н., Чижов Д.В., Филаткина Н.В. Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюшной стенки. // Герниология. 2005. № 2. С. 41-49.
115. Исследование биосовместимости хирургических имплантатов нового поколения для пластики передней брюшной стенки / Ярош А.Л., А.А. Должиков, А.Я. Колпаков [и др.] // Фундаментальные исследования. 2011. № 10. ч. 1. С. 186-189.
116. Морфологическая оценка заживления раны при различных способах пластики дефектов передней брюшной стенки у экспериментальных животных и грыжесечение с протезирующей реконструктивной пластикой у больных с ущемленными послеоперационными вентральными грыжами с использованием фибринового клея / Б.А. Наумов, А.И. Черноокое, А.Б. Шехтер [и др.] // Анналы хирургии. 2010. №4. С. 37-45.
117. Серов В.В., Пуков В.С. Воспаление : рук. для врачей. М. Медицина, 1995. 640 с.
118. Дубова, Е.А. Морфологическая характеристика тканевой реакции при имплантации сетчатых эндопротезов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. [

спец.] 14.00.15 / М. 2008. 23 с.

119. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) М. : Медицина. 1981. 312 с.

120. Goepel R. Ueber die Verschliessung von Bnichpfortcn durch Eiii heilung geflochtener fertiger Silberdrahtnetze (Silberdrahtpelotten). // Verh. Disc. Ges. Chir. 1900. Vol. 19. P. 174.

121. Junge K., Rosch R., Krones C.J. Influence of polyglecaprone 25 (Monocryl) supplementation on the biocompatibility of a polypropylene mesh for hernia repair // Hernia. 2005. Vol. 9. N 3. P. 212-217.

122. Vrijland W.W., Jeekel J., Steyerberg E.W. Intraperitoneal polypropylene mesh repair of incisional hernia is not associated with enterocutaneous fistula. // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87, N 3. P. 348-400.

123. Busek J., Jerabek J., Piskae P., Novotny T. Retromuscular mesh repair of a hernia in a scar according to Rives our first experience. // Rozhl. Chir. 2005. Vol. 84. P. 543-546.

124. Морфологическая оценка заживления раны при различных способах пластики дефектов передней брюшной стенки у экспериментальных животных и грыжесечение с протезирующей реконструктивной пластикой у больных с ущемленными послеоперационными вентральными грыжами с использованием фибринового клея / Наумов Б.А. [и др.] // Анналы хирургии. 2010. № 4. С. 37–45.

125. Эндопротезирование брюшной стенки при послеоперационной грыже живота: реконструкция или коррекция, как решить по ходу операции? / А. В. Упырев [и др.] // Актуальные вопросы герниологии : материалы IX конф. М., 2012. С. 200–202.

126. Федосеев А.В., Чекушкин А.А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж. // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова. 2010. № 3. С. 125–130.

127. Rich L., Whittaker P. Collagen and picrosirius red staining: a polarized light

- assessment of fibrillar hue and spatial distribution. // *Braz. J. Morphol. Sci.* 2005. Vol. 22. N 2. P. 97-104.
128. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia. R. Rosch, U. Klinge, Z. Si, K. Junge [et al.] // *BMC Med. Genet.* 2002. N 3. P. 2.
129. Клеменов А.В. Внекардиальные проявления недифференцированной дисплазии соединительной ткани. // *Клин. медицина.* 2003. Т. 81, № 10. С. 1–6.
130. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. // М., 2005. 136 с.
131. Клеменов А.В. Мартынов В.Л., Торгушина Н.С. Недостаточность баугиниевой заслонки как висцеральное проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани. // *Терапевт. арх.* 2003. Т. 75, № 4. С. 44–46.
132. Филипенко П. С., Малоокая Ю.С. Роль дисплазии соединительной ткани в формировании пролапса митрального клапана. // *Клин. медицина.* 2006. Т. 84, № 12. С. 13–19.
133. Чайкин Д.А., Черданцев Д.В. Новые данные о патогенезе паховых грыж (обзор литературы). // *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novye-dannye-o-patogeneze-pahovyh-gryzh-obzor-literatury> (дата звернения: 15.10.2014).
134. Лазаренко В.А. Архитектоника коллагеновых волокон в коже и апоневрозе у больных с вентральными грыжами и без грыжевой болезни / Лазаренко В.А., Иванов И.С., Цуканов А.В., [и др.] // *Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье».* 2014. №2. С. 41-45.
135. Индукция синтеза коллагена с помощью мезороллера – регенерация или рубцевание / М. С. Aust [и др.] // *Инъекц. методы в косметологии.* 2011. № 1. С. 28-36.
136. Катунина Т. П. Выбор синтетического эндопротеза в лечении больных с вентральными грыжами : автореф. дис. ... канд. мед. наук. /Курск, 2012. 129 с.
137. Гафаров Г.Н. Выбор синтетического материала для герниопластики

- (экспериментально-клиническое исследование): автореф. дис. ... канд. мед.н. / Курск, 2015. 155 с.
138. Кузнецов, С.С. Применение аллогенных эмбриональных фибробластов в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки : дис. ... канд. мед. наук. / Курск, 2006. 121 с.
139. Расстегаев, А.В. Выбор способа устранения послеоперационной вентральной грыжи : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / СПб., 2009. 24 с.
140. Ботезату А.А., Нурмеев И.Н. Сочетание аутопластики с аутодермопластикой при лечении боковых грыж живота // Казан. мед. журн. 2012. № 2. С. 250–255.
141. Окунев, О. А. Послеоперационные вентральные грыжи: выбор метода пластики, ведение раннего послеоперационного периода у пациентов с эндопротезированием передней брюшной стенки : дис. ... канд. мед. наук. / Курск, 2006. 125 с.
142. Стойко Ю.М. Знаменский А.А., Попов А.В. Хирургическое лечение ущемленных больших и гигантских вентральных грыж. // Пленум проблемной комиссии "Неотложная хирургия". Н. Новгород, 2009. С. 35–36.
143. Цуканов, А. В. Сравнительная оценка биосовместимости синтетических материалов при эндопротезировании передней брюшной стенки у больных с послеоперационными вентральными грыжами (клинико-экспериментальное исследование) : дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2010. 138 с.
144. Пупочные грыжи и патогенетическое обоснование выбора метода их коррекции / А.В. Федосеев, С.Ю. Муравьев, С.С. Авдеев [и др.] // Анналы хирургии. 2013. № 6. С. 5-10.
145. Ботезату А.А. Алгоритм хирургического лечения пупочных грыж. // Вестник СПбГУ. 2012. Сер. 11. Вып. 1. С. 98-105.
146. Особенности соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами / В.А. Ступин, Э.Т. Джафаров, А.В. Черняков [и др.] // Российский медицинский журнал. 2009. № 4. С. 17-20.
147. Оценка факторов, влияющих на выбор оперативного вмешательства у

больных с грыжами передней брюшной стенки / А.В. Федосеев, С.Ю. Муравьев, А.С. Инютин [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 5, № 2. С. 269-273.

148. Вибір методу лікування післяопераційних і рецидивних гриж залежно від динаміки показників внутрішньочеревного тиску і сили натягу м'язово-апоневротичних структур черевної стінки / О.Є. Каніковський, І.В. Павлик [та ін.] // Хірургія України. 2011. № 3(39), додаток № 1. С. 51.

149. Ермолов А.С., Хмельницкий А.И., Упырев А.В. Качество жизни пациентов перенесших эндопротезирование брюшной стенки по поводу послеоперационной грыжи живота // Бюл. Вост.-Сиб. науч. центра СО РАМН. 2011. № 4/2. С. 291–294.

150. Закономерности неосложненного раневого процесса у больных со срединной вентральной грыжей после различных видов пластики передней брюшной стенки / С. В. Харитонов [и др.] // Хирургия. 2013. № 1. С. 47–52.

151. Юрасов А.В., Олейничук А.С. Качество жизни в отдаленном периоде у тучных пациентов, которым выполнялось грыжесечение с использованием различных способов герниопластики // Анналы хирургии. 2009. № 1. С. 28–30.

152. Prospective clinical study of laparoscopic treatment of incisional and ventral hernia using a composite mesh: indications, complications and results / S. Olmi [et al.] // Hernia. 2006. Vol. 10, N 3. P. 243–247.

153. Медведев А. Ю. Сравнительная оценка применения полипропиленовых и политетрафторэтиленовых имплантов при плановом устранении паховых грыж : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Тверь, 2009. 22 с.

154. Шпехт Д.Ю. Клинико-морфологическая характеристика послеоперационных вентральных грыж передней брюшной стенки в выборе оптимального способа пластики : дис. ... канд. мед. наук /. Астрахань, 2004. 85 с.

155. Ягудин М. К. Прогнозирование и профилактика раневых осложнений после пластики вентральных грыж // Хирургия. 2003. № 11.

156. Experimental comparison of monofile light and heavy polypropylene meshes: less weight does not mean less biological response / D. Weyhe [et al.] // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30. P. 1586–1591.
157. Self-gripping versus sutured mesh for inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis of current literature / C. Zhang [et al.] // *J. Surg. Res.* 2013. Vol. 185, N 2. P. 653–660.
158. Гогия Б.Ш. Лечение послеоперационных вентральных грыж с использованием эндопротеза PROCEED // *Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии : материалы II Междунар. конф. (Москва, 19-20 окт. 2010 г.). М., 2010. С. 150–151.*
159. Экспериментальная оценка возможности адгезии и роста мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на полипропиленовом сетчатом имплантате, применяемом для герниопластики / В. Г. Богдан [и др.] // *Мед. журн.* 2009. № 1. С. 29–32.
160. Зимин Ю. И. Исторические аспекты классификаций послеоперационных вентральных грыж (по материалам отечественной литературы) / Ю. И. Зимин // *Вестн. хирургии им. И. И. Грекова.* 2010. № 4. С. 112–115.
161. Егиев В.Н., Лядов В.К., Богомазова С.Ю. Сравнительная оценка материалов для внутрибрюшинной пластики вентральных грыж: экспериментальное исследование // *Хирургия.* 2010. № 10. С. 36–41.
162. Сравнительная оценка степени фиксации фибробластов на синтетических эндопротезах, используемых для пластики дефектов передней брюшной стенки / В. Н. Егиев [и др.] // *Герниология.* 2006. № 2. С. 37–41.
163. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias / R. Rosch [et al.] // *Hernia.* 2006. Vol. 10, N 2. P. 125–130.
164. Precoating of alloplastic materials with living human fibroblasts-a feasibility study / M. Kapischke [et al.] // *Surg. Endosc.* 2005. Vol. 19, N 6. P. 791–797.
165. Милица К.Н. Использование комбинированных алло-гетероимплантатов

- в лечении грыж больших размеров // Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии : материалы 2 Междунар. конф. (Москва, 19-20 окт. 2010 г.). М., 2010. С. 151-152.
166. О методиках фиксации имплантатов в хирургии грыж (обзор литературы) / Ш.А. Алишихов, Н.Л. Матвеев, М.С. Наубаев [и др.] // Эндоскоп, хирургия. 2008. № 6. С. 60-63.
167. Пономарева Ю.В. Клинико-морфологическое обоснование выбора способа операции у больных с послеоперационными переднебоковыми и боковыми грыжами живота : дис. ... канд. мед. наук / Самара, 2009. 202 с.
170. Пушкин С.Ю., Белоконев В.И. Результаты лечения больных срединной вентральной грыжей с применением синтетических эндопротезов // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2010. № 6. С. 43-45.
171. Федоров, И.В., Чугунов А.Н. Протезы в хирургии грыж: столетняя эволюция // Герниология. 2004. № 2. С. 45-52.
172. Biomedical Polymers and Polymers Therapeutics / eds. E. Chiellini [et al.] // New York : Kluwer Academic, Plenum Publishers, 2001. 451 p.
173. In vivo studies comparing the biocompatibility of various polypropylene meshes and their handling properties during endoscopic total extraperitoneal (TEP) patchplasty: an experimental study in pigs / H. Scheidbach, C Tamme, A. Tannapfel [et al.] // Surg. Endosc. 2004. Vol.18. P. 211-220.
174. Influence of titanium coating on the biocompatibility of a heavyweight polypropylene mesh. An animal experimental animal model / H. Scheidbach, A. Tannapfel, U. Schmidt [et al.] // Eur. Surg. 2004. Vol. 36. P. 313-317.
175. Lichtenstein I.L. Hernioraphy: a personal experience with 6321 cases // Am. J. Surg. 1987. Vol. 153. P. 553-559.
176. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Лечение послеоперационных грыж передней брюшной стенки с применением трансплантатов твердой мозговой оболочки // Клинич. хирургия. 1979. № 5. С. 67.
177. Григорюк А.А., Кравцов Ю.А. Морфологические исследования

применения имплантатов с коротким сроком рассасывания для лечения вентральных грыж в эксперименте // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2005. № 12. С. 698-700.

178. Закономерности неосложненного раневого процесса у больных со срединной вентральной грыжей после различных видов пластики передней брюшной стенки / СВ. Харитонов, Н.А. Кузнецов, И.Д. Немов, М.В. Зинякова // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2013. № 1. С. 47-52.

179. Лечение паховых грыж с использованием полипропиленовых сетчатых эндопротезов и эндопротезов с покрытием на основе полигидроксиалканоатов / А.В. Яковлев, Ю.С. Винник, Е.И. Шишацкая [и др.] // Сибир. мед. обозрение. 2010. № 2. С. 76-80.

180. Объективизация выбора метода пластики послеоперационных вентральных грыж / А.В. Юрасов, Д.А. Федоров, А.Л. Шестаков, А.Д. Тимошин // Современные технологии в общей хирургии : материалы конф. (26-27 дек. 2001 г.). М., 2001. С. 114-115.

181. Сравнительная оценка тканевой реакции при имплантации различных типов пропиленовых протезов, применяемых при лечении грыж брюшной стенки / В.Н. Егиев, А.И. Щеголев, Е.А. Дубова [и др.] // Протокол 2590-го заседания Московского общества хирургов от 20.04.06 / А.М. Шулутко, А.Н. Коростелев // Хирургия. 2006. № 12.

181. The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair / W.S. Cobb, K.W. Kercher, B.T. Heniford // Surg. Innovat. 2005. Vol. 12. P. 63-69.

182. Абдурахманов Ю.Х., Попович В.К., Добровольский С.Р. Качество жизни больных послеоперационной вентральной грыжей в отдаленном периоде // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова 2010. №7. С.32-36.

183. Барков А.А., Мовчан К.Н. Хирургическое лечение послеоперационных грыж / М. Медицина, 1995. С. 165.

184. Борисов А.Е., Малкова С.К., Тоидзе В.В. Применение полипропиленовой сетки при больших и гигантских грыжах передней брюшной стенки // Вестн. хирургии. 2002. № 6. С. 76-78.

185. Гюнтер, В.Э. Биосовместимые материалы с памятью формы и новые технологии в медицине / Томск : НЛТ, 2004. 440 с.
186. Исследование биосовместимости хирургических имплантатов нового поколения для пластики передней брюшной стенки / А.Л. Ярош, А.А. Должиков, А.Я. Колпаков [и др.] // Фундаментальные исследования. 2011. № 10, ч. 1. С. 186-189.
187. Наурбаев М.С. Сравнительные характеристики различных способов лапароскопических герниопластик при послеоперационных вентральных грыжах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. 2009. 16 с.
188. Первый опыт пластики брюшной стенки эндопротезами из титанового шелка /В.В. Паршиков, А.В. Самсонов, Р.В. Романов [и др.] // Мед. альманах. 2012. № 1. С. 107-110.
189. Применение нанотехнологически структурированного никелида титана в медицине / А.В. Федоров, М.Ю. Коллеров, С.С. Рудаков, П.А. Королев // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2009. № 2. С. 71- 74.
190. Эндопротез из реперена для бесшовной пластики брюшной стенки /В.В. Паршиков, В.А. Ходак, Р.В. Романов, А.А. Самсонов // Повышение качества и доступности медицинской помощи – стратегическое направление развития здравоохранения : материалы 45 межрегион. науч.- практ. конф. - Ульяновск, 2010. С. 761-763.
193. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia / N.A. Henriksen, D.H. Yadete, L.T. Sorensen [et al.] // Br. J. Surg. - 2011. Vol. 98, Iss. 2. P. 210-219.
194. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model / U. Klinge, B. Klosterhalfen, V. Birkenhauer [et al.] // J. Surg. Res. 2002. Vol. 103,N2. P. 208-214.
195. Intraperitoneal polypropylene mesh repair of incisional hernia is not associated with enterocutaneous fistula / W.W. Vrijland, J. Jeekel, E.W. Steyerberg [et al.] // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87, N 3. P. 348-400.

196. Аллогерниопластика с использованием безфиксационного импланта Parietene progrid / Э. Д. Смирнова [и др.] // Изв. Тульск. гос. ун-та. Естеств. науки. 2011. Вып. 1. С. 265–272.
197. Жуковский В. А. Сравнительная оценка отечественных и зарубежных эндопротезов для герниопластики // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2011. № 3. С. 69–74.
198. Шухтин Н. Ю. Пластика вентральных грыж не требующими фиксации имплантатами : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Н. Ю. Шухтин. М., 2011. 18 с.
199. Cumberland, V. H. A preliminary report on the use of prefabricated nylon weave in the repair of ventral hernia // Med. J. Aust. 1952. N 1. P. 143.
200. Scales J.T. Discussion on metals and synthetic materials in relation to soft tissues: tissue reaction to synthetic materials // Proc. R. Soc. Med. 1953. Vol. 46. P. 647.
200. Validire J. Large abdominal incisional hernias: repair by fascial approximation reinforced with a stainless steel mesh. // Br J Surg. 1986; 73:8.
200. Koontz AR, Kimberly RU. Further experimental work on prostheses for hernia repair. // Surg Gynecol Obstet. 1959;109:321.
201. In vivo characterization of a fluoropassivated gelatin-impregnated polyester mesh for hernia repair. / Soares BM, Guidoin RG, Nlajois V [et al.] // Biomed Mater Res. 1996;32:293.
202. The use of Mersilene® mesh in repair of abdominal wall hernias: a clinical and experimental study / Cerise EJ. Busuttil RW. Craighead, [et al.] // Ann Surg. 1975;181:728.
203. Casebolt BT. Use of fabric mesh in abdominal wall defects. // J Missouri St Med Assoc. 1975;72:71.
204. Properitoneal synthetic mesh repair of recurrent inguinal hernias. / Mazingo DW, Walters MJ, Otchy DP. [et al.] // Surg Gynecol Obstet. 1992; 174:33
205. Kalsbeek HL. Experience with the use of Teflon® mesh in the repair of incisional hernias. // Arch Chir Neerl. 1974; 26:71

- 206 Cameron AE, Taylor DE. Carbon-fibre versus Marlex mesh in the repair of experimental abdominal wall defects in rats. // *Br J Surg*. 1985;72:648.
207. Van Ooijen B, Kalsheek HL. Recurrent inguinal hernia repaired with mesh (Teflofl®). // *Neth J Surg*. 1989;41:61.
208. Narat J K. Khedroo LG;. Repair of abdominal wall defects with Fortisan fabric. // *Ann Surg*. 1952:136:272.
209. Thill RH. Hopkins Wl. The use of Mersilene mesh in adult inguinal and femoral hernia repairs: a comparison with classic techniques. // *Am Surg*. 1994:60:553.
210. Adler RH. Use of a porous synthetic sponge (Ivalon) in surgery II. Studies of tensile strength. // *US Armed Forces Med J*. 1960; 11:1466.
211. Schuster RF. A new method for the staged repair of large omphaloceles. // *Surg Gynecol Obstet*. 1967:125:837.
212. Delany HM., Rudavsky A. Lan S. Preliminary clinical experience with the use of absorbable mesh splenorrhaphy. // *J Trauma*. 1985:25:909.
213. Abrahamson J, Eldar S. The nylon darn repair for primary and re current inguinal hernias. // *Contemp Surg*. 1988:32:33.
214. Haskev RS, Bigler FC. Difficult hernias. // *J Kansmed Soc*. 1975;76:239.
215. Oshige S. Japanese Patent No 42-13560 (67/13560). 1967; Aug.
216. Preston DJ, Richards CF. Use of wire mesh prostheses in the treatment of hernia. // *Surg Clin North Am*. 1973:53:549.
217. Klinge U. Klosterhalfen B, ConzeJ, et al. Modified mesh for hernia repair that is adpted to the physiology of the abdominal wall. // *Eur J Surg*. 1998:164:951.
218. Flynn WJ. Brant AE, Nelson GG. A four and one-half year analysis of tantalum gauze used in the repair of ventral hernia. // *Ann Surg* 1951:134:1027.
219. Delani UM, Porreca F, Iitsudo S. et al. Splenic capping: an experimental study of a new technique for splenorrhaphy using woven polyglvcolic acid mesh. // *Ann Surg*. 1982:96:187.
220. Tayton K, Phillips G. Ralis Z. Long-term effects of carbon fibre on soft tissues. // *J Bonejoint Surg* 1982; 64-B:1 12.

221. Maloney GE. Darning inguinal hernias. Arch Surg. 1958;104:129.
222. Zimmerman LM. The use of prosthetic materials in the repair of hernias. // Surg Clin North Am. 1968;48:143.
223. Johnson-Nurse C, Jenkins DHR. The use of flexible carbon fibre in the repair of experimental large abdominal incisional hernias. // Br J Surg. 1980; 67:135.
224. Abul-Husn S. The use of polyester mesh in hernia repair. // Lebanese Med J 1974;27:437.
225. Wantz GE. Giant prosthetic reinforce meish of the visceral sac. // Surg GOB 1989;169:408.
226. Thill RH. Hopkins Wl. The use of Mersilene mesh in adult inguinal and femoral hernia repairs: a comparison with classic techniques. // Am Surg. 1994;60:553.
- 227 Usher FC. Ochsner J, Tuttle L1. Use of Marlex® mesh in the re pair of incisional hernias. // Am Surg. 1958;24:969.
228. Usher FC, Coganj E. Lowry TI. A new technique for the repair of in guinal and incisional hernias. // Arch Surg. 1960;81:847.
229. Bellis CJ. Immediate unrestricted activity after inguinal herniorrhaphy. // International Surg. 1969;52:107.
230. Bendavid R. A femoral “umbrella” for femoral hernia repair. // Surg Gynecol Obstet. 1987;165:153.
231. Lichtenstein IL. Schulman AC, Amid PK. The tension-free hernioplasty. // Am J Surg. 1989;157:188.
232. Adler RH. Use of a porous synthetic sponge (Ivalon) in surgery II. Studies of tensile strength. // US Armed Forces Med J. 1960; 11:1466.
233. Twelve-year experience with expanded polytetrafiuoroethylene in the repair of abdominal wall defects. / Batter JJ. Harris MT. Kreel I. [et al.] // Mt Sinai J Med. 1999;66:20.
234. Федоров И.В., Чугунов А.Н. Протезы в хирургии грыж: столетняя

эволюция // Герниология. 2004. № 2. С. 45-52.

235. Ильин Д.А. Модель воздействия полимерного материала на культуру фибробластов / Д.А. Ильин // Естествознание и гуманизм : сб. науч. тр. Томск, 2006. Т. 3, № 3. С. 23-24.

236. De Bord JR, Bauer JJ. Short-term study on the safety of antimicrobial-agent-impregnated ePTFE patches for hernia repair. *Hernia*. 2000. Inpress.

237. Выбор полипропиленового эндопротеза для пластики брюшной стенки / Б. С. Суковатых [и др.] // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. 2013. № 6. С. 41–45.

238. Gal I, Balint A., Szabo L. Results of laparoscopic repair of abdominal wall hernias using an ePTFE-polypropylene composite mesh // *Zentralbl. Chir*. 2004. Vol. 129, N 2. P. 92-95.

239. Laparoscopic ePTFE mesh repair of incisional and ventral hernias / S. Gananadha, J.S. Samra, G.S. Smith [et al.] // *ANZ J. Surg.* - 2008. - Vol. 78, Iss. 10.-P. 907-913.

240. Горелов А.С. Обоснование и оценка эффективности применения сетчатых имплантатов из поливинилиденфторида при герниопластике послеоперационных вентральных грыж (экспериментально-клиническое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / СПб., 2008. 23 с.

241. Григорюк А.А., Ковалев В.А., Горелик М.З. Пластика послеоперационных вентральных грыж полипропиленовым имплантатом: экспериментальное и клиническое исследование // *Тихоокеан. мед. журн.* 2006. № 1. С. 46-48.

242. Кирпичев А.Г., Сурков Н.А. Использование сетки из пролена при пластике передней брюшной стенки // М., 2001. 86 с.

243. Мамедов Р. А. Сравнительные результаты применения синтетических материалов «Эслан» и «Эсфил» при эндопротезировании передней брюшной стенки у больных с послеоперационными вентральными грыжами : дис. ... канд. мед. наук / Курск, 2009.-112 с.

244. Рубинов М.А., Козлов В.А., Истранов Л.П. Сравнительная оценка

вживлення некоторых сетчатых эксплантатов для герниопластики при различных вариантах имплантации // Актуальные вопросы герниологии : материалы конф. М., 2002. С. 52-53.

245. Experimental comparison of monofile light and heavy polypropylene meshes: less weight does not mean less biological response / D. Weyhe, I. Schmitz, O. Belyaev [et al.] // World J. Surg. 2006. Vol. 30. P. 1586-1591.

246. Mesh implants in hernia repair. Inflammatory cell response in a rat model / R. Rosch, K. Junge, A. Schachtrupp [et al.] // Eur. Surg. Res. 2003. Vol. 35, N 3. P. 161-166.

247. Regeneration of abdominal wall aponeurosis: new dimension in Marlex peritoneal sandwich repair of incisional hernia / B.G. Matapurkar, A. Bhargave, L. Dawson, B. Sonal // World J. Surg. 1999. Vol. 23, N 5. P. 446-496.

248. Жуков Б.Н., Быстров С.А., Шестаков Е.В. Оптимизация хирургического лечения больных с ущемленной грыжей брюшной стенки // Хирургия. 2014. № 8. С. 67-70.

249. Хубутя М.Ш., Ярцев П.А., Рогаль М.Л. Использование биологического имплантата при герниопластике // Хирургия им. Н.И. Пирогова. 2011. № 4. С. 9-12.

250. Жебровский В.В., Салах Ахмед М.С. Прогнозирование и профилактика послеоперационных осложнений при большой грыже брюшной стенки // Клінічна хірургія. 2003. № 11. С. 18.

251. Жебровский В.В., Гербали О.Ю., Каминский И.В. Ранние послеоперационные сердечно-сосудистые и легочно-плевральные осложнения в хирургии грыж живота // Хірургія України 2011. № 3(39), додаток № 1. С. 48-51.

252. Профілактика лімфореї у хворих після алопластики грижі передньої черевної стінки / В.М. Демідов, С.М. Демідов, А.В. Левитський та ін. // Клінічна хірургія. 2003. № 11. С. 15.

253. Профілактика гнійних ускладнень після грижосічення з використанням синтетичних сітчастих матеріалів / В.І. Русин, Ю.Ю Переста, К.Є Румянцев

- та ін. // Клінічна хірургія. 2005. № 11-12. С. 95.
254. Четверіков С.Г. Рациональное ведення хворих після операції з приводу грижі черевної стінки з використанням композитних алотрансплантатів / С.Г. Четверіков, М.А. Каштальян, В.Ю. Вододюк та ін. // Клінічна Хірургія 2009. № 9. С. 10-13.
255. Выбор метода лечения грыжи брюшной стенки / В.Ф. Саенко, Л.С. Белянский, Н.В. Манойло // Клінічна хірургія. 2002. № 1. С. 5-9.
256. Самойлов А.В. Осложнения протезирующей вентропластики // Герниология. 2006. № 3(11). С. 36-37.
257. Особенности хирургического лечения та профілактики нориць після алогерніопластики / Я. П. Фелештинський, В.Ф. Ватаманюк, С.А. Свиридовський та ін. // Клінічна хірургія. 2010. № 11-12. С.45
258. Вентральные грыжи, перспективы современного лечения / М.Б. Фишман, С.Н. Бурнос, Л. Лантсберг и др. // Герниология. 2005. № 3(7). С. 6.
259. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / М. : Медицина, 1978. 294 с.
260. Preston D.J. Richards C.F. Use of wire mesh prostheses in the treatment of hernia // Surg. Clin. North Am. 1973. Vol. 53. P. 549.
261. Comparative study of inflammatory response and adhesions formation after fixation of different meshes for inguinal hernia repair in rabbits / A. Goldenberg, J. Matone, W. Marcondes [et al.] // Acta. Cir. Bras. 2005. Vol. 20. P. 347-352.
262. Сравнительный анализ течения раннего послеоперационного периода у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами после различных способов ненатяжной герниопластики / А.Х. Байсиев, В.В. Давыденко, А.С. Лапшин [и др.] // Вестн. хирургии. 2014. Т. 173, № 3. С. 24-27.
263. Хірургічне лікування грижі черевної стінки /А.І. Годлевський, Т.В. Форманчук, М.А. Гудзь [та ін.] // Клінічна хірургія 2006. № 11-12. С. 13-14.
264. Самойлов А.В., Овчарников А.М. Протезирующая вентропластика в onlay технике // Герниология. 2006. № 2. С. 11-13.
265. Саенко В.Ф., Белянский Л.С. Актуальные проблемы современной

- герниологии // Клінічна хірургія. 2003. № 11. С. 3-5.
266. Шутулко А.М. Некоторые геронтологические аспекты хирургического лечения паховых и пупочных грыж // Клиническая геронтология. 2006. № 6. С. 3-6.
267. Complications mesh devices for intraperitoneal umbilical hernia repair: a word of caution / F.E. Muysoms [et al.] // Hernia. 2011. № 15. P.463-464.
268. Преперитонеальна алогерніопластика у відкритому та лапароскопічному варіантах. Переваги та недоліки / В.В. Перушенко, М.І. Тутченко, С.М. Піотрович та ін. // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. 2011. № 15(1). С. 183-186.
269. Пластика вентральних гриж з відновленням функції м'язів черевної стінки / В.В. Грубник, Р.С. Парфентьев, Н.Д. Венгерс // Львівський медичний часопис. 2009. Т. 15, № 3. С. 112-115.
270. Юрасов, А.В. Хирургия паховых и послеоперационных грыж передней брюшной стенки : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М., 2002. 45 с.
271. Persistent extracellular matrix remodelling at the interface to polymers used for hernia repair / K. Junge, R. Rosch, L. Bialasinski [et al.] // Eur. Surg. Res. 2003. Vol. 35, N 6. P. 497-504.
272. Білянський Л.С., Косюхно С.В., Перехрестенко А.В. Особливості хірургічного лікування гігантських дефектів черевної стінки у хворих з масивною втратою м'язових опірних структур // Львівський медичний часопис. 2009. Т. 15, №3. С. 54-57.
273. Саенко В.Ф., Белянский Л.С. Актуальные проблемы современной герниологии // Клінічна хірургія. 2003. № 11. С. 3-5.
274. Ермолов А.С., Хмельницкий А.И., Упырев А.В. Качество жизни пациентов перенесших эндопротезирование брюшной стенки по поводу послеоперационной грыжи живота // Бюл. Восточ.-Сибир. науч. центра СО РАМН. 2011. № 4/2. С. 291-294.
275. Самойлов А.В., Овчарников А.М. Протезирующая вентропластика в onlay технике // Герниология. 2006. № 2. С. 11-13.

5. Анализ причин рецидивов заболевания у больных, оперированных по поводу паховой грыжи с использованием синтетических эндопротезов / В.И. Белоконев, А.Б. Насибян, О.Н. Ревин, Д.А. Заводчиков // Актуальные вопросы герниологии : материалы IX конф. М., 2012. С. 34-37.
276. Ультразвуковой метод контроля за течением раневого процесса в передней брюшной стенке / С.Г. Измайлов, А. А. Бодров, В.М. Лазарев, Р.В. Трифонов // Хирургия. 2002. № 6. С. 41-45.
277. Результаты лечения троакарных грыж в плановой и экстренной хирургии / И. Е. Хатьков [и др.] // Эндоскоп. хирургия. 2010. № 3. С. 6–8.
278. Prospective clinical study of laparoscopic treatment of incisional and ventral hernia using a composite mesh: indications, complications and results / S. Olmi [et al.] // Hernia. 2006. Vol. 10, N 3. P. 243–247.
280. Грубник В.В. Лапароскопические герниопластики вентральных гриж / В.В. Грубник, Р.С. Парфентьев, Аскеров Элмар [и др.] // Вісник Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. 2010. № 14 (1). С. 95-100.
281. Germanov G., Tsvetkov I., Radionov M. Laparoscopic repair of umbilical hernias--initial experience // Khirurgiia (Sofia). 2006. № (3). P. 5-8.
282. Оцінка післяопераційного больового синдрому при різних видах герніопластики пупкових гриж / О.Ю. Іоффе, Т.В. Тарасюк, І.М. Швець [та ін.] // Хірургія України. 2014. № 3. С. 67-70.
283. Каштальян М.А., Шаповалов В.Ю. Использование биоматериала политетрафторэтилен в ходе лапароскопической аллогерниопластики вентральных грыж // Хірургія України. 2011. № 3(39). С. 59.
284. Edelman D.S. Umbilical herniorrhaphy reinforced with biologic mesh / D.S. Edelman, C.F. Bellows // Am Surg. 2010. № 76(11). P. 1205-1209.
285. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair: an 11-year experience. Franklin ME Jr, Gonzalez JJ Jr, Glass JL, Manjarrez A. Hernia. 2004 Feb;8(1):23-7.
286. Андрющенко В.П., Бісярін Ю.В., Кушнірчук М.І. Структурні зміни

- тканин передньої черевної стінки, як чинник визначення методу герніопластики післяопераційних вентральних гриж // Хірургія України. 2011. № 3 (39), додаток № 1. С. 3 – 5.
287. Tagaya N., Mikami H., Aoki H. Long-term complications of laparoscopic ventral and incisional hernia repair // Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2004. № 14(1). P. 5-8.
288. Грубник В.В., Парфеньтьев Р.С., Воротинцева К.О. Лапароскопічні операції при вентральних грижах // Хірургія України. 2009. №3. С. 110-115.
289. Нові методи лапароскопічної герніопластики вентральної грижі / В.В. Грубник, Р.С. Парфеньтьев, Аскеров Єлмар [та ін.] // Шпитальна хірургія. 2011. № 1. С. 61-63.
290. Мамчич В.И. V международный конгресс герниологов // Хірургія України. 2012. № 4. С. 119-123.
291. Kim W. Abdelshehid C., Lee H.J. Robotic-assisted laparoscopic prostatectomy in umbilical hernia patients: University of California, Irvine, technique to port placement and repair // Urology. 2012. 79(6). P. 1412-1413.
292. Воровський О.О. Небезпечні ситуації при виконанні лапароскопічної герніопластики // Шпитальна хірургія. 2013. № 1. С. 78-80.
293. Григорьев С.Г., Кривошеков Е.П., Григорьева Т.С. Новое и старое в проблеме обработки грыжевого мешка при паховых, пупочных и послеоперационных вентральных грыжах // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011. Т. 4, № 2. С. 264-268.
294. Сравнительные характеристики герниопластик при послеоперационных грыжах живота / Д.Ю. Богданов, Г.М. Рутенбург, М.С. Наурбаев [и др.] // Эндоскоп, хирургия. 2008. № 6. С. 3-13.
295. Использование сетчатых эндопротезов в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки / В.Е. Юдин, М.В. Мельников, Л.Д. Шкруднев [и др.] // Военно-медицинский журнал. 2007. № 2. С. 35-37.
296. Laparoscopic correction of umbilical hernias using a transabdominal preperitoneal approach: results of a pilot study / D.E. Hilling, L.B. Koppert, R.

- Keijzer [et al.] // Surg. Endosc. 2009. № 23(8). P. 1740-1744.
297. Чиньба О.В., Яцентюк В.Г., Дубенець В.О. Профілактика ускладнень з боку післяопераційної рани після алогерніопластики / Львівський медичний часопис. 2009. Т. 15, № 3. С. 32-34.
298. Лікування грижі передньої черевної стінки з використанням поліпропіленової сітки / М.Г. Гончар, Л.І. Дмитрієв, І.В. Мельник [та ін.] // Клінічна хірургія. 2003. № 11. С. 12-13.
299. Dumanian G.A. The use of uncoated soft polypropylene for reinforcement of components separation repair of midline ventral hernias // Hernia. 2011. Vol 15. suppl. 2. P. 11
300. Подпрятков С.Є., Іваха В.В., Токунов А.Б. Найбільш ефективне хірургічне лікування серединних гриж живота // Хірургія України. 2011. № 3 (39), додаток № 1. С. 102-103.
301. Аболмасов А.В. Клеевая фиксация сетчатых протезов в лапароскопической хирургии паховых грыж // Актуальные вопросы герниологии: мат. конф. М. 2013. С. 12-13.
302. Рустамов Э.Г. Выбор синтетического протеза и способа его фиксации при лапароскопической пластике передней брюшной стенки по поводу грыжи // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2010. № 8(76). С. 76-79.
303. Laparoscopic correction of umbilical hernias using a transabdominal preperitoneal approach: results of a pilot study / D.E. Hilling, L.B. Koppert, R. Keijzer [et al.] // Surg. Endosc. 2009. № 23(8). P. 1740-1744.
304. Use of human fibrin glue (tissucol) versus staples for mesh fixation in laparoscopic transabdominal preperitoneal hernioplasty / F. Lovisetto, S. Zonta, E. Rote et al // Annals of surgery. 2007. vol. 245. № 2. P. 222-231.
305. Аллогерниопластика с использованием безфиксационного импланта Parietene ТМ Progrid ТМ / А.В. Смирнова, А.В. Протасов, Н.Ю. Шухтин [и др.] // Известия Тульского гос. университета. 2011. Вып. 1. С. 265-272.
306. Застосування системи С-QURТМ V-PATCH під час преперитонеальної алопластики з приводу малих та середніх пупкових гриж / В.Є. Вансович,

- Ю.М. Котік, П.В. Строганов та ін. // Клін. хірургія. 2015. № 15. С. 15-16.
307. Грубник В.В., Малиновский А.В. Трехлетние отдаленные результаты нового метода лапароскопической пластики гигантских грыж пищеводного отверстия диафрагмы // Харківська хірургічна школа. 2016. № 3. С. 153–157.
308. Малиновский А.В., Грубник В.В. Двадцатилетний опыт лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы: анализ отдаленных результатов 2500 операций // Хірургія України. 2016. № 2. С. 7-12.
309. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Авдеев С.С. На пути к бесшовной фиксации в герниологии // Актуальные вопросы герниологии: мат. конф. М. 2013. С. 165-167.
310. Применение современных материалов в хирургическом лечении паховых грыж / А.В. Протасов, Н.Ю. Шухтин, Н.А. Покручин, В.Ф. Паниченко, М.В. Рогачев // Клиническая практика 2011. №2. С. 32 – 36.
- 311 Frantzides С.Т., Madan А. К., Carlson М.А., Stavropoulos G. P. A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia // Arch. Surg. 2002. Vol. 137, N 6. P. 649 - 652.
312. Влияние анатомо-функциональной недостаточности брюшной стенки на прогноз возникновения послеоперационных вентральных грыж / Б. С. Суковатых [и др.] // Хирургия. 2014. № 1. С. 43–47.
313. Хирургическое лечение паховых грыж / А. А. Бочкарёв [и др.] // Сиб. мед. журн. 2008. № 4. С. 53–55.
314. Серов, В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) М. : Медицина, 1981. 312 с.
315. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани / А.И.Мартынов, Г.И. Нечаева, Е.В. Акатова, М.В. Вершинина, И.А. Викторова, О.А. Громова, О.В. Дрокина, И.В. Друк, Г.С. Дубилей, А.А. Ильиных, Е.Г. Кудинова, О.В. Лисиченко, Е.Н.

Логинова, Е.А. Лялюкова, Т.А. Нагаева, Е.В. Надей, О.В. Плотникова, Д.А. Пономарева, А.А. Семенкин, Т.Ю. Смольнова, О.Б. Степура, А.В. Суворова, И.Ю. Трошин, М.И. Шупина, В.М. Яковлев // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. №1.

316. Порядин Г.В. Иммунная система и воспаление // Современные проблемы аллергологии, клинической иммунологии и иммунофармакологии : материалы 5-й конгр. РААКИ (Москва, 12-14 ноября 2002 г.). М., 2002. Т. 1. С. 269-280.

317. Экспериментальная оценка возможности адгезии и роста мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на полипропиленовом сетчатом имплантате, применяемом для герниопластики / В.Г. Богдан, Ю.М. Гаин, М.М. Зафранская [и др.] // Мед. журн. 2009. № 1. С. 29- 32.

318. Comparative study of inflammatory response and adhesions formation after fixation of different meshes for inguinal hernia repair in rabbits / A. Goldenberg, J. Matone, W. Marcondes [et al.] // Acta. Cir. Bras. 2005. Vol. 20. P. 347-352.

319. Mechanisms of inflammation and leukocyte activation / Н. АН, В. Haribabu, R.M. Richardson, R. Snyderman // Med. Clin. North Am. 1997. Vol. 81, N1. P. 1-28.

320. Mesh implants in hernia repair. Inflammatory cell response in a rat model / R. Rosch, K. Junge, A. Schachtrupp [et al.] // Eur. Surg. Res. 2003. Vol. 35, N 3 . P . 161-166.

321. Закономерности неосложнённого раневого процесса у больных со срединной вентральной грыжей после различных видов пластики передней брюшной стенки / СВ. Харитонов, Н.А. Кузнецов, И.Д. Немов, М.В. Зинякова // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2013. № 1. С. 47-52.

322. Ильин Д.А. Модель воздействия полимерного материала на культуру фибробластов // Естествознание и гуманизм : сб. науч. тр. Томск, 2006. Т. 3, № 3. С 23-24.

323. Кузнецов С.С. Применение аллогенных эмбриональных фибробластов в хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки : дис. ... канд. мед.

наук / Курск, 2006. 121 с.

324. Применение активной хирургической тактики и культуры аллофибробластов в детской комбустиологии / СИ. Воздвиженский, Л.И.

Будкевич, Д.С. Саркисов [и др.] // Новые методы лечения ожогов с использованием культивированных клеток кожи : материалы Междунар. симп. (Тула, 30-31 мая 1996 г.). Тула, 1996. С. 3-4.

325. The role of TGF-beta1 as a determinant of foreign body reaction to alloplastic materials in rat fibroblast cultures: comparison of different commercially available polypropylene meshes for hernia repair / D. Weyhe, P. Hoffmann, O. Belyaev [et al.] // Regul. Pept. 2007. Vol. 138, N 1. P. 10-14.

326. Галимов О.В., Мусин Р.З. Применение "стимулятора регенерации" при хирургическом лечении послеоперационных вентральных грыж // Вестн. хирургии. 2001. Т. 160, № 4. С 84-86.

327. Серов В.В. Воспаление, регенерация и дисрегенерация / Патологическая анатомия : курс лекций / под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева. М. : Медицина, 1998. С. 181-194.

130. Сравнение полипропиленового имплантата фирм «Линтекс» и «Ethicon» при пластике послеоперационных грыж живота / О.А. Тихонова, СВ. Байдо, И.И. Галкин, И.И. Жуковская // Современные подходы к разработке и применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы IV Междунар. конф. (Москва, 27-28 нояб. 2001 г.). М. 2001. С. 290-293.

328. Экспериментальная оценка возможности адгезии и роста мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани на полипропиленовом сетчатом имплантате, применяемом для герниопластики / В.Г. Богдан, Ю.М. Гаин, М.М. Зафранская [и др.] // Мед. журн. 2009. № 1. С. 29-32.

329. Сравнительная оценка степени фиксации фибробластов на синтетических эндопротезах, используемых для пластики дефектов передней брюшной стенки / В. Н. Егиев [и др.] // Герниология. 2006. № 2. С. 37-41.

330. Исследование биосовместимости хирургических имплантатов нового поколения для пластики передней брюшной стенки / А. Л. Ярош [и др.] // Фундам. исслед. 2011. № 10, ч. 1. С. 186–189.
331. Impact of polymer pore size on the interface scar formation in a rat model / U. Klinge [et al.] // J. Surg. Res. 2002. Vol. 103, N 2. P. 208–214.
332. Батаев Х., Шихнабиева М. Дисплазия соединительной ткани и ее роль в развитии патологии органов пищеварения // Врач. 2014. № 2. С. 7–9.
333. Дженг Ш., Добровольский С.Р. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи // Хирургия. 2014. № 9. С. 61–63
334. Дисплазия соединительной ткани как маркер послеоперационных осложнений в хирургии, гинекологии, проктологии / С. Н. Стяжкина [и др.] // Мед. альм. 2013. № 5. С. 145–147.
335. Кирик В.М., Бутенко Г.М. Стволовые клетки из жировой ткани: основные характеристики и перспективы клинического применения в регенеративной медицине (обзор литературы) // Журн. АМН України. 2010. Т. 16, № 4. С. 576–604.
336. Connective tissue alteration in abdominal wall hernia / N. A. Henriksen [et al.] // Br. J. Surg. 2011. Vol. 98, Iss. 2. P. 210–219.
337. Биохимия с упражнениями и задачами: учебник для вузов / авт. коллектив: Северин Е.С., Глухов А.И., Голенченко В.А., Корлякова О.В., Силаева С.А., Титова Т.А. ; чл.-кор. РАН Северин Е.С. (ред.). М : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 380 с.
338. Вольный С. В. Клинико-морфологические особенности паховых грыж в свете нарушений коллагенового обмена : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17; 14.03.03 / М., 2011. 20 с.
339. Морфологические изменения тканей после имплантации биodeградируемого материала на основе коллагена / И. В. Майбородин [и др.] // Морфология. 2013. № 6. С. 63–68.
340. Тимофеева М. В. Неферментативное гликозирование коллагена in vitro и возможные пути его регуляции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.04; 03.00.02 / М., 2004. 24 с.

341. Хирургическое лечение грыж на фоне дисплазии соединительной ткани / Н. Н. Велигоцкий [и др.] // Украин. хирург. журн. 2011. № 3 (12). С. 236–239.
342. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? / R. Rosch [et al.] // BMC Med. Genet. 2002. N 3. P. 2.
343. Influence of mesh materials on collagen deposition in a rat model / K. Junge [et al.] // J. Invest. Surg. 2002. Vol. 15, N 6. P. 319–328.
344. Wolman M., Kasten F.H. Polarized light microscopy in the study of the molecular structure of collagen and reticulin // Histochemistry. 1986. Vol. 85, Iss. 1. P. 41–49.
345. Полиморфизм генов коллагена 3-го типа и рецептора эстрогена-альфа у женщин с пролапсом гениталий / Е. С. Ли [и др.] // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. № 4. С. 12–18.
346. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? / R. Rosch [et al.] // BMC Med. Genet. 2002. N 3. P. 2.
347. Biomaterial-dependent MMP-2 expression in fibroblasts from patients with recurrent incisional hernias / R. Rosch [et al.] // Hernia. 2006. Vol. 10, N 2. P. 125–130.
348. Wolman M, Kasten F.H. Polarized light microscopy in the study of the molecular structure of collagen and reticulin // Histochemistry. 1986. Vol. 85, Iss. 1. P. 41–49.
349. Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis / B. V. Nusgens [et al.] // J. Invest. Dermatol. 2001. Vol. 116, N 6. P. 853–859.
350. Гостевской А.А. Обоснование и оценка эффективности новых материалов и методов в лечении послеоперационных контрольных грыж (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. д-ра мед. наук / СПб. 2008. 16 с.
351. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? / R. Rosch, U. Klinge, Z. Si [et al.] // BMC Med. Genet. 2002. N 3. P. 2.

352. Polymeric meshes induce zonal regulation of matrix metalloproteinase – 2 gene expression by macrophages and fibroblasts / P.L. Jansen, M. Kever, R. Rosch [et al.] // FASEB J. 2007. Vol. 21, N 4. P. 1047-1057.
353. Никитин В.Н., Перский Е.С., Утевская Л.А. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур // Киев : Наукова думка, 1977. 297 с.
354. Rich L., P. Whittaker Collagen and picosirius red staining: a polarized light assessment of fibrillar hue and spatial distribution // Braz. J. Morphol. Sci. 2005. Vol. 22, N 2. P. 97-104.
355. Биохимия с упражнениями и задачами: учебник для вузов / авт. коллектив: Северин Е.С., Глухов А.И., Голенченко В.А., Корлякова О.В., Силаева С.А., Титова Т.А. ; чл.-кор. РАН Северин Е.С. (ред.). М : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 380 с.
357. Кондратюк В.Є. Тер-Вартаньян С.Х. Ефективність і безпечність лікування хворих на остеоартроз колінних суглобів гідролізатом колагену (FORTIGEL®) // Травма. 2016. Т17. №1 С. 35-41