Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВА

Юлия Вячеславовна

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ С ПОЗИЦИИ МОРФОЛОГИИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

14.01.17 – Хирургия

14.03.02 – Патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
д.м.н., профессор Белоконев В.И.;
д.м.н., профессор Волова Л.Т.

Москва, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Список сокращений	4
	Введение	5
Глава 1.	**Обзор литературы**	16
1.1	Передняя брюшная стенка: морфо-функциональные аспекты в норме и патологии	16
1.2	Современные представления об этиологии, патогенезе вентральных грыж	21
1.3	Современные принципы хирургического лечения грыж ПБС	25
1.3.1.	Послеоперационные грыжи живота	25
1.3.2	Рецидивные срединные грыжи живота	30
1.3.3	Паховые грыжи	31
1.3.4	Рецидивные паховые грыжи	32
1.4	Патогенетические, патоморфологические и молекулярные аспекты биосовместимости	33
1.4.1	Теория адсорбции белков	34
1.4.2	Клеточный уровень взаимодействия с поверхностью протезов	37
1.4.3	Свойства протезов для герниопластики, определяющие тканевой уровень взаимодействия	44
	Резюме	47
Глава 2.	**Материал и методы исследования**	49
2.1	Концепция исследования	49
2.2	Клинический раздел	49
2.2.1	Общая характеристика пациентов с грыжами	49
2.2.2	Дизайн клинического раздела исследования	50
2.2.3	Аппаратура и методы клинического обследования, предоперационной подготовки, анестезии, ведения послеоперационного периода и оценки результатов лечения у больных	54
2.2.4	Способы оперативного лечения больных с грыжами различных локализаций	55
2.3	Клинико-морфологический раздел	62
2.3.1.	Общая характеристика биопсий	62
2.3.2	Дизайн клинико-морфологического раздела исследования	63
2.3.3	Аппаратура и методы морфологического исследования	65
2.4	Экспериментальный раздел	65
2.4.1	Дизайн экспериментального раздела исследования	67
2.4.2	Аппаратура и методы экспериментального и морфологического исследования	71
2.5	Статистические методы исследования	81

Глава 3.	**Результаты лечения срединных послеоперационных и рецидивных послеоперационных вентральных грыж**	83
3.1	Срединные послеоперационные вентральные грыжи	83
3.2	Патоморфологический анализ тканей ПБС у больных с ПВГ	94
3.3	Патоморфологический анализ сером	96
	Резюме	99
3.4	Рецидивные вентральные грыжи срединной локализации	100
3.5	Патоморфологический анализ тканей ПБС у больных со срединными рецидивными грыжами	110
	Резюме	118
Глава 4	**Результаты лечения паховых и рецидивных паховых грыж**	122
4.1	Паховые грыжи	122
4.2	Патоморфологический анализ тканей у больных с ПГ	128
	Резюме	131
4.3	Рецидивные паховые грыжи	132
4.4	Патоморфологический анализ тканей у больных с РПГ	142
	Резюме	148
Глава 5	**Результаты экспериментальных исследований**	151
5.1	Протеомный анализ протезов для герниопластики	151
5.2	Оценка биосовместимости протезирующих материалов in vitro	161
5.3	Оценка реакции основных популяций клеток на протезирующие материалы in vivo	170
5.4	Функциональная оценка активности адгезированных клеток при формировании гранулем in vivo	175
5.5	Оценка особенностей реакции тканей передней брюшной стенки на различные протезирующие материалы	178
5.6	Закономерности патоморфологических изменений ПБС крысы при развитии послеоперационной вентральной грыжи	183
5.7	Морфологические изменения в тканях передней брюшной стенки в зависимости от вида протеза и фактора натяжения в окружающих тканях	188
5.8	Патоморфологическое обоснование комбинированных способов пластики грыжевых ворот	200
	Резюме	213
Глава 6	**Заключение**	219
	Выводы	261
	Практические рекомендации	264
	Перспективы дальнейшей разработки темы	265
	Список литературы	268

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АР – абсолютный риск
ГКИТ (FBGC) – гигантские клетки инородных тел
Жен. - женщины
ИА – индекс адгезии
Ил (IL) – интерлейкин
МАК - мембраноатакующий комплекс
ММР (MMP) – матриксная металлопротеаза
МПО – миелопероксидаза
Муж. – мужчины
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПБС – передняя брюшная стенка
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
САР – снижение абсолютного риска
СОД – супероксиддисмутаза
СОР – снижение относительного риска
ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить
ЧИК – число исходов в группе контроля
ЧИЛ – число исходов в группе лечения
ФАП – фиброзно-адипозная популяция клеток
ФСБ – фосфатно-солевой буфер
ЭСК – эмбриональная сыворотка коров
ЭЦМ (ECM) – экстрацеллюлярный матрикс
ACST (anterior components separation technique) – передняя техника разделения компонентов
CCL – CC хемокин лиганд
CST - Component separation technique (техника разделения компонентов)
EGF - эпидермальный фактор роста
EHS – Европейское общество герниологов
ePTFE – политетрафторэтилен
FGF - фактор роста гепатоцитов
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
HGF – фактор роста фибробластов
IFNγ - интерферон гамма
IGF-1 -инсулиноподобный фактор роста 1
IPOM - intraperitoneal onlay mesh
MICST - минимально инвазивная закрытая эндоскопическая техника разделения компонентов
MICST - минимально инвазивная закрытая эндоскопическая техника разделения компонентов
MyoD (Myf; Mef) – миогенный регуляторный фактор
PET – полиэтилентерефталат
PLA – полилактид
PCST (posterior components separation technique) – задняя техника разделения компонентов
PP – полипропилен
PVDF – поливинилиденфторид
SB - sublay bridge
SPP – sublaypreperitoneal
SRM – sublayretromuscular
TAPP - трансабдоминальная преперитонеальная пластика
TEP - тотальная лапароскопическая экстраперитонеальная пластика
TGF-β – трансформирующий ростовой фактор
TIMP – тканевой ингибитор металлопротеазы
TNF – фактор некроза опухоли
VEGF - фактор роста эндотелия сосудов
α-SMA – гладкомышечный актин альфа

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В структуре хирургических заболеваний пациенты с грыжами занимают доминирующее положение. Этому способствуют генетические факторы, предопределяющие строение, особенности метаболизма соединительной ткани, конституциональные и анатомические особенности строения ПБС. Увеличение числа пациентов с грыжами связано с технологиями хирургического лечения острых заболеваний органов брюшной полости, направленных на снижение числа осложнений и неблагоприятных исходов (Касумьян С.А. и соавт., 2011; Klinge, U., 2005; Faylona J.M., 2017.). Применение синтетических протезирующих материалов у больных с грыжами стало новым этапом в лечении этой распространенной и сложной патологии (Ануров М.В. и соавт., 2015; Brown, C.N., 2010; Klinge U, Weyhe D., 2014).

Широкое внедрение синтетических материалов в России началось с 1995 года, когда появились протезы на основе полипропилена. Это потребовало отказа от старых рутинных способов герниопластики, которые были определены, как натяжные, на новые, в то время, еще малоизученные подходы ненатяжной пластики с материалами, различающихся по химическому составу, строению, физическим и биологическим параметрам, которые были описаны преимущественно в зарубежной литературе (Novitsky Y.W. et al., 2007; Cevasco M., Itani K.M., 2012; Bilsel Y., Abci I., 2012).

Применение протезирующих материалов стало возможным за счет расширения представлений о патогенезе и патоморфологических изменениях тканей ПБС при формировании грыжи (Белоконев В.И. и соавт., 2000; Ильченко Ф.Н., 2010; Богдан В.Г., Гаин Ю.М., 2011). Известно, что при развитии этой патологии, мышцы живота претерпевают значительные морфологические изменения. Эти данные были положены в основу биомеханической концепции и позволили ограничить применение собственных тканей при их закрытии и обосновать преимущества протезирующих способов, в частности с целью профилактики абдоминального

компартмент-синдрома (Совцов С.А., 2005; Гайдуков К.М. и соавт., 2011; Jessalyn K., 2013). Были предложены способы, при которых протез размещали в ПБС в позициях on lay, in lay, sub lay, ретро- и интраабдоминально (Самойлов А.В., 2006; Романов Р.В. и соавт., 2012; Singh D.P. et al.; Godara R., et al. 2005; S.S. Bessa et al., 2015). Полученные первые положительные результаты таких операций были настолько убедительны, что казалось, найден путь, который позволит решить проблему лечения больных с грыжами ПБС (Митрошин А.Н. и соавт., 2008; Anurov, M.V. et al., 2012).

Однако по мере расширения показаний к использованию протезирующих способов закрытий дефектов, увеличения сроков наблюдения за больными, стали выявляться осложнения, нередко, требующие повторного выполнения операции (Федоров И.В. и соавт., 2007; Сажин В.П. и соавт., 2009; Т.Н. Аббасзаде, А. Ю. Анисимов, 2013; Корнилаев П.Г., Плечев В.В., 2013; Blatnik, J.A., 2012; D. Seker, H. Kulacoglu, 2012). Другой проблемой, стали осложнения со стороны брюшной полости, обусловленные развитием в ней спаечного процесса с интеграцией петель кишечника в протез при его внутрибрюшном и ретроперитонеальном расположении, послеоперационные боли, ощущение инородного тела в брюшной стенке и изменение клинической картины течения острых хирургических заболеваний брюшной полости, вследствие наличия протезирующего материала в тканях живота (Goldenberg A., et al., 2005; Gronnier C., J.M. et al., 2012). Все это привело к усовершенствованию материалов, в том числе путем нанесения различных покрытий (Бежин А.И. и соавт., 2007; Казанцев А.А. и соавт., 2006; Яковлев А.В. и соавт., 2010; Moreno-Egea A. et al., 2013; Wolf M.T. et al., 2014).

Тем не менее, следуя определению биосовместимости, как способности материала встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта, ни один из применяемых в настоящее время синтетических протезирующих материалов в полной мере, отвечать этому определению не может (Junge K. et

al., 2012). Это объяснимо с одной стороны недостаточным объемом доклинических исследований, регламентируемых серией стандартов ГОСТ на этапе разработки материала, а с другой - накоплением значительного числа отдаленных результатов применения протезов в клинике, которые с патоморфологической точки зрения оценены, но не систематизированы.

Согласно основополагающим принципам биоэтики даже на этапе клинического применения необходимо проведение углубленной оценки изделий медицинского назначения с применением усовершенствованных или новых методов исследования. В настоящее время, углубленная оценка сопряжена с применением молекулярных методов, направленных на оценку регенеративного потенциала в присутствии материала в сочетании со способом его имплантации.

Также, назрела необходимость в создании теоретической и практической базы для разработки нового поколения биосовместимых протезирующих материалов с экспериментальной и клинической их оценкой, с учетом имеющихся сведений об адаптационных, воспалительных и деструктивных изменениях в тканях живота при формировании дефекта ПБС, а также под влиянием синтетического материала и неизбежной нагрузки в мышечных элементах при выполнении ими своих функций (Shell D.H. et al., 2008).

В герниологии, как ни в одном из разделов хирургии, были предложены и предлагаются все новые способы лечения заболевания. При этом технические приемы выполнения операций не всегда согласуются с индуцируемым клеточным и тканевым ответом на них. Для этого, необходимо проведение экспериментальных исследований, направленных на углубленную оценку известных и новых способов операций, а также протезирующих материалов при их размещении в тканях с учетом морфологического и патогенетического обоснования.

Цель исследования

Обосновать клиническую эффективность передней сепарационной пластики у больных с послеоперационными срединными вентральными, паховыми грыжами и их рецидивами с позиции морфологии регенеративных процессов и структурно-функциональных изменений в тканях передней брюшной стенки при имплантации биосовместимых синтетических материалов

Задачи исследования

1. Проанализировать клинические результаты операций, используемых при лечении послеоперационных вентральных грыж срединной локализации, рецидивных послеоперационных вентральных грыж, паховых и рецидивных паховых грыж.

2. Проанализировать патоморфологические изменения в тканях передней брюшной стенки у больных со срединными послеоперационными вентральными, паховыми грыжами и их рецидивами.

3. В эксперименте установить морфологический субстрат локального натяжения и оценить его влияние на течение регенеративных процессов при имплантации различных протезирующих материалов в условиях грыжевого процесса.

4. Выявить причины и изучить механизмы развития ранних и поздних локальных осложнений у больных со срединными послеоперационными вентральными, рецидивными срединными послеоперационными вентральными, паховыми и рецидивными паховыми грыжами после пластического закрытия грыжевых ворот различными способами.

5. Получить, идентифицировать и определить патогенетически значимые для биосовместимости различных протезов пептиды, способных необратимо адсорбироваться на их поверхностях.

6. Определить фенотип, изучить функциональную активность клеток, мигрирующих и адгезирующихся на поверхность различных протезов, и

выявить основные биологические эффекты их микроокружения на имплантируемые материалы.

7. Оценить клиническую эффективность передней сепарационной пластики у пациентов с послеоперационными срединными вентральными, паховыми грыжами и их рецидивами.

Научная новизна исследования

Предложены, обоснованы с позиций клинической эффективности и течения регенеративных процессов различные варианты комбинированного способа пластики при послеоперационных срединных грыжах передней брюшной стенки, паховых и рецидивных грыжах, которые позволяют не только устранить грыжу, но и выполнить реконструкцию передней брюшной стенки без натяжения. Установлено, что у больных со срединными вентральными грыжами при использовании техники пластики, заключающейся в сшивании краев грыжевых ворот независимо от расположения протеза в тканях передней брюшной стенки, отдаленные результаты лечения сопоставимы с результатами пластик местными тканями вследствие несостоятельности тканей, причиной которой является атрофия мышечных волокон, вакатное замещение их жировой и грануляционной тканью и продуктивное воспаление в мышцах, по месту имплантации протеза, а также в отдаленных зонах. Выявлено, что основными причинами отдаленных осложнений, рецидива заболевания после протезирующих способов пластики задней стенки пахового канала является предшествующее пластике продуктивное воспаление тканей пахового канала, обуславливающее несостоятельность паховой связки в зависимости от типа паховой грыжи, невозможность адекватной фиксации протеза к ней, а также большой диаметр окна Кукса и контакт элементов семенного канатика с протезом. Обоснована клиническая эффективность вариантов пластики пахового канала комбинированным способом за счет сочетанного применения местных тканей и протеза, что позволяет устранить грыжу, выполнить пластику задней стенки

пахового канала, при показаниях - реконструкцию паховой связки и разграничить элементы семенного канатика от протеза. Экспериментально обосновано и подтверждено результатами клинического патоморфологического исследования, что способ пластики грыжевых ворот возможно отнести к ненатяжным, если он не способствует прогрессии дистрофических и воспалительных процессов в тканях передней брюшной стенки и способствует быстрому исходу воспалительной реакции вокруг протезирующего материала в фиброз. Впервые получены, идентифицированы и определены патогенетически значимые для биосовместимости различных протезов для герниопластики пептиды, которые также могут быть рассмотрены как маркеры персонифицированного выбора протеза. Разработана экспериментальная модель, позволяющая идентифицировать фенотип, изучить функциональную активность и биологические эффекты клеток, мигрирующих и адгезирующихся к поверхности титановых и полипропиленовых протезов.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Усовершенствованная хирургическая тактика с учетом полученных патоморфологических данных об изменениях в тканях передней брюшной стенки, направлена на снижение рисков развития ранних и поздних осложнений при первичных вмешательствах и при рецидивах заболевания.

Предложенные новые способы операции, относящиеся к передней сепарационной пластике при срединных послеоперационных вентральных грыжах и их рецидивах, позволяют устранить грыжу и выполнить реконструкцию передней брюшной стенки независимо от ее локализации, размера и исходного физического состояния пациента.

Выявленные патоморфологические изменения в тканях у больных с паховыми грыжами позволяют разработать комплекс мероприятий, направленных на усовершенствование техники операции и снижение рисков развития послеоперационных осложнений.

Установленный патоморфологический субстрат несостоятельности тканей не только в зоне имплантации протеза у пациентов с грыжами, но и в отдаленных от него участках, позволяет в эксперименте объективно оценивать способ операции с точки зрения возникающего после ее выполнения натяжения в тканях передней брюшной стенки, что следует включать в доклинический этап разработки и определения показаний к новым операциям в клинической практике.

Предложенные подходы по инкубации протезирующих материалов с плазмой пациентов с грыжами позволяют оценить, как поверхность материала, так и индивидуальный профиль адсорбции белков, что является основой для персонифицированного выбора протеза для герниопластики.

Предложенная методология комплексной оценки протезирующих материалов для герниопластики, позволяет на этапе создания исследовать их биосовместимость, а на этапе клинического применения прогнозировать и интерпретировать патогенез раневых осложнений, связанных с особенностями техники имплантации протеза.

Положения, выносимые на защиту

1. Передняя протезирующая пластика комбинированным способом с расположением протеза onlay относится к передней сепарационной пластике при лечении пациентов со срединными послеоперационными вентральными грыжами и их рецидивами, паховыми грыжами и их рецидивами, позволяет провести реконструкцию передней брюшной стенки за счет технических приемов, направленных на снижение локального натяжения в тканях передней брюшной стенки и оптимизацию регенеративных процессов в зоне имплантации, независимо от возраста, пола, исходных рисков, локализаций, типов, размеров грыж и выраженности исходных патоморфологических изменений в окружающих тканях.

2. Причиной рецидива срединной послеоперационной грыжи, после протезирующих способов, включающих в себя этап ушивания грыжевых

ворот независимо от места расположения протеза относительно слоев передней брюшной стенки, является несостоятельность сшиваемых морфо-функционально измененных тканей передней брюшной стенки вследствие продуктивного воспаления. На фоне аналогичных патоморфологических изменений в стенках пахового канала при паховых грыжах рецидивы обусловлены недостаточными размерами протеза и несоответствием окна Кукса диаметру семенного канатика.

3. Развитие серомы, инфаркта подкожно-жировой клетчатки, как осложнений герниопластики, связаны с альтерацией ее глубоких слоев, что сопровождается некрозом адипоцитов в составе подкожно-жировой клетчатки, венозным полнокровием/тромбозом сосудов, миграцией клеток хронического воспаления, поддерживающих длительную фазу экссудации.

4. Комплексная оценка протезирующих материалов для герниопластики in vivo позволяет обосновывать способы пластики грыжевых ворот по критерию натяжения, проводить доклиническую оценку новых и модифицированных протезирующих материалов in vitro и in vivo, а на постмаркетинговом этапе объяснить патогенез неудовлетворительных результатов, связанный с их имплантацией.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены: в практическую работу - ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова (Самара); ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (Самара); ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница №1» (Саратовская область); ГУ Клиническая больница скорой медицинской помощи г. Душанбе (Республика Таджикистан);

в образовательный процесс на кафедрах хирургических болезней №2 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный

медицинский университет» Минздрава России, хирургических болезней №1 ТГМУ им. Абуали ибни Сино Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан;

в научно-исследовательскую работу Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Разработка дизайна клинического раздела работы, участие в операциях, сбор первичного материала и его анализ; получение биопсийного материала в клинике, анализ полученных гистологических препаратов, морфометрия и статистическая обработка полученных материалов; выполнение всех серий экспериментов с использованием животных; получение цитологического материала и его пробоподготовка, анализ; получение биоматериала для протеомного анализа и участие в его пробоподготовке.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определена сформулированными целью, задачами, количеством случаев наблюдения и исследования, использованием современных методов обследования, анализа и статистической обработки.

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Института экспериментальной медицины и биотехнологий СамГМУ, кафедр СамГМУ: хирургических болезней №2, хирургических болезней №1, общей хирургии, факультетской хирургии, госпитальной хирургии, хирургии ИПО, оперативной хирургии с курсом инновационных технологий, общей и клинической патологии, патологической анатомии и патологической физиологии, гистологии и эмбриологии, травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика А.Ф. Краснова, скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения Казанской государственной медицинской академии –

филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, биохимии, биотехнологии и биоинженерии естественнонаучного института ФГАОУ ВО «Самарского национально-исследовательского университета им. академика С.П. Королева», входящих в состав научно-проблемных комиссий НПК «Хирургия» и «Фундаментальные науки» (протокол №4 от «14» ноября 2017г.).

Основные материалы диссертационного исследования доложены на II и III Международных конференциях «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии», Москва, 2010 г., 2012 г.; V Всероссийском симпозиуме с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии», Уфа, 2012 г.; Всероссийской конференции с международным участием: «Доклинические исследования в инновационной медицине и биотехнологиях», Самара, 2013; XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: Интеграция специальностей», Ленинск-Кузнецкий – Кемерово, 2014г.; XII Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы герниологии», Москва, 2015г.; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на станции Пенза ОАО «РЖД». НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Пенза ОАО «РЖД»; ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей» Минздрава России, Пенза, 2015г.; III межрегиональной научно-практической конференции «Клинические и экспериментальные аспекты геронтологии (Самара, 2017); II Всероссийском съезде «Актуальные вопросы герниологии», Москва, 2017г.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 62 работы, из них 18 в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ. Получено 5 патентов РФ на изобретения.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 320 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 452 источника, из них: российских авторов - 140; иностранных - 312. Работа содержит 92 рисунка, 70 таблиц, 11 диаграмм.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Передняя брюшная стенка: морфо-функциональные аспекты в норме и патологии

К настоящему времени анатомия ПБС хорошо изучена. Но для рассмотрения проблемы лечения грыж ПБС различных локализаций с позиции регенеративных процессов необходимо акцентировать внимание на нескольких аспектах. Один из них – это особенности задней стенки влагалища прямых мышц, которая представлена поперечной фасцией и брюшиной в нижней трети живота (приблизительно на 5 см ниже пупка). Другой – это кровоснабжение и иннервация.

В ПЖК проходит поверхностная фасция, состоящая из двух листков: поверхностного и глубокого. Поверхностный листок фасции продолжается вниз на переднюю область бедра, глубокий — прикрепляется к паховой связке. Кровоснабжение самой ПЖК осуществляется из сосудов, прилегающих к глубокой фасции. Также ПЖК содержит поверхностные сосуды и нервы. В нижнем отделе живота располагаются артерии, являющиеся ветвями бедренной артерии: поверхностная надчревная артерия – направляется к пупку; поверхностная артерия, огибающая подвздошную кость – к подвздошному гребню; наружная половая артерия – к наружным половым органам. Артерии сопровождаются одноименными венами, впадающими в бедренную вену. В верхних отделах живота к поверхностным сосудам относятся: грудо-надчревная артерия, боковая грудная артерия, передние ветви межреберных и поясничных артерий, грудонадчревные вены. Поверхностные вены образуют в области пупка, густую сеть. Через грудо-надчревные вены, впадающие в подмышечную вену, и поверхностную надчревную вену, впадающую в бедренную вену, осуществляются анастомозы между системами верхней и нижней полых вен. Вены передней брюшной

стенки посредством vv. paraumbilicales, располагающиеся в круглой связке печени и впадающие в воротную вену, образуют портокавальные анастомозы.

Латеральные кожные нервы – ветви межреберных нервов, прободают внутреннюю и наружную косые мышцы на уровне передней подмышечной линии, делятся на переднюю и заднюю ветви, иннервирующие кожу латеральных отделов переднебоковой стенки живота. Передние кожные нервы – конечные ветви межреберных, подвздошно-подчревного и подвздошно-пахового нервов, прободают влагалище прямой мышцы живота и иннервируют кожу непарных областей.

Предбрюшинная клетчатка содержит глубокие артерии и вены: верхняя надчревная артерия является продолжением внутренней грудной артерии, направляясь вниз, проникает во влагалище прямой мышцы живота, проходит позади мышцы и в области пупка соединяется с одноименной нижней артерией; нижняя надчревная артерия является ветвью наружной подвздошной артерии, направляясь вверх между поперечной фасцией и париетальной брюшиной, входит во влагалище прямой мышцы живота; глубокая артерия, огибающая подвздошную кость, является ветвью наружной подвздошной артерии, и параллельно паховой связке в клетчатке между брюшиной и поперечной фасцией направляется к подвздошному гребню; пять нижних межреберных артерий, возникая из грудной части аорты, идут между внутренней косой и поперечной мышцами живота; четыре поясничные артерии расположены между указанными мышцами. Глубокие вены переднебоковой стенки живота (vv. epigastricae superiores et inferiores, vv. intercostales и vv. lumbales) сопровождают (иногда по две) одноименные артерии. Поясничные вены являются источниками непарной и полунепарной вен (Жук И.Г. и соавт., 2012).

Гистологическая и ультраструктура структура поперечно-полосатой мышечной ткани также хорошо изучена (Sanes J.R., 2003; Cornelison D.D., 2008). Современное изучение поперечно-полосатой мышечной ткани базируется на молекулярных методах исследования. Подтверждено, что

перимизий представлен в основном коллагеном I типа, в то время как III тип коллагена равномерно распределен между эндомизием и эпимизием (Light N., Champion A.E., 1984; Gillies A.R., Lieber R.L., 2011). Плазмолемма мышечного волокна содержит коллагены I, III, V - типов, фибронектин и перлекан (Cornelison D.D., 2008) и покрыта базальной мембраной. Базальная мембрана организована коллагеном IV типа, ламинином, гепарансульфатом и протеогликанами (Street, S.F., Ramsey R.W., 1965). За счет такого состава соединительно-тканный матрикс мышц обеспечивает им свойство упругости, а его изменения вследствие травмы, заболеваний, старения отражаются на функциональном состоянии мышц (Gosselin L.E., 2007; Lieber R.L., 2013). Соединительно-тканный матрикс и мышечные волокна взаимодействуют между собой посредством белков на основе дистрогликана и α/β интегриновых комплексов (Jaalouk D.E., 2009), которые обеспечивают передачу усилия от сократительных элементов отдельных мышечных волокон в соединительно-тканный матрикс, а затем на сухожилия и кости. Они же передают силу в поперечном направлении, организуя связи между соседними мышечными волокнами (Kjaer M. et al., 2006; Cornelison D.D., 2008 Reilly G.C., 2010; Ghigo A. et al., 2014).

При травматическом повреждении скелетных мышц развивается каскад процессов в виде: дегенерации, регенерации и ремоделирования (Carlson B.M., 1986; Суворова Г.Н., Тулаева О.Н., 2015; T.A. Jarvinen et al., 2005; Smith D. et. al., 2008; Gharaibeh B. et al., 2012).

Дегенерация характеризуется нарушением ультраструктуры мышечных волокон с последующим их некробиозом и некрозом. Экссудация белков плазмы на месте повреждения активирует систему комплемента, вызывая хемотаксис ряда воспалительных клеток (Tidball J. G., 2005). Нейтрофильные лейкоциты, а затем макрофаги реализуют воспаление (Wynn T.A., 2004; Tidball J.G., 2005, 2010, 2008; Wynn T., Barron L., 2010; Wynn T.A., Ramalingam T.R., 2012) секретируемые ими цитокины: FNO-α, IL-6, способствуют активации и пролиферации миосателлитоцитов (Torrente Y. et. al., 2003).

Фибробласты синтезируют временную соединительно-тканную основу - каркас поврежденных мышечных волокон и мигрирующих клеток (Middleton S., Smith J., 2007) и также способствуют трансдифференцировке клеток в миофибробласты (Darby I., 1990; Desmouliere A. et al. 2003, 2005). Миофибробласты могут также возникать из эндотелиальных, эпителиальных и мезенхимально-стромальных клеток. Кроме того, циркулирующие $CD34^+$ клетки костного мозга образуют фиброциты, которые способны формировать коллагеновый каркас (Quan T.E. et al., 2004).

Среди первых, синтезирующихся миофибробластами белков, являются фибронектин и тенасцин-С и только потом, коллагены III и I типов (Tuxhorn J. A. et al., 2002). Синтез коллагена клетками происходит в течение нескольких недель, что сопровождается увеличением прочности на разрыв сформированной ткани в месте ее альтерации (Kaariainen M. Et al., 1998).

Фаза регенерации наступает с момента пролиферации миосателлитоцитов и приводит к образованию клеток-предшественников, называемых миобластами, которые экспрессируют миогенные регуляторные факторы, такие как MyoD и Myf5 (Yan Z. et. al., 2003). Для нормальной регенерации мышц также необходимо присутствие М2 фенотипа макрофагов, которые участвуют в ремоделировании восстановленной ткани (Arnold L. et al., 2007). Пик макрофагов М2 типа приходится приблизительно на четвертый день после травмы и сохраняется до этапа ремоделирования мышечной ткани (Tidball J.G., Villalta S.A., 2010). М2 тип клеток способствует дифференцировке миобластов, слиянию, созреванию миофибрилл, секретируя при этом Ил-4 и Ил-10, экспрессируется миогенин - Myf4, Mef2 (Le Grand F., Rudnicki M.A., 2007; Rudnicki M.A. et al., 2008; Chapman M.A. et al., 2014). Вновь сформированные миофибриллы соединяются с существующими мышечными волокнами, чтобы организовать новые зрелые мышечные волокна. Таким образом, регенеративная фаза перекрывается с фазой ремоделирования. На заключительном этапе происходит реваскуляризация и

реиннервация, чтобы обеспечить не только структурное, но и функциональное восстановление ткани (Ciciliot S., Schiaffino S., 2010).

Как только в зоне регенерации мышца начнет сокращаться, миофибробласты получают сигналы к апоптозу. При хронических травмах, воспалении миофибробласты не подвергаются апоптозу и остаются в грануляционной ткани, привлекая иммунные клетки, которые содействует освобождению фиброгенных цитокинов (Lieber R.L., Ward S.R., 2013). Миофибробласты продолжают синтезировать межклеточный матрикс, способствуя формированию фиброзной ткани (Пальцев М.В., Иванов А.А., 1995; Desmouliere A. et al., 2003, 2005; Moulin V. et al., 2003; Sarrazy V. et al., 2011). Развитию фиброзной трансформации тканей также способствуют EGF, VEGF, FGF-2, GF-β1 (Sheppard D., 2006; Serrano A.L., Munoz-Canoves. P., 2010; Burks T.N., Cohn. R.D., 2011; Mann C. J. et al., 2011).

На этапе ремоделирования значение имеет процесс поддержания постоянства внеклеточного матрикса, который представляет собой равновесный процесс между MMP и TIMP. MMP являются эндогенными цинк-зависимыми протеазами, способных разлагать компоненты внеклеточного матрикса. При этом TIMP ингибируют ферментативную активность MMP через связывание с активными MMP или стабилизацию ее неактивных форм (Lolmede K. et al., 2009). В скелетных мышцах представлены следующие металлопротеиназы: MMP1, MMP2, MMP9, MMP13. Из них MMP2 и MMP9 являются желатиназами, которые разрушают IV тип коллагена, фибронектин, протеогликаны и ламинин. MMP1 и MMP13 разрушают I и III типы коллагена (Kaar J.L. et al., 2008; Chen X., Li Y., 2009;). Кроме разрушения внеклеточной матрицы соединительной ткани, MMP также, играют важную роль в формировании межклеточных контактов (Kherif S. et al., 1999). Снижение синтеза MMP препятствует апоптозу миофибробластов и лежит в основе развития фиброза (Vaday G. G. et al., 2001; Serrano A.L., Munoz-Canoves P., 2010). Рядом исследований показано, что M2s макрофаги необходимы для подавления и разрешения фиброза в мышечной ткани, т.к. они могут

стимулировать производство MMP и IL-10, способствующих снижению синтеза коллагена (Pesce J. T. et al., 2009; Heinemeier K.M. et al., 2007).

Таким образом, формирование соединительной ткани в месте повреждения происходит быстрее, чем миогенез. Фиброз в месте повреждения мышечной ткани приводит к созданию механического барьера, ограничивающего регенерацию мышечных волокон и аксонов (Garrett W.E., 1996; Huard J. et al., 2002).

Нередко мышечная ткань вследствие хронической альтерации замещается жировой тканью, которая может располагаться межмышечно, внутримышечно и интрамиоцеллюлярно. (Koster A. et al., 2009; Karampinos D.C. et al., 2012; Coen P.M., Goodpaster B.H., 2012). Внутримышечное появление жировой ткани связывают с хроническими воспалительными процессами, а также с нарушением сократительной функции мышцы (Beasley L. E. et al., 2009). Миосателлитоциты способны к трансформации в адипоциты под действием многочисленных молекулярных медиаторов. Также в клетки жировой ткани могут дифференцироваться и фибробласты (Miljkovic N. et al., 2015).

1.2 Современные представления об этиологии и патогенезе вентральных грыж

Анализ литературы показал, что частота развития грыж в мире среди населения составляет 2 – 20%; при использовании продольных лапаротомных доступов - 9,9 - 11%, поперечных - 4,7%; лапароскопических операций на органах брюшной полости - 0,7% (Hoer J. et al., 2002; Poulose B.K. et al., 2011). По данным российских исследователей частота возникновения грыжевых дефектов ПБС после открытых вмешательств колеблется от 7% до 24% (Плешков В.Г., Агафонов О.И., 2009; Кузнецов Н.А. и соавт., 2011; Тимербулатов М.В. и соавт., 2013). Частота развития рецидивных грыж зависит от способа выполнения первичной операции (Rios A. et al., 2001). После закрытия грыж срединной локализации собственными тканями

рецидивы достигают 68%, а после протезирующих способов частота колеблется от 5% до 66% (Anthony R.M.. et al., 2007; Carbonell A.M. et al., 2013).

В структуре больных с грыжами на долю паховых приходится 75-80%, бедренных - 8%, пупочных – 4%. Рецидивы паховых грыж в зависимости от способа предшествующей пластики развиваются у 1 – 15% лиц, причем на долю старшей возрастной группы приходится 8% - 30 % (Шаповальянц С.Г. и соавт., 2009).

Причины, приводящие к формированию грыж срединной локализации, носят как общий, так и местный характер. Среди них важное значение придают сопутствующим заболеваниям, которые влияют на течение раневого процесса и развитие осложнений (Сидорин В.С., 1984; Русанов В.П. и соавт., 2004). Патология сердечно-сосудистой системы, хронические обструктивные заболевания легких, метаболические расстройства (ожирение, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), онкологические заболевания предрасполагают к образованию грыж брюшной стенки (Богдан В.Г. и соавт., 2008; Богдан В.Г., Гаин Ю.М., 2011; Пушкин С.Ю., 2011).

Поскольку формирование любой грыжи неизбежно связано с развитием повреждения мышечной ткани, то в 2000 году В.И. Белоконевым и соавт. была сформулирована концепция патогенеза вентральных грыж, суть которой заключалась в представлении, что каждая мышца является отдельным органом, при сокращении которой происходит ее укорочение, сближая точки ее фиксации (Zambraski E.J., Yancosek K.E., 2012). Таким образом, punctum mobile притягивается к punctum fixum. Потеря одной из точек фиксации приводит к сокращению прямых и боковых мышц живота с последующим развитием их миогенной конрактуры и замещением мышечных волокон жировой и соединительной тканями (Белоконев В.И. и соавт., 2000, 2002). Подтверждения о развитии изменений в мышцах представлены в ряде работ (Белоконев В.И. и соавт., 2004, 2009; Пушкин С.Ю., 2011; Ильченко Ф.Н., 2013; Суковатых Б.С., 2014). На основании этой концепции был сформулирован постулат, свидетельствующий о том, что ткани у больных с

грыжами не должны сшиваться с натяжением, а это требует применение материалов-вставок, которыми являются протезы. Патоморфологические изменения в зоне протезирования изучены достаточно (Ромашкин-Тиманов М.В., 2007). Имеется ряд сообщений об особенностях изменений в мышцах ПБС у больных с грыжами, а также при развитии синдрома абдоминальной гипертензии (Федорина Т.А. и соавт., 2008), однако в настоящее время не получены убедительные данные об изменениях мышечной ткани в ответ на применение различных способов пластики грыжевых ворот и имплантируемых материалов (Андрющенко В.П., Кушнирчук Н.И., 2012).

В развитии грыж важное значение в последнее время придается патологии соединительной ткани (Эттингер А.П., 2009; Шаповальянц С.Г. и соавт., 2009; Ступин В.А. и соавт., 2009; Федосеев А.В., Чекушин А.А., 2010; Гостевской А.А. и соавт., 2014; Friedman D.W. et al., 1993; Zheng H. et al., 2002; Read R.C., 2007; Antoniou G.A. et al., 2011), техническим особенностям выполнения операции (Сидорин В.С., 1986; Белоконев В.И. и соавт., 1998; Чугунов А.Н. и соавт., 2003; Верещагин, Д.М., 2009; Мухин А.С. и соавт., 2013; Аббасзаде Т.Н., Анисимов А. Ю., 2013; Галкин, Р.А., Лещенко И.Г. 2013; Liyu Xing et al., 2013; Harlaar J. et al., 2011). Особую роль для образования грыжи играет ранняя неадекватная активизация больного; парез желудочно-кишечного тракта, сопровождающийся повышением внутрибрюшного давления (Рощин Г.Г. и соавт., 2002; Гаин Ю.М. и соавт., 2004; Долишний В.Н., 2007; Гельфанд Б.Р. с соавт., 2008; Исаев, Г.Б., 2015; McNelis J. et al., 2003; N. Nath Basu, Cottam S., 2006).

У большинства больных грыжи образуются в течение первых трех лет после выполненной операции (Awad Z.T., 2005). Рецидивы грыжи, развивающиеся в течение первого года после операции связаны с осложнениями со стороны послеоперационной раны (Белоконев В.И. и соавт., 2001; Awad Z.T. et al., 2005; Щербаков Н.В., 2010; Федосеев А.В. и соавт., 2011; Абассзаде Т.Н., Анисимов А.Ю. 2013; Carbonell A.M., Cobb W.S., 2013; Hawn M.T. et al., 2011; Szymczak C. et al., 2012; Hanna M, Dissanaike S., 2015) и с

процессами созревания коллагена (Гостевской А.А. и соавт. 2008, 2014; Федосеев А.В., Чекушин А.А., 2010; Лазаренко В.А. и соавт., 2013; Pans A, 2001; Klinge U. et al., 2006; Read R.C., 2007; Antoniou G.A. et al., 2011;), а в более поздние сроки сопутствующими заболеваниями, в том числе на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани (Егиев В.Н., 2002; Егиев В.Н. и соавт., 2005; Егиев В.Н., Лядов В.К., 2008; Bartlett D.C., Kingsnorth A.N., 2006; Junge K. et al., 2006; Pascual G. et al., 2012). Причины развития грыж ПБС через несколько лет после выполненной операции остаются практически неизученными (Головина, Р.В. и соавт., 2014). Известно, что у 91,87% больных рецидивы грыжи наступают в течение 10 лет после последней операции (Flum D.R., Horvath K., 2003; Köckerling F. et al., 2015).

У больных с паховой грыжей после пластик местными тканями причинами рецидива также могут быть тактические и технические ошибки при выполнении операций за счет повреждения n. ilioinguinalis (Корымасов Е.А., Горбунов Ю.В., 2004); натяжения тканей; неполного устранения дефекта (Егиев В.Н., 2002). Конституциональные особенности соединительной ткани у больных с паховой грыжей также имеют значение (Жебровский В.В. и соавт. 2007; Федосеев А.В. и соавт., 2008; Шаповальянц С.Г. и соавт., 2009; Klosterhalfen B. et al., 1997; Read R.C., 2007; Dzheng Sh, Dobrovol'skiĭ SP., 2014).

После протезирующих герниопластик развитие рецидива паховой грыжи может быть обусловлено миграцией протеза от точек фиксации с мышцами, апоневрозом и надкостницей вследствие сморщивания (Тимошин А.Д. и соавт., 2003; Нетяга А.А. и соавт., 2006;); изменениями задней стенки пахового канала (Белоконев В.И. и соавт., 2009; Amid, P.K. et al., 1994). Предрасполагают к развитию рецидива паховой грыжи возраст больных, высокий индекс массы тела, курение, тип грыжи и сопутствующие заболевания (Burcharth J, et al., 2014). Исследования показали, что у 57,46% больных после операций по поводу паховой грыжи рецидив наступает в

течение 10 лет, а у 42,5% в более поздние сроки, даже 50 лет и более (Köckerling F. et al., 2015).

Таким образом, после операций, причины, приводящие к образованию грыж передней брюшной стенки, носят многофакторный характер. Наиболее частыми причинами являются технические ошибки во время операций, фактор натяжения тканей на фоне нарушений метаболизма коллагена. Эти же причины лежат в основе нарушений функций мышц ПБС, о чем свидетельствуют результаты изучения их биоэлектрической активности (Райляну Р.И. и соавт., 2013).

1.3 Способы хирургического лечения грыж ПБС

1.3.1 Послеоперационные грыжи живота

К настоящему времени известно свыше ста способов и модификаций пластического закрытия срединных послеоперационных грыж (Столяров Е.А. и соавт., 2000; Плечев В.В. и соавт., 2000; Тимошин А.Д. и соавт., 2004; Плешков В.Г., Агафонов О.И., 2009; Щербатых А.В. с соавт., 2010; Юрасов А.В. и соавт., 2014). При этом используются как собственные ткани пациента (Иващенко В.В и соавт., 2000; Янов В.Н., 2000; Брежнев В.П. и соавт., 2000; Рехачев В.П. и соавт., 2002), так и пластические материалы различного происхождения (Янов В.Н., 2000; Иващенко В.В., 2000; Брежнев В.П. и соавт., 2000; Клинге У. и соавт., 2001; Жебровский В.В., 2005; Mahmoud Uslu H.Y., Erkek A.B., 2006; Волова Л.Т. и соавт., 2008).

Эволюция способов закрытия дефектов ПБС может быть представлена двумя этапами: от применения аутопластических способов (ряд из них применяется и в настоящее время) до реконструктивных вмешательств с применением синтетических протезов. Применение аутотканей в условиях дефицита пластического материала у больных с большими дефектами является технически трудной задачей, реализация которой приводит к развитию осложнений уже в раннем послеоперационном периоде, а в последующем, и к рецидиву грыжи в 50% наблюдений (Федоров И.В. и соавт.,

2007; Korenkov M. et al., 2002; Paajanen H., Laine H., 2005). Остается неясной позиция относительно эффективности аутопластических способов при срединных послеоперационных вентральных грыжах W1 и W2 (San Pio J.R. et al., 2003; Park A.E., 2006). Применение для этих целей аллогенных тканей, которые должны быть полностью биосовместимыми стало возможным только в последние 3-4 года. Этому способствовало стремительное развитие биотехнологий (Волова Л.Т., 2008).

С появлением искусственных протезирующих материалов были предложены классификации хирургических способов закрытия дефектов ПБС с использованием синтетических протезов (Егиев В.Н., 2002). Выделены натяжные способы как с формированием дупликатуры, так и без нее. Ненатяжные с размещением протезирующего материала над- под-апоневрозом без его ушивания и комбинированные с расположением протеза над или под ним, а также лапароскопические - с предбрюшинным или интраабдоминальным расположением протеза (Жебровский В.В. и соавт., 2005; Благовестнов Д.А. и соавт., 2011; Касумьян С.А. с соавт., 2011; Мухин А.С. и соавт., 2013; Паршиков В.В. и соавт., 2016).

По данным EHS выделяют 5 основных видов пластического закрытия дефектов ПБС: «onlay»; «inlay; «sublay» и его варианты - sublay bridge (SB) - путем сшивания краев апоневрозов с протезом; sublayretromuscular (SRM) – края апоневрозов сшивают между собой край в край; sublaypreperitoneal (SPP) – края апоневрозов сшивают, а протез располагают преперитонеально; и IPOM - внутрибрюшное наложение сетчатого протеза в проекции дефекта ПБС без отграничения органов брюшной полости от протезирующего материала (Рутенбург Г.М. и соавт., 2006; Егиев В.Н., Лядов В.К., 2008; Иоффе А.Ю. и соавт., 2009; Романов Р.В. и соавт., 2012; Петров В.В., 2014; Кривощеков Е.П. и соавт., 2016). К комбинированным относят способы CST, при которых используют местные ткани в качестве пластического материала с последующим укреплением зоны пластики протезирующим материалом (Белоконев В.И. и соавт., 2000; Ермолов А.С. и соавт., 2011). В такой пластике

различают два варианта техники – ACST и PCST. Вариантом исполнения CST является минимально инвазивная закрытая эндоскопическая техника разделения компонентов – MICST.

Первыми получили клиническую оценку способы inlay. Способы закрытия грыжевых ворот с расположением протеза в позиции inlay и их частный способ Rives-Stoppa осуществляют путем погружения краев протеза ретромускулярно или преперитонеально (Bauer J. et al., 2002; Iqbal, C.W., 2007; Berrevoet F. et. al., 2011). Доказано, что вследствие небольшой площади контакта протеза с мышечно-апоневротическими слоями повышается нагрузка на швы. Метод также требует надежного отграничения синтетического материала от контакта с органами брюшной полости. Частота рецидивов при его использовании достигает 29% - 44% (Anthony T. et al., 2000; Vries Reilingh T.S. et al., 2004).

В Европе рандомизированные исследования и мета-анализ проведены относительно способов onlay и sublay. Представлены результаты лечения пациентов этими способами как с применением лапароскопических, так и открытых доступов (Korenkov M. et al., 2001; J. Harlaar et al., 2011; Jessalyn K. et al., 2013; Klima D.A. et al., 2014; J. Burcharth et al., 2015).

По результатам исследований сложилась некоторая доминирующая точка зрения, что способ onlay имеет преимущество благодаря простой технике исполнения, а основной его недостаток заключается в необходимости широкой мобилизации подкожно-жирового лоскута, что увеличивает риски возникновения сером и инфаркта подкожной клетчатки в раннем послеоперационном периоде (Самойлов А.В., 2006; Гогия Б.Ш. и соавт., 2006; Белянский Л.С. и соавт., 2007; Айдемиров А.Н. и соавт., 2013; Корнилаев П.Г., Плечев В.В., 2013).

Серома представляет собой ограниченное скопление серозной жидкости, которое развивается после любой пластической операции, сопровождающейся манипуляциями на подкожно-жировой клетчатке при мобилизации кожного лоскута на большом протяжении (Белоконев В.И. и

соавт., 2011) и хорошо выявляется по данным УЗИ (Ступин В.А. и соавт., 2009). Наличие серомы у пациента всегда повышает риски некроза подкожно-жирового лоскута, а ее этиология и патогенез остаются не ясными (Федоров И.В. и соавт., 2007; Власов А.В., Кукош М.В., 2013; Галимов О.В. и соавт., 2013; Klink C.D. et al. 2011).

Также считается, что вправление содержимого грыжевого мешка в брюшную полость при выполнении этапа закрытия ПБС по методу onlay повышает риски развития синдрома повышенного внутрибрюшного давления (Гаин Ю.М. и соавт., 2004; Совцов С.А., 2005; Тимербулатов В.М. и соавт., 2010; Гайдуков К.М. и соавт., 2011; McNelis et al., 2003; Narendra Nath Basu, 2006; Jessalyn, K., 2013;). Частота рецидивов при способе on lay этом колеблется от 6 до 17% (Cassar K., Munro A., 2002; Godara R. et al., 2005; Bessa S.S. et al., 2015).

Поиски «серомобезопасного» метода и прогрессивное развитие лапароскопических методов привели к популяризации способов sublay. Показано, что варианты SB и SRM являются предпочтительными при грыжах размерами W2 и W3 (Landino F.E.I., Trapani V., 2008). Рядом авторов признается травматичность и технические сложности выполнения способа. Но частота рецидивов при этом по сравнению со способами onlay ниже и достигает 2-12% (Hartog D. et al., 2008; Cobb W.S. et al., 2008).

Большую популярность в Европе и в России стали приобретать способы IPOM (Кривощеков Е.П. и соавт., 2016). Недостатками IPOM являются высокие риски развития спаечного процесса и кишечной непроходимости после имплантации протеза. Данные способы требуют применения протезов с антиадгезивными свойствами (Паршиков В.В. и соавт., 2013; Мухин А.С. и соавт., 2013; Junge K. et al., 2005; Berrevoet F. et al., 2011). В целом способ применяют 42% хирургов (Петров В.В., 2014). Частота рецидивов после открытых IPOM 3,4% - 6%, после лапароскопических – 3% - 18%.

В основе CST лежит способ O.M. Ramirez (2006). Обязательной составляющей ACST и PCST является выполнение послабляющих разрезов

ПБС с целью создания возможного медиального сдвига прямых мышц живота, увеличивающего объем брюшной полости и позволяющего сшить края грыжевых ворот – апоневроза по средней линии живота (Ramirez O.M., 2006). Вариант ACST подразумевает протезирование onlay (Vries Reilingh TS. et al., 2004; Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, 2009; Sanders DL, Kingsnorth AN., 2012). Вариант PCST дополняется этапом протезирования с размещением последнего в позиции sublay без обязательной его фиксации к окружающим тканям. Недостатками CTS является широкая мобилизация кожно – подкожного лоскута с пересечением перфорирующих сосудов, значительный объем диссекции ретромускулярного пространства, этап аппроксимации прямых мышц живота, который может быть значительно затруднен вследствие их значительных морфологических изменений. Это объясняет высокую частоту осложнений CST, в частности некроз кожи – 20%; серомы – 9%; гематомы – 8%. (Dietz U.A. et al., 2007; Macarios D. et al., 2014).

Опыт применения ACST по данным мировой литературы совсем небольшой, однако частота рецидивов и ранних послеоперационных осложнений ниже по сравнению с PCST (Mericli AF et al., 2013).

Развиваются технологии лапароскопического лечения грыж. Сравнение результатов CST и MICST показало, что при MICST заживление раны происходит быстрее; расхождения краев раны, некрозов, образования гематомы или серомы, формирования свищей, несостоятельности фасциального шва и летальности при MICST способах меньше. Однако при CST реже образуются абсцессы брюшной полости и частота рецидивов меньше (Halm J.A. et al., 2004; Hartog D. et al., 2008; Ferrari G.C. et al., 2009; Gronnier C. et al., 2012; Lee J. et al., 2013).

В целом способы пластики грыжи протезом являются ненатяжными. Но во время операции натяжения в сшиваемых тканях хирургом определяется субъективно. Однако в это время пациент находится под действием анестезии, аналгезии и миорелаксантов. Объективным клиническим методом, позволяющим установить натяжение, является измерение внутрибрюшного

давления (Kron J.L. et al., 1984). Внутрибрюшная гипертензия после пластики больших вентральных грыж с применением сетчатого протеза при наличии натяжения в тканях проявляет себя нарушениями газообмена по гипоксемическому типу. Пик внутрибрюшной гипертензии и респираторной дисфункции проявляется через 24 - 48 часов после выполненной операции (Исаев Г.Б., Мусаева Н.З., 2015). Респираторная дисфункция, обусловленная внутрибрюшной гипертензией, сопровождается развитием легочных ателектазов. Соответственно, внутрибрюшное давление, измеренное сразу после операции, как правило, находится на уровне нормальных показателей (Cobb W.S. et al, 2005; Pelosi P. et al., 2007). Однако развитие абдоминального компартмент синдрома не всегда свидетельствует о нормальных показателях внутрибрюшного давления, т.к. этот фактор зависит и от исходного состояния тканей ПБС и их компенсаторных возможностей (Джафаров Е.Т., 2010; Тимербулатов В.М., 2010; Инютин А.С., 2011; Blatnik J.A., 2012; Jessalyn K., 2013).

В целом основными показателями клинической эффективности способов герниопластики являются: устранение грыжи после выполненной операции; отсутствие осложнений со стороны послеоперационной раны с ее заживлением первичным натяжением; отсутствие болевого синдрома и чувства инородного тела (протеза); хорошие отдаленные результаты: отсутствие свищей, рецидива грыжи; восстановление трудоспособности с учетом имеющейся сопутствующей патологии.

1.3.2 Рецидивные срединные грыжи живота

После пластики ПВГ местными тканями частота рецидива составляет 47,2-63% (Тимошин А.Д. и соавт., 2004; Гуляев М.Г., 2014; Burger J.W.A., Lange J.F., 2004). При протезирующих способах закрытия рецидивных срединных грыж результаты значительно лучше, но рецидивы возможны, в том числе и после операций, выполненных лапароскопическими способами (Егиев В.Н., Лядов В.К., 2008).

С целью разработки способов пластики РПВГ были систематизированы представления о вариантах рецидивов у больных после протезирующих способов герниопластики (Белоконев В.И., Мелентьева О.Н., 2010). При лечении больных с РПВГ применяются те же способы пластики, что и при ПВГ. Причины ранних и поздних осложнений, а также рецидивов являются такими же, как и у больных с ПВГ.

1.3.3 Паховые грыжи

К настоящему времени известно свыше 300 способов пластики пахового канала при грыжах (Егиев В.Н., 2002; Тимошин А.Д. и соавт., 2003). При устранении паховых грыж используют собственные ткани и протезирующие материалы (Тимошин А.Д. и соавт., 2003; Корымасов Е.А., Ю.В. Горбунов, 2004; Яковлев А.В. и соавт., 2010).

Золотым стандартом открытой протезирующей герниопластики паховых грыж стал способ Lichtenstein. Развитие лапароскопической техники способствовало разработке TAPP и TEP. В настоящее время эти способы рассматриваются как взаимодополняющие, особенно у больных с рецидивными грыжами.

Согласно данным мета-анализа рандомизированных клинических исследований отмечены некоторые преимущества лапароскопических подходов по сравнению с открытым способом по Lichtenstein по показателям: частоты развития раневых осложнений; снижения рисков формирования гематом и повреждения n. ilioinguinalis; раннего возвращения к физической активности; меньшей частоты развития хронического болевого синдрома Выявлены значимые преимущества открытого способа Lichtenstein в меньшей продолжительности операции, частоте формирования сером и рецидивов. Также отмечено, что число и тяжесть сопутствующих заболеваний у больных, оперированных лапароскопическими способами меньше (Schmedt CG, et al., 2005).

Базируясь на результатах мета-анализа на 18 Конгрессе Европейской ассоциации эндоскопических хирургов (Швейцария, 2010г.), было указано, что 82% хирургов придерживаются индивидуального подхода при выборе способа операции при паховой грыже. Причем, даже явные сторонники лапароскопических способов операций указали, что их нельзя применять у молодых и пожилых пациентов, после лапаротомии в анамнезе, при множестве сопутствующих заболеваний, при нарушениях гемостаза, при ущемленных грыжах и при больших пахово-мошоночных грыжах (Сажин В.П. и соавт., 2009; Morales-Conde S. et al., 2012). Однако по данным национального руководства по абдоминальной хирургии под ред. А.И. Кириенко, И.И. Затевахина, В.А. Кубышкин (2016) указано, что у больных с паховыми и бедренными грыжами операцией выбора является TAPP. Эти данные, указывают на то, что окончательно вопрос о выборе способа герниопластики у больных, как с первичными паховыми, так и рецидивными окончательно не решен.

1.3.4 Рецидивные паховые грыжи

Согласно рекомендациям EHS, при лечении рецидивных паховых грыж следует выбирать способ, отличный от предыдущего, используя при этом новую плоскость для диссекции тканей с целью последующей имплантации протеза.

При лечении больных с рецидивом паховой грыжи, патогенетически обоснованной считается пластика задней стенки пахового канала и глубокого пахового кольца (Жебровский В.В. и соавт., 2005). При выборе способа повторной операции следует придерживаться принципов, исключающих натяжение тканей (Рутенбург Г.М. и соавт., 2006;). Таким требованиям при косых паховых грыжах отвечает способ plug and patch (Shulman A.G. et al., 1994). При многократных рецидивах паховых грыж, обоснованной альтернативой передней пластики, являются лапароскопические способы, такие, как: TAPP, а при развитии повторного рецидива и наличии в анамнезе операций на органах малого таза – TEP (Simons M.P. et al., 2009). Однако

исследования последних лет показывают, что применение TEP дает большее число интраоперационных осложнений, чем TAPP (Gass M. et al., 2016). Положительным аспектом TAPP является доступность анатомических образований на задней стенке пахового канала и исключение травмы семенного канатика (Столяров Е.А. и соавт., 2000).

На основе руководящих принципов EHS (Simons MP, et al., 2009) и Европейской ассоциации лапароскопических хирургов (Bittner R. et al., 2011) эндоскопическими способами в Европе у больных устраняется 61,6% рецидивирующих грыж, возникших после открытых способов лечения без применения протезов и 28,9% после открытых протезирующих способов и 9,4% после лапароскопических методов (Poelman MM. et al., 2013).

Сравнивая результаты лапароскопических методов лечения первичных паховых и рецидивных грыж, установлено отсутствие различий между развитием интраоперационных осложнений, большее число послеоперационных осложнений и повторных операций, направленных на их устранение (Köckerling F. et al., 2016).

1.4 Патогенетические, патоморфологические и молекулярные аспекты биосовместимости

В 1950г. Cumberland и Scales (1950) сформулировали 8 критериев идеального материала для имплантации. Amaud (1977), Stoppa (1992), Rath (1996) дополнили перечень требований, которые стали общепринятыми во всем мире. К настоящему времени установлено, что синтетический протез вызывает сложный патогенетический каскад реакций, течение которых зависит от множества факторов. Изучение звеньев патогенеза происходит разрозненно, в пределах различных специальностей, что не дает системного представления о взаимодействии протезов с тканями.

1.4.1 Теория адсорбции белков

Адсорбция белков плазмы крови является первой стадией взаимодействия имплантируемых материалов с тканями организма. Химический состав, свободная энергия, полярность поверхностных функциональных групп, степень гидрофильности поверхности определяют количество, состав и конформационные изменения в связываемых белках, являющихся матриксом для последующей адгезии клеток (Васин С.Л. и соавт., 1999).

Известно, что большинство используемых в настоящее время для герниопластики протезов в основном являются гидрофобными (контактный угол 100 градусов и больше). Клетки к таким материалам практически не адгезируют, следовательно, их интеграция в ткани должна быть сомнительной. Однако, такие материалы имеют высокую аффинность к широкому спектру белков (Tsai I.Y., 2011; Cornelius R.M., 2011). Значимость этого процесса заключается в создании на имплантируемом материале "провизорного" матрикса, содержащего в своей структуре белки, одни из которых инициируют адгезию, другие - миграцию тех или иных клеток. Основными их представителями являются: альбумин, фибриноген, витронектин, иммуноглобулин G, фактор Виллебрандта (Andersson J. et al., 2005; Nilsson B. et al., 2007). Тип, концентрация и структура этих протеинов зависит от свойств поверхности протеза. Процесс адсорбции на таких материалах сопровождается необратимой денатурацией и изменением конформации белка с открытием доменов, которые прочно их связывают с поверхностями материалов.

Есть гипотеза, что конформационные изменения в адсорбированных белках ответственны за запуск биологически важных реакций: воспаление, свертывание, реакция на инородное тело (Perera P.Y. et al., 2011). Механизм этих взаимодействий заключается в «раскрывании спрятанных» внутри белковой молекулы структур и последовательностей аминокислот, которые являются сайтами адгезии клеток, запускающих воспаление или реакцию на

инородное тело. Адсорбированные белки могут сохранять имеющуюся ранее структуру или в ответ на локальное окружение (клетками, тканевой жидкостью) изменять свою конформацию. Эти конформационные изменения определяют клеточный ответ и тканевую реакцию (Wang X. et al., 2011).

Изучены биологические эффекты некоторых белков на поверхностях. Так, альбумин способен сильно снижать воспалительный ответ на материал, снижать тромбогенность полимерных поверхностей за счет снижения адгезии тромбоцитов (Васин С.Л. и соавт., 1999; Brevig T., et al., 2005; Mc Nally A.A. et al., 2008; Schmidt B et al., 2011). Альбумин сильно и избирательно связывается с поверхностями на основе ПТФЭ, конкурируя с белками экстраклеточного матрикса (фибронектин) Альбумин также еще маскирует адсорбированный фибронектин (Sanborn, S. L. et al., 2002).

Иммуноглобулины на сегодняшний день не считаются необходимыми для индукции воспалительного ответа, но в экспериментах было показано, что высокой концентрации Ig G адсорбируется на многих материалах in vitro и in vivo (Mc Nally A.A., et al., 2008; Schmidt D. et al., 2011) и оказывает значимое влияние на адаптивный иммунитет Гевондян Н.М. и соавт., 2013).

Иммуноглобулины и альбумин способны связывать белки системы комплемента. Многие синтетические полимеры обладают способностью к сорбции компонентов системы комплемента и ее активации с формированием С3-конвертазного комплекса. Генерируемые им фрагменты C_{3a}, C_{5a} являются хемоаттрактантами и активаторами фагоцитов, iC_{3b} выполняя роль лиганда рецептора клеточной адгезии. Запуск каскада активации возможен как по классическому (опосредованному адсорбированными молекулами JgG), так и по альтернативному путям. C_3 сильно сорбируется поливинилпирролидоном, однако протеолиз его на этой поверхности слабо выражен. Слабо активируют комплемент фторированные поверхности, силикон и полистирен.

Адгезия к различным адсорбированным белкам избирательно стимулирует транскрипцию генов макрофагальных воспалительных медиаторов. Фагоцитарная активность макрофагов (Mc Nally A.A., et al., 2008),

их миграция и слияние в гигантские клетки инородных тел (O. Ye et al., 2010), также модулируется адгезией к различным белкам.

На имплантированных материалах обычно обнаруживают фибронектин и витронектин – белки богатые RGD-последовательностями - участками из аминокислот ARG-GLY-ASP (Cornelius R.M. et al., 2011; Wang X. et al., 2013;). В отношении витронектина неизвестно, адсорбируется ли он непосредственно на поверхности материала или входит в состав фиксированного на нем инактивированного мембраноатакующего комплекса комплемента. Значимость его для развития тканевой реакции состоит в прочной и длительной адгезии макрофагов.

Взаимодействие макрофагов с субстратом обеспечивают клеточные рецепторы к белкам-интегринам ($\alpha_v\beta_3$, $\alpha_5\beta_1$, CR3), богатых RGD-последовательностями. Блокада адгезии макрофагов растворимыми RGD-миметиками, либо удаление с их поверхности рецептора CR3 снижает интенсивность тканевой реакции, уменьшая толщину формирующейся фиброзной капсулы (Hu W.J. et al., 2001; Anderson J.M. et al., 2008; Zaveri T.D. et al., 2014).

Фибриноген играет определяющую роль в инициализации воспалительного ответа, особенно после денатурации на поверхности материала, которая коррелирует со степенью воспалительного ответа (Szott L.M. et al., 2011). Фибриноген поддерживает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов через интегрины αIIβ3 и αMβ2 соответственно. Показано, что фибрин и фибриноген, иммобилизованные на пластиковых поверхностях (имитирующих поверхность фибринового сгустка), высоко адгезивен для этих клеток in vitro, хотя, in vivo, фибриновый сгусток не поддерживает сильной клеточной адгезии (Наумов Б.А. и соавт., 2010; Unsworth L.D. et al., 2005; Podolnikova N.P. et al., 2010). Адгезивное взаимодействие клеток крови с фибрином наблюдается при высокой концентрации фибриногена в плазме (2–4 мг/мл). Слой фибриногена, откладывающийся на поверхности фибринового сгустка или имплантируемого материала, может изменять адгезивные

свойства этого субстрата (Sanchez M. et al., 2014). Растворимый фибриноген является мощным ингибитором опосредованной интегринами лейкоцитарной адгезии к фибрину и поверхностносвязанному фибриногену. Таким образом, монослойно адгезированный и денатурированный фибриноген поддерживает сильную адгезию, а многослойный и неденатурированный – нет.

Имеющиеся в литературе сведения дают весьма разрозненные и неполные данные о качественном составе белков, адсорбирующихся на некоторых из полимерных поверхностей, и не дают ответ о связи имплантируемого материала с адгезированными на его поверхности белками на интенсивность воспалительного ответа в тканях.

Взаимодействия поверхностно адсорбируемых протеинов с адгезионными рецепторами клеток начинают процесс клеточного распознавания и защиты от имплантируемого материала. Первыми такими клетками, мигрирующими в направлении искусственной поверхности, являются мононуклеары.

1.4.2 Клеточный уровень взаимодействия с поверхностями протезов

Данные гистологического анализа свидетельствуют, что вокруг протеза формируется гранулема инородного тела, состоящая из различных клеток, и межклеточного матрикса, представленного в основном коллагеновыми волокнами. В составе гранулемы значительное число клеток представлено макрофагами, которые мигрируют и адгезируют к поверхности материала. Прикрепившиеся макрофаги сливаются, образуя ГКИТ. Индукторами этого процесса являются IFNγ, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-13 и GM-CSF, стимулирующие экспрессию маннозных рецепторов (Anderson J.M. et al., 2008). ГКИТ функционируют как макрофаги – обладают способностью к фагоцитозу, генерации радикалов кислорода и азота, синтезу цитокинов и факторов роста (Иванов С.В. и соавт., 2011). Характер синтетической активности этих клеток зависит, по-видимому, от их «возраста»: на ранних этапах развития тканевой реакции экспрессируются: IL-1α, TNF-α, а позднее

- антивоспалительные и профиброгеннные медиаторы – IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β (Hernandez-Pando R. et al., 2000; Higgins D.M. et al., 2009).

Реакция макрофагов на искусственные материалы исследуется в различных условиях: in vitro, in vivo (при подкожной имплантации в ткани). В экспериментах in vitro принимается во внимание интенсивность их адгезии на изучаемой поверхности и образования ГКИТ, число «включающихся» генов, количество синтезируемых и секретируемых ферментов, цитокинов и хемокинов. В монокультурах мононуклеарных фагоцитов, адгезированных на различных поверхностях, происходит не поляризация их в М1 и М2 направлениях, а формирование макрофагов смешанного типа, секретирующих как про-, так и антивоспалительные медиаторы со сдвигом в сторону последних при длительном культивировании (Anderson J.M. et al., 2008; Ariganello M.B. et al., 2011; McDade J.K. et al., 2013). Отсутствие «золотого стандарта» – стабильного контрольного материала, хорошо зарекомендовавшего себя при имплантации в живой организм, с которым можно было бы сравнивать тестируемые материалы, а также использование не стандартизированных клеточных линий макрофагов, разные способы их дифференцировки затрудняют сравнение результатов работ разных авторов. Тем не менее, исследования in vitro дают возможность судить о цитотоксичности материалов, определить реакцию макрофагов на их химическую модификацию.

Реакция макрофагов на медленно деградируемые и стабильные материалы in vitro в целом однородна и аналогична реакции на биоматериалы, хотя некоторая специфичность ответа все же заметна. Титан, полиуретан, полиметилметакрилат, политетрафторэтилен являются слабыми индукторами медиаторов воспаления, хотя титан способствует более высокой секреции TNF-α и IL-10, чем полиуретан, а особенность полипропилена заключается в стимулировании продукции профиброгенного хемокина CCL18 (Gretzer C. et al., 2003; Grotenhuis N. et al., 2013; Schutte R.J. et al., 2009).

Реакция макрофагов на различные материалы in vitro не в полной мере характеризует их поведение в организме. В монокультурах отсутствуют факторы взаимодействия с другими клеточными популяциями и не учитывается фенотипический полиморфизм – в естественных условиях к протезу мигрируют не только моноцитарные предшественники, но и зрелые тканевые макрофаги, ответ которых может существенно отличаться от рекрутируемых из крови. Исследование секреторной активности макрофагов, окружающих инсталлированные в ткани животных и человека протезы, представляет большую сложность. Основным методом, позволяющим характеризовать макрофаги на основании парадигмы M1-M2 in situ, стали данные иммуноцитохимии маркерных белков iNOS, CD206, CD163, CD80, CD86 (Bullers S.L. et al, 2014). Постулируется, что наличие этих маркеров у макрофагов in vivo определяет их поляризацию в M1 и M2 направлениях с синтезом соответствующих спектров цито- и хемокинов, но, учитывая возможность существования макрофагов смешанного типа (Sindrilaru A. et al., 2011).

Тем не менее, эксперименты на животных дают возможность проследить судьбу имплантированного материала и динамику реакции макрофагов в течение длительного периода, что особенно важно для пожизненно установленных протезов.

Тканевая реакция на недеградируемые материалы существует в течение всего времени присутствия их в организме (Zogbi L. et al., 2010). Ее интенсивность модулируется физико-химическими свойствами материалов: в ряду полиэстер, политетрафторэтилен, полипропилен – первый полимер вызывает максимально выраженное воспаление и слияние макрофагов, последний – минимальное, а выраженность фиброза, для всех перечисленных материалов, положительно коррелирует с количеством ГКИТ на поверхности синтетических полимеров (Нетяга А.А. и соавт., 2013; Orenstein S.B. et al., 2010). Несмотря на большое количество работ, в которых исследована воспалительная реакция на различные материалы, характеристики

аккумулирующихся на них макрофагов изучены недостаточно (Банин В.В. и соавт., 2006; Дубова Е.А. и соавт., 2005). M.T. Wolf и соавт. (2014) показали, что на нитях и между узлами полипропиленовых протезов, имплантированных в брюшную стенку крысы, скапливаются преимущественно макрофаги с маркерами М1 фенотипа (CD86+CD206-) (Wolf M.T. et al., 2014). Нанесенный на полипропилен гель из межклеточного матрикса соединительной ткани снижает число М1 макрофагов и ГКИТ и одновременно тормозит рост микрососудов. Это подтверждено результатами работ, демонстрирующими экспрессию ангиогенных факторов М1 макрофагами ран и подавление васкулогенеза при их блокаде (Grotenhuis N. et al., 2013; Spiller K.L. et al., 2014). О синтетической активности макрофагов, спектре их биологически активных молекул, обеспечивающих тканевую реакцию, известно мало. У мыши на периферии зоны имплантации нейлоновоых протезов для герниопластики скапливаются макрофаги, секретирующие IL-6 и CCL2, IL-13 и TGF-β и в то же время в популяции клеток, в том числе и в ГКИТ, адгезированных на волокнах протеза, экспрессируются IL-4, IL-10, IL-13 и TGF-β (Higgins D.M., 2009 et al.). IL-4 и IL-13 – мощные профиброгенные медиаторы, они не только поляризуют макрофаги в М2а направлении, способствуя продукции факторов роста, но и через индукцию экспрессии фибробластами TGF-β, стимулируют синтез ими коллагена. Профиброгенным эффектом обладают также IL-10 и CCL2, обеспечивающих хемотаксис предшественников миофибробластов – фиброцитов (Zhu Z. et al., 2002; Wynes M.W., Riches D.W., 2003; Wu W.K. et al., 2010; Sun L. et al., 2011). Можно предположить, что именно макрофаги создают среду, способствующую развитию фиброза вокруг недеградирующих материалов (Graff J.W.et al., 2012).

В составе среды, обуславливающей развитие фиброза, следует рассматривать MMPs и TIMPs, которые секретируются макрофагами, ГКИТ и фибробластами (Visse R, Nagase H., 2003; Jansen P.L. et al., 2007; Furochi H. et

al., 2007). За счет работы MMPs и TIMPs происходит ремоделирование волокнистых компонентов гранулем инородного тела (Luttikhuizen D.T. et al., 2006; Anderson J.M. et al., 2008). Имеются сведения о двойной функциональности ММР 2 и ММР 9, обуславливая как противовоспалительную направленность клеточного ответа, так и антивоспалительную (Le N.T. et al., 2007; Ravi A. et al., 2007).

Основной механизм ремоделирования связан с гидролизом волокнистых структур, а также с протеолитической активацией цитокинов или их рецепторов, прежде всего TGF- β и TNF- α (Yu Q, Stamenkovic I., 2000). Эти процессы являются пусковым механизмом для хемотаксиса клеток, прежде всего воспалительных (Mantovani A. et al., 2004). В связи с этим, разработка способов определения MMPs на этапе создания имплантируемых изделий становится необходимым для понимания процессов биосовместимости (Junge K. et al., 2012).

Наряду с этим не исключено, что непосредственно деятельность макрофагов обеспечивает оксидативные изменения в полипропиленовых протезах, характерными признаками которых являются поперечные трещины и каверны, что сочетается с излишней хрупкостью материала (Choi S.Y. et al., 1999; Wood A. J. et al., 2013). Линейный гидрофобный скелет молекулы полипропилена делает его устойчивым к действию гидролитических ферментов, но наличие в цепи третичного атома углерода объясняет высокую чувствительность этого материала к окислению. Окисление атома углерода по месту присоединения метильных групп приводит к образованию гидроперекисей, распад которых вызывает деструкцию полипропилена (Arutchelvi J. et al., 2008). Методом инфракрасной спектроскопии показано наличие окисленных атомов углерода в протезах, длительное время находившихся в тканях человека. Имеются сведения о его деполимеризации, аддитивном выщелачивании и гидролизе. В процессе производства полипропилена для различных целей вводятся различные добавки при использовании повышенных температур, необходимых для выравнивания

волокон сетки, которые при биодеградации ведут себя как токсичные вещества (Sternschuss G. et al., 2012).

Окисление полипропилена, механической нагрузка вследствие мышечных сокращений и фиброз, развивающийся вокруг его волокон, приводит к деформации протезов. Сморщенный протез является частой находкой во время повторных оперативных вмешательств у больных с рецидивами послеоперационной вентральной грыжи, а также в эксперименте при длительных сроках имплантации (Gonzalez R. et al., 2005; Garcia-Urena M.A. et al., 2007; Klinge U., Weyhe D., 2014).

Особенности взаимодействия фибробластов с имплантируемыми поверхностями изучены как in vitro, так и in vivo. Такая оценка связана как с проведением тестирования изделий на изолированной культуре для изучения ряда свойств протезов, так и с разработкой новых технологий лечения (Иванов С.В. и соавт., 2010).

В экспериментах с использованием культур фибробластов человека показано, что ингибирующий эффект на рост фибробластов может оказывать полипропиленовый протез (Duchrow M. et al., 2002). При дальнейших исследованиях были выявлены данные как за стимуляцию клеточной пролиферации на полиглактин (Vicryl) (Langer C. et al., 2005), так и за ее торможение (Пономарева Ю.В., 2009) на фоне повышения синтетической активности фибробластами ФНО-α, TGF-β1, IL –1β,6,10 (Weyhe D. et al., 2007, 2008).

Рассматривая эти данные с позиций прошедшего времени, полученных результатов клинических исследований (Symeonidis D., et al., 2013), возможно было отказаться от композитных материалов даже по результатам их тестирования. Следует признать, что композитные материалы были альтернативой монофиламентным с целью снижения количества имплантируемого полипропилена на единицу площади, а как следствие интенсивности воспалительной реакции. Также было показано, что реакция клеток в культуре на материалы в большей степени зависит от типа и состава

материала, а не от его абсолютного количества (Langer C. et al., 2005; Weyhe D. et al., 2007).

Развитие технологий IPOM пластики грыж, сделало необходимым создание материалов, не способных активно интегрироваться в ткани (Паршиков В.В. и соавт., 2013; Celik A. et al., 2009). Так при сравнительном анализе полипропиленовых материалов в виде пленки и в виде сетки in vitro было показано, что замедление пролиферации культуры фибробластов человека происходит на сплошной поверхности и нормальный рост на сетчатой. Фибробласты, адгезированные к поверхности сетчатых материалов синтезируют коллаген I типа и секретируют IL-6, IL-1β и TNF-α (Canuto R.A. et al., 2013).

При исследовании роли фибробластов в биосовместимости протезирующих материалов in vivo, было показано, что основным стимулом для их направленной миграции к поверхности протеза является TGF-β (Li Y. et al., 2004; Li AG. et al., 2008), кроме того под его воздействием, происходит дифференцировка последних в миофибробласты, основная функция которых заключается в синтезе коллагена. Так в структуре гранулемы, формирующейся при имплантации протезирующего искусственного материала, появляется коллаген I типа, доля которого по мере созревания гранулемы увеличивается (Li AG. et al., 2008). Тем не менее, отмечено, что у больных с грыжами имеет место изначальное нарушение соотношения коллагенов I и III типов в пользу последнего (Смирнова О.Г. и соавт., 2012; Лазаренко В.А. и соавт., 2012; Федосеев А.В. и соавт., 2013). Предприняты попытки сдвига этого соотношения при помощи клеточных технологий. Так было показано, что экзогенные фибробласты ускоряют увеличение доли коллагена I типа при повторных введениях при имплантации материалов Эсфил, Экофлон, Унифлекс (Иванов И.С. и соавт., 2012). Напротив, PTFE препятствует миграции фибробластов. Введение их на поздних сроках увеличивает содержание коллагена I типа, но не способствует образованию соединительно-тканной капсулы (Иванов И.С., 2012).

1.4.3 Тканевой уровень взаимодействия с протезами для герниопластики

При взаимодействии с любым синтетическим материалом независимо от его химических, физических характеристик развивается реакция на инородное тело (Саркисов Д.С. и соавт., 1997). Основной целью участвующих в этой реакции клеток и секретируемых ими цитокинами является отграничения инородного тела от окружающих тканей реципиента (Серов В.В., Шехтер А.Б., 1981).

Вокруг волокон протезирующих материалов сначала образуется грануляционная ткань с плотной сетью сосудов, инфильтрированных макрофагами, фибробластами и являющейся предшественницей фиброзной капсулы. В целом реакция на инородное тело у человека может быть завершена уже к 14 суткам, однако именно характер начавшегося ремоделирования определяет результат лечения больного в клинике (Binnebosel M., Klink C.D., 2010).

Для адекватной репарации дефекта и послеоперационной раны процессы взаимодействия протезов с окружающими тканями должны быть сбалансированы, это в свою очередь позволит улучшить результаты их клинического применения. Интенсивная воспалительная реакция, за счет миграции клеток воспаления, замедления синтеза и созревания коллагена приводят к формированию фиброзной пластины, придавая ригидность тканям ПБС, вызывая усадку и деформацию материала, формируя свищи и эрозии в окружающих тканях (Wood A.J. et al., 2013).

Известно, что вид полимера и структура волокон влияют на воспалительную реакцию в пределах гранулемы. Для изготовления большинства протезов используют нерассасывающиеся материалы: PP, PET, PVDF и ePTFE, и рассасывающиеся, а также их комбинации и сочетание с другими, такие как титан и гиалуроновая кислота и т.д. (Powell B.S. et al., 2013; Сурков Н.А. и соавт., 2003).

Реакция на инородное тело в целом универсальна, но в зависимости от вида материала имеет свои характерные особенности. На полипропиленовых

поверхностях формируется гранулема с большим содержанием коллагеновых волокон, при этом большая их часть приходится на коллаген III типа. На PTFE поверхностях коллагена значительно меньше, а преобладающим типом является I тип (D.W. Friedman et al., 1993).

PET материалы вызывают максимально выраженную реакцию на инородное тело, которая поддерживается дольше, чем у других биополимеров. Выраженность ее напрямую зависит от нанотопографии поверхности (Orenstein SB. et al., 2012). PTFE является самым реактогенным материалом по сравнению с полипропиленом, но воспалительная реакция на него короче. О PVDF материалах известно, что последние способствуют формированию наименьшей гранулемы инородного тела по сравнению с полипропиленом (Binnebosel M., Klink C.D., 2010).

Сложилось мнение, что биодеградируемые компоненты на поверхности полимеров являются предпочтительными, особенно, с лакарственными покрытиями. Однако продукты их деградации значительно могут влиять на выраженность воспалительной реакции. Результаты исследования полипропиленовых протезов, а также протезов с покрытиями полипропилен-полиглактин и полипропилен-титан показали значительную воспалительную реакцию на полиглактин и наименьшую на титан (Pereira-lucena CG. et al., 2014).

Данные морфологического анализа свидетельствуют, что титановые протезы способствуют стабильному образованию соединительно-тканной капсулы за счет выраженной пролиферативной активности клеток (Паршиков В.В. и соавт., 2016). Поэтому с целью улучшения биосовместимости полипропиленовых протезов была разработана технологии титанизации их поверхности (Moreno-Egea A. et al., 2013; Köckerling F., Schug-Pass C., 2014). Но исследованием K. Junge и соавт. (2005) показано, что гранулема инородного тела, образующаяся при имплантации титанизированных материалов, достоверно ничем не отличается от полипропиленовых (Junge K. et al., 2005).

Другим фактором, влияющим на развитие и течение гранулематозной реакции, является текстильный дизайн. Показано, что при использовании одного и того же полимера, но разного текстильного дизайна, возникает различной интенсивности реакция на инородное тело (Ануров М.В. и соавт., 2015; Klinge U, Klosterhalfen B., 1998). Для адекватного прорастания тканями полипропиленовых протезов требуется размер пор более 1 мм, а для исключения деформации материала размер пор должен превышать 3 мм. По данным морфометрии у материалов с большими порами размер воспалительного инфильтрата меньше, в дальнейшем больше волокнистых компонентов в структуре капсулы, а в клинике лучше результаты лечения больных с грыжами.

Размер пор определяет потенциальную возможность гранулем к слиянию и образованию общей капсулы, что уменьшает гибкость протеза и придает ригидность ПБС. Поэтому у материала с хорошей биосовместимостью поры при морфологическом анализе не должны быть полностью заполнены фиброзной тканью (Дубова Е.А., 2008). Для полипропиленовых материалов, пористость менее 800 мкм приводит к слиянию гранулем с инкапсулированием всего протезирующего материала (Brown C.N., Finch J.G., 2010). В отличие от этого, PVDF протезы не инкапсулируются, даже при размере пор менее 650 мкм (Cobb W.S. et al., 2005; Conze J. et al., 2005).

Определено, что на долю пор в протезирующем изделии должно приходиться не менее 60%. Кроме того, важно не только наличие пор, их число и размер (Klinge U, Klosterhalfen B., 1997). Обнаружено, что форма пор также влияет на интеграцию. Например, наличие гексогональных пор приводит к сильному врастанию материала в ткани (Lake S.P. et al., 2015). Также определен оптимальный размер пор, составляющий 75 мкм и более и препятствующий микробной контоминации волокон.

Таким образом, результаты многочисленных исследований все же не позволили найти консенсус по оптимальному размеру пор. Размер пор

большинства современных сетчатых протезов позволяет проводить их имплантацию весьма успешно, даже в инфицированных условиях (Нетяга А.А., 2006; Hanna M, Dissanaike S., 2015).

На сегодняшний день не рекомендовано деление синтетических полипропиленовых протезов по массе полипропилена, используемого при изготовлении 1 м^2 изделия (Weyhe D. et al., 2007; Klinge U, Weyhe D., 2014). Ранее, эту классификацию активно применяли (Coda A. et al., 2012). Основной ее парадигмой была связь между количеством материала и силой воспалительной реакции (Егиев В.Н. и соавт., 2006). В связи с чем проведено множество исследований, результаты которых весьма противоречивы (Conze J. et al., 2005; Cobb WS. et al., 2005; Klosterhalfen B. et al., 2005; Novitsky Y.W. et al., 2007; Hartog D. et al., 2008; Zogbi L. et al., 2010; Anurov M.V. et al. 2011; Zuvela M. et al., 2014).

Значимыми факторами, влияющими на интеграцию протеза, являются механические показатели протеза (анизотропия, предел прочности на разрыв, эластичность, жесткость) (Клинге У. и соавт., 2002; Anurov M.V. et al., 2012; Li X. et al., 2014), и нанотопография его поверхности (Ахметшина О.З. и соавт., 2016), которая может быть модифицирована за счет нанесения покрытий. Показано, что протезы, покрытые полимолочной кислотой, обладают хорошими антиадгезивными свойствами in vitro (Zhang Z. et al., 2004). Покрытие полипропиленовых материалов коллагеном способствует уменьшению воспалительной реакции (Wolf MT. et al., 2014;), а нанесение хитозана способствует регенерации скелетных мышц in vivo (Udpa N. et al., 2013).

Резюме

Проведенный анализ литературы показал, что на данный момент ненатяжные протезирующие способы герниопластики являются золотым стандартом в лечении больных с грыжами. Однако, применение протеза не означает, что пластика будет выполнена без натяжения. Основной проблемой при лечении больных с грыжами, на данный момент, остается отсутствие

единого понимания ненатяжных способов пластики. Для одних хирургов применение протеза дает возможность только укрепления брюшной стенки, для других это – укрепление ПБС и возможность исключить повышение внутрибрюшного давления после выполненной пластики.

Анализ применяемых в настоящее протезирующих способов пластики грыжевых ворот, показал, что при большинстве из них выполняется этап полного или частичного сшивания грыжевых ворот, при этом протезирующий материал может быть имплантирован в различных слоях ПБС. Отсутствие натяжения на этапе сшивания тканей может определяется хирургом как субъективно, так и по показателю величины внутрибрюшного давления. Тем не менее компенсаторно-приспособительные возможности ПБС у пациентов обусловлены множеством различных факторов и поэтому значимо отличаются. Имеющиеся в арсенале клинические методы не достаточны для подтверждения натяжения по линии фиксации швами протеза и тканей, которое является основной причиной развития местных и общих послеоперационных осложнений. Кроме того, имплантируемый протез, обладающий уникальными свойствами своей поверхности и «встраиваемого» в целостную систему организма, взаимодействует с соединительно-тканным матриксом ПБС и мышечными волокнами посредством трансдукции механических и химических сигналов, мигрирующих клеточных популяций и их функциональной активности, обеспечивая направление регенеративных процессов в ПБС и результат лечения пациента в клинике.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Концепция исследования

Работа представлена тремя разделами: клиническим клинико-морфологическим и экспериментальным. Клинический раздел выполнен: на кафедре хирургических болезней № 2 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (зав. кафедрой – заслуженный врач России, д.м.н., профессор В.И. Белоконев); в 6 и 7 хирургических отделениях ГБУЗ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова» (главный врач – к.м.н., доцент А.В. Вавилов); хирургических отделений ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина (главный врач - Д.Н. Купцов). Клинико-морфологический и экспериментальный раздел выполнены в Институте экспериментальной медицины и биотехнологий (директор – д.м.н., профессор Л.Т. Волова).

Исследование выполнено на основании положительного заключения локального этического комитета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №151 от 26.11.2014г).

2.2 Клинический раздел

2.2.1 Общая характеристика пациентов с грыжами

По дизайну клинический раздел работы представляет собой нерандомизированное спланированное ретроспективно-проспективное исследование с группами исторического контроля. В исследование включено 1483/100,0% пациента герниологического профиля. Из них мужчин - 439/27,9%, женщин – 1133/72,1%. Соотношение мужчины-женщины 1:3. Средний возраст анализируемых составил 65,6$\pm$9,3 лет. Все больные разделены на группы: ПВГ (n=730), ПГ (n=461), РПВГ (n=108), РПГ (n=184).

Пациенты с ПВГ разделены по полу и возрасту (ВОЗ, 2017), по локализации (Muysoms F.E. et al., 2017) и размеру грыжевых ворот (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000), исходному физическому состоянию (Anon B., 1963).

Группа с РПВГ представлена 108 пациентами. Мужчин было 23 (21,3%), женщин – 85 (78,7%). Проведено их распределение по полу и возрасту (ВОЗ, 2017), по локализации (Muysoms F.E. et al., 2009) и размеру грыжевых ворот, числу рецидивов (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000), исходному физическому состоянию (Anon B., 1963).

Проведен анализ лечения 461 больного с ПГ. Мужчин было 453/98,3%, женщин – 8/1,7%. Проведено их распределение по полу, возрасту (ВОЗ, 2017), типу грыжи (Nyhus, L.M., 1993) и исходному физическому состоянию (Anon B., 1963).

Проведен анализ лечения 184 больных с РПГ. Мужчин было 175 (95,1%), женщин – 9 (4,9%). Проведено их распределение по возрасту и полу (ВОЗ, 2017), кратности рецидива (Nyhus, L.M., 1993) и исходному физическому состоянию (Anon B., 1963).

2.2.2 Дизайн клинического раздела исследования

Все пациенты с грыжами ПБС были разделены на группы. Группу А (n=159), составили пациенты, у которых где закрытие грыжевых ворот произведено с использованием собственных тканей; В (n=306) – грыжевые ворота были сшиты край в край с последующей имплантацией синтетического протеза в различных слоях ПБС; С (n =265) – грыжевые ворота закрыты развернутыми листками апоневрозов передней стенки влагалищ прямых мышц живота после выполнения послабляющих разрезов ПБС, протез размещен в позиции onlay (варианты комбинированного способа).

Критерием исключения из групп исследования были: возраст до 18 лет; отсутствие полноты анамнестических, физикальных и данных дополнительных методов исследования; консервативное лечение в условиях стационара с последующей выпиской, в том числе по поводу сопутствующих заболеваний; боковые грыжи; сочетанные грыжи (срединные и боковые).

В группах проведена оценка непосредственных (до 1 мес.) и отдаленных результатов лечения (от 6 месяцев до 15 лет), которые были оценены на

системном (со стороны органов) и локальном уровнях (со стороны послеоперационной раны) и разделены на: неудовлетворительные, удовлетворительные и хорошие (табл. 1).

Таблица 1

Критерии оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения у больных с ПВГ

Результаты лечения	Уровень оценки	Оценка результатов		
		Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
Непосредственные	Системный	Компенсированное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем.	Субкомпенсация функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем, требующих проведение терапевтической коррекции	Декомпенсация сердечно-сосудистой и дыхательной систем, требующей интенсивной терапии и/или последующий летальный исход.
	Локальный	Отсутствие грыжи, заживление раны первичным натяжением.	Отсутствие грыжи, заживление раны первичным натяжением с использованием технологий оптимизации регенерационных процессов (дополнительная санация раны, ликвидация длительной экссудации, физиотерапия и т.д.).	Нагноение раны, серома, инфаркт подкожно-жировой клетчатки, ранний рецидив.
Отдаленные	Локальный	Наличие нормотрофического рубца с последующей его атрофией; отсутствие рецидива и чувства инородного тела, свищей.	Наличие нормотрофического рубца, гипертрофического, атрофического рубца, периодические боли, чувство инородного тела.	Рецидив грыжи, патология послеоперационного рубца, наличие свищей, связанных с протезирующим и шовным материалом, невозможность выполнять физическую нагрузку вследствие неприятных ощущений в месте операции.

Больные с РПВГ (n=108) были разделены на группы в зависимости от предшествующего рецидиву способа пластики: 1 (n=53) - рецидив грыжи возник после пластики аутотканями. В группу 2 (n=39) объединены пациенты, у которых РПВГ наступил после протезирующих способов пластики с размещением протеза в различных положениях относительно апоневроза, при этом грыжевые ворота ушивали. Группа 3 (n=16) представлена больными, у которых рецидив грыжи наступил после предшествующей пластики комбинированным способом, а его устранение проведено с использованием

вариантов комбинированного способа, учитывающих тип рецидива (полный, частичный).

В зависимости от способа повторной пластики выделены подгруппы: 1-А – (n=20) – повторно применены аутоткани; 1В – (n=19) – применен протез, который располагали в различных положениях относительно апоневроза, при этом грыжевые ворота сшивали край в край; 1С – (n=14) – применены варианты комбинированного способа. 2В (n=18) – у пациентов грыжевые ворота ушиты, выполнено повторное протезирование с размещением синтетического материала в различных позициях относительно апоневроза; 2С (n=21) – устранение РПВГ проведено различными вариантами комбинированного способа.

Критерием исключения из групп были: возраст до 18 лет; отсутствие полноты анамнестических, физикальных и данных дополнительных методов исследования; консервативное лечение в условиях стационара с последующей выпиской, в том числе по поводу сопутствующих заболеваний; сочетанные РПВГ.

Анализ результатов лечения больных в группах с РПВГ проводили аналогично схеме, примененной для пациентов с ПВГ (табл. 1).

Формирование групп сравнения больных с ПГ грыжами (n=461) произведено на основании способов пластики пахового канала. В группе U0 - (n=141) пластика пахового канала выполнена аутотканями; в группе U1 — (n=206) – вариантами комбинированного способа; в группе U2 (n=114) протезирующим способом по Лихтенштейну.

Критерием исключения из группы были: возраст до 18 лет; наличие ущемленной грыжи, отсутствие полноты анамнестических данных и физикальных методов исследования. У больных с ПГ в группах проведена оценка (системная и локальная) непосредственных, а также отдаленных (локально) результатов лечения (табл. 2).

Таблица 2

Оценка результатов лечения больных с ПГ

Результаты лечения	Уровень оценки	Оценка результатов		
		Хороший	Удовлетворительный	Неудовлетворительный
непосредственные	Системный	Компенсированное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем	Субкомпенсированное состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, требующих терапевтической коррекции.	Декомпенсация сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Летальный исход. Острая задержка мочи.
	Локальный	Заживление раны первичным натяжением. Отсутствие рецидива, отека мошонки и яичка.	Умеренные боли на стороне операции, отек мошонки и яичка на стороне операции, инфильтративные изменения в области послеоперационной раны.	Острый орхэпидимит, гематома раны и мошонки, нагноение раны, Развитие рецидива.
отдаленные	Локальный	Нормотрофический, атрофический рубец, отсутствие рецидива, половая функция не нарушена, яичко не увеличено.	Нормотрофический, гипертрофический, атрофический рубец, отсутствие рецидива, чувство инородного тела, боли на стороне операции, преходящая водянка яичка, снижение половой функции, лигатурные свищи, уменьшение яичка.	Рецидив грыжи на стороне операции, возникновение дефекта на противоположной стороне; выраженные нарушения половой функции без возможности компенсации.

При анализе лечения больных с РПГ (n=184) проведено формирование групп в зависимости от вида предшествующей пластики и способа устранения рецидива. В группу 1 вошли пациенты (n=109), у которых РПГ произошел после пластики пахового канала местными тканями (Жирара-Спасокукоцкого, Постемпски, Мартынова, Бассини), а повторная пластика была выполнена вновь с использованием местных тканей (способы Жирара-Спасокукоцкого, Постемпски, Мартынова, Бассини) - подгруппа 1А (n=22); протезирующим способом Лихтенштейна – в подгруппе 1В (n=45); комбинированными – в подгруппе 1С (n=42). В группу 2 были включены больные (n=75), у которых РПГ развился после протезирующих способов пластики (ТАРР, Лихтенштейна), а его устранение проводили вариантами комбинированной пластики с учетом патоморфологических изменений в этой зоне.

Критерием исключения из групп исследования были: возраст до 18 лет; неустановленный способ предыдущей операции; недостаточность данных

физикального и дополнительного методов исследования; применение бесшовных методов имплантации протезирующего материала.

Оценку результатов лечения больных с РПГ проводили аналогично пациентам с ПГ (табл. 2).

У больных со всеми локализациями грыжи для выполнения пластики грыжевых ворот были использованы полипропиленовые протезы различных фирм производителей (преимущественно российского производства). У больных с РПВГ и РПГ в ряде случаев в тканях присутствовали протезы на основе полиэстера. Распределение протезов на основе полипропилена по их удельной плотности не производили, но, как правило, у большинства пациентов это были стандартные полипропиленовые протезы.

2.2.3 Аппаратура и методы клинического обследования, предоперационной подготовки, анестезии, ведения послеоперационного периода и оценки результатов лечения у больных

У больных с грыжами диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального методов обследования. Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ПБС и органов брюшной полости. Применяли УЗ-сканеры: Sonoace X6, Aloka SSD 256, Toshiba SDL, Acceson 128-XP, Combison 530, Sogig-5, Voluson Expert. При исследовании оценивали состояние послеоперационного рубца (Гуллер А.Е., Шехтер А.Б., 2007, 2008), определяли размеры грыжевых ворот, у больных с рецидивными грыжами его тип. Клинический диагноз формулировали с учетом приведенных классификаций.

Перед операцией больных консультировал терапевт, эндокринолог по показаниям. Оценивали все данные лабораторных и функциональных методов исследования (ОАК, ОАМ, ЭКГ и т.д.). Подготовку желудочно-кишечного тракта проводили за 24 часа до операции. У больных с хронической венозной недостаточностью (II-IV степени), избыточной массой тела перед операцией

проводили эластическую компрессию нижних конечностей, а после операции назначали низкомолекулярные гепарины в терапевтических дозах.

Операции выполняли под эндотрахеальным наркозом, перидуральной и спинальной анестезиями, а также путем их комбинации. У больных без внутрибрюшного этапа проводили предоперационную антибиотикопрофилактику, а с внутрибрюшным этапом – антибиотикотерапию. Препаратами выбора были цефалоспорины II и III поколений в средних терапевтических дозах.

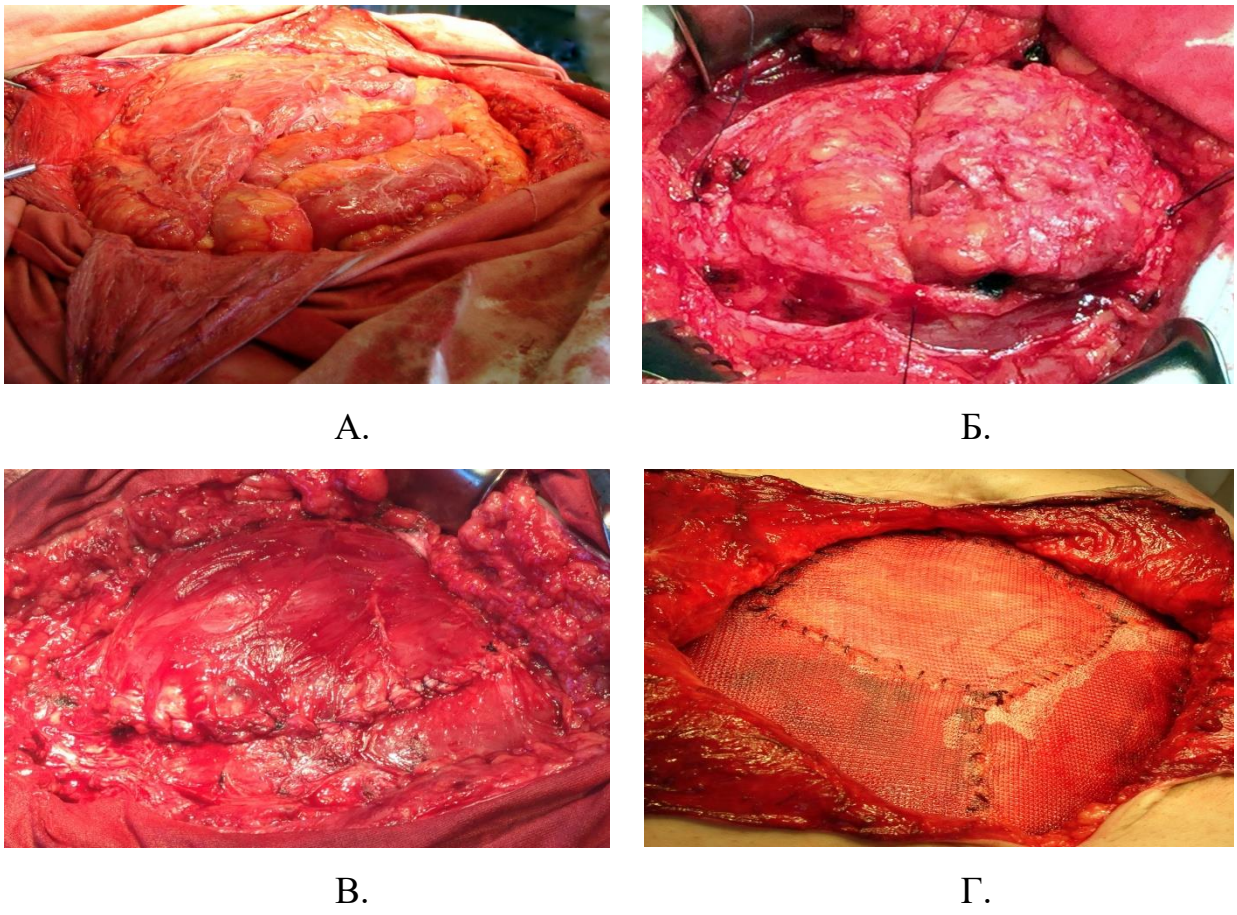
У больных с ПВГ и РПВГ на этапе закрытия брюшной полости, после подшивания протеза и на этапе ушивания кожно-подкожных лоскутов проводили мониторинг показателей частоты дыхательных движений, артериального давления и оксигенации крови. Мониторинг течения раневого процесса включал осмотр, обработку раны, а по показаниям санацию через дренажи. При подозрении на осложнения проводили УЗИ поверхностных структур ПБС. Заключение о наличии субкомпенсации патологии различных систем органов проводили специалисты с соответствующим сертификатом (терапевт, кардиолог, невролог). Отдаленные результаты изучены путем приглашения пациентов на осмотр через 6 мес. и 1 год после выполненной операции. В остальных случаях путем собеседования по телефону.

2.2.4 Способы оперативного лечения больных с грыжами различных локализаций

Независимо от локализации техника грыжесечений включала следующие этапы: 1. Обработка операционного поля антисептическими растворами и выполнение разметки для доступа. У больных с кожно-подкожным фартуком гигантских размеров разметку доступа проводили до операции в палате, т.к. ее наличие позволяло проводить сопоставление разреза после выполнения доступа в горизонтальном и вертикальном положениях больного. 2. Доступ к грыжевому мешку обеспечивали путем выполнения окаймляющих разрезов вокруг грыжевого выпячивания вместе с кожными

рубцами после предшествующих операций. После рассечения кожи и клетчатки выделяли грыжевой мешок. При этом гемостаз осуществляли прицельно коагуляцией, избегая рассечения жировой ткани электроножом. Кожный фартук иссекали единым блоком. Грыжевой мешок выделяли путем отделения его от подкожной клетчатки, избегая сохранения на ней оболочек. 3. Грыжевой мешок вскрывали так, чтобы сохранить возможность его использования в качестве пластического материала для закрытия брюшной полости. Показаниями к выполнению симультанных операций были: желчнокаменная болезнь, хронический аппендицит, хроническая кишечная непроходимость, свищи тонкой и ободочной кишки (Пушкин С.Ю., 2011). 4. Этап закрытия грыжевых ворот ПБС. У больных с ПВГ при закрытии грыжевых ворот аутотканями использовали способы Мейо, Сапежко, Напалкова. В группах больных, где в качестве способа лечения указан протезирующий способ, после ушивания грыжевых ворот край в край, выполняли этап имплантации синтетического материала в позициях onlay, sublay. В группах больных с ПВГ, где в качестве основного способа лечения указан комбинированный способ, использовали два его варианта (патент РФ № 2123292 от 20.12.98 г. и патент РФ № 2137432 от 20.09.99 г.) (рис. 1).

При ПВГ, сопровождающихся значительной атрофией прямых мышц, когда требовалась широкая, часто до спигелевой линии мобилизация переднего листка влагалищ прямых мышц живота, что увеличивало риски ишемии апоневроза ПБС и в ряде случаев сочеталось с техническими сложностями при сопоставлении развернутых медиальных листков влагалищ прямых мышц живота использовали «этажную» пластику двумя протезами (патент РФ 2546927 от 05.03.2013). При этом один протез подшивали к медиальному лоскуту апоневроза, а второй над первым к латеральным лоскутам (рис. 2).

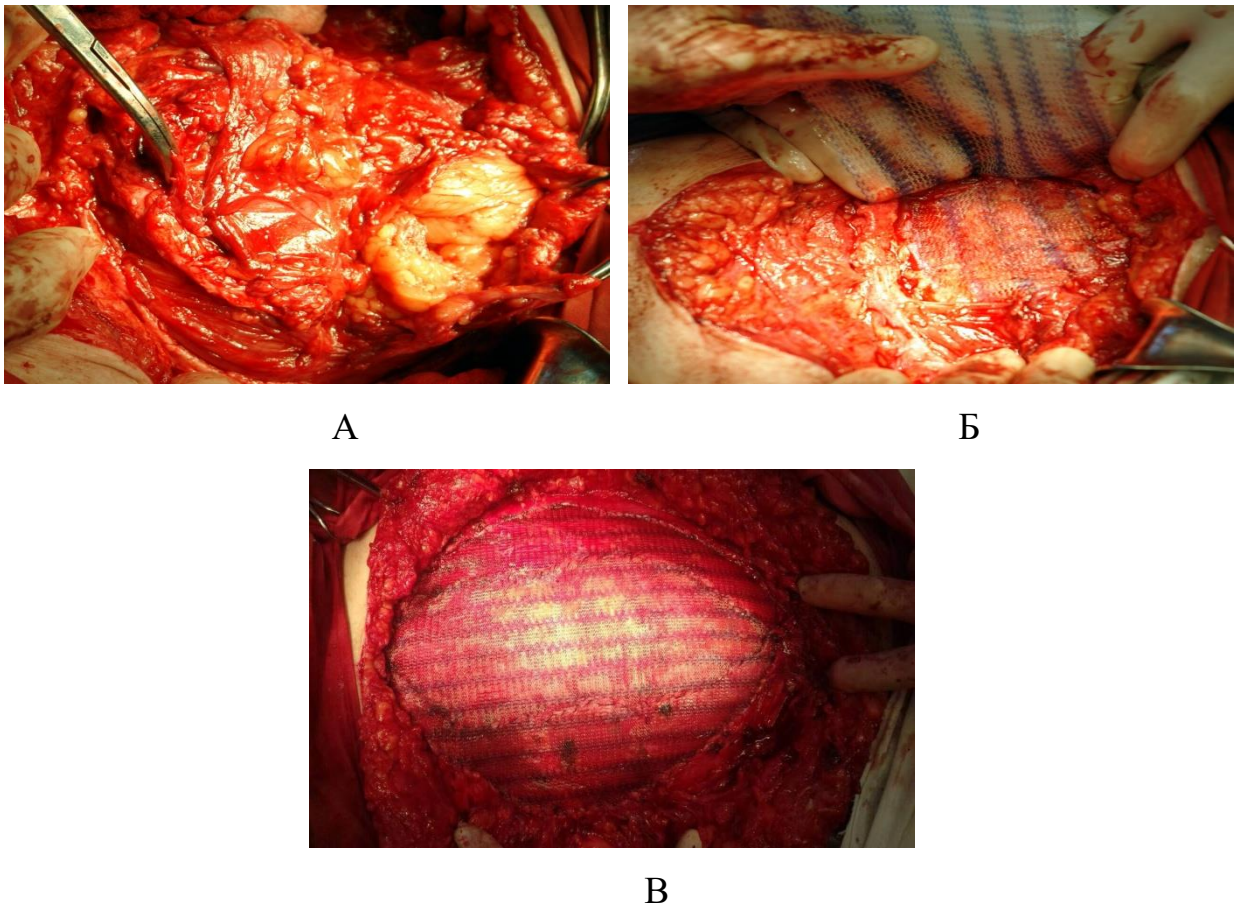


А. Б.

В. Г.

Рис. 1. Этапы комбинированного способа пластики грыжевых ворот при ПВГ. А. – ПВГ MW4R0. Герниолапаротомия, ревизия брюшной полости, висцеролиз, холецистэктомия. Б. – ПВГ MW3R0. Рассечение передних листков апоневроза влагалищ прямых мышц живота. В. – ПВГ MW4R0. Сшивание предварительно развернутых на 1800 медиальных лоскутов апоневроза. Г. – ПВГ MW4R0. Подшивание полипропиленового протеза по второму варианту комбинированного способа.

У больных с РПВГ, наступившего после пластики собственными тканями было использовано 3 подхода к закрытию грыжевых ворот: повторная пластика местными тканями; протезирующая пластика, включающая этап сшивания грыжевых ворот край в край с имплантацией синтетического материала в положениях sublay, onlay; пластика комбинированным способом по двум вариантам, полностью идентичных пластике ПВГ (патент РФ № 2123292 от 20.12.98 г. и патент РФ № 2137432 от 20.09.99 г.).



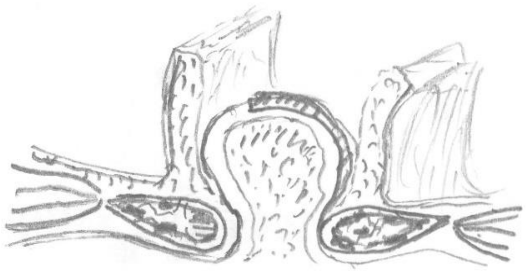
А Б

В

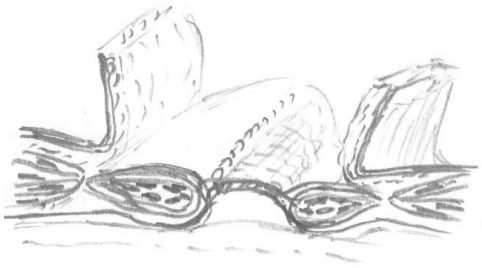
Рис. 2. Этапы выполнения пластики грыжевых ворот двумя протезами. А. – общий вид грыжевого мешка и грыжевых ворот. Б. – первый (нижний) протез, фиксированный к медиальным лоскутам апоневроза. В. – второй (верхний) протез, фиксированный к латеральным лоскутам апоневроза.

Если РПВГ предшествовало протезирование, в том числе и комбинированными способами, то сначала устанавливали тип рецидива, а затем выполняли повторную пластику одним из вариантов комбинированного способа для РПВГ (патент РФ 2589666 от 02.07.2015; патент РФ 2590863 от 22.06.2015) (рис. 3, 4, 5, 6).

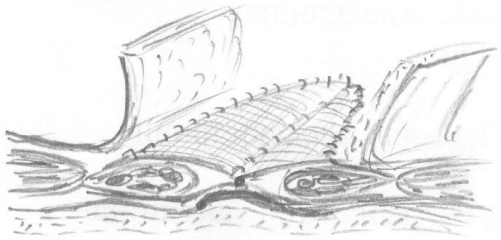
Операции завершали сквозным дренированием через систему Редона. Для сокращения пространства между прилежащей подкожно-жировой клетчаткой и тканями ПБС накладывали съемные матрацные швы. Швы на кожу накладывали по Блеру-Донати.



А.

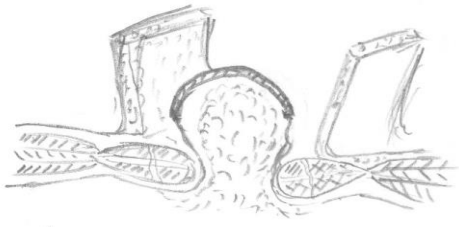


Б.

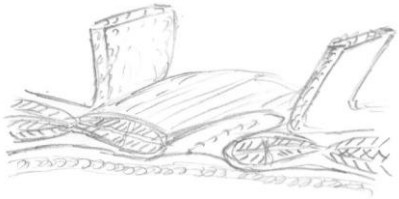


В.

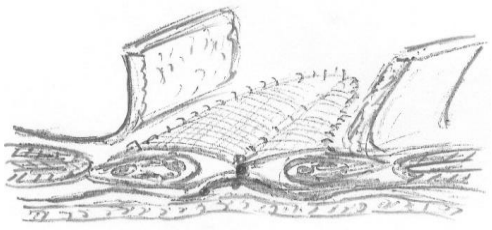
Рис. 3. Этапы операции у больных при частичном рецидиве послеоперационной вентральной грыжи. А. – выделение грыжевого мешка с тканями, содержащих протез. Б. – Сшивание предварительно развернутых медиальных лоскутов апоневроза прямой мышцы живота. В. – фиксация протеза к латеральным лоскутам апоневроза.



А.

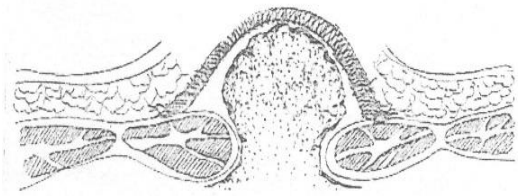


Б.

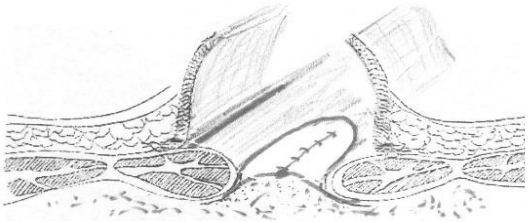


В.

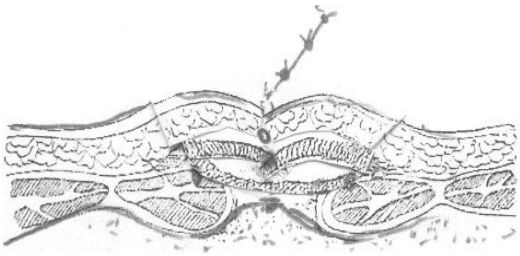
Рис. 4. Этапы операции у больных с полным рецидивом срединной вентральной грыжи. А. – выделение грыжевого мешка, включающего протез. Б. – ушивание грыжевого мешка. В. – подшивание нового протеза с фиксацией к латеральным краям рассеченных листков влагалищ прямых мышц живота.



А.

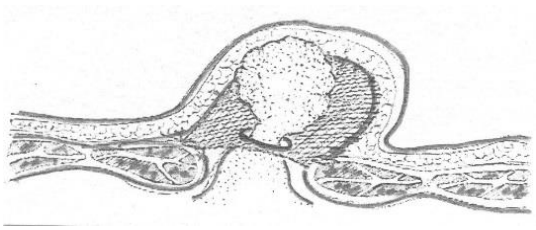


Б.

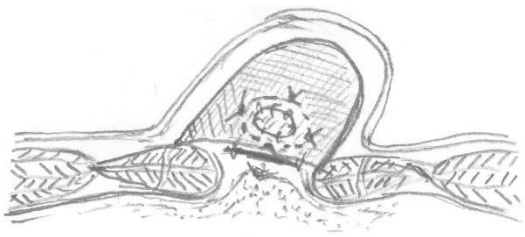


В.

Рис. 5. Этапы операции у больных при ложном рецидиве вентральной грыжи. А. – этап выделения грыжевого мешка с фиксированным к апоневрозу протезом. Б. – рассечение грыжевого мешка через протез и его ушивание. В. – завершенный вид пластики грыжевых ворот (снизу – ранее имплантированный протез, сверху – новый).



А.



Б.

Рис. 6. Этапы операции у больных с частичным рецидивом вентральной грыжи с нарушением целостности протеза. А. – общий вид дефекта. Б. – подшитая заплата из нового протеза.

Если у больных после пластики ПВГ и РПВГ развивалась клиника серомы, то верификацию осложнения проводили по данным физикальных и дополнительных методов исследования (УЗИ). По показаниям (при объеме экссудата более 100 мл) проводили пункцию под контролем УЗИ. В случае безуспешности пункционной терапии проводили устранение осложнения хирургическим путем с обязательным иссечением формирующих серому тканей и редренированием зоны вмешательства, включающего вакуумную аспирацию экссудата системой Редона.

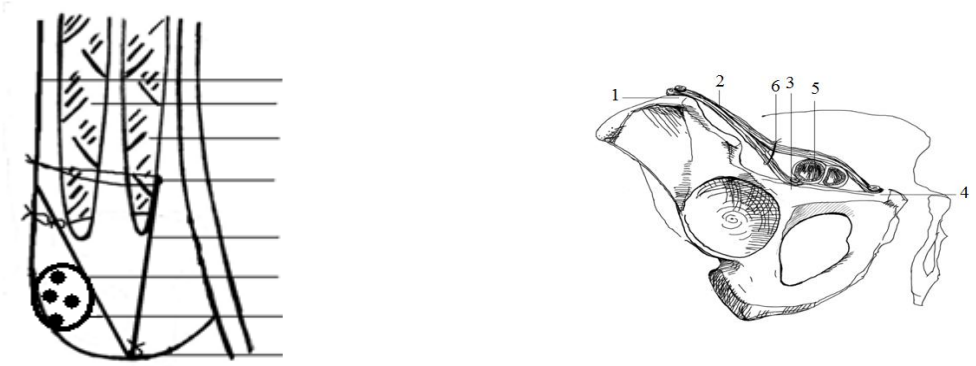
При ПГ выполняли следующие этапы операций: доступ к паховому каналу; вскрытие передней стенки пахового канала; выделение грыжевого

мешка из элементов семенного канатика (круглой связки матки) и его обработку; пластику пахового канала.

В зависимости от группы пациентов пластику местными тканями выполняли способами, направленных на укрепление передней стенки пахового канала (Мартынова, Жирара-Спасокукоцкого со швами Кимбаровского) и задней стенки (Бассини, Постемпски). В группе протезирующих способов лечения применен способ Лихтеншейна. Также предложены и применены комбинированные способы пластики пахового канала (патент РФ № 2445002 от 08.06.2009г.), отличие которого от способа Лихтенштейна состояло в том, что при формировании окна Кукса протез рассекали в поперечном направлении и после проведения его через семенной канатик его сшивали проленовой нитью. Затем над протезом сшивали края апоневроза, а семенной канатик располагали в подкожной клетчатке по аналогии с пластикой Постемпски.

При лечении больных с РПГ, если рецидив наступал после пластики пахового канала местными тканями, то в зависимости от подгруппы выполняли повторную пластику местными тканями (способы Жирара–Спасокукоцкого со швами Кимбаровского, Постемпски, Мартынова, Бассини); ненатяжными протезирующими (способы ТАРР, Лихтенштейна); комбинированными (патент РФ № 2365340 от 27.08.2009г). Варианты комбинированного способа были направлены на укрепление задней стенки пахового канала.

У больных со значительными разрушениями паховой связки пластика пахового канала сочеталась с предварительной реконструкцией паховой связки (патент РФ № 2445002 от 08.06.2009; патент РФ 2460475 от 12.01.2011.) с последующей пластикой пахового канала протезом (патент РФ №2473315 от 12.01.2011) (рис. 7).



А. Б.

Рис. 7. А. – Взаиморасположение элементов пахового канала и протезов после пластики РПГ комбинированным способом. Б. – Общий вид реконструированной паховой связки.

2.3 Клинико-морфологический раздел

2.3.1 Общая характеристика биопсий

У 283 больных с грыжами различных локализаций в ходе оперативного вмешательства были получены биоптаты. Биоптаты 86 больных с ПВГ были распределены по локализации грыжи: M1 у – 1/1,1%; M2 у - 35/40,7%; M3 у - 29/33,8%; M4 у - 20/23,3%; M5 у - 1/1,1% (Muysoms F.E. et al., 2009) и величине грыжевых ворот (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000): W1 у - 9/10,5%; W2 у - 32/37,2%; W3 у - 38/44,2%; W4 у - 7/8,1%; длительности грыженошения: до 6 месяцев - 22/25,6%; 7 – 12 месяцев - 43/50,0%; 13-24 месяца - 8/9,3%; более 24 месяцев - 13/15,1%.

В ходе исследования у больных с ПВГ, у которых размеры грыжевых ворот были W3 и W4 до операции, на 4-е, 10-12 сутки после операции были получены образцы сыворотки крови, а также отделяемого из дренажа (на 4-е и по возможности на 9-10 сутки), которые были заморожены. В дальнейшем были исследованы биообразцы тех больных, у которых в послеоперационном периоде были выявлены серомы (n=12). Во всех полученных образцах, в динамике определены уровни хемокина CCL2. Также на 9-12 сутки у больных использованы стандартные методы выявления сером - УЗИ с расчетом объема

экссудата с целью определения дальнейшей тактики лечения. У 9 больных были исследованы биоптаты из стенок серомы.

Патоморфологические изменения в тканях ПБС и в зоне имплантации при РПВГ изучены на биопсийном материале пациентов (n=52), который был распределен по локализации грыжевых ворот (Muysoms F.E. et al., 2009): M1 - 0/0,0%; M2 - 21/40,4%; M3 - 16/30,8%; M4 - 14/26,9%; M5 - 1/1,9%; по размеру грыжевых ворот (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000): W1- 7/13,5%; W2 - 11/21,2%; W3 - 18/34,6%; W4 - 16/30,7%; по кратности рецидива (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000): R1 - 43/82,7%; R2 - 6/11,6%; R3 - 2/3,8%; R4 - /1,9%; срокам наступления рецидива: до 6 месяцев - 22/42,3%; 7 – 12месяцев - 19/36,6%; 13-24 месяца - 9/17,3%; 24 и более месяцев - 2/3,8%

У 8 больных, которым потребовалась эксплантация протезирующего материала (2 полиэстеровых и 6 полипропиленовых), была проведена его децеллюляризация с целью удаления всех тканевых и клеточных структур и изучения структуры волокон протеза.

В ходе оперативного вмешательства были получены биопататы у больных с ПГ (n=66). Проведено распределение морфологического материала для последующего анализа по типу ПГ (Nyhus, L.M., 1993): I - 3/ 4,5%; II - 4/6,0%; IIIA - 32/48,5%; IIIB - 27/40,9%.

У больных с РПГ был получен биопсийный материал больных (n=61) из зоны рецидива, который был распределен по числу рецидивов (Nyhus, L.M., 1993): R1 - 49/80,3; R2 - 9/14,8%; R3 - 2/3,3%; R4 - 1/1,6%; срокам наступления рецидива: до 6 месяцев - 19/31,1%; 7 – 12 месяцев - 23/37,7%; 12-36 месяцев - 14/23,0%; 36 и более месяцев - 5/8,2%.

2.3.2 Дизайн клинико-морфологического раздела исследования

Для установления закономерностей патоморфологических изменений в ПБС при грыжах различных локализаций и особенностей реакции окружающих тканей на протезирующий материал анализ биоптатов производили, предварительно распределив их на группы.

Все биоптаты больных с ПВГ (n=86) составили основную группу. Контролем служили биоптаты (n=23), полученные в ходе секционного исследования трупов, с рубцами по средней линии живота после лапаротомических доступов.

Больные, у которых в послеоперационном периоде была верифицирована серома и у которых были получены образцы крови для определения уровня хемокина CCL2, были объединены в группу S1(n=12). Группа S2 была сформирована путем слепого отбора имеющихся проб больных (n=12), у которых при тех же размерах грыжевых ворот и способе пластики серомы не развились. Группа контроля (S0) была представлена пациентами (n=12), оперированных по поводу другой хирургической патологии в плановом порядке с применением срединного лапаротомического доступа и с неосложненным течением послеоперационного периода.

При анализе тканей 52 больных с РПВГ были выделены: 21 случай – фрагменты тканей были представлены рубцом и прямыми мышцами, а способ предшествующей пластики местными тканями; 18 случаев – фрагменты прямых мышц и протезирующего материала, предшествующий способ ненатяжной протезирующий с расположением синтетического материала в позициях onlay или sublay, при этом края грыжевых ворот в ходе выполнения операции сшивали край в край; 13 случаев - фрагменты прямых мышц и протезирующего материала, при этом предшествующий рецидиву способ пластики был комбинированным.

Проведен анализ биоптатов 84 больных с ПГ. Контролем служили идентичные фрагменты тканей, полученные в ходе секционного исследования трупов больных терапевтического и неврологического профилей (n=29).

Для патоморфологического анализа тканей 61 больного с РПГ были выделены: 31 случай – фрагменты внутренней косой и поперечной мышц и паховой связки после пластики грыжи местными тканями; 30 случаев – фрагменты из тех же зон и протезирующий материал после пластик по Лихтенштейну, комбинированным способом, ТАРР.

Морфологическое исследование у больных с грыжами различных локализаций включало морфометрический анализ: прямых, боковых мышц живота с измерением толщины мышечных волокон (мкм); относительных площадей мышечной, жировой и соединительной тканей (%); относительного числа основных клеточных популяций в составе гранулем инородного тела (макрофаги, лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, фибробласты) на единицу площади ($25x10^3$ мкм^2), абсолютных чисел ГКИТ и ядер в их составе.

2.3.3 Аппаратура и методы морфологического исследования

Биоматериал, полученный интраоперационно от больных с грыжами различных локализаций, фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером. Фиксацию образцов осуществляли в спиртах восходящей крепости, после чего заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала в целом не превышало 48 часов. Гистологические срезы готовили серийно толщиной 5 – 6 мкм на микротоме Sakura Accu-Cut SRM200 (Sakura, Finetek, Япония). Препараты подвергали окраске гематоксилином и эозином; пикрофуксином по Ван Гизон; крезиловым фиолетовым; суданом III, железным гематоксилином Гейденгайна.

Морфологическое исследование полученных препаратов и морфометрический анализ провели с использованием аппаратурного комплекса, состоящего из микроскопа Nikon Alphaphot-2 YS2-H и видеокамеры KCC-31 OPD с программным обеспечением «Морфология 5.2». (ООО «Видеотест», Санкт-Петербург, Россия). При проведении морфометрического исследования руководствовались соответствующими рекомендациями (Автандилов Г.Г., 1984; Федорина Т.А., Недугов Г.В., 2004).

2.4 Экспериментальный раздел

Все серии экспериментов выполнены в рамках отечественных и международных рекомендаций по проведению медико-биологических

исследований и одобрены локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №151 от «26» ноября 2014г.).

При выполнении экспериментального раздела работ с использованием животных содержание последних осуществляли в условиях стационарного сертифицированного вивария (ИСО 9001:2008). В исследовании использованы крысы 2 категории – улучшенные конвенциональные или Minimal Deseases (для морфологических исследований тканей) и категории 3 – SPF (для исследования с применением культур клеток). При выполнении исследования руководствовались национальным стандартом РФ ГОСТ Р 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики», полностью аутентичным стандартам GLP/OECD и Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (1986).

Все болезненные манипуляции, оперативные вмешательства были проведены с использованием аналгезии и седации разрешенными к применению в ветеринарии препаратами (золетил – 100 (3 мг/100г), рометар (2 мг/100г)). В ходе выполнения всех серий экспериментов осуществляли ежедневный контроль за состоянием животных (потребление корма, воды, груминг). Отклонение от состояния, появление признаков боли в раннем послеоперационный период являлось показанием к назначению обезболивающей терапии в средних терапевтических дозах для животных (анальгин, ксефокам). Наблюдение за состоянием послеоперационных ран проводили ежедневно. При необходимости выполняли покрытие ран разрешенными к применению в ветеринарии препаратами для этих целей (аэрозоль террамицин 2,5%). По завершению эксперимента проводили эвтаназию животных на фоне седации и аналгезии (золетил – 100 (3 мг/100г), рометар (2 мг/100г)) путем внутрисердечного введения летальной дозы тиопентала натрия.

2.4.1 Дизайн экспериментального раздела исследования

Экспериментальный раздел выполнен на молекулярном, клеточном, тканевом и организменных уровнях с целью разработки системы комплексной оценки имплантируемых материалов, комплексной оценки их биосовместимости и объяснения причин неудовлетворительных результатов лечения в клинике.

Во всех сериях экспериментов были исследованы 4 протеза: «Эсфил» (ЗАО Линтекс, Россия); и «Optomesh Thinlight» (Tricomed, Польша); «Титановый шелк» (НПФ Темп, Россия); Фторэкс (ЗАО Линтекс, Россия).

*В **первой серии** экспериментов* проведен качественный и количественный протеомный анализ поверхностей различных протезов и установлены белки, инициирующие миграцию, адгезию определенных популяций клеток с учетом химического строения и микрорельефа волокон значительно отличающихся по свойствам протезирующих материалов. Спектр адсорбируемых белков изучен у больных с ПВГ (n=12). Контролем служили образцы плазмы условно здоровых доноров (n=12). Проведено электрофоретическое разделение белков, предварительно адсорбированных на поверхностях, а затем качественный (с гелей и с протезов) и количественный (с протезов) протеомный анализ, при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии и времяпролетной масс-спектрометриии с ионизацией электроспреем. Проведено определение общего количества адгезированного белка; сравнение адгезии белков к различным поверхностям; вычислены относительные показатели адгезии анализируемых белков и коэффициент адсорбции (избирательность адсорбции); установлена индивидуальная вариабельность профиля адсорбции.

*Во **второй серии** экспериментов* произведена оценка биосовместимости и цитотоксичности протезирующих материалов in vitro. Эксперименты были проведены на культуре дермальных фибробластов 7 пассажа методом прямого контакта в культуральных чашках Петри. В динамике оценена морфология

культуры фибробластов и их функциональные показатели: пролиферативная активность (плотность клеток монослоя на единицу площади в нативной культуре, индекс адгезии, индекс пролиферации и время удвоения культуры, наличие слущенных клеток в культуральной жидкости).

*В **третьей серии** экспериментов* с применением экспериментальной модели (патент РФ на изобретение №2605821 от 06.07.2015) произведена имплантация тестируемых материалов в брюшную полость (n=46). В зависимости от вида имплантируемого материала крысы были разделены на 2 группы. В брюшную полость крыс первой группы были установлены фрагменты двух видов полипропиленовых протезов. Животным второй группы аналогичным образом были установлены протезы на основе титана.

Контролем служили интактные животные (n=6), которым образец тестируемого материала не имплантировали, а проводили перитонеальный лаваж петель кишок с последующей аспирацией содержимого. Адгезированные, а затем смытые клетки окрашивали и определяли соотношение различных популяций клеток (%), выявляли активность миелопероксидазы (МПО), неспецифической эстеразы. После инкубации клеток в среде измеряли содержание оксида азота(NO), в пересчете на количество ДНК, проводили НСТ-тест.

*В **четвертой серии*** крысы (n=29) были разделены на группы: первой по идентичной модели интраперитонеальной имплантации размещали фрагмент Эсфила или Optomesh; второй – были установлены сетчатые протезы Титановый шелк. В дальнейшем тестируемый материал эксплантировали. Адгезированные к поверхности клетки подвергали цитологическому и цитометрическому исследованию с определением активности неспецифической эстеразы моноцитов/макрофагов; содержания ДНК, активности металлопротеаз ММР – 2; ММР – 9 и их проформы по данным электрофореграмм. Также образцы эксплантированных из брюшной полости протезов, содержащих адгезированные клетки, подвергали инкубации, по

окончании которой в лизате клеток определяли содержание ДНК, в среде - содержание ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10.

*В **пятой серии** экспериментов* проведена свободная имплантация протезирующих материалов животным (n=54) с использованием метода воздушного кармана (Eddouks M. et al., 2012). В зависимости от вида имплантируемого материала, были выделены подгруппы: Э (n=12) – имплантируемый материал Эсфил; ОТ (n=12) –Optomesh; Ti (n=12) – Титановый шелк; Ф (n=12) – Фторэкс; К (n=6) – контроль реакции окружающих тканей кармана. Сроки эксперимента составили 30, 90, 180 суток.

*В **шестой серии** эксперимента* произведена оценка патоморфологических изменений тканей при развитии грыжи у крыс (n=26). В группе D_{+}– (n=14) выполнена модель срединной грыжи. В контрольной группе D_0 (n=12) произведена ложная операция. Сроки наблюдения 30, 90, 180 суток.

***Седьмая серия** экспериментов* была направлена на оценку влияния фактора натяжения на изменение мышечной ткани и выявление особенностей течения гранулемы инородного тела. Для этого подвергнут анализу аутопсийный биоматериал животных (n=72), который был разделен на группы по принципу наличия/отсутствия протезирующего материала и фактора натяжения. В группе N 1 (n=24) был произведен срединный разрез кожи с выделением средней линии живота и прямых мышц с последующей имплантацией одного из тестируемых материалов. В зависимости от примененного протеза были выделены подгруппы: N1– Э - Эсфил; N1 – ОТ - Optomesh; N1- Ti - Титановый шелк; N1- Ф – Фторэкс. В группе N2 (n=24) выполняли рассечение ПБС по белой линии живота с последующим его закрытием по типу дупликатуры без применения синтетического протеза. В группе N3 (n=24), после формирования срединного дефекта ПБС произведено его одномоментное закрытие по типу дупликатуры с размещением синтетического протеза в позиции onlay. В зависимости от примененного

протеза были выделены подгруппы: N3 – Э - Эсфил; N3 – ОТ - Optomesh; N3-Ti - Титановый шелк; N3- Ф – Фторэкс. Срок эксперимента составил 30, 90, 180 суток с последующим морфологическим и морфометрическим анализом мышц и окружающих протез тканей.

Восьмая серия *экспериментов* была направлена на изучение особенностей регенеративных процессов на примере приемов комбинированного способа у крыс (n=72) с грыжами. Эксперименты выполнены в два этапа. На первом этапе проведено моделирование срединной грыжи. После формирования грыжевого дефекта была выполнена его пластика. Выделены группы: D1 (n=24) – грыжевые ворота сшиты край в край; D 2 (n=24) – грыжевые ворота сшиты край в край, протезирующей материал подшит в позиции onlay. В зависимости от вида примененного протеза были выделены подгруппы: D2-Э-Эсфил; D2-ОТ – Optomesh; D2-Ti - Титановый шелк; D2-Ф – Фторэкс. D3 (n=24) – группа животных, у которых грыжевые ворота были закрыты с применением приемов комбинированного способа с последующим onlay протезированием ПБС. В зависимости от примененного протеза в группе D3 были также выделены подгруппы: D3-Э - Эсфил; D3-ОТ-Optomesh; D3-Ti - Титановый шелк; D3-Ф – Фторэкс.

Биоматериал от экспериментальных крыс получен на сроке 30, 90 и 180 суток. Морфометрическому анализу подвергали прямые и боковые мышцы с определением относительных площадей (%) соединительной, мышечной и жировой тканей, толщины мышечных волокон (мкм). В биоптатах, содержащих протезирующий материал оценивали: толщину капсулы (мкм); толщину коллагеновых волокон (мкм); число ГКИТ (шт.); число ядер (шт.) в ГКИТ; соотношение основных популяций клеток в гранулеме (%): макрофаги, лимфоциты, фибробласты, лейкоциты, прочие (тучные, эозинофилы и др.).

2.4.2 Аппаратура и методы экспериментального и морфологического исследования

При выполнении ***первой серии*** экспериментов предварительно получали образцы крови больных согласно выделенным группам в стандартные вакумтейнеры, содержашщие ЭДТА, которые затем центрифугировали при 1,5 тыс. об. /мин в течение 10 минут. В пробирку с образцом добавляли стерильный ФСБ, в количестве, равном объему плазмы и центрифугировали еще 15 минут на скорости 3 тыс. об. /мин., а затем разводили 1/10 стерильным ФСБ.

В стерильные бюксы вносили по 20 мл разведенной плазмы, а затем помещали один из образцов протезирующего материала размером 15х15 мм и инкубировали в течение 4 часов при t^o=37ºС, периодически покачивая. После инкубации образцы извлекали, отмывали стерильным ФСБ, подсушивали на воздухе, помещали в эппендорфы, замораживали и хранили при -20ºС.

Для электрофоретического разделения адсорбированных белков образцы протезов помещали в пробирки, содержащие 2% SDS с 5% меркаптоэтанола и инкубировали в водяной бане при 100º С в течении 5 минут. Стандарты молекулярной массы (Sigma-Aldrich) обрабатывали аналогично. После чего каждый из образцов протезов извлекали, центрифугировали элюат в течение 10 минут при 3 тыс. об. /мин. и наносили на гель. Электрофоретическое разделение вели в фосфатной буферной системе в течении 7 часов, затем гели извлекали, окрашивали Кумасси и дифференцировали 7% уксусной кислотой. Для качественного определения белков во фракциях гель разрезали на диски в соответствии с визуально определяемыми фракциями и помещали в эппендорфы с 7% уксусной кислотой.

Для качественной идентификации всех прочно связанных с поверхностью белков после отмывки от красителя раствором гидрокарбоната аммония и ацетонитрилом (1:1) при 50ºС, фрагменты геля дегидрировали в

100% ацетонитриле (20 минут), обрабатывали раствором трипсина в 50 mM гидрокарбонате аммония (1 мг на 50 мг белка 16 ч. при 37 ºС). Останавливали реакцию 0,1% трифторуксусной кислотой, экстрагировали пептиды из геля в условиях ультразвуковой бани, разделяли на хроматографе Dionex Ultimate 3000 с использованием колонки AcclaimPepMap C18, 2 мкм, 100 Å, 75 мкм×15 см (Thermo Scientific). Хроматографическое разделение проходило в несколько этапов. В качестве детектора использовали масс-спектрометр maXis Impact (Bruker, Германия), оснащенный источником ионов CaptiveSpray. Получали спектр положительно-заряженных ионов. Для получения масс-листов, масс-спектры обрабатывали в программе DataAnalysis 4.1 с использованием предустановленного скрипта для анализа продолжительных хроматограмм. По полученным масс-листам идентифицировали белки с помощью программы Mascot 2.4.0. Для повышения количества белков, которые могут быть использованы для количественной валидации, FDR доводили до 2% с помощью алгоритма Mascot Percolator. Идентифицированными считали белки, для которых обнаружено не менее двух уникальных пептидов с Mascot Score выше порогового. Полную идентификацию всех адсорбированных белков проводили для полипропиленовых материалов.

Для относительного количественного анализа трипсинолиз адсорбированных белков проводили непосредственно на поверхности протеза с использованием коммерческого детергента RapiGest (Waters, США) в концентрации 1 мг/мл. Детекцию пептидов осуществляли методом мониторинга множественных реакций (MRM - Multiple Reaction Monitoring) на масс-спектрометре Q-TRAP 6500 (AB Sciex, США), комбинированном с жидкостным хроматографом Infinity1290 (Agilent, США). Представленность белков в образце оценивали в программе MultiQuant 3.0.2 по площади пиков MRM-переходов, специфичных для каждого исследованного пептида. Для каждого белка было проанализировано 1-2 пептида, по 3 фрагмента.

Работы по качественному и количественному протеому выполнили на базе научно-исследовательской лаборатории «Омиксные технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета.

Во ***второй серии*** экспериментов были получены культуры дермальных фибробластов из дермы человека методом первичных эксплантатов. Получение первичного материала проводили, основываясь на положениях Федерального закона РФ "О трансплантации органов и (или) тканей человека" от 22 декабря 1992 г. № 4180-1.

На 4 пассаже проводили идентификацию выращенных клеток с использованием морфологических и морфометрических методов и осуществляли их иммунофенотипирование с использованием проточного цитофлюориметра BD FACSCanto (Becton Dickinson, США), а также исследовали на предмет вирусной, бактериальной и грибковой контаминации методом ПЦР. Всего для тестирования получено $32x10^6$ дермальных фибробластов. В работе использованы реактивы производства ООО «БиолоТ» (Санкт-Петербург, РФ). Длительность эксперимента - 7 суток.

Определение цитотоксичности осуществляли при помощи ЛДГ-теста. Для этого фибробласты высевали в культуральные чашки в посевной дозе $1x10^4$ клеток/см^2. Культивировали клетки при 37ºС при постоянной влажности в CO_2-инкубаторе (Sanyo – Incubator, MCO-18 A, Япония) с использованием полной ростовой среды. По достижении конфлуентности во всех лунках меняли среду и на монослой помещали образцы материалов размером 5х5 мм и продолжали культивирование до 48 часов. Контролями служили: культура фибробластов, культивированная в аналогичных условиях, но без протезов и исследуемый материал, помещенный в аналогичную полную среду. Определение пролиферативной активности и жизнеспособности фибробластов в присутствии образцов протезов проводили при помощи морфологических методов.

На дно чашек помещали образцы материала размером 5х5 мм. Фибробласты снимали со дна культурального флакона стандартным методом и высевали в чашку Петри, равномерно распределяя суспензию клеток по всей поверхности дна чашки, не занятой образцом. Посевная доза составила $1x10^4$ /см^2. Контролем служили фибробласты той же линии, которые культивировали в аналогичных условиях, но без присутствия образцов. Нативные культуры дермальных фибробластов изучали с помощью инвертированного микроскопа Olympus CX. Плотность клеток монослоя на единицу площади в нативной культуре определяли с помощью окулярной сетки Автандилова. Для определения количества поврежденных клеток в монослое считали по 200 клеток в 5 полях зрения, а из них, отдельно учитывали поврежденные клетки (%). По плотности монослоя рассчитывали общее количество клеток на культуральном пластике, а затем на основании этих данных, вычисляли индекс адгезии, индекс пролиферации и время удвоения культуры.

Индекс адгезии вычисляли по формуле: IA (%) = (N_1 / N_2) x 100, где N_1 – количество посеянных клеток на единицу площади, N_2 - количество клеток монослоя на единицу площади через 24 часа культивирования. Индекс пролиферации определяли по формуле: IP=N_2 /N_1, где N_1 – количество клеток монослоя, принятое за исходное, N_2 - количество клеток монослоя через 24 часа культивирования. Индекс пролиферации высчитывали каждые 24 часа культивирования. За первое значение N_1 принимали плотность монослоя через 24 часа после посадки клеток. Время удвоения культуры рассчитывали по формуле: TD=txlg2/lg (N_t /N_0), где t – время роста культуры (часы), N_0 - начальное количество клеток, N_t - количество клеток через t часов.

Через 7 суток клетки монослоя окрашивали гематоксилином Майера и суданом IV для выявления структурных изменений и трипановым синим для определения соотношения жизнеспособных и поврежденных клеток в монослое (%). Окрашенные препараты анализировали и фотографировали с

помощью аппаратно-программного комплекса с программным обеспечением «Морфология 5.2» (ООО «ВидеоТесТ», Россия).

В ***третьей серии*** экспериментов крысам выполняли срединную лапаротомию. В брюшную полость имплантировали тестируемый стерильный образец протеза путем укладывания последнего на петли тонкой кишки и укрывали элементами большого сальника. Рану послойно ушивали.

Перитонеальный лаваж петель кишок в контрольной группе выполняли с использованием 10 мл фосфатно-солевого раствора (pH 7.3) с 2% ЭТС с последующей аспирацией содержимого.

В среднем через 52 часа под общей анестезией у животного выполняли релапаротомию, тестируемое изделие, содержащее на своей поверхности различные популяции адгезированных клеток, эксплантировали и сразу же делили на 2 фрагмента. Первый, площадью 0,5см,^{2} помещали на 24 часа при 37^{o}C в стерильные флаконы со средой DMEM/F12+HEPES, содержащей 10% ЭТС (ООО «БиолоТ»). Второй фрагмент обрабатывали 0.25% раствором трипсина с ЭДТА («Invitrogen»), снимая адгезированные клетки, которые затем трижды промывали инкубационной средой и осаждали центрифугированием при 1000 об/мин., а осадок ресуспендировали в ЭТС.

Из полученной суспензии клеток делали мазки, окрашивали их азур-эозином по Романовскому. Для определения активности миелопероксидазы (МПО) из полученной суспензии клеток делали мазки, которые фиксировали в парах формалина в течение 2-х минут. МПО выявляли наборами ДАБ + субстрат - хромоген («Dako») с докрашиванием ядер метиленовым синим.

По завершении инкубации через 52 часа измеряли содержание оксида азота (NO) спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса с калибровкой по конечному метаболиту NO_2^-. При оценке продукции NO макрофагами использовали данные полученных цитограмм для пересчета в соответствии с долей мононуклеарных клеток в анализируемой популяции.

Измерение количества ДНК в пробах проводили флуоресцентным методом на планшетном ридере Infinite 200 PRO («Tecan») на основе Hoechst 33258 согласно протоколу (DNA Quantitation Kit, «Sigma-Aldrich»).

При проведении НСТ-теста 50 мкл суспензии клеток смешивали с 50 мкл 0,1% раствора НСТ («Serva») в фосфатно-солевом растворе. Дальнейшую процедуру выполняли согласно стандартному методу, принятому в клинической лабораторной диагностике.

В ***четвертой серии*** применена экспериментальная модель третьей серии. Через 52 часа в асептических условиях извлекали материал, который делили на 2 фрагмента. Первый обрабатывали 0.25%-ным раствором трипсина Difco с ЭДТА («Invitrogen»). Смытые клетки осаждали центрифугированием при 1500 об. /мин. (200g), трехкратно отмывали ФСБ, лизировали в дистиллированной воде и замораживали при температуре -20°С. После осаждения часть смытых клеток ресуспендировали в ЭСК. Из полученной суспензии делали мазки для окраски азур-эозином по Романовскому согласно стандартным методикам и выявляли активность неспецифической эстеразы моноцитов/макрофагов ИЦХ с применением набора «Диахим-цитостейн – нэ» («Абрис») в реакции с α-нафтилацетатом («Sigma-Aldrich»). В лизате определяли активность неспецифической эстеразы спектрофотометрически с о-нитрофенилбутиратом в качестве субстрата (Sigma-Aldrich), согласно протоколу фирмы–изготовителя (Esterase- CSRD). Количество ДНК определяли с помощью флуоресцентного красителя Hoechst 33258 согласно протоколу (DNA Quantitation Kit, «Sigma-Aldrich») на планшетном ридере Infinite 200 PRO («Tecan»). Калибровочную кривую для пересчета количества ДНК на число клеток строили с использованием суспензии клеток, полученных путем лаважа петель кишок интактных крыс.

Активность металлопротеаз (ММР) выявляли методом желатиновой зимографии. Образцы лизата клеток, стандарт активности коллагеназы из Clostridium histolyticum («Sigma-Aldrich», активность не менее 125 CDU/mg) и стандарты молекулярной массы (BIO-RAD, Broad range) наносили на гель,

содержащий желатин («Sigma-Aldrich»). После окончания электрофореза гели инкубировали в течение часа в 2,5%-ом растворе Тритона Х-100, помещали в 0.05М Трис (pH 7.8 - 8.0) с добавлением 0,9% раствора натрия хлорида, 0,11% кальция хлорида, 0,05% азида натрия на 14 часов при 37°С для проявления зимограммы, окрашивали Кумасси G-250 и дифференцировали 7,5% раствором уксусной кислоты, содержащей 0,5% этанола. Идентификацию полос, проявляющих желатиназную активность, осуществляли по их молекулярным массам. Денситометрию зимограмм выполняли с помощью программного комплекса ImageJ. Активность металлопротеаз перитонеального экссудата, при его наличии, у экспериментальных животных определяли аналогичным способом.

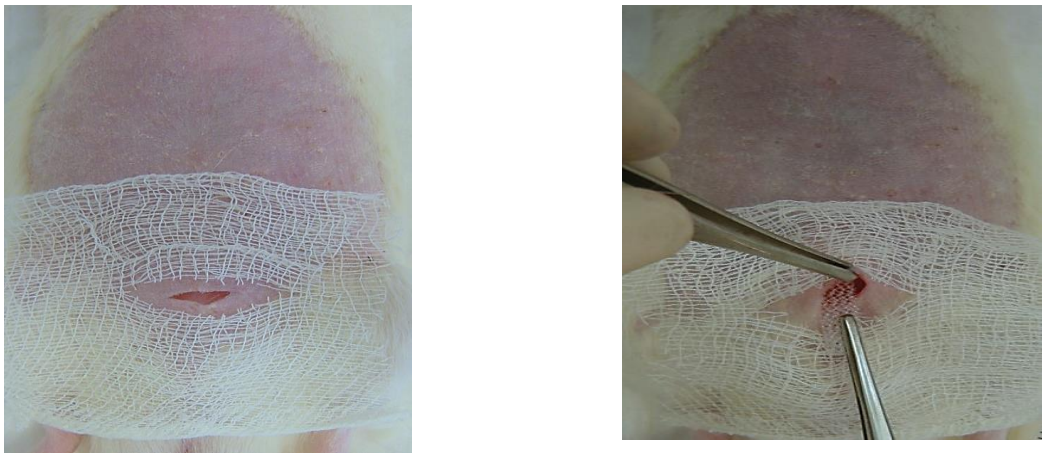
Активность металлопротеаз, неспецифической эстеразы и содержание Ил представляли в пересчете на 10^6 мононуклеаров в соответствии с данными цитограмм и калибровочной кривой на ДНК.

Второй фрагмент извлеченного из брюшной полости образца сетчатого протеза размером около 0,5см,^{2} помещали в стерильные флаконы со средой DMEM/F12+HEPES, содержащей 10% ЭСК (ООО «БиолоТ»), на 24 часа при 37^o С. После окончания инкубации протезирующий материал извлекали из среды, а адгезированные на нем клетки лизировали, в котором определяли содержание ДНК.

Содержание ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 в среде определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства «eBioscience»: Rat IL-1β Platinum ELISA - BMS630 (чувствительность от 4 pg/ml), Rat IL-6 Platinum ELISA – BMS625 (чувствительность от 12 pg/ml), Rat IL-10 Platinum ELISA -BMS629 (чувствительность от 1,5 pg/ml) на ИФА-ридере Multiscan FC («Thermo scientific»).

При выполнении ***пятой серии*** экспериментов крысам подгрупп Э; ОТ; Ti; Ф по средней линии живота в гипогастрии производили рассечение кожи в поперечном направлении протяженностью не более 0,5 см (рис. 8А). Тупым путем в направлении мечевидного отростка кожу отслаивали от мышечно-

апоневротических структур по средней линии и несколько латеральнее от нее на расстоянии 0,5 см, формируя тоннель (Eddouks M. et al., 2012). Образец протеза, свернутого в тугой цилиндр при помощи пинцета через тоннель продвигали в краниальном направлении, где его расправляли (рис. 8Б). Снаружи через кожу создавали кратковременную легкую компрессию, проводили ушивание раны. Контрольным животным при таком же объеме вмешательства имплантацию протеза не производили.



А. Б.

Рис. 8. Этапы моделирования «воздушного кармана». А. – разрез кожи крысы в гипогастрии для формирования полости в краниальном направлении. Б. – введение тестируемого материала в сформированную полость.

В ***шестой серии*** моделирование грыжи осуществляли путем выполнения срединного доступа до париетальной брюшины (рис. 9А). Прямые мышцы разводили на расстояние 0,5 см (рис. 9Б), затем на кожу накладывали швы. В группе D_0 целостность белой линии живота не нарушали.

При достижении контрольных сроков были выделены макрообъекты (n=240). У животных группы D_0 макрообъектами служили: по два фрагмента прямых мышц живота, включая белую линию; по одному фрагменту с каждой стороны из комплекса боковых мышц. У животных группы D_+ извлекаемыми макрообъектами были: по два фрагмента правой и левой прямых мышц; по одному фрагменту с каждой стороны из комплекса боковых мышц.

А. Б.

Рис. 9. Экспериментальное моделирование грыжи у крысы. А. – кожа ПБС рассечена по средней линии. Б. – рассечена белая линия живота, при этом целостность париетальной брюшины сохранена.

В ***седьмой серии*** экспериментов в подгруппах N1–Э; N1 – ОТ; N1-Ti; N1-Ф выполняли срединный разрез кожи протяженностью 5 см. Края кожи тупым путем отделяли от подлежащих тканей в латеральных направлениях. Имплантировали один из образцов тестируемых материалов, который фиксировали отдельными узловыми швами.

В группе N2 выполняли срединный лапаротомный доступ, не нарушая целостности париетальной брюшины. Далее, для создания натяжения, производили закрытие дефекта путем его ушивания по типу мышечно-апоневротической пластики. Величина перекрытия тканей была подобрана в ходе предварительных экспериментов и составила 1,5 см (рис. 10). Животным группы N3 после формирования дупликатуры производили имплантацию образца одного из тестируемых материалов размерами 2х1,5 см в положении onlay с последующей его фиксацией отдельными узловыми швами. После этого всем животным проводили ушивание раны. Сроки наблюдения за животными составили 30, 90, 180 суток.

Рис. 10. Этап сшивания тканей ПБС крысы с натяжением

При наступлении контрольных сроков были получены макрообъекты (n=288). Для животных групп N1–Э; N1–ОТ; N1-Ti; N1-Ф и N3–Э; N3–ОТ; N3-Ti; N3-Ф макрообъектами служили: 2 фрагмента прямых мышц живота, содержащие протезирующий материал; фрагменты боковых мышц справа и слева. Для животных группы N2 макрообъектами были: по 2 фрагмента прямых мышц живота без протезирующего материала и фрагменты боковых мышц справа и слева.

В ***восьмой серии*** экспериментов крысам группы D1 проводили сшивание имеющихся грыжевых ворот край в край. Животным группы D2 после сшивания дефекта край в край проводили имплантацию одного из протезирующих материалов согласно сформированным подгруппам в позиции onlay. У крыс группы D3 производили закрытие грыжевых ворот комбинированным способом (рис. 11).

Срок наблюдения за животными составил 30, 90, 180 суток, после чего были получены макрообъекты (n=288) для гистологического исследования, представленные для групп D2 и D3 двумя фрагментами прямых мышц живота, содержащих протезирующий материал и фрагментами боковых мышц справа и слева от каждой крысы. Для животных группы D1 макрообъектами были: по 2 фрагмента прямых мышц живота и боковых мышц справа и слева.

А. Б.

Рис.11. Пластика грыжевых ворот у крысы комбинированным способом. А. Вид вшитого протеза «Эсфил» Б. Вид вшитого протеза Титановый шелк.

Полученный биоматериал погружали 10% раствор нейтрального формалина. Фиксацию образцов осуществляли в спиртах восходящей крепости, после чего заливали в парафин и изготавливали серийные срезы толщиной 5-6 мкм на микротоме Sakura Accu-Cut SRM200 (Sakura, Finetek, Япония). Производили окраску препаратов гематоксилином и эозином, пикрофуксином, крезиловым фиолетовым, орсеином, железным гематоксилином, суданом IV (нефиксированные объекты) по стандартным методикам.

Морфологическое исследование полученных препаратов и морфометрический анализ провели с использованием аппаратурного комплекса, состоящий из микроскопа Nikon Alphaphot-2 YS2-H и видеокамеры КСС-31 OPD с программным обеспечением «Морфология 5.2». (ООО «Видеотест», Санкт-Петербург, Россия). Полученные массивы данных подвергали статистическому анализу.

2.5 Статистические методы исследования

Все полученные результаты клинических, морфологических и экспериментальных исследований подвергнуты статистическому анализу. Проверка на нормальность распределения статистических выборок проведена с использованием критериев Шапиро-Уилка. При сравнении двух

несвязанных совокупностей и нормальном распределении применен t-критерий Стьюдента. При сравнении трех несвязанных совокупностей и нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. При сравнении трех и более несвязанных совокупностей и нормальном распределения применен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими попарными сравнениями по критерию Даннета, Шефе, Тьюки в зависимости от гомогенности дисперсий в сравниваемых группах. При сравнении двух несвязанных совокупностей и ненормальном распределении применены непараметрические методы с определением U-критерия Манна-Уитни.

При оценке сопоставимости двух и более групп клинического исследования несвязанных совокупностей применен Критерий χ^2 Пирсона. При оценке результатов лечения пациентов с грыжами в клинике были рассчитаны следующие показатели: ЧИЛ – число исходов в группе лечения; ЧИК – число исходов в группе контроля; АР – абсолютный риск; САР – снижение абсолютного риска; ОР – относительный риск; СОР – снижение относительного риска; ОШ – отношение шансов; ЧБНЛ – число больных, которых нужно лечить (Ланг Т.А., Сесик М., 2016). При проверке статистических гипотез пороговый уровень значимости α составил 0,05. При проведении статистических расчетов, построения диаграмм и графиков использовали пакет программ: Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS 11.5 Statistics.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СРЕДИННЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

3.1 Срединные послеоперационные вентральные грыжи

Проведен анализ лечения 730 больных с ПВГ, разделенных на 3 группы. Пациенты в группах распределены по полу, возрасту, локализации, размеру грыжевых ворот и исходному физическому состоянию (табл. 3-6).

Таблица 3

Распределение больных с ПВГ в группах по полу и возрасту (ВОЗ, 2017)

Возраст, годы	Группы больных						Всего
	A (n=159)		B (n=306)		C (n=265)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.						
18 – 24	6/0,8	4/0,5	9/1,3	23/3,2	8/1,1	5/0,6	55/7,5
25 – 44	6/0,8	29/4,1	21/2,8	47/6,3	9/1,3	22/3,0	134/18,3
45 – 60	8/1,1	40/5,3	35/4,9	29/4,1	61/8,3	48/6,6	221/30,3
61 – 75	22/3,1	35/4,9	15/1,9	119/16,3	29/4,0	62/8,5	282/38,7
76 +	2/0,2	7/1,0	3/0,4	5/0,7	8/1,1	13/1,8	38/5,2
Итого:	44/6,0	115/15,8	83/11,3	223/30,6	115/15,8	150/20,5	730/100,0

Таблица 4

Распределение больных с ПВГ в группах по локализации грыжевых ворот (Muysoms F.E. et al., 2017)

Локализация грыжевых ворот	Группы больных						Всего
	A (n=159)		B (n=306)		C (n=265)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.						
M1	0/0,0	0/0,0	0/0,0	2/0,2	1/0,1	0/0,0	3/0,3
M2	21/2,8	27/3,7	25/3,5	66/9,0	37/5,1	21/2,9	197/27,0
M3	13/1,9	33/4,5	29/3,9	95/13,0	43/5,8	39/5,4	252/34,5
M4	9/1,2	55/7,6	29/3,9	60/8,4	34/4,8	89/12,1	276/38,0
M5	1/0,1	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	1/0,1	2/0,2
Итого:	44/6,0	115/15,8	83/11,3	223/30,6	115/15,8	150/20,5	730/100,0

Таблица 5

Распределение больных с ПВГ в группах по размеру грыжевых ворот (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000)

Размер грыжевых ворот	Группы больных						Всего
	A (n=159)		B (n=306)		C (n=265)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.						
W1	17/2,3	42/5,8	15/2,0	67/9,2	36/4,9	20/2,7	197/26,9
W2	21/2,9	64/8,8	44/6,0	71/9,7	26/3,6	63/8,6	289/39,6
W3	6/0,8	9/1,2	16/2,2	68/9,4	37/5,0	39/5,4	175/24,0
W4	0/0,0	0/0,0	8/1,1	17/2,3	16/2,3	28/3,8	69/9,5
Итого:	44/6,0	115/15,8	83/11,3	223/30,6	115/15,8	150/20,5	730/100,0

Таблица 6

Распределение больных с ПВГ в группах по шкале ASA (Anon B., 1963)

Степень риска	Группы больных						Всего
	A (n=159)		B (n=306)		C (n=265)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.						
I	19/2,7	12/1,6	15/2,1	34/4,7	2/0,2	7/0,9	89/12,2
II	12/1,6	55/7,6	13/1,8	47/6,4	8/1,1	8/1,1	143/19,6
III	11/1,5	31/4,3	24/3,1	90/12,4	40/5,5	84/11,6	280/38,4
IV	2/0,2	17/2,3	31/4,3	52/7,1	65/9,0	51/6,9	218/29,8
Итого:	44/6,0	115/15,8	83/11,3	223/30,6	115/15,8	150/20,5	730/100,0

Соотношение мужчины-женщины в группе А составило 1:3. Локализация грыжевых ворот была самой разнообразной: у мужчин чаще в околопупочной области, у женщин - в гипогастральной. У женщин образованию грыжи М1 локализации способствовали лапароскопические доступы и открытые операции на желчевыводящих путях, М2 – верхнесрединная лапаротомия, М3 – верхне-срединная и средне-срединная лапаротомия при операциях на желчном пузыре и протоках, толстой кишке М4 – М5 – операции на органах малого таза, в том числе лапароскопическими способами.

У мужчин локализации грыж М2-М3 способствовали верхне-срединная лапаротомия, которая выполнялась по поводу заболеваний желудка, ДПК, поджелудочной железы и желчевыводящих путей. Грыжи локализации М3-М4 были обусловлены операциями на ободочной кишке и поджелудочной

железе. Грыжа М5 имела место после эпицистостомии. В группе А независимо от пола образованию грыжи у 45,8% пациентов способствовало длительное стояние дренажей, несмотря на заживление послеоперационной раны первичным натяжением, у 32,3% - нагноение ран с заживлением вторичным натяжением.

Оценка рубцов в проекции грыжевых выпячиваний показала, что у 86/54,0% они имели признаки нормотрофии, у 66/41,5% – атрофии; у 7/4,5 – гипертрофии. При этом в 67% наблюдений послеоперационный рубец не соответствовал нормальным срокам его ремоделирования.

В анализируемой группе А преобладали дефекты W1 и W2. Сравнение результатов оценки размеров грыжевых ворот по данным УЗИ и интраоперационно показало их полное соответствие и это при том, что продолжительность грыженошения составила от 1 месяца до 13 лет.

Оценка больных группы А в зависимости от анестезиологического риска по шкале ASA показала, что у мужчин повышение степени риска было обусловлено преимущественно сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, а у женщин – заболеваниями желчевыводящих путей и эндокринной патологией (ожирение и сахарный диабет) и патологией органов малого таза.

Соотношение мужчин и женщин в группе В составило 1:3. В группе В, независимо от пола образованию грыжи у 36,5% способствовало длительное стояние дренажей, у 44,3% - нагноение ран, которые заживали вторичным натяжением. Оценка послеоперационных рубцов в проекции грыжевых выпячиваний показала, что у181/59,1% они имели признаки атрофии, у 113/36,9% – атрофии; у 12/3,9% – гипертрофии. При этом в 51,7% наблюдений послеоперационный рубец не соответствовал нормальным срокам ремоделирования.

В группе В сопоставление результатов оценки размеров грыжевых ворот по УЗ- и интраоперационным данным различий не выявила, при том, что продолжительность грыженошения колебалась от 2,5 месяцев до 9 лет.

Отличие пациентов группы В от группы А состояли в том, что размеры грыж соответственно были W1 и W2 у 64,4% и 90,6%, а W3 и W4 у 35,6% и у 9,4%.

У мужчин анализируемой группы преобладал риск IV и III, обусловленный сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и легочной системы. Среди них ХОБЛ имела место у 26,8% пациентов. Женщины в этой группе имели разные степени риски, обусловленные, как правило сопутствующей эндокринной патологией, хронической венозной недостаточностью, патологией дыхательной системы. Доля пациенток, имеющих в анамнезе онкологические заболевания составила 2,3%.

Анализ таблиц показывает, что пациенты, включенные в группу С отличались от таковых в группах А и В по возрасту. В группе С преобладали больные старше 45 лет, которых было 221 (83,4%). При этом соотношение между мужчинами и женщинами было 1:1,5, что свидетельствовало об увеличении доли лиц мужского пола. При этом грыжи одинаково локализовались в эпи-; мезо- и гипогастральных областях. Причем у мужчин грыжи чаще были в мезогастральной области. У женщин – грыжи локализовались равномерно во всех областях.

Причины и операции, после которых образовались грыжи у пациентов группы С, были аналогичными таковым для пациентов групп А и В. При этом предрасполагала к развитию грыжи у 28,7% пациентов длительное стояние дренажей с заживлением послеоперационной раны первичным натяжением, у 31,8% - нагноение послеопреационной раны с заживлением вторичным натяжением.

Оценка послеоперационных рубцов в проекции грыжевого выпячивания показала, что у 214/ 80,8% он имел признаки атрофии, у 46/17,4% – нормотрофии; у 5/1,8% – гипертрофии.

В группе С сопоставление результатов оценки размеров грыжевых ворот как по данным УЗИ, так и интраоперационным данным показало их полное

соответствие. Длительность грыженошения больных сильно варьировала от 1 месяца до 14 лет.

Среди больных группы С преобладала III и IV степень риска, обусловленная сопутствующими заболеваниями: сердечно-сосудистой системы, дыхательной (доля ХОБЛ составила 19,9%), хроническими заболеваниями почек (30,0%). У женщин группы С наиболее распространенными заболеваниями были: эндокринные (сахарный диабет, ожирение), заболевания ЖКТ, хроническая венозная недостаточность, патология легких.

Проведен анализ сопоставимости изучаемых групп больных с ПВГ (табл. 7).

Таблица 7

Оценка сопоставимости групп больных с ПВГ

Анализируемые признаки		Группы			Статистические показатели
		A (n=159)	B (n=306)	C (n=265)	P_{A-B}=0,722 P_{A-C}=0,402 P_{B-C}=0,585
Возраст		64,5±2,9	65,9±2,4	67,8±2,5	
Пол	Муж.	44(27,7%)	83(27,1%)	115(43,4%)	χ^2=19,7201, p<0,001
	Жен.	115(72,3%)	223(72,9%)	150(56,6%)	
Локализация грыжи, M	M1	0(0,0%)	2(0,6%)	1(0,3%)	χ^2=24,006, p<0,01
	M2	48(30,2%)	91(29,7%)	58(21,9%)	
	M3	46(28,9%)	124(40,5%)	82(31,0%)	
	M4	64(40,3%)	89(29,2%)	123(46,5%)	
	M5	1(0,6%)	0(0,0%)	1(0,3%)	
Размер грыжи,W	W1	59(37,1%)	82(26,8%)	56(21,1%)	χ^2=67,7686, p<0,001
	W2	85(53,5%)	115(37,5%)	89(33,6%)	
	W3	15(9,4%)	84(27,5%)	76(28,7%)	
	W4	0(0,0%)	25(8,2%)	44(16,6%)	
Степень риска по шкале ASA	I	31(19,5%)	49(16,0%)	9(3,4%)	χ^2=139,5036, p<0,001
	II	67(42,1%)	60(19,6%)	16(6,0%)	
	III	42(26,4%)	114(37,3%)	124(46,8%)	
	IV	19(12,0%)	83(27,1%)	116(43,8%)	

Согласно полученным данным анализируемые группы сопоставимы по полу и возрасту (p>0,05), но имеют значимые отличия по локализации грыжевых ворот (<0,01) и их размеру (p<0,001) и исходному физическому состоянию (p<0,001), при этом группа С тяжелее групп А и В по тяжести

исходного состояния, а группы В и С легче группы А по величине грыжевых ворот.

Проведен анализ способов операций, которые были использованы при лечении больных ПВГ в группах А, В, С. Операции у пациентов в группе А в зависимости от размера грыжи представлены в таблице 8, из которой следует, что у 34/21,4% больных применен способ Мейо; у 37/23,3% - Сапежко; у 88/55,3% - Напалкова. При этом способ Напалкова и Сапежко использован у пациентов с локализацией М2 и М3. Способ Напалкова широко использовался при грыжах всех локализаций.

Таблица 8

Способы операций у больных в группе А в зависимости от размера грыжевых ворот

Способы операции	Размер грыжевых ворот				Всего
	W1	W2	W3	W4	
	Абс./отн.				
По Мейо	31/19,5	3/1,9	0/0,0	0/0,0	34/21,4
По Сапежко	26/16,4	11/6,9	0/0,0	0/0,0	37/23,3
По Напалкову	2/1,2	71/44,7	15/9,4	0/0,0	88/55,3
Итого	59/37,1	85/53,5	15/9,4	0/0,0	159/100,0

Операции, выполненные в группе В, представлены в таблице 9.

Таблица 9

Способы операций у больных группы В в зависимости от размера грыжевых ворот

Способы операции	Размер грыжевых ворот				Всего
	W1	W2	W3	W4	
	Абс./отн.				
Ушивание грыжевых ворот с различным положением протеза относительно ПБС	82/26,8	115/37,6	84/27,4	25/8,2	306/100,0

В качестве протезирующих материалов были использованы Эсфил стандарт – у 130/42,5% пациентов; Эсфил тяжелый – у 43/14,0%; Prolen (Ethicon) – у 30/9,8%; Optomesh Thinlight (Tricomed) – у 84/27,5%; группа протезов на основе полиэстера (Covidien Ltd., Ethicon) – 19/6,2%.

Операции, выполненные у больных в группе С, представлены в таблице 10.

Таблица 10

Способы операций у больных в группе С в зависимости от размера грыжевых ворот

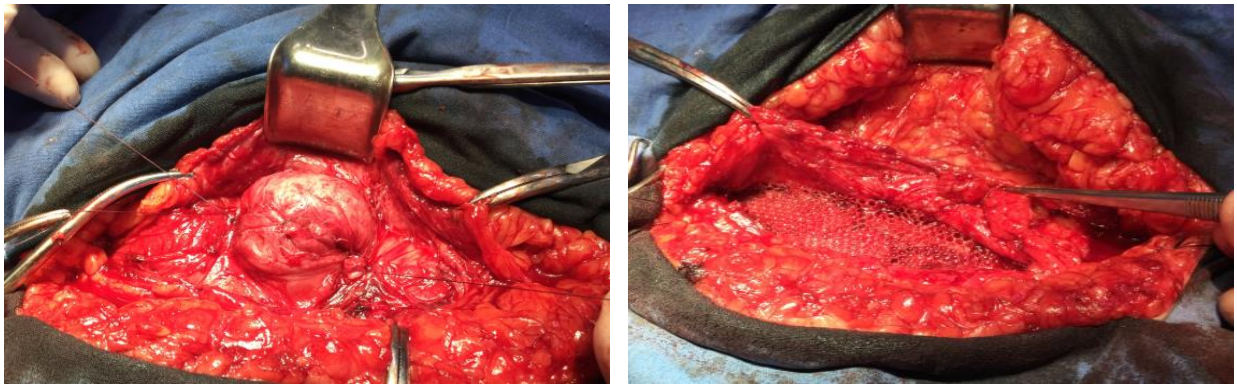
Способы операции	Размер грыжевых ворот				Всего
	W1	W2	W3	W4	
	Абс./отн.				
Способ герниопластики при срединных грыжах живота (патент №2123292)	56/21,1	88/33,3	12/4,5	0/0,0	156/58,9
Способ герниопластики при больших и гигантских грыжах (патент №2137432)	0/0,0	1/0,3	63/23,9	36/13,6	100/37,8
Способ герниопластики при послеоперационных вентральных грыжах (патент №2546927)	0/0,0	0/0,0	1/0,3	8/3,0	9/3,3
Итого:	56/21,1	89/33,6	76/28,7	44/16,6	265/100,0

В качестве протезирующих материалов были применены Эсфил стандарт (Линтекс) – у 113/ 42,6%; Prolen (Ethicon) – у 22/8,3%; Optomesh Thinlight (Tricomed) – у 130/49,0%.

Особенность лечения больных группы С демонстрирует клинический пример.

Пациентка С., 44 года. Поступила на стационарное лечение в хирургическое отделение с жалобами на боли в области выпячивания в правой подвздошной области. В июле 2014г. лечилась длительно по поводу деструктивного аппендицита. Проводили перевязки, санацию нагноившейся послеоперационной раны, заживление вторичным натяжением. В течение последующего месяца появилось выпячивание, которое постепенно увеличивалось в размере, присоединились периодические боли. Был поставлен диагноз: Послеоперационная вентральная грыжа. M4W2R0. Проведено оперативное лечение комбинированным способом. В ходе операции двумя окаймляющими разрезами иссечен послеоперационный рубец. Выделен грыжевой мешок размерами 10х6х6 см, который был прикрыт

апоневрозом наружной косой мышцы живота. Грыжевой мешок погружен в предбрюшинную клетчатку путем наложения погружных швов (рис. 12А). Вокруг грыжевых ворот произведено рассечение апоневроза наружной косой мышцы живота. Выкроен полипропиленовый протез размерами 18х10 см, который был подшит по двум периметрам (большой и малый) (рис. 12Б). Проверка на гемостаз. Послойное ушивание раны с оставлением дренажей в подкожно-жировой клетчатке, которые были подсоединены в вакуумной системе Редона. Асептическая повязка. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалены на 5 сутки. Больная выписана. При контрольном осмотре через 17 месяцев рецидива грыжи не выявлено.



А. Б.

Рис. 12. Этапы пластики грыжевых ворот комбинированным способом. А. – погружение выделенного грыжевого мешка в предбрющшинную клетчатку. Б. – подшитый полипропиленовый протез Optomesh Thinlight.

В группах больных с ПВГ изучены ранние и поздние раневые осложнения (табл. 11). Оценивая непосредственные результаты лечения по течению раневого процесса в группе А получено: 71,7% хороших результатов; 11,9% - удовлетворительных; 16,4% - неудовлетворительных. В группе В: 80,1%; 9,8%; 10,1% соответственно. В группе С: 90,2%; 2,6%; 7,2%.

Оценивая отдаленные локальные результаты лечения в группе А получено 86,8% хороших результатов, 13,2% - неудовлетворительных. В группе В хорошие результаты достигнуты в 91,5% случаев; неудовлетворительные – 8,5%. В группе С хорошие отдаленные локальные

результаты лечения достигнуты в 97,7% случаев, неудовлетворительные в – 2,3%.

Таблица 11

Послеоперационные раневые осложения в группах в зависимости от способов выполненных операций

Осложнения	Группы исследования			Всего (n=730)
	A (n=159)	B (n=306)	C (n=265)	
	Абс./отн.			
Ранние послеоперационные осложнения				
Длительная экссудация	3/1,9	9/2,9	5/1,9	17/6,7
Серома	0/0,0	7/2,3	5/1,9	12/4,2
Гематома	8/5,0	4/1,3	1/0,4	13/6,7
Кровотечение из раны	6/3,8	2/0,7	3/1,1	11/5,6
Воспалительная инфильтрация послеоперационной раны	16/10,1	21/6,9	2/0,8	39/17,7
Краевой некроз кожи	3/1,9	7/2,3	2/0,8	12/4,9
Нагноение раны	9/5,7	3/1,0	3/1,1	15/7,8
Инфакт подкожно-жировой клетчатки	0/0,0	8/2,6	5/1,9	13/4,5
Поздние осложнения				
Свищи, связанные с протезом	0/0,0	6/2,0	3/1,1	9/3,1
Отторжение протеза	0/0,0	2/0,7	1/0,4	3/1,0
Рецидив грыжи	21/13,2	18/5,9	2/0,8	41/19,8
Итого	45+21*/ 28,3+13,2	61+26*/ 19,9+8,5	26+6*/ 9,8+2,3	132+53*/ 18,1+7,3

*сумма ранние+поздние

Кроме раневых у больных ПВГ, в группах были отмечены системные осложнения (табл. 12).

В группе А имело место 1,3% неудовлетворительных результатов, связанных с декомпенсацией сердечно-сосудистой системы и развитием ТЭЛА. Удовлетворительные результаты в группе у 13,8% пациентов, хорошие – у 84,9%. В группе В неудовлетворительные результаты отмечены у 1,0% больных; удовлетворительные у – 4,9%; хорошие у – 94,1%. В группе С получено 0,8% неудовлетворительных результатов; 0,8% - удовлетворительных; 98,4% - хороших.

Эффективность способов закрытия грыжевых ворот у больных с ПВГ оценена с помощью показателей доказательной медицины (табл. 13).

Таблица 12

Послеоперационные системные осложнения в группах больных ПВГ

Ранние системные осложнения	Группы больных			Всего (n=730)
	A (n=159)	B (n=306)	C (n=265)	
	Абс./отн.			
Сердечно-сосудистая недостаточность	8+5*/5,0+3,1	6+3*/2,0+1,0	0+2*/0,0+0,8	24/11,9
Дыхательная недостаточность	9/5,7	7/2,3	1/0,4	17/8,4
Прочие	2/1,3	2/0,7	1/0,4	5/2,4
Итого	24/15,1	18/6,0	4/1,6	46/22,7

* + число случаев ТЭЛА

Таблица 13

Сравнение эффективности результатов пластики ПВГ у больных в группах

Группы больных	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР,% 95% ДИ	САР,% 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^{2*}	P
Ранние локальные послеоперационные осложнения								
A-B	19,93	28,3	29,6 1,6-49,6	8,4 0,3-16,9	12 5,9-308,1	0,63 0,40-0,98	3,70	0,050
A-C	9,81	28,3	65,3 46,1-77,7	18,5 10,8-26,5	5,4 3,8-9,2	0,28 0,16-0,47	23,06	<0,001
B-C	9,81	19,93	50,8 24,4-68,0	10,1 4,3-15,8	9,9 6,3-23,4	0,44 0,27-0,71	10,5	0,001
Ранние системные нарушения								
A-B	5,88	15,09	61,0 30,3-78,2	9,2 3,5-15,9	10,9 6,3-28,7	0,35 0,18-0,67	9,71	0,002
A-C	1,51	15,09	90,0 71,7-96,5	13,6 8,3-20,0	7,4 5,0-12,0	0,09 0,03-0,25	27,57	<0,001
B-C	1,51	5,88	74,3 25,0-91,2	4,4 1,2-7,7	22,9 12,9-81,1	0,25 0,08-0,73	6,2	0,013
Поздние локальные осложнения (рецидивы)								
A-B	8,5	13,21	35,7 -10,7…62,6	4,7 -1,0…11,4	21,2 8,8…-98,4	0,61 0,33-1,12	2,06	0,151
A-C	2,26	13,21	82,9 58,4-92,9	10,9 5,8-17,2	9,1 5,8-17,1	0,15 0,06-0,39	18,17	<0,001
B-C	2,26	8,50	73,4 36,2-88,9	6,2 2,5-10,1	16 9,9-39,3	0,25 0,10-0,62	9,28	0,002

*с поправкой Иетса

Применение рассмотренных протезирующих способов пластики снижает относительные значения частоты развития ранних послеоперационных осложнений. При этом вероятность развития ранних осложнений при применении синтетических протезов в 0,63 раза меньше, чем без их использования. т.е., применение синтетических протезов при

герниопластике имеет преимущество (p=0,05), даже при лечении грыж W1 и W2. Данные таблицы 29 свидетельствуют о клинической эффективности (p<0,001) комбинированного способа пластики грыжевых ворот по сравнению с использованием местных тканей. Также, применение способов комбинированной пластики грыжевых дефектов снижает вероятность риска развития ранних послеоперационных осложнений в 0,44 раза по сравнению со способами, предусматривающих применение протезирующих материалов.

Полученное значение COP=61% свидетельствует о клинически значимом эффекте снижения частоты развития ранних системных нарушений у больных ПВГ после закрытия грыжевых ворот протезом, даже при их сшивании. Вероятность развития таких осложнений снижается в 0,35 раз (p<0,05). Однако применение комбинированного способа позволило снизить относительный риск развития ранних системных нарушений на 90,0%. Сравнение двух протезирующих способов закрытия грыжевых ворот у больных с ПВГ показало, что применение комбинированных, способствует достоверному снижению относительного риска развития ранних системных нарушений. При этом вероятность их развития в группе С в 0,25 раз меньше, чем в группе В (p<0,05).

При сравнительной оценке способов, использованных в группах А и В по показателю частоты развития поздних осложнений, применение синтетического протеза достоверно не способствует его снижению (p>0,05), т.к. значения полученных показателей не вошли в диапазон клинически значимых. Применение комбинированного способа в лечении больных с ПВГ является эффективным и позволяет снижать частоту развития поздних осложнений, в том числе рецидивов по сравнению с пластикой грыжевых ворот собственными тканями (А). Применение ненатяжных протезирующих комбинированных способов закрытия срединных ПВГ способствует снижению относительного риска развития поздних осложнений на 73,4%, снижению абсолютного риска на 6,2%, при этом ОШ=0,25 свидетельствует,

что вероятность развития таких осложнений в группе С ниже в 0,25 раз ($p<0,05$).

3.2 Патоморфологический анализ тканей ПБС у больных с ПВГ

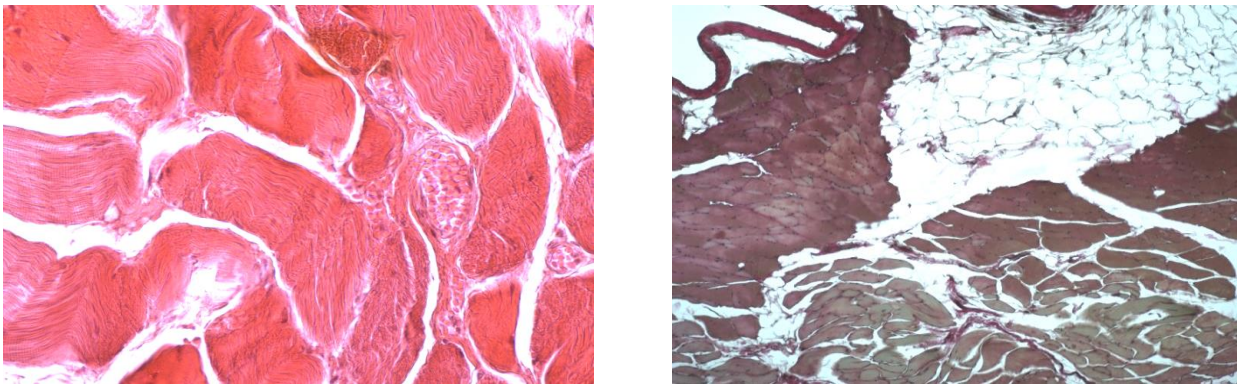
В ходе операций у 86 больных с ПВГ была проведена оценка состояния тканей ПБС. Проведенный анализ показал, что выраженность патологических изменений зависела от длительности грыженошения. В 22 случаях при длительности грыженошения до 6 месяцев отмечали полиморфную морфологическую картину в тканях ПБС. Так в 8 случаях мышечные волокна с признаками их атрофии, единичные из них с признаками гипертрофии. Поперечная исчерченность утрачена. Эксцентричное положение ядер сохранено. Признаки полнокровия отмечены во всех случаях, однако его выраженность сильно варьировала (рис. 12А). В перимизии очаговые скопления адипоцитов. Инфильтрация клетками воспаления (макрофаги, лимфоциты) диффузно-очаговая различной интенсивности от минимальной до выраженной. В 12 случаях мышечные волокна с признаками атрофии, неравномерно воспринимали красители, элементы жировой ткани в виде очагов и локусов (рис. 12Б) с очаговой инфильтрацией клетками воспаления от минимальной до выраженной. В 2 случаях была реакция выраженного диффузно-очагового липоматоза с разрастанием фиброзной ткани в узлах по типу трабекул. Клетки хронического воспаления в умеренном количестве инфильтрировали как мышечную, так и жировую ткани.

В 43 случаях, где длительность грыженосительства составила 7-12 месяцев в мышечной ткани признаки атрофии мышечных волокон и вакатный липоматоз в виде равномерного разрастания жировой ткани. В 6 случаях наряду с жировой тканью присутствовала рыхлая соединительная ткань и.

При длительности грыженошения 13-24 месяца в биоптатах (8 случаев) мышц ПБС преобладали явления вакатного липоматоза на фоне сохраняющейся инфильтрации клетками воспаления. Значительное

разрастание фиброзной ткани в мышцах отмечено в 2 случаях, которое было выявлено у пациентов с малыми размерами грыжевых ворот и значительными размерами грыжевого мешка.

При длительности грыженошения более 24 месяцев в 13 случаях отмечены значительные дистрофические изменения в мышечной ткани с замещением последней на жировую и соединительную с преобладанием фиброзной на фоне продуктивного воспаления.



А. Б.

Рис. 12. Полиморфизм морфологических изменений тканей ПБС у больных со срединными грыжами. А. – структура мышечных волокон при грыже М3W2. Окраска гематоксилином и эозином. х40. Б. – прогрессирующая дистрофия мышечных волокон с формированием очага липоматоза при грыже ПБС М4W3. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. х10

В боковых мышцах структура мышечных волокон в большинстве случаев была сохранена. В 11 отмечено наличие единичных утолщенных и извитых мышечных волокон. В эндомизии и перимизии явления продуктивного воспаления с формированием макрофагальных и лимфоцитарно-моноцитарных инфильтратов, а также скопления тучных клеток. В мышцах преобладала жировая ткань, а также очаги рыхлой соединительной и фиброзной тканей.

Проведен анализ морфометрических показателей прямых мышц (табл. 14).

Таблица 14

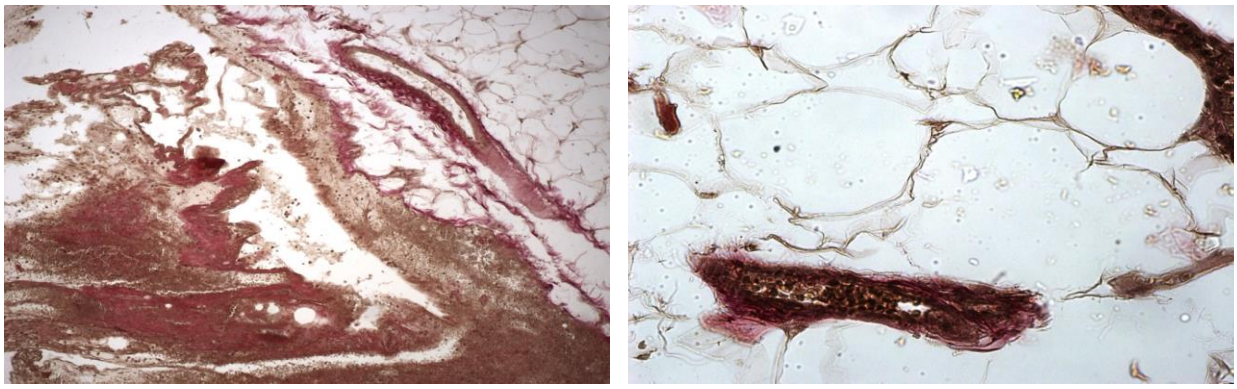
Анализ морфометрических показателей больных с ПВГ

Морфометрические показатели (относительная площадь, %)	Группы		P
	Контроль	ПВГ	
мышечной ткани	73,4±1,8	39,7±1,4	p<0,05
жировой ткани	3,8±1,1	33,5±1,7	p<0,05
соединительной ткани	22,8±2,3	26,8±1,9	p>0,05
толщина мышечных волокон, мкм	65,6±1,7	32,3±2,4	p<0,05

По данным морфометрического анализа у больных со срединными грыжами живота несмотря на полиморфность изменений и независимо от их локализации, величины и длительности существования имело место снижение относительной площади мышечной ткани (p<0,05) за счет атрофии мышечных волокон (p<0,05), повышение относительной площади жировой (p<0,05) и соединительной тканей (p>0,05).

3.3. Патоморфологический анализ сером

При изучении 9 случаев, представленных биоптатами стенок иссеченных сером выявлено, что собственно их стенка представлена рыхлой неоформленной соединительной тканью с поверхностными наложениями фибрина. В толще стенок образования явления продуктивного воспаления за счет полиморфноклеточных инфильтратов, единичных гигантских клеток. Прилежащие сосуды с признаками венозного полнокровия (рис. 13 А). По сути границей серомы являлась жировая ткань ПЖК. В сосудах ПЖК явления венозного полнокровия и стаза (рис. 13 Б). Нередко выявляли локусы геморрагического пропитывания тканей в виде скопления эритроцитов, расположенных между элементами соединительной ткани.



А. Б.

Рис. 13. Фрагмент иссеченной стенки серомы и прилежащей ПЖК. А. – фрагмент удаленной стенки капсулы серомы с периваскулярным фиброзом, кровоизлияниями и фибрином в ее полости. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. ×40. Б. – фрагмент подкожно-жировой клетчатки из выделенного на большом протяжении кожно-жирового лоскута с явлениями некроза адипоцитов, периваскулярным фиброзом и стазом эритроцитов в сосудах. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. ×40

На диаграмме 1, 2 представлены результаты изменения динамики CCL2 – фактора таксиса моноцитов, вирифицирующие экссудативный компонент серомы.

Из данных диаграммы 1 следует, что концентрация хемокина CCL2 в крови достоверно меняется в направлении повышении концентрации во всех группах, однако достоверных различий между анализируемыми группами не выявлено.

Диаграмма 1

Динамика изменения концентрации CCL2 в сыворотке крови больных

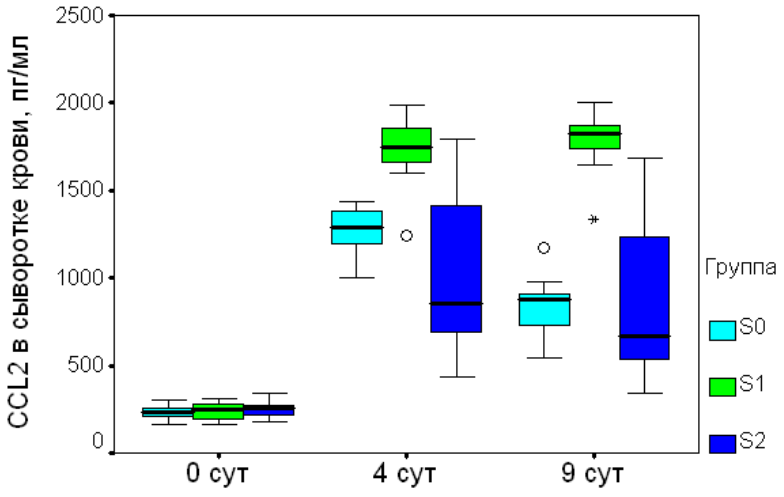
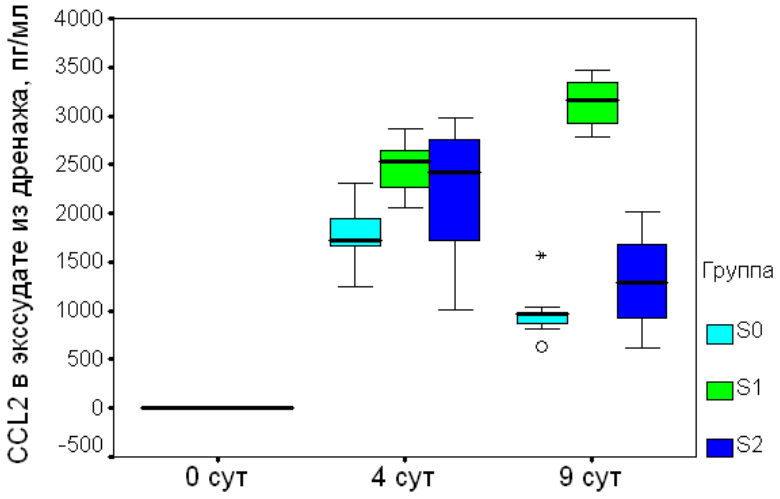


Диаграмма 2

Динамика изменения CCL2 в экссудате больных



Из данных диаграммы 2 следует, что в раневом экссудате концентрация этого хемокина имеет достоверную тенденцию к снижению (p_{S0}=0,008; p_{S2} =0,005). При развитии серомы CCL2 продолжает повышаться (p_{S1}=0,002). Выявлены статистически значимые отличия по изменению концентрации CCL2 в экссудате между группами S_0-S_1 ($p<0,001$) и S_1-S_2 ($p<0,001$) только к 9 суткам.

У всех пациентов из группы S_1, по данным УЗИ визуализировали небольшое щелевидное скопление экссудата (анэхогенная структура с гипо- и мезоэхогенными включениями) между протезом и тканями ПБС без формирования полостей и затеков в пределах ранее произведенной диссекции ПЖК. Определить объем экссудата не представлялось возможным. Только к 17-26 суткам объем экссудата имел тенденцию к увеличению. На фоне анэхогенного содержимого серомы у них были выявлены линейные эпи- и смешанной эхогенности структуры, верифицированные как нити фибрина. При каждом последующем ультразвуковом контроле после пункций установлено, что объем жидкостного образования увеличивался, и вокруг него четко визуализировали повышенной или смешанной эхогенности структуру, что свидетельствовало о формировании соединительно-тканной капсулы. У 4-х больных группы S_1 серомы были разрешены только после проведения

пункций. Также по данным УЗИ в группе S_2 на 12-13 сутки у 2 больных был выявлен экссудат в виде щелевидной анэхогенной структуры, тем не менее, заживление послеоперационной раны произошло первичным натяжением.

Резюме

Анализ результатов лечения пациентов с ПВГ в группах различными способами показал, что несмотря на использование местных тканей при лечении пациентов с грыжами W1 - W2 имеют место раневые осложнения в послеоперационном периоде (28,3%), системные осложнения (52,2%), а в отдаленные сроки развиваются рецидивы (13,2%).

У пациентов группы В были применены протезирующие материалы, но, в тоже время, имел место этап сшивания грыжевых ворот, направленный на восстановление анатомической целостности ПБС. Таким образом, в группе В оперативные вмешательства являлись реконструктивными. У всех пациентов этой группы, независимо от величины грыжевых ворот не получено интраоперационных данных о дыхательных нарушениях и повышении внутрибрюшного давления. В послеоперационном периоде число системных осложнений в группе составило 6,0%, раневых – 19,9%. Рецидивы, как правило в течение 1-2 года после выполненной операции развились у - 7,2%.

У пациентов группы С были применены варианты комбинированного способа пластики. Анализ техники операций показал важность выполнения послабляющих разрезов, применяемых при пластике ПВГ. Это может быть достигнуто путем значительного рассечения апоневрозов прямых мышц живота от грыжевых ворот в краниальном и каудальном направлениях. За счет чего происходит послабление тканей, что позволяет их сшить между собой и выполнить реконструкцию ПБС. Такой же эффект может быть достигнут при задней ретромускулярной пластике, когда освобождается задняя стенка влагалищ прямых мышц живота, благодаря чему ткани можно сшить.

Результаты лечения в группе С показали, что системные осложнения имели место у 1,6% пациентов, раневые осложнения у – 9,8%, а рецидивы у – 2,3%.

Этап сшивания краев грыжевых ворот, независимо от места имплантации протеза, даже на фоне нормальных показателей внутрибрюшного давления и за счет широких компенсаторно-приспособительных способностей тканей ПБС не позволяет исключить натяжения по линии наложения швов и фиксации протеза. Кроме того, при развитии ПВГ ткани ПБС являются несостоятельными. Морфологический субстрат несостоятельности тканей изучен при анализе биоптатов больных с ПВГ.

Несмотря на полиморфность изменений в прямых и боковых мышцах общими закономерностями их изменений были: атрофия мышечных волокон, что подтверждено данными о снижении относительной плотности мышечной ткани ($p<0,05$), повышение относительной плотности жировой ткани ($p<0,05$), повышение относительной плотности соединительной ткани ($p>0,05$) на фоне признаков продуктивного воспаления.

3.4 Рецидивные вентральные грыжи срединной локализации

Проведен анализ лечения 108 больных с РПВГ. Мужчин было 23 (21,3%), женщин – 85 (78,7%).

Больные в группах (1,2,3) были распределены по полу, возрасту, локализации рецидива, их числу, размеру грыжевых ворот, степени исходного анестезиологического риска (табл. 15-19).

Таблица 15

Распределение больных с РПВГ по полу и возрасту (ВОЗ, 2017)

Возраст, годы	1 (n=53)		2 (n=39)		3 (n=16)		Всего
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.						
18 - 24	0/0,0	0/0,0	0/0,0	2/1,9	0/0,0	1/0,9	3/2,8
25 - 44	3/2,8	5/4,7	2/1,9	6/5,5	1/0,9	1/0,9	18/16,7
45 - 60	6/5,6	24/22,2	6/5,5	14/13,0	1/0,9	7/6,5	58/53,7
61 - 75	1/0,9	13/12,1	0/0,0	6/5,5	1/0,9	2/1,9	23/21,3
76 +	0/0,0	1/0,9	1/0,9	2/1,9	1/0,9	1/0,9	6/5,5
Итого:	10/9,3	43/39,9	9/8,3	30/27,8	4/3,6	12/11,1	108/100,0

Таблица 16

Распределение больных в группах с РПВГ по локализации рецидивной грыжи (Muysoms F.E. et al., 2017)

Локализация рецидивной грыжи	Группы больных						Всего
	1 (n=53)		2 (n=39)		3 (n=16)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.						
M1	0/0,0	0/0,0	0/0,0	1/0,9	0/0,0	1/0,9	2/1,8
M2	7/6,5	7/6,5	6/5,5	7/6,5	2/1,8	4/3,7	33/30,5
M3	2/1,9	15/13,9	3/2,8	9/8,4	1/0,9	1/0,9	31/28,8
M4	1/0,9	21/19,5	0/0,0	13/12,0	0/0,0	5/4,7	40/37,1
M5	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	1/0,9	1/0,9	2/1,8
Итого:	10/9,3	43/39,9	9/8,3	30/27,8	4/3,6	12/11,1	108/100,0

Таблица 17

Распределение больных в группах с РПВГ по размеру грыжевых ворот (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000)

Размер грыжевых ворот	Группа больных						Всего
	1 (n=53)		2 (n=39)		3 (n=16)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.						
W1	0/0,0	2/1,8	0/0,0	2/1,8	3/2,8	6/5,5	13/11,9
W2	1/0,9	4/3,7	3/2,8	5/4,6	1/0,9	6/5,5	20/18,4
W3	6/5,6	17/15,8	4/3,7	20/18,6	0/0,0	0/0,0	47/43,7
W4	3/2,8	20/18,6	2/1,8	3/2,8	0/0,0	0/0,0	28/26,0
Итого:	10/9,3	43/39,9	9/8,3	30/27,8	4/3,6	12/11,1	108/100,0

Таблица 18

Распределение больных в группах с РПВГпо числу рецидивов грыжи (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000)

Число рецидивов	Группа больных						Всего
	1 (n=53)		2 (n=39)		3 (n=16)		
	Абс./отн.						Абс./Отн.
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
R1	7/6,5	33/30,6	6/5,6	14/13,1	3/2,8	4/3,7	67/62,3
R2	3/2,8	9/8,4	1/0,9	13/12,0	0/0,0	4/3,7	30/27,8
R3	0/0,0	1/0,9	1/0,9	2/1,8	0/0,0	2/1,8	6/5,4
R4 и более	0/0,0	0/0,0	1/0,9	1/0,9	1/0,9	2/1,8	5/4,5
Итого:	10/9,3	43/39,9	9/8,3	30/27,8	4/3,6	12/11,1	108/100,0

Таблица 19

Распределение больных в группах с РПВГ по шкале ASA (Anon B., 1963)

Степень риска	Группа больных						Всего
	1 (n=53)		2 (n=39)		3 (n=16)		
	Абс./отн.						Абс./Отн.
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
I	2/1,8	8/7,4	1/0,9	3/2,8	0/0,0	3/2,8	17/15,7
II	7/6,6	17/15,8	2/1,8	9/8,4	1/0,9	3/2,8	39/36,3
III	1/0,9	15/13,9	3/2,8	17/15,7	2/1,8	4/3,7	42/38,8
IV	0/0,0	3/2,8	3/2,8	1/0,9	1/0,9	2/1,8	10/9,2
Итого:	10/9,3	43/39,9	9/8,3	30/27,8	4/3,6	12/11,1	108/100,0

Оценка распределения пациентов РПВГ в группах представлена в таблице 20.

Таблица 20

Оценка сопоставимости групп больных с РПВГ

Анализируемые признаки		Группы			Статистические показатели
		1 (n=53)	2 (n=39)	3 (n=16)	
Возраст		64,7±4,1	66,5±3,1	68,9±2,8	p_{1-2}=0,743 p_{1-2}=0,585 p_{1-2}=0,645
Пол	Муж.	10 (18,8%)	9(23,0%)	4 (25,0%)	χ^2=0,39, p= 0,822
	Жен.	43 (81,2%)	30 (77,0%)	12 (75,0%)	
Локализация, M	M1	0 (0,0%)	1 (2,6%)	1 (6,3%)	χ^2=21,3, p=0,006
	M2	8 (15,1%)	13 (33,3%)	6 (37,5%)	
	M3	30 (56,6%)	12 (30,8%)	2 (12,5%)	
	M4	14 (26,4%)	13 (33,3%)	5 (31,2%)	
	M5	1 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)	
Размер грыжевых ворот, W	W1	2 (3,8%)	2 (5,1%)	9 (56,3%)	χ^2=61,3, p<0,001
	W2	5 (9,4%)	8 (20,5%)	7 (43,7%)	
	W3	23 (43,4%)	24 (61,5%)	0 (0,0%)	
	W4	23 (43,4%)	5 (12,8%)	0 (0,0%)	
Число рецидивов, R	R1	40 (75,5%)	20 (51,3%)	7 (43,8%)	χ^2=17,0, p=0,009
	R2	12(22,6%)	14 (35,9%)	4 (25,0%)	
	R3	1 (1,9%)	3 (7,7%)	2 (12,5%)	
	R4 +	0 (0,0%)	2 (5,1%)	3 (18,7%)	
Степень риска, ASA	I	10 (18,9%)	4 (10,3%)	3 (18,8%)	χ^2=8,5, p=0,201
	II	24 (45,3%)	11 (28,1%)	4 (25,0%)	
	III	16(30,2%)	20 (51,3%)	6 (37,5%)	
	IV	3 (5,6%)	4 (10,3%)	3 (18,7%)	

В ходе анализа не выявлено статистически значимых отличий в группах по возрасту, полу и степени анестезиологического риска шкалы ASA ($p>0,05$). В группах выявлены статистически значимые отличия по локализации грыж ($\chi^2=21,3$, $p=0,006$), величине грыжевых ворот ($\chi^2=61,3$, $p<0,001$), а также числу рецидивов ($\chi^2=17,0$, $p=0,009$). В группе 3 имели место РПВГ всех локализаций, при этом размер грыжевых ворот в этой группе был меньше.

Всем больным с РПВГ в группах произведено повторное устранение грыжи и пластика грыжевых ворот. Различия между исходным состоянием тканей и разнообразие хирургических способов лечения РПВГ сделали необходимым выделение в группах подгрупп. Так среди пациентов группы 1 у 20 повторно была применена пластика грыжевых ворот местными тканями, результаты которой рассмотрены в составе подгруппы 1А. У 19 больных подгруппы 1В рецидив устранен протезирующими способами, при этом грыжевые ворота ушивали край в край. У 14 повторная пластика выполнена вариантами комбинированного способа. Выбор способа повторной операции у больных с РПВГ в зависимости от локализации и величины грыжевых ворот представлен в таблице 21, там же представлены раневые осложнения.

В подгруппе 1А раневые осложнения возникли у 9/45,0%: воспалительная инфильтрация раны у - 4, гематома у – 3, нагноение раны у – 2. В подгруппе 1В раневые осложнения возникли у 9/47,4% в виде длительной экссудации у 2; воспалительной инфильтрации раны у -1; гематомы у – 1; краевого некроза кожи у – 1; нагноения раны у – 1; инфаркта подкожно-жировой клетчатки у – 1; свищей и/или отторжения протеза - у 2. В подгруппе 1С локальные осложнения имели место в 1/7,1% случае в виде воспалительной инфильтрации послеоперационной раны.

В подгруппе 1А системные осложнения возникли у 3/15,0% больных: дыхательная недостаточность у - 2; сердечно-сосудистая недостаточность у - 1. В подгруппе 1В у 5/26,3%: дыхательная недостаточность у 3; сердечно-сосудистая недостаточность у 1; субкомпенсация системы вен нижних конечностей у – 1. В подгруппе 1С системных осложнений не было.

Таблица 21

Способы и результаты повторной пластики у больных группы 1 в зависимости от локализации и размера грыжевых ворот

Группы и подгруппы	Способ операции	Критерии выбора																				Всего/ рецидивы
		M																				
		1				2				3				4				5				
		W																				
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	Абс./отн.
1A n=20	Мейо	0	0	0	0	**1**	0	0	0	0	0	**2 г**	0	0	1	**4 в н**	0	0	0	0	0	8/15,0 5*/9,4
	Сапежко	0	0	0	0	0	**1 в**	**1 в**		1	**1**	**3 в г**	0	0	**0**	**5 г н**	0	0	0	0	0	12/22,6 9*/16,9
1B n=19	Протезирование с ушиванием грыжевых ворот.	0		0	0	0	0	**2 н**	**5 э с**			**1 с**	**5 к**	0	**1 э**	**0**	**5 в г и**	0	0	0	0	19/35,8 13*/24,5
1C n=14	Способ герниопластики при срединных грыжах живота патент №2123292	0	0	0	0	0	0	**2**	0	0	0	**2**	0	0	**1 в**	**0**	2	0	0	0	0	7/13,2 1*/18,8
	Способ герниопластики при больших и гигантских грыжах (патент №2137432)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	**0**	**1**	1	0	0	0	2	0	0	0	0	5/9,4 1*/1,9
	Новый способ герниопластики при послеоперационных вентральных грыжах (патент 2546927)	0	0	0	0	0	0	0	**1**	0	**0**	0	**0**	0	0	0	1	0	0	0	0	2/3,8 0*/0,0
Итого		0	0	0	0	1	1	5	7	1	1	9	6	0	3	9	10	0	0	0	0	53/100,0 29*/54,7
		0				14				17				22				0				

*абсолютное число рецидивов. Условные обозначения в таблице: в-воспалительная инфильтрация; г-гематома; н-нагноение раны; э-экссудация; к-краевой некроз; и-инфаркт ПЖК; с-свищ

Развитие повторного рецидива грыжи в подгруппе 1А имело место у 14/70,0% больных, при этом у 9 в течение первого года после операции, у 5 в течение трех лет. В подгруппе 1В рецидив развился у 13/68,4% пациентов, при этом у 7 из них в течение первого года; у 4 на сроке до 3 лет; у 2 - до пяти лет. В подгруппе 1С рецидивы возникли у 2/14,3% больных на сроке до 1 года.

У больных группы 2 РПВГ развилась после протезирования. Различные подходы к устранению грыжи потребовали проведения анализа в подгруппах – 2В и 2С (табл. 22).

Таблица 22

Способы и результаты пластики РПВГ в группе 2
в зависимости от локализации и размера грыжевых ворот

Группы и подгруппы	Способы операций	Критерии выбора																				Всего/ рецидивы
		M																				
		1				**2**				**3**				**4**				**5**				
		W																				
		1	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	Абс./отн.
2B n=18	Onlay	**1**	0	0	0	0	**2 э**	**4 э и**	0	**0**	**2 в**	**0**	**2 г**	0	0	**1 э**	**1 к**	0	0	0	0	13/33,3 8*/20,5
	Sublay	0	0	0	0	0	**1**	**1г**	0	0	**0**	**1**	0	0	**1**	**1**	0	0	0	0	0	5/12,8 2*/5,1
2C n=21	Способ оперативного лечения РПВГ (варианты) (патент 2590863).	0	0	0	0	0	0	**5 э**	0	1	**1**	**4**	**1**	0	**1**	**7**	**1 в**	0	0	0	0	21/53,9 1*/2,6
Итого		**1**	0	0	0	0	**3**	**10**	0	1	**3**	**5**	**3**	0	**2**	**9**	**2**	0	0	0	0	39/100,0 11*/28,2
		1				13				12				13				0				

*абсолютное число рецидивов. Условные обозначения в таблице: в-воспалительная инфильтрация; г-гематома; э-экссудация; к-краевой некроз; и-инфаркт ПЖК

В подгруппе 2В раневые осложнения развились у 8/% пациентов: гематома - у 2; длительная экссудация у - 3; краевой некроз кожи у – 1; инфаркт ПЖК у – 1; воспалительная инфильтрация раны у – 1. В подгруппе 2С осложнения со стороны раны имели место в 2/9,5% случаях: у 1 - длительная экссудация из раны; у 1 - воспалительная инфильтрация.

Системные осложнения в подгруппе 2В развились у 6/33,3% пациентов: у 3 дыхательная недостаточность; у 2 сердечно-сосудистая недостаточность; у 1 субкомпенсация других систем органов. В подгруппе 2С имел место 1/4,7% случай системных осложнений.

Повторный рецидив срединной грыжи в подгруппе 2В развился у 10/55,5% пациентов, при этом в 6 случаях на сроке до 1 года, в 4 - на сроке до 5 лет. В подгруппе 2С рецидив развился у 1/4,7% больного на сроке до 1 года.

В группе 3 рецидивы грыжи развились после протезирующей пластики комбинированным способом. В ходе их устранения были использованы новые разработанные варианты пластики (табл. 23).

Таблица 23

Способы и результаты пластики РПВГ в группе 3
в зависимости от локализации и размера грыжевых ворот

Локализация и размер грыжевых ворот	Критерии выбора																				Всего
M	**1**				**2**				**3**				**4**				**5**				
W	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	**1**	**2**	**3**	**4**	Абс./отн
Способ оперативного лечения рецидива послеоперационной вентральной грыжи (варианты). Патент 590863. Вариант частичного рецидива	**1**	0	0	0	**1**	**3**	0	0	**0**	**0**	0	0	**4**	**0**	0	0	**0**	**1**	0	0	**10/62,5 2*/12,5**
Способ оперативного лечения рецидива послеоперационной вентральной грыжи (варианты). Патент 2590863. Вариант ложного рецидива	0	0	0	0	0	**2**	0	0	0	1	0	0	1	**0**	0	0	**0**	0	0	0	**4/25,0 0*/0,0**
Способ оперативного лечения частичного рецидива послеоперационной вентральной грыжи. Патент 2589666.	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	**0**	**0**	0	0	**1**	0	0	0	**2/12,5 0*/0,0**
Итого	1	0	0	0	1	5	0	0	1	1	0	0	**5**	**0**	0	0	**1**	1	0	0	**16/100,0 2*/12,5**
	1				**6**				**2**				**5**				**2**				

*абсолютное число рецидивов. Условные обозначения в таблице: э-экссудация; в-воспалительный инфильтрат

Интраоперационно было установлено, что в группе 3 размеры рецидивной грыжи не превышали W1, W2. При этом ранее установленный протез не затруднял выполнение повторной пластики.

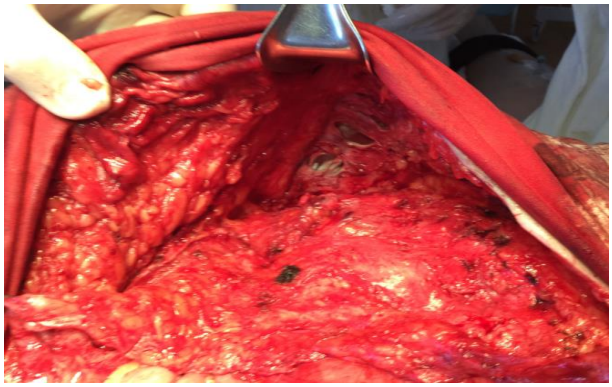
После операций у больных группы 3 раневых и системных осложнений не было. Рецидив заболевания до 1 года после операции выявлен у 1 пациента. В отдаленные сроки от 1 года до 3 лет развитие рецидива имело место у 1 больного.

Особенности протезирующей пластики вариантами комбинированного способа в зависимости от изменения в окружающих тканях и наличия/отсутствия ранее имплантированного материала представлены в следующих клинических примерах.

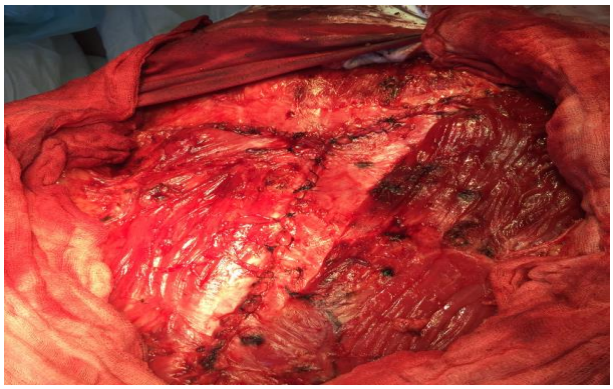
Пациент Б., 60 лет. Поступил в 6 хирургическое отделение ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» на стационарное лечение по поводу рецидивной послеоперационной вентральной грыжи, возникшей после ряда оперативных вмешательств на органах брюшной полости, требующих выполнения лапаротомии из правостороннего подреберного доступа. Послеоперационная рана зажила вторичным натяжением. Через 2 месяца сформировалась грыжа, которая была устранена с использованием собственных тканей. Вскоре наступил рецидив грыжи (рис.

14А). В ходе повторной операции установлено, что грыжевые ворота представлены множественными дефектами апоневроза (рис. 14Б), которые были устранены комбинированным способом с использованием протеза Эсфил стандарт (рис. 14В, Г). Послеоперационная рана дренирована по Редону, на кожу наложены швы (рис. 14Д). Заживление послеоперационной раны первичным натяжением (рис. 14Е). При контрольном осмотре через 1 месяц рецидива грыжи не выявлено.

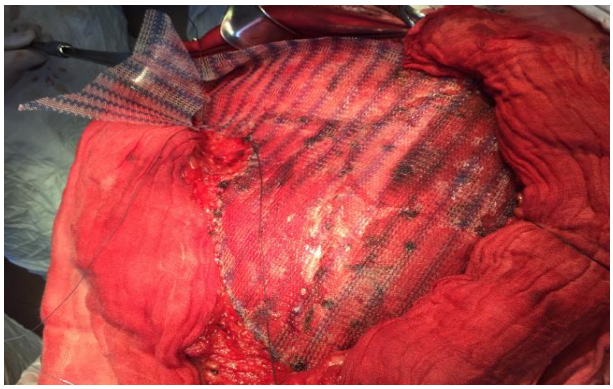
А.



Б.



В.



Г.

Д.

Е.

Рис. 14. Этапы лечения больного с рецидивной послеоперационной вентральной грыжей MW4R1. А. – разметка для иссечения рубцов и выполнения доступа. Б. – множественные дефекты апоневроза прямой мышцы живота. В. – завершенный разворот и сшитые медиальные края передних листков апоневрозов прямых мышц живота. Г. –

выкраивание полипропиленового протеза Эсфил стандарт. Д. – наложенные матрацные и кожные швы. Е. – вид ПБС больного перед выпиской.

Пациентка И., 66 лет. Поступила на стационарное лечение в 6 хирургическое отделение ГБУЗ СО «Самарская городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» жалобами на появившееся выпячивание в месте ранее устраненной грыжи при помощи полипропиленового протеза (рис. 15А). В ходе оперативного вмешательства по поводу рецидивной срединной грыжи выявлены вновь сформированные грыжевые ворота 8х7 см латеральнее зоны предшествующей пластики. Грыжевой мешок был вскрыт, его содержимым были подпаянные петли тонкой кишки и элементы большого сальника (рис. 15 Б, В). Пластика грыжевых ворот выполнена комбинированным способом с использованием полипропиленого протеза Эсфил стандарт (рис. 15Г). ПЖК дренирована по Редону после наложения съемных матрацных швов. Швы на кожу (рис. 15Д).

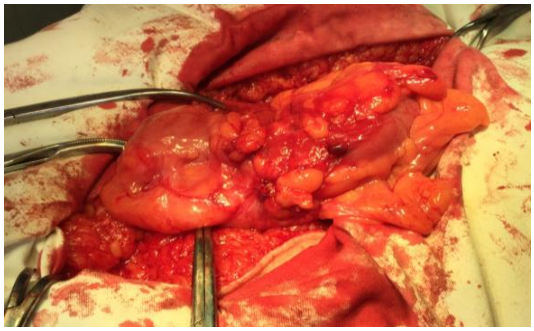
Послеоперационный период протекал без осложнений. Заживление раны первичным натяжением. Больная выписана из стационара на 9 сутки.

Среди подгрупп группы 1 проведена сравнительная оценка эффективности различных способов пластики при РПВГ, развившихся после пластики местными тканями (табл. 24).

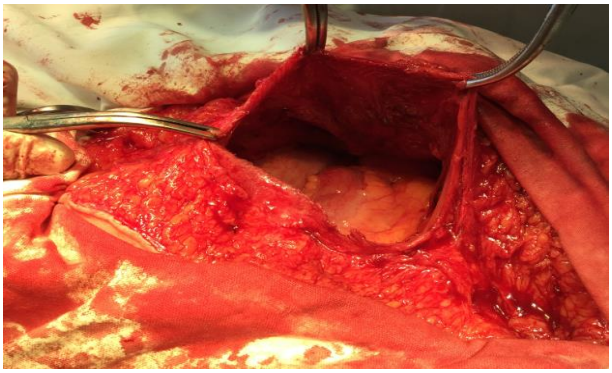
Согласно полученным данным таблицы 24, применение рассмотренных вариантов протезирующей пластики РПВГ, наступившего в результате предшествующей пластики местными тканями, достоверно не позволило снизить риски развития раневых, системных осложнений и рецидивов, а, следовательно, улучшить результаты лечения. Лечение рецидива грыжи, развившегося после предшествующего закрытия грыжевых ворот аутотканями, вариантами комбинированного способа свидетельствует о достоверном снижении рисков развития раневых осложнений и рецидивов по сравнению с рассмотренными протезирующими способами. Также, сравнительный анализ показал, что лечение больных с РПВГ, развившегося на фоне предшествующей пластики грыжевых ворот протезом, различными

вариантами комбинированного способа позволило достоверно снизить риски развития раневых осложнений и рецидивов по сравнению с повторным протезированием.

А.



Б.



В.

Г.

Д.

Рис. 15. Этапы лечения больной И. А. – общий вид ПБС перед операцией. Б. – этап выделения и вскрытия грыжевого мешка. В. - вид рассеченного грыжевого мешка, содержащего протезирующий материал. Г. – законченный вид пластики грыжевых ворот. Д. – ушитая послеоперационная рана, установленные дренажи по Редону.

Проведена сравнительная оценка эффективности способов пластики РПВГ с использованием критериев доказательной медицины (табл. 24).

Проведенный анализ показал, что предлагаемые варианты комбинированного способа лечения РПВГ позволяют достоверно снижать риски раневых осложнений и повторных рецидивов по сравнению с рассмотренными протезирующими.

Таблица 24

Сравнительная оценка эффективности способов пластики РПВГ в группах (подгруппах)

Группы больных	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР,% 95% ДИ	САР,% 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^{2*}	P
Раневые осложнения								
1А-1В	47,37	45,0	5,3 -107,5-46,6	-2,4 -30,8-26,5	-42,2 3,8…-3,3	1,1 0,31-3,88	0,03	0,863
1В-1С	7,14	47,37	84,9 -5,9-97,9	40,2 8,7-62,0	2,5 1,6-11,5	0,09 0,01-0,79	4,42	0,036
2В-2С	9,52	44,44	78,6 11,6-94,8	34,9 7,1-57,8	2,9 1,7-14,0	0,13 0,02-0,74	4,5	0,034
Ранние системные нарушения								
1А -1В	26,32	15,0	75,4 -536-51,6	-11,3 -35,8-14,2	-8,8 7,0…-2,8	2,02 0,41-9,99	0,23	0,633
1В - 1С	0,00	26,32	100,0	26,3 0,4-48,8	3,8 2,0-284	0,00	2,54	0,111
2В-2С	4,76	33,33	85,7 -8,1-98,1	28,6 3,8-51,8	3,5 1,9-26,0	0,1 0,01-0,93	3,61	0,058
Поздние осложнения (рецидивы)								
1А - 1В	68,42	70,0	2,3 -48,7-35,8	1,6 -25,7-28,8	63,3 3,5…-3,9	0,93 0,24-3,62	0,06	0,810
1В - 1С	14,29	68,42	79,1 21,8-94,4	54,1 20,1-73,3	1,8 1,4-5,0	0,08 0,01-0,46	7,47	0,006
2В-2С	4,76	55,56	91,4 39,2-98,8	50,8 22,6-7,1	2,0 1,4-4,4	0,04 0,00-0,37	9,97	0,002

*с поправкой Иетса

Для объяснения результатов лечения, обусловленных применением различных способов пластики РПВГ проведен патоморфологический анализ тканей ПБС и зоны протезирования.

3.5 Патоморфологический анализ тканей ПБС у больных со срединными рецидивными грыжами

В группе биоптатов 1 (n=13) больных, со сроком наступления РПВГ до 6 месяцев после аутопластических способов пластики в структуре рубца выявлены отек и признаки дезорганизации соединительной ткани, венозного

полнокровия со сладжем и стазами эритроцитов, воспалительной периваскулярной инфильтрации (рис. 16). При этом отмечены многочисленные очаги грануляционной ткани с диффузной инфильтрацией ее преимущественно макрофагами с примесью лимфоцитов.

При анализе биоптатов группы 1 со сроком рецидива грыжи 7-12 месяцев (n=8), изменения в зоне грыжевых ворот сопровождались дезорганизацией волокнистого компонента соединительной ткани с развитием умеренного продуктивного воспаления. На периферии рубца отмечены признаки склеротического изменения сосудов (рис. 17).

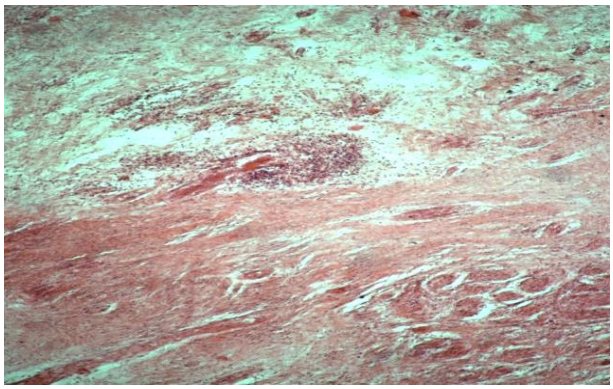


Рис. 16. Дезорганизация коллагеновых волокон, отек и очаговая воспалительная инфильтрация соединительной ткани рубца пациента с РПВГ (до 6 месяцев) после аутопластики грыжевых ворот. Окраска гематоксилином и эозином. х10

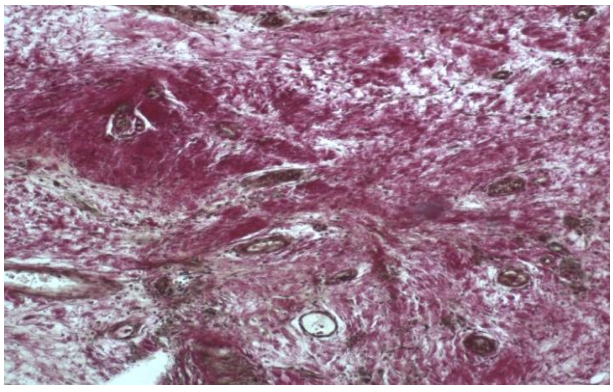
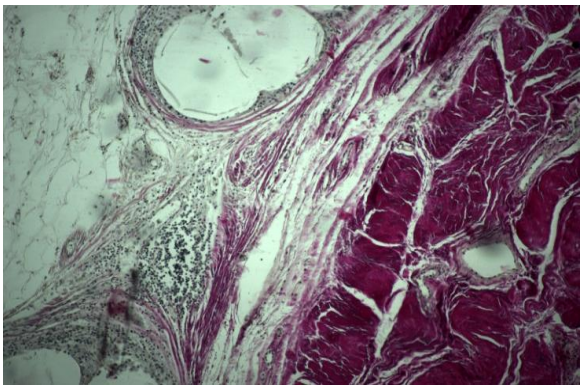


Рис. 17. Очаги дезорганизации фиброзной ткани с отеком межклеточного вещества и склерозом сосудов в тканях рубца у больных с РПВГ (7-12 месяцев) после аутопластических способов пластики. Окраска пикрофуксин по Ван Гизон. Х10

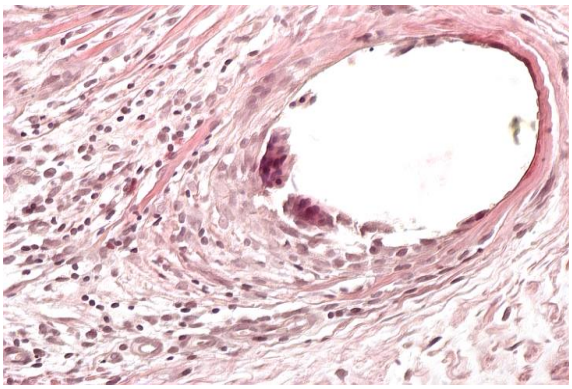
В прямых мышцах живота у больных с РПВГ явления выраженной атрофии мышечных волокон. На фоне имеющихся дистрофических процессов явления вакатного разрастания жировой, фиброзной и грануляционной тканей

в виде очагов, с инфильтрацией клетками воспаления. Степень инфильтрации от умеренной до выраженной.

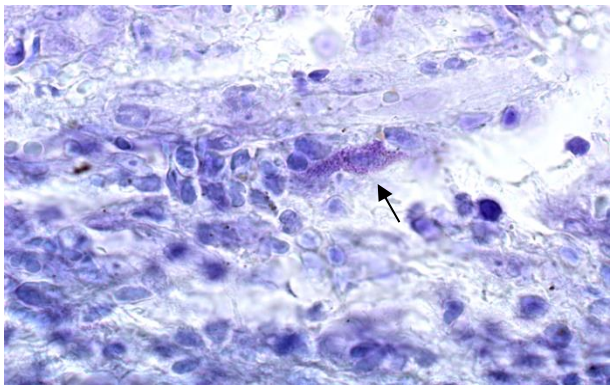
При анализе биоптатов группы 2 с ранними сроками рецидива (до 6 месяцев) (n=9) вокруг волокон протезирующего материала обнаружены гранулемы инородного тела и признаки активного воспалительного процесса в них (рис. 18 А). Первыми клетками контакта с непосредственно с волокнами протезирующего материала были ГКИТ (рис. 18Б.), а не переферии гранулемы в прослойках грануляционной ткани множество дегранулированных тучных клеток (рис. 18В.).



А.



Б.

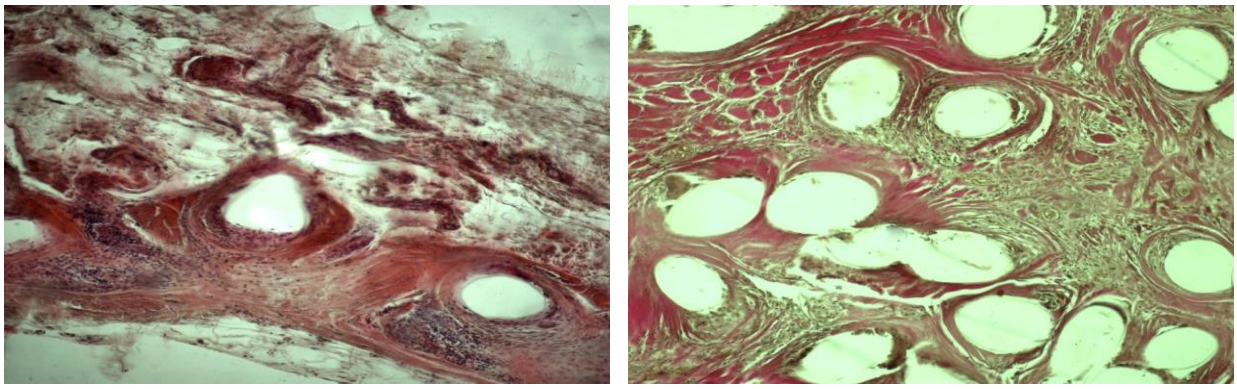


В.

Рис. 18. Структура тканей у больных с ранним рецидивом (до 6 месяцев) ПВГ после пластики грыжевых ворот протезом (on lay). А. – выраженное продуктивное воспаление в зоне протеза с формированием гранулем инородного тела, дистрофия, фиброз подлежащей мышечной ткани. Окраска пикрофуксин по Ван Гизон. х10. Б. – ГКИТ в гранулеме инородного тела Окраска гематоксилином и эозином. х40. В. – дегранулирующая тучная клетка (стрелка) в гранулеме. Окраска крезиловым фиолетовым. х100

При анализе биоптатов больных РПВГ со сроком рецидива 7-12 месяцев (n=8) отмечено наличие многочисленных полиморфных по строению

гранулем вокруг волокон протезирующего материала, основу которых составляла грануляционная ткань, очаговые включения фиброзной с инфильтрацией клетками воспаления (рис. 19А). К этому сроку, как правило, вокруг протезов формировалась общая капсула, состоящая из фиброзной ткани, при этом в 6 случаях на ее периферии отмечены локусы дезорганизации коллагеновых волокон (рис. 19Б), отеком межклеточного вещества, полнокровием сосудов, очагами кровоизлияний.



А. Б.

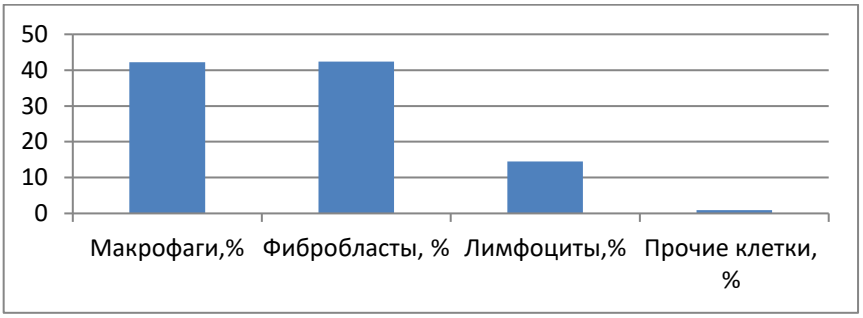
Рис. 19. Особенности изменения тканей вокруг полипропиленового протеза у больных с РПВГ при сроке рецидива 7-12 месяцев. А. – дезорганизация коллагеновых волокон и отек межклеточного вещества, очаговая воспалительная инфильтрация перипротезной зоны. Окраска гематоксилином и эозином. х10. Б. – дезорганизация коллагеновых волокон в гранулемах, умеренное продуктивное воспаление. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. х10

При анализе 1 случая со сроком наступления рецидива грыжи более чем 12 месяцев с момента предыдущей операции отмечена нехарактерная картина, заключающаяся в практически полном отсутствии интеграции полипропиленового протеза (рис. 20А). Наряду с этим имелась его выраженная деформация (рис. 20Б). Вокруг волокон имплантированного материала отмечены многочисленные макрофагально-лимфоцитарные инфильтраты, в которых преобладали лимфоциты (рис. 20В).

В ходе морфометрического анализа гранулем определено соотношение основных клеток, участвующих в ее формировании (диаграмма 3).

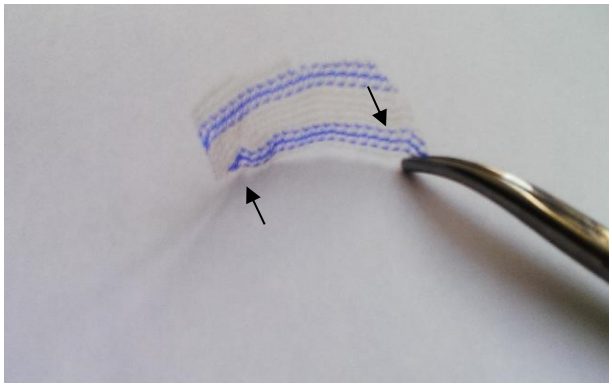
Диаграмма 3

Соотношение популяций клеток в составе гранулем после протезирующих пластик с ушиванием грыжевых ворот

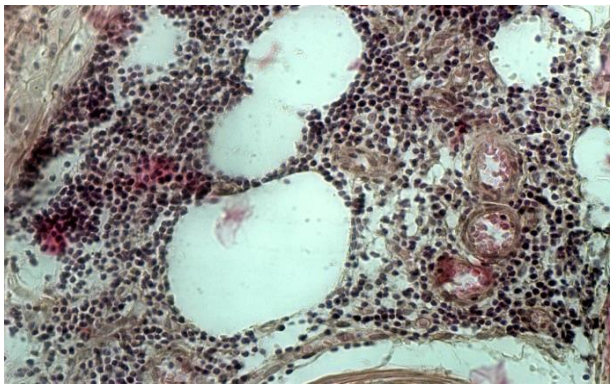


По данным диаграммы 3 значительную долю в структуре гранулемы составляли клетки воспаления. Статистические расчеты не позволили выявить значимых отличий в изменении соотношений основных клеточных популяций, формирующих гранулему на различных сроках формирования РПВГ.

А.



Б.



В.

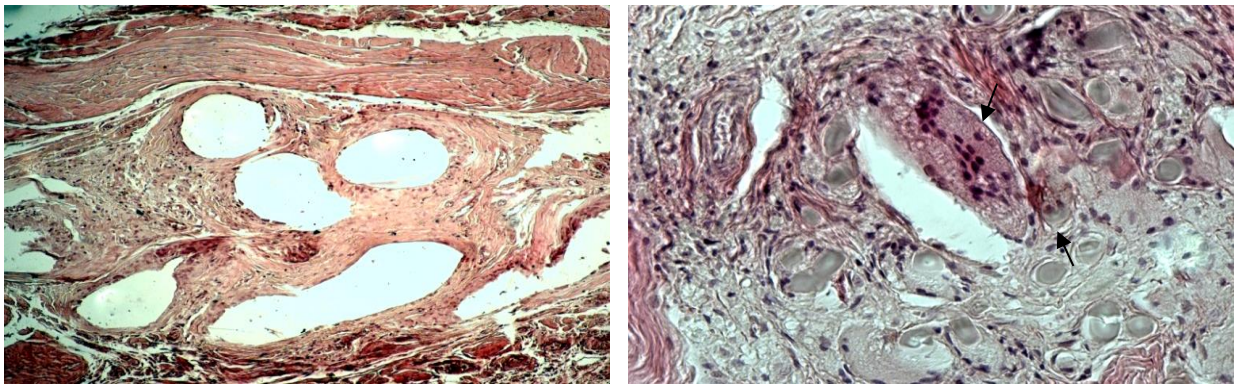
Рис. 20. Вариант реакции на полипропиленовый протез через 12 месяцев после пластики грыжи. А. Макропрепарат эксплантированного полипропиленого протеза с окружающими тканями. Б. Видимая деформация протеза (стрелки), выявленная после децеллюляризации. В. Вариант гранулематозного воспаления с преобладанием лимфоцитов у больного с многократным рецидивом срединной грыжи. Окраска гематоксилином и эозином. х40

В биоптатах прямых мышц живота пациентов с РПВГ признаки дистрофии мышечных волокон. В межклеточном веществе вакатное разрастание жировой ткани в виде очагов и соединительной ткани с преобладанием грануляционной на фоне продуктивного воспаления.

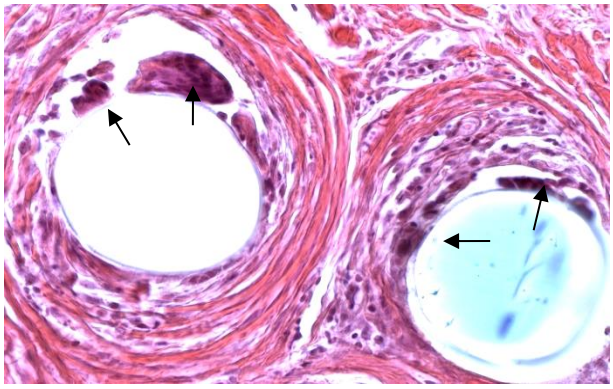
В группе 3 (n=13) изучены биоптаты больных с РПВГ, у которых наступлению рецидива предшествовал комбинированный способ пластики. На сроке до 6 месяцев, ни одного повторного рецидива грыжи у больных не было выявлено.

При анализе биоптатов со сроком рецидива 6-12 месяцев (n=3) отмечено, что протез интегрирован в фиброзную ткань. Прослойки грануляционной ткани расположены непосредственного вокруг волокон протезирующего материала, а на периферии – волокна фиброзной ткани, сосуды с расширенными просветами и склеротически измененными стенками (рис. 21А). Инфильтрация клетками воспаления умеренная, неравномерная. Отличительной особенностью стали многочисленные ГКИТ, расположенные вокруг волокон протеза и содержащие десятки ядер (рис. 22 Б, В).

При анализе 8 случаев, полученных от больных на сроке рецидива 13-24 месяцев, выявлено, что все протезы хорошо интегрированы за счет разрастания фиброзной ткани, в которой отмечены очаги умеренного отека и дезорганизации ее волокон с развитием продуктивного воспаления. В 1 случае в составе рубца из фиброзной ткани, окружающей протеза выявлены очаги жировой ткани, с инфильтрацией их макрофагами. (рис. 23).



А. Б.



В.

Рис. 22. Особенности строения гранулем инородного тела в биоптатах больных с РПВГ после комбинированных способов пластики (группа 3). А. Гранулемы инородного тела в единой фиброзной капсуле, очаги проудуктивного воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. х10. Б. ГКИТ (стрелки), контактирующие с поверхностью волокна полипропиленового протеза. Окраска гематоксилином и эозином. х100. В. ГКИТ (стрелки), контактирующие с волокнами полипропиленового протеза и полиморфная соединительная ткань ГКИТ. Окраска гематоксилином и эозином. х40

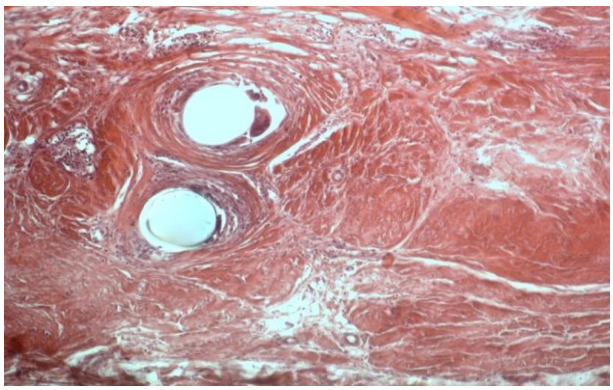


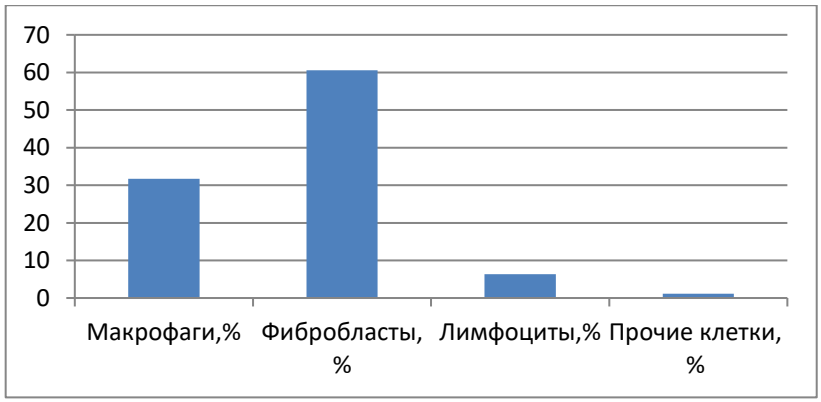
Рис. 23. Интенсивный фиброз, очаги отека и дезорганизации коллагеновых волокон с развитием продуктивного воспаления у больного с РПВГ после комбинированного способа при сроке рецидива 7-12 месяцев. Окраска гематоксилином и эозином. х10

Анализ биопсийного материала, полученного от больных со сроком рецидива более 24 месяцев (n=2), не выявил значительных отличий по сравнению с предыдущим сроком. Исключение составил 1 случай с частичным рецидивом грыжи, развившегося вследствие центрального разрыва волокон протеза, вокруг которых отмечено интенсивное продуктивное воспаление.

Соотношение популяций клеток в гранулемах больных с РПВГ после комбинированных способов пластики (группа 3) представлено на диаграмме 4.

Диаграмма 4

Соотношение популяций клеток в гранулемах больных с РПВГ после комбинированных способов пластики



Статистический анализ не выявил значимых отличий в изменении соотношения популяций клеток в зависимости от срока наступления рецидива грыжи.

Исследование прямых мышц в группе 3 показало, что в целом, для них были характерны такие же изменения, как и в биоптатах пациентов групп 1 и 2. Отмечено также наличие многочисленных сосудов с оптически пустым просветом и склерозом их стенок.

Проведен сравнительный анализ морфометрических показателей прямых мышц и клеточного состава гранулем в группах (табл. 25, 26).

Таблица 25

Сравнительный анализ морфометрических показателей прямых мышц у больных с рецидивными срединными грыжами в группах

Морфометрические показатели (относительная площадь, %)	ПВГ*	Группы			Р					
		1	2	3	ПВГ-1	ПВГ-2	ПВГ-3	1-2	1-3	2-3
мышечной ткани, %	39,7±1,4	32,3±1,1	33,3±1,3	37,0±1,5	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
жировой ткани, %	33,5±1,7	22,7±1,6	21,1±1,9	24,8±1,3	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
соединительной ткани, %	26,8±1,9	45,0±1,8	49,6±2,1	38,2±1,2	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Толщина мышечных волокон, мкм	32,3±2,4	37,3±1,8	35,5±1,9	39,5±1,4	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

*приведены морфометрические показатели больных с ПВГ

Таблица 26

Морфометрические показатели клеточного состава гранулем

Морфометрические показатели	Группы		p
	2	3	
Макрофаги, %	42,2±3,7	31,7±2,9	<0,05
Фибробласты, %	42,4±3,5	60,6±3,8	<0,05
Лимфоциты, %	14,5±2,2	6,3±1,3	<0,05
Прочие клетки, %	0,9±0,2	1,1±0,3	>0,05
ГКИТ, шт.	4±1,0	5±0,9	>0,05
Ядра ГКИТ, шт.	7+1,9	23±2,1	<0,05

Из данных таблицы 26 следует, что гранулемах группы 3 воспалительный компонент был достоверно менее выражен. При этом число ГКИТ вокруг волокон в группах достоверно не отличалось, но число ядер в их составе было больше в группе 3 (p <0,05).

Резюме

Больные с РПВГ являются сложной категорией больных. Это было обусловлено наличием не только сопутствующей патологии, но и выявленными значительными изменениями в тканях ПБС.

У больных с РПВГ, после аутопластических способов срок развития рецидива не превысил 12 месяцев, при этом изменения тканях ПБС независимо от срока развития рецидива были практически идентичными и заключались в дезорганизации коллагеновых волокон рубца с отеком

межклеточного вещества соединительной ткани и продуктивным воспалением, характеризуемого очаговой макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией.

Наступление рецидива срединной грыжи после протезирующих способов, предусматривающих этап сшивания грыжевых ворот происходило в среднем течение 24 месяцев, при этом вокруг волокон протезирующего материала независимо от срока его наступления отмечено выраженное гранулематозное воспаление, а в фиброзной ткани общей капсулы протеза очаги дезорганизации коллагеновых волокон с образованием макрофагально-лимфоцитарных инфильтратов. По линии рецидива коллагеновые волокна соединительной ткани, как правило были представлены зернисто-глыбчатой аморфной массой с инфильтрацией клетками хронического воспаления.

Анализируемые протезирующие способы пластики грыжевых ворот при РПВГ по данным проведенного анализа не оказывали значимого влияния на степень альтерации, дистрофии и интенсивность воспалительной реакции.

Подтверждением выявленных морфологических изменений в тканях ПБС стали результаты лечения больных в группах.

Устранение РПВГ в группе 1 у 20 больных было выполнено способами Мейо и Сапежко; у – 19 протезирующими способами с ушиванием грыжевых ворот; у 14 – вариантами комбинированного способа.

Повторное применение аутотканей (подгруппа 1А) привело к развитию раневых осложнений у 9/45,0%: воспалительная инфильтрация раны у - 4, гематома у – 3, нагноение раны у – 2. Системные осложнения возникли у 3/15,0% больных: дыхательная недостаточность у - 2; сердечно-сосудистая недостаточность у - 1. Развитие повторного рецидива грыжи имело место у 14/70,0% больных, при этом у 9 в течение первого года после операции, у 5 в течение трех лет.

Протезирование с ушиванием грыжевых ворот (подгруппа 1В) у больных с РПВГ после аутопластики привело к развитию раневых осложнений у 9/47,4% в виде длительной экссудации у 2; воспалительной инфильтрации

раны у -1; гематомы у – 1; краевого некроза кожи у – 1; нагноения раны у – 1; инфаркта подкожно-жировой клетчатки у – 1; свищей и/или отторжения протеза - у 2. Системные осложнения имели место у 5/26,3%: дыхательная недостаточность у 3; сердечно-сосудистая недостаточность у 1; субкомпенсация системы вен нижних конечностей у – 1. Повторный рецидив имел место у 13/68,4% пациентов, при этом у 7 из них в течение первого года; у 4 на сроке до 3 лет; у 2 - до пяти лет.

При лечении пациентов с РПВГ вариантами комбинированного способа (погруппа 1С) среди раневых осложнений отмечена воспалительная инфильтрация раны (1/7,1%), при отсутствии системных осложнений, а повторные рецидивы развились у 2 больных в течение первого года после операции.

У 18 больных с РПВГ, развившихся после пластики грыжевых ворот протезом после их ушивания были повторно применены такие же подходы (подгруппа 2В), при этом, место имплантации нового протеза, как правило, отличалось от предыдущего по отношению к элементам ПБС. При повторном протезировании РПВГ вариантами комбинированного способа (подгруппа 2С) отмечено, что 88,0% рецидивов были полными, т.е. протез был смещен более, чем на половину периметра вновь образованных грыжевых ворот, являясь одной стенок грыжевого мешка. Особенности устранения РПВГ у 21 больного в этой подгруппе заключались в сохранении целостности грыжевых ворот и использование в качестве пластического материала ранее интегрированного протеза. Полное иссечение протеза выполняли только при наличии свища, а также при отсутствии осложнений, если ранее имплантированный протез был на основе полиэстера.

В подгруппе 2В раневые осложнения развились у 8/44,4% пациентов: гематома - у 2; длительная экссудация у - 3; краевой некроз кожи у – 1; инфаркт ПЖК у – 1; воспалительная инфильтрация раны у – 1. Основной причиной раневых осложнений у этих больных были технические сложности выполнения повторной операции вследствие изменения анатомии ПБС,

деформации ранее имплантированного материала, локального фиброза, распространяющегося за зону ранее выполненного вмешательства.

У 6/33,3% пациентов были системные осложнения: у 3 - дыхательная недостаточность; у 2 - сердечно-сосудистая недостаточность; у 1 - субкомпенсация других систем органов. Повторные рецидивы развились у 10/55,5% пациентов, при этом в 6 случаях на сроке до 1 года, в 4 - на сроке до 5 лет.

Различные осложнения также имели место после протезирования вариантами комбинированного способа: у 2 - длительная экссудация из раны; у – 1 – воспалительная инфильтрация у – 1; у - 1/4,7% - системные; у 1- повторный рецидив на сроке до 1 года.

При анализе причин РПВГ после комбинированных способов (группа 3) было отмечено, что большинство их них частичные (10/62,5%) и характеризовались частичным соскальзыванием протеза от линии его фиксации. Также имели место ложные рецидивы (4/25,0) вследствие несостоятельности швов апоневрозов прямой мышцы живота и рецидивы, связанные с нарушением целостности самого протеза (2/12,5%). Поскольку размер грыжевых ворот у этих больных не превышал W1-W2, а подкожно-жировой фартук был иссечен во время предшествующей операции, то в группе не отмечено ни раневых, ни системных осложнений. Однако имело место развитие повторного рецидива у 2 больных.

Анализ клинической эффективности различных способов лечения РПВГ по показателям СОР, САР, ЧБНЛ, ОШ показал, что варианты комбинированного способа по сравнению с протезирующими, включающими этап ушивания грыжевых ворот, позволили достоверно снизить риски раневых осложнений (СОР (1В-1С)= 84,9% (95% ДИ -5,9-97,9), χ^2 4,42, p=0,036; 2В-2С 78,6% (95% ДИ 11,6-94,8 χ^2 = 4,5, p=0,034) и рецидивов (СОР 1В - 1С=79,1% (95% ДИ - 21,8-94,4); χ^2=7,47; p=0,06. СОР (2В-2С)=91,4% (95% ДИ – 39,2-98,8); χ2=9,97; p=0,002) независимо причины развития РПВГ, т.е. способа, предшествующего его развитию.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ И РЕЦИДИВНЫХ ПАХОВЫХ ГРЫЖ

4.1 Паховые грыжи

Проведен анализ лечения 461 пациента с ПГ, которые в зависимости от способа пластики пахового канала были разделены на 3 группы: U0, U1, U2. Распределение больных в группах по полу, возрасту, типу грыжи и исходному физическому состоянию представлено в таблицах 27-29.

Таблица 27

Распределение больных с ПГ в группах по полу и возрасту (ВОЗ, 2017)

Возраст, годы	Группы больных						Всего
	U0 (n=141)		U1 (n=206)		U2 (n=114)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.
18 - 24	17/12,1	0/0,0	15/7,3	1/0,5	6/5,3	0/0,0	39/8,5
25 - 44	29/20,6	2/1,4	18/8,8	2/0,9	29/25,4	1/0,9	81/17,6
45 - 60	68/48,2	0/0,0	72/34,9	1/0,5	49/42,9	1/0,9	191/41,4
61 - 75	22/15,6	0/0,0	92/44,7	0/0,0	23/20,2	0/0,0	137/29,7
76+	3/2,1	0/0,0	5/2,4	0/0,0	5/4,4	0/0,0	13/2,8
Итого:	139/98,6	2/1,4	202/98,1	4/1,9	112/98,2	2/1,8	461/100,0

Таблица 28

Распределение больных в группах типу ПГ (Nyhus, L.M., 1993)

Тип грыжи	Группы больных			Всего
	U0 (n=141)	U1 (n=206)	U2 (n=114)	
	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.
I	0/0,0	15/7,3	0/0,0	15/3,3
II	0/0,0	19/9,2	3/2,6	22/4,8
III A	67/47,5	103/50,0	37/32,5	207/44,8
III B	74/52,5	69/33,5	74/64,9	217/47,1
Итого	141/100,0	206/100,0	114/100,0	461/100,0

Таблица 29

Распределение больных с ПГ в группах по шкале ASA (Anon B., 1963)

Степень риска	Группы больных			Всего
	U0 (n=141)	U1 (n=206)	U2 (n=114)	
	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.
I	26/18,4	23/11,2	14/12,3	63/13,6
II	61/43,3	92/44,6	65/57,0	218/47,3
III	47/33,3	75/36,4	23/20,2	145/31,5
IV	7/5,0	16/7,8	12/10,5	35/7,6
Итого	141/100,0	206/100,0	114/100,0	461/100,0

Проведен анализ сопоставимости групп больных с ПГ грыжами (табл. 30).

Таблица 30

Сравнительный анализ сопоставимости групп больных с ПГ

Анализируемые признаки		Группы			Статистические показатели
		U0 (n=141)	U1 (n=206)	U2 (n=114)	P_{0-1}=0,410 P_{0-2}=0,279 P_{1-2}=0,587
Возраст		52,2±2,7	55,3±2,5	57,3±2,0	
Пол	Муж.	139 (98,6%)	202 (98,1%)	112 (98,2%)	χ^2=0,135, p= 0,935
	Жен.	2 (1,4%)	4 (1,9%)	2 (1,8%)	
Тип грыжи	I	0 (0,0%)	15 (7,3%)	0 (0,0%)	χ^2=56,94, p<0,001
	II	0 (0,0%)	19 (9,2%)	3 (2,6%)	
	IIIA	67 (47,5%)	103 (50,0%)	37 (32,5%)	
	IIIB	74 (52,5%)	69 (33,5%)	74 (64,9%)	
Риск ASA	I	26 (18,4%)	23 (11,2%)	14 (12,3%)	χ^2=15,48, p= 0,017
	II	61 (43,3%)	92 (44,7%)	65 (57,0%)	
	III	47 (33,3%)	75 (36,4%)	23 (20,2%)	
	IV	7 (5,0%)	16 (7,8%)	12 (10,5%)	

В группах не выявлены достоверные отличия по критерию возраст (P_{0-1}=0,410; P_{0-2}=0,279; P_{1-2}=0,587) и пол (χ2=0,135, p=0,935). Значимые отличия в группах имели место по распределению типа грыжи (χ2=56,94, p<0,001) и исходному физическому состоянию (χ2=15,48, p=0,017). Наиболее сложной группой по этим показателям была группа U1.

Способы хирургического лечения больных с ПГ были различными. У больных в группе U0 при грыжах III типов проводилась пластика пахового канала по Постемпски – у 105/74,5%, по Жирару-Спасокукоцкому со швами Кимбаровского – у 36/25,5%.

В группе U1 независимо от возраста, пола и типа ПГ у 204/99,0% больных были применены комбинированные способы грыжесечения при сложных паховых грыжах, у 3/1,0% - способ лечения паховых и бедренных грыж. В группе U2 – у всех больных применен способ пластики пахового канала по Лихтенштейну, являющегося на данный момент золотым стандартом хирургического лечения ПГ.

Полученные результаты оперативного лечения больных с ПГ в группах исследования представлены в таблице 31.

Таблица 31

Результаты оперативного лечения больных с ПГ

Осложнения	Группы больных			Всего
	U0 (n=141)	U1 (n=206)	U2 (n=114)	
	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.	Абс./отн.
Ранние раневые послеоперационные осложнения				
Отек мошонки и яичка	3/2,6	5/2,4	16/14,0	49/10,3
Гематома мошонки и яичка	4/3,5	1/0,5	3/2,6	8/1,7
Воспалительная инфильтрация раны	6/5,3	1/0,5	3/2,6	10/2,2
Нагноение раны	2/1,8	1/0,5	1/0,9	6/1,3
Орхэпидидимит	3/2,6	3/1,5	3/2,6	9/2,0
Ранний рецидив	1/0,8	0/0,0	0/0,0	1/0,2
Поздние осложнения				
Боли в области операции	0/0,0	1/0,5	3/2,6	4/0,9
Лигатурный свищ	0/0,0	0/0,0	0/0,0	1/0,2
Нарушение половой функции	2/1,8	1/0,5	3/2,6	12/2,6
Атрофия яичка	0/0,0	1/0,5	1/0,9	3/0,7
Рецидив	23/20,2	3/1,5	3/2,6	29/6,3
Итого	19+25*/ 16,7+21,9	11+6*/ 5,3+2,9	26+10*/ 22,8+8,8	83+49*/ 18,0+10,6

*ранние+поздние. Значения соответствуют абсолютному/относительному числам рецидива в каждой группе.

Данные таблицы 31 свидетельствовали, что при пластике пахового канала аутотканями в ранние сроки было достигнуто 119/84,4% хороших; 9/6,4% - удовлетворительных; 13/9,2% - неудовлетворительных результатов лечения. Отдаленные результаты лечения были следующими: 116/82,3% - хороших; 2/1,4% - удовлетворительные; 23/16,3% - неудовлетворительные.

Пластика пахового канала по способу Лихтенштейна позволила достичь 88/77,2% хороших; 19/16,7% - удовлетворительных; 7/6,1% - неудовлетворительных непосредственных результатов лечения, связанных с развитием ранних послеоперационных осложнений. В отдаленные сроки получено 104/92,1% хороших; 4/3,5% удовлетворительных и 6/5,3% - неудовлетворительных результатов лечения.

Варианты комбинированного способа при лечении ПГ позволили получить 195/94,7% хороших; 6/2,9% - удовлетворительных; 5/2,4% - неудовлетворительных непосредственных результатов лечения, связанных с развитием ранних послеоперационных осложнений. Оценка отдаленных результатов пластики пахового канала этим же способом показала, что 200/97,1% из них были хорошими; 3/1,5% - удовлетворительные; 3/1,5% - неудовлетворительные.

Проведена оценка клинической эффективности различных способов хирургического лечения больных с ПГ (табл. 32).

Таблица 32

Сравнительная оценка эффективности способов пластики пахового канала у больных с ПГ в группах

Группы больных	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР% 95% ДИ	САР % 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^{2*}	P
Ранние раневые осложнения								
U0 - U1	5,34	13,48	60,4 19,2-80,6	8,1 2,0-15,1	12,3 6,6-49,9	0,36 0,17-0,79	6,02	0,014
U0 - U2	22,81	13,48	69,3 - 189,9…1,2	-9,3 -19,0…0,1	-10,7 897,4…-5,3	1,9 0,99-3,64	3,16	0,075
U1 - U2	5,34	22,81	76,6 54,4-88,0	17,5 9,6-26,3	5,7 3,8-10,4	0,19 0,09-0,40	20,22	0,001
Поздние осложнения (рецидивы)								
U0 - U1	2,91	17,73	83,6 60,9-93,1	14,8 8,5-22,1	6,7 4,5-11,8	0,14 0,06-0,35	20,81	0,000
U0 - U2	8,77	17,73	50,5 1,2-75,2	9,0 0,4-17,1	11,2 5,8-251,9	0,45 0,20-0,97	3,55	0,050
U1 - U2	2,91	8,77	66,8 10,9-87,6	5,9 0,7-12,7	17,1 7,9-137,9	0,31 0,11-0,88	4,14	0,042

* с поправкой Иетса

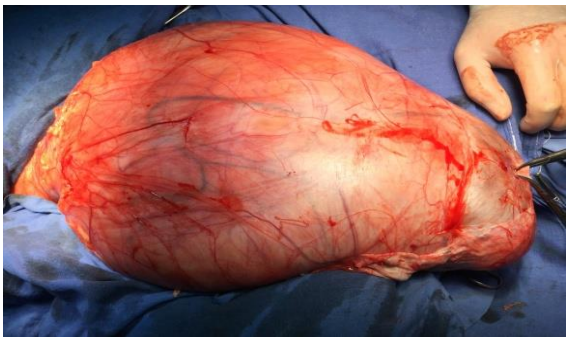
Таблица 32 показывает, что применение комбинированного способа пластики в группе U1 позволило снизить относительный риск развития ранних послеоперационных осложнений на 60,4% (p=0,014), что свидетельствует о его клинической эффективности по сравнению с аутопластическими способами. Применение способа Лихтенштейна не имеет достоверных преимуществ перед способами пластики аутотканями по частоте развития

ранних послеоперационных осложнений. При использовании способа Лихтенштейна у 14% развивается отек мошонки, у 2,6% образуются гематомы в ране, у 2,6% отмечается некомпенсируемое нарушение половой функции. В целом способ Лихтенштейна позволяет эффективно снижать ОШ поздних послеоперационных осложнений и рецидивов. При этом, вероятно и эти результаты могут быть улучшены за счет анализа их причин. Применение комбинированных способов пластики пахового канала способствовали снижению относительного риска развития ранних послеоперационных осложнений на 76,6% ($p<0,001$) и поздних осложнений ($p<0,001$), в числе которых находятся рецидивы заболевания на 83,6% по сравнению с аутопластическими. Также предложенные варианты комбинированного способа пластики пахового канала по сравнению со способом Лихтенштейна являются более эффективными в связи с меньшими рисками развития поздних осложнений, в том числе рецидивов.

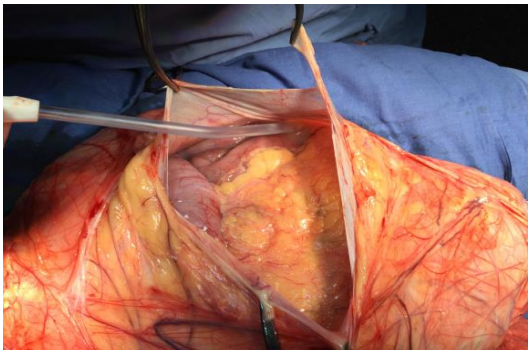
Подтверждением результатов проведенного исследования в группе больных с паховыми грыжами являются следующие клинические примеры.

Пациент К., 59 лет. Поступил на лечение в хирургическое отделение СОКБ им. В.Д. Середавина с диагнозом: Правостороннняя гигантская пахово-мошоночная грыжа (рис. 24 А, Б). Спланхникоптоз. Подострая кишечная непроходимость. Инфицированная водянка грыжевого мешка (рис. 24 В). Водянка правого яичка. Больному проведена герниолапаротомия с предварительным иссечением кожи мошонки. Значительные изменения яичка потребовали проведения орхэктомии. Также больному выполнена гемиколэктомия с наложением илеотрансверзоанастомоза бок в бок и удален лимфоузел из корня брыжейки тонкой кишки. Пластика пахового канала комбинированным способом (рис. 24Г). Операция завершена наложением швов на кожу, дренированием брюшной полости, дренированием зоны пластики по способу Редона (рис. 24Д). Осложнений в послеоперационном периоде не было, рана зажила первичным натяжением.

А.



Б.



В.

Г.

Д.

Рис. 24. Этапы хирургического лечения больного с гигантской пахово-мошоночной грыжей. А. – вид пахово-мошоночной грыжи. Б. – грыжевой мешок выделен. В. – вскрытие грыжевого мешка. Начало внутрибрюшного этапа операции. Г. – грыжевые ворота закрыты полипропиленовым протезом. Д. – ушитая рана. Дренаж в брюшной полости. Дренаж по Редону в подкожно-жировой клетчатке. Катетер Фоллея в мочевом пузыре.

4.2 Патоморфологический анализ тканей у больных с ПГ

В ходе операции у 66 пациентов по поводу ПГ отмечено, что при I типе ПГ, отсутствовали изменения внутреннего пахового кольца, а грыжевой мешок был расположен в пределах его границ. При анализе биоптатов 3 больных в наружной косой мышце в 2 случаях отмечен умеренный отек межклеточного вещества, локусы дискомплексации мышечных волокон с инфильтрацией клетками воспаления. Исследование паховой связки выявило незначительный отек межклеточного вещества и ослабление восприимчивости к красителям (рис. 25).

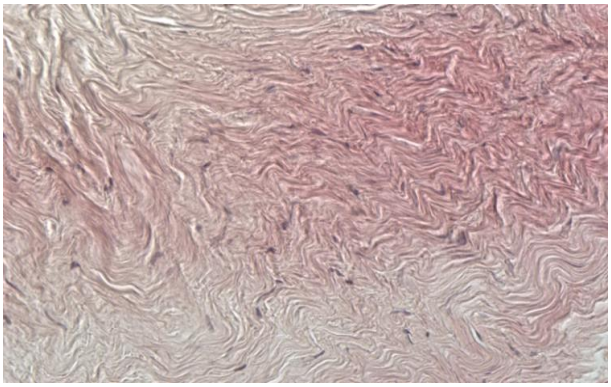


Рис. 25. Изменения паховой связки у больных с I типом дефекта. Окраска гематоксилином и эозином. х40

При ПГ II типа при осмотре паховой области во время операций выявлено, что внутреннее паховое кольцо у всех расширено, треугольник Гессельбаха не изменен, выявлены грыжевые мешки, длина которых не превышала длины пахового канала. Морфологическое исследование 4/4,8 биоптатов показало, что в мышечной ткани типичные для вентральных грыж признаки дистрофии мышечных волокон с вакатным замещением жировой и полиморфной соединительной тканью и продуктивное воспаление в эндомизии и перимизии.

Структура паховой связки при ПГ II типа была представлена соединительной тканью с единичными локусами набухания, разволокнения коллагеновых волокон, вакатным замещением единичными группами адипоцитов (рис. 26). Сосуды паховой связки умеренно полнокровны с

незначительной периваскулярной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами с примесью макрофагов.

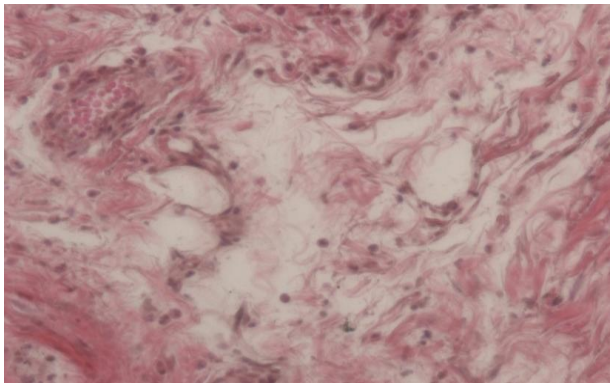


Рис. 26. Структура паховой связки у больного с дефектом II типа. Отек, дископлексация коллагеновых волокон, полнокровие. Окраска гематоксилином и эозином. х40

При макроскопическом интраоперационном анализе паховой области у 32/38,1% больных с грыжами IIIA типа отмечено, что внутреннее паховое кольцо либо расширено, либо не изменено. Грыжевое выпячивание расположено в области поперечной фасции.

Изменения в мышцах по типу дистрофии с вакатным диффузным или очаговым липоматозом от незначительного до выраженного и продуктивным воспалением имели место в 26/31,0% случаях.

В структуре паховой связки выявлены различные изменения. В 23/27,4% случаях, они заключались в отеке тканей, очагах дезорганизации коллагеновых волокон, инфильтрации клетками воспаления различной интенсивности: от незначительной до умеренной на фоне расширенных и полнокровных сосудов. В 9/10,7% случаях в паховой связке наряду с признаками альтерации соединительной ткани выявлены многочисленные очаги грануляционной ткани, содержащей клетки воспаления, в основном макрофаги, а также лимфоциты, плазматические клетки, тучные клетки. (рис. 27). В 2/2,4% случаях грануляционная ткань содержала адипоциты.

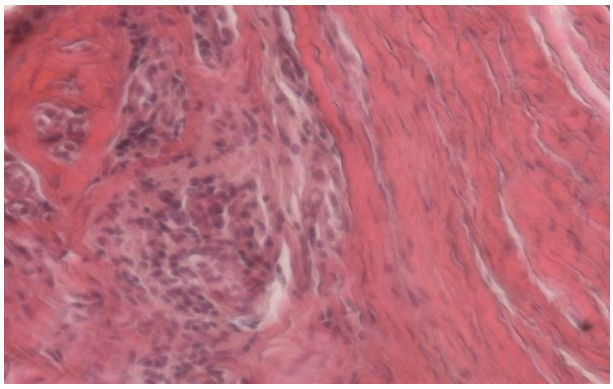


Рис. 27. Очаги грануляционной ткани в паховой связке, инфильтрированной клетками воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. х40

В 27/32,1% случаях группы IIIB интраоперационные данные свидетельствовали о наличии расширении внутреннего пахового кольца. Имеющийся грыжевой мешок достигал структурных элементов мошонки или переходил в нее.

При гистологическом исследовании внутренней косой и поперечной мышц отмечена полиморфная картина. В 9/10,7% случаях в мышцах, формирующих паховый канал, выявлена избирательная утрата поперечной исчерченности и тинкториальных свойств мышечных волокон. Большинство из них с признаками выраженной дистрофии. В эндомизии явления отека, полнокровие сосудов и скопления очагов жировой ткани. Во всех случаях имела место инфильтрация клетками воспаления, среди которых преобладающей популяцией являлись макрофаги, а также единичные нейтрофильные лейкоциты. В биоптатах от этих же больных при оценке микроструктуры паховой связки отмечено, что изменения в ней были такими же, что и в биоптатах, полученных от больных с дефектами IIIA типов.

В биопататах, полученных от 18/1,2% больных с IIIB типом дефекта, изменения в мышечной ткани значимо не отличались от таковых по сравнению с биоптатами пациентов с ПГ IIIA типа. При анализе биоптатов паховой связки этих пациентов отмечена полиморфная картина: от дезорганизации соединительной ткани с отеком межклеточного вещества и продуктивным

воспалением до формирования очагов зернисто-глыбчатых аморфных масс, инфильтрированных клетками воспаления (рис. 28).

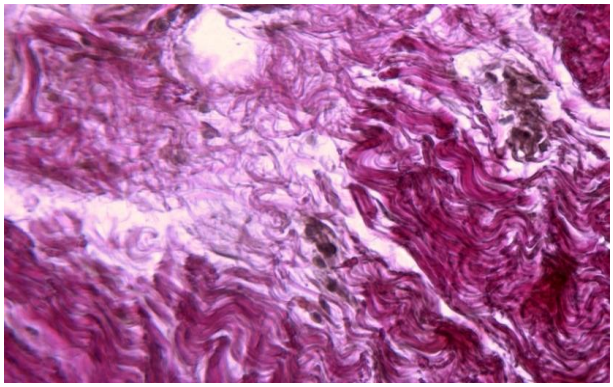


Рис. 28. Вариант изменений паховой связки при паховой грыже IIIB типа. Дезорганизация коллагеновых волокон. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. х40

Проведен сравнительный анализ основных морфометрических показателей боковых мышц при ПГ (табл. 33).

Таблица 33

Морфометрический анализ боковых мышц при ПГ

Морфометрические показатели	Группы		P
	Норма	Паховая грыжа	
	1	2	
Относительная площадь мышечной ткани, %	76,2±3,3	48,1±2,0	<0,05
Относительная площадь жировой ткани, %	3,7±1,0	28,4±1,7	<0,05
Относительная площадь соединительной ткани,%	20,1±2,2	23,5±1,3	>0,05
Толщина мышечных волокон, мкм	63,8±2,9	46,3±1,9	<0,05

По данным морфометрического анализа при ПГ выявлено снижение относительной площади мышечной ткани ($p<0,05$) и толщины мышечных волокон ($p<0,05$) с повышением относительной площади жировой ткани ($p<0,05$). При этом, не получено достоверных данных о значимом повышении относительной плотности соединительной ткани.

Резюме

Основной «мишенью» развивающихся патологических процессов при ПГ является паховая связка. Тип ПГ указывает на степень выраженности дистрофических и воспалительных изменений в ней. Так, даже при ПГ I типа

имеет место отек межклеточного вещества паховой связки. Формирование грыж II типа сопровождается отеком, разволокнением единичных коллагеновых волокон паховой связки. При ПГ IIIA типа изменения в паховой связке связаны с дезорганизацией коллагеновых волокон, отеком межклеточного вещества, продуктивным воспалением. При IIIB типе ПГ развиваются значительные деструктивные процессы в соединительной ткани паховой связки, вплоть до некрозов с развитием продуктивного воспаления. При развитии ПГ в мышцах, образующих паховый канал отмечены те же изменения, что и при ПВГ.

Среди раневых осложнений в группах (U0 vs U1 vs U2) имели место: отек мошонки и яичка (3/2,6 vs 5/2,4% vs 16/14,0%); гематома (4/3,5 vs 1/0,5% vs 3/2,6%); воспалительная инфильтрация раны (6/5,3% vs 1/0,5% vs 3/2,6%); нагноение раны (2/1,8% vs 1/0,5% vs 1/0,5%); орхэпидидимит (3/2,6% vs 3/1,5% vs 3/2,6%); ранний рецидив (1/0,8% vs 0/0,0% vs 0/0,0%).

Среди поздних осложнений в группах (U0 vs U1 vs U2) выявлены: нарушения половой функции (2/1,8% vs 1/0,5% vs 3/2,6%); боли в области операции (0/0,0 vs 1/0,5% vs 3/2,6%); атрофия яичка (0/0,0% vs 1/0,5% vs 1/0,5); рецидивы (23/20,2 vs 3/1,5% vs 3/2,6%).

Несмотря на то, что предлагаемые варианты комбинированного способа по сути являются модификацией способа Лихтенштейна, тем не менее это позволило улучшить результаты лечения пациентов, снизив относительный риск раневых осложнений (СОР) на 76,6% (95% ДИ 54,4-88,0; χ^2 =20,22, p=0,001); и поздних осложнений, в том числе рецидивов на 66,8% (95% ДИ 10,9- 87,6; χ^2=4,14, p=0,042).

4.3 Рецидивные паховые грыжи

Проведен анализ лечения 184 больных с РПГ. Мужчин было173/94,4%, женщин – 11/5,6%. Все больные были разделены на 2 группы, отличающиеся по видам предшествующей рецидиву пластики и распределены по полу,

возрасту, типам, числу рецидивов и исходному физическому состоянию (табл. 34-36).

Таблица 34

Распределение больных с РПГ в группах по полу и возрасту (ВОЗ, 2017)

Возраст, годы	Группы больных				Всего
	1 (n=109)		2 (n=75)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.				
18 - 24	7/3,8	1/0,5	6/3,2	0/0,0	14/7,5
25 - 44	24/13,0	1/0,5	10/5,5	2/1,1	37/20,1
45 - 60	42/22,8	3/1,6	29/15,9	2/1,1	76/41,4
61 - 75	28/15,2	0/0,0	23/12,6	0/0,0	51/27,8
76 и старше	3/1,6	0/0,0	3/1,6	0/0,0	6/3,2
Итого:	104/56,4	5/2,6	71/38,8	4/2,2	184/100

Таблица 35

Распределение больных с РПГ в группах по типу и числу рецидивов (Nyhus, L.M., 1993)

Тип грыжи, число рецидивов	Группы больных				Всего
	1 (n=109)		2 (n=75)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.				
IVA:					
R1	19/10,3	4/2,0	13/7,0	3/1,7	39/21,0
R2	1/0,5	0/0,0	2/1,0	1/0,5	3/2,0
R3	1/0,5	0/0,0	1/0,5	0/0,0	2/1,0
R4	0/0,0	0/0,0	1/0,5	0/0,0	1/0,5
IVB:					
R1	80/43,7	1/0,5	52/28,3	0/0,0	133/72,5
R2	2/1,0	0/0	2/1,0	0/0,0	4/2,0
R3	1/0,5	0/0,0	1/0,5	0/0,0	2/1,0
R4	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0	0/0,0
Итого:	104/56,5	5/2,5	71/38,8	4/2,2	184/100,0

Таблица 36

Распределение больных с РПГ по шкале ASA (Anon B., 1963)

Степень риска	Группы больных				Всего.
	1 (n=109)		2 (n=75)		
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	
	Абс./отн.				
I	8/4,4	1/0,5	11/6,0	2/1,1	22/12,0
II	44/23,9	3/1,7	18/	1/0	66/35,4
III	35/19,0	1/0,5	28/	1/1	65/35,8
IV	17/9,2	0/0,0	14/	0/0,0	31/16,8
Итого	104/56,5	5/2,7	71/37,6	4/3,2	184/100

Проведена оценка сопоставимости больных с РПГ в анализируемых группах (табл. 37).

Таблица 37

Анализ сопоставимости больных с РПГ в группах

Анализируемые признаки		Группы		Статистические показатели
		1 (n=109)	2 (n=75)	P_{1-2}=0,631
Возраст		53,6±3,3	55,8±2,7	
Пол	Муж.	104 (95,4%)	71 (94,7%)	χ^2=0,01, p= 0,907
	Жен.	5 (4,6%)	4 (5,3%)	
Тип грыжи, число рецидивов	IVA R1	25 (22,9%)	16 (21,3%)	χ^2=6,05, p=0,417
	R2	1 (0,9%)	3 (4,0%)	
	R3	1 (0,9%)	1 (1,3%)	
	R4	0 (0,0%)	1 (1,3%)	
	IV B R1	81 (74,3%)	52 (69,3%)	
	R2	2 (1,8%)	2 (2,7%)	
	R3	1 (0,9%)	1 (1,3%)	
	R4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Степень риска ASA	I	9 (8,3%)	13 (17,3%)	χ^2=7,63, p= 0,054
	II	47 (43,1%)	19 (25,3%)	
	III	36 (33,0%)	29 (38,7%)	
	IV	17 (15,6%)	14 (18,7%)	

Анализ групп больных с РПГ показал, что они сопоставимы по полу (p=0,631) и возрасту (p=0,907), типу грыжи (p=0,417) и исходному анестезиологическому риску (p= 0,054).

Проведен анализ способов операций, после которых наступил РПГ. В группе 1 рецидивы заболевания возникли после способов: Мартынова – у 24/22,0%; Жирара–Спасокукоцкого со швами Кимбаровского – у 65/59,7%; Бассини – у 8/7,3%; Постемпски – у 12/11,0%.

Повторные операции в группе 1 выполнены как собственными тканями, так и протезирующими способами. В подгруппе 1А применены способы Жирара–Спасокукоцкого со швами Кимбаровского – у 3/13,6%; Постемпски – у 7/31,8%; Мартынова – у 6/27,3%; Бассини – у 6/27,3%; в подгруппе 1В - Лихтенштейна – у 45/41,3%; в подгруппе 1С - комбинированным способом у – 42/38,5%.

У больных с РПГ после аутопластических способов укрепления передней стенки пахового канала (способы Жирара Спасокукоцкого со швами Кимбаровского и Мартынова) нередко во время повторной операции выявляли значительные изменения в паховой связке от разволокнения до атрофии. Также после способа Жирара Спасокукоцкого со швами Кимбаровского значительные изменения были выявлены вокруг семенного канатика, что затрудняло его выделение и поиск рецидивного дефекта в паховом канале. После способа Мартынова выраженность изменений вокруг элементов семенного канатика была наименьшей.

После операций с укреплением задней стенки пахового канала (способ Бассини) при диссекции тканей также возникали значительные технические сложности из-за выраженного спаечного процесса вокруг семенного канатика. Грыжевой мешок РПГ, как правило, располагался в проекции глубокого пахового кольца. При этом визуально структура паховой связки была сохранена.

После способа Постемпски выделить тип рецидива грыжи не представлялось возможным, т.к. выполнение этого способа связано с ликвидацией исходного пахового канала и с его формированием в новом направлении. Чаще грыжевой мешок с содержимым выходил через вновь образованный дефект в проекции глубокого пахового кольца, а образующие его ткани были значительно изменены. Вокруг семенного канатика выраженный спаечный процесс, что создавало значительные технические сложности.

Сводные данные о способах повторных операций в группе 1 и ее подгруппах представлены в таблице 38.

Различные подходы хирургического лечения РПГ обусловили различные осложнения, перечень и число которых представлены в таблице 39.

Таблица 38

Выбор способа повторной операции у больных группы 1 в зависимости от предшествующего способа пластики пахового канала

Подгруппы	Способы повторной операции	Операции, предшествующие РПГ				Всего
		Жирар.	Март.	Бас.	Пост.	Абс./отн.
1А	Жирара Спасокукоцкого	1	1	0	1	3/2,8
	Мартынова	3	1	1	1	6/5,5
	Бассини	1	1	4	0	6/5,5
	Постемпски	2	4	1	0	7/6,4
1В	Лихтенштейна	31	10	0	4	45/41,3
1С	Комбинированный способ (патент № 2365340)	20	6	1	3	30/27,5
	Комбинированный способ+реконструкция паховой связки (патенты № 2365340+ №2445002+ № 2460475)	7	1	1	3	12/11,0
Итого		65/59,7	24/22,0	8/7,3	12/11,0	109/100,0

Таблица 39

Результаты лечения больных группы 1

Осложнения	Подгруппы больных						Всего (n=109)
	1А				1В	1С	
	Способ повторной пластики РПГ						
	Жирар (n=3)	Март. (n=6)	Бас. (n=6)	Пост. (n=7)	Лихтен (n=45)	Комб. (n=42)	
Интраоперационные							
Повреждение n. ilioinguinalis	1	0	0	0	1	1	3
Повреждение сигмовидной кишки	0	0	0	1	0	0	2
Повреждение стенки мочевого пузыря	0	0	0	1	0	0	1
Повреждение семенного канатика с орхэктомией	0	0	1	0	0	1	2
Ранние локальные							
Отек мошонки и яичка	0	1	0	0	9	1	11
Гематома мошонки и яичка	0	0	1	1	2	0	4
Воспалительная инфильтрация раны	0	1	1	0	0	1	3
Нагноение раны	1	1	0	0	0	0	2
Орхэпидидимит	0	0	0	0	1	0	1
Поздние локальные							
Боли в области операции	0	0	1	1	2	0	4
Лигатурный свищ	0	0	0	1	2	0	3
Нарушение половой функции	0	1	0	0	3	1	5
Атрофия яичка	0	0	0	0	1	1	2
Рецидив	1	2	2	2	8	1	16
Итого	1+1+1*	0+3+3	1+2+3	2+1+4	1+12+16	2+2+3	7+21+30/ 6,4+19,3+27,5
	4+7+11*						

*число интраоперационные+ранние+поздние

Представленные в таблице 39 осложнения показывают, что при повторной пластике РПГ собственными тканями (подгруппа 1А) в 15/68,2% случаях были достигнуты хорошие непосредственные результаты лечения; в 3/13,6% - удовлетворительные; в 4/18,2% - неудовлетворительные. Оценивая отдаленные результаты лечения в этой же подгруппе, были получены: в

11/50,0% хорошие; в 7/18,2% - удовлетворительные; в 7/31,8% - неудовлетворительные.

Протезирование способом Лихтенштейна (подгруппа 1В) показало, что у большинства - 33/73,3% были достигнуты хорошие непосредственные результаты лечения; у 10/22,2% - удовлетворительные; у 2/4,4% - неудовлетворительные. При оценке отдаленных результатов лечения в 29/64,4% случаев они были расценены как хорошие; в 8/17,8% - удовлетворительные; в 8/17,8% - неудовлетворительные.

Применение вариантов комбинированного способа пластики у больных с РПГ после предшествующей пластики пахового канала местными тканями (подгруппа 1С) не позволило избежать интраоперационных осложнений, вследствие значительных изменений окружающих тканей и анатомии подвздошной области. В целом получены хорошие непосредственные результаты лечения в 40/95,2% случаев; удовлетворительные в 2/4,8%. В 39/92,8% случаев отдаленные результаты лечения были хорошими, в 2/4,8% - удовлетворительными; в 1/2,4% - неудовлетворительными.

В группу 2 вошли пациенты, у которых развитию рецидива предшествовали протезирующие способы пластики пахового канала: ТАРР – у 7/9,3% (из них R1 у – 4; R2 у – 3) комбинированный – у 3/4% (из них R1 у - 2; R2 – у 1); Лихтенштейна – у 65/86,7% (из них R1 у –62; R2 – у 2; R3 у – 1). Повторная герниопластика выполнена различными вариантами комбинированного способа.

Также, в ходе выполнения повторной герниопластики после предшествующего способа Лихтенштейна были установлены причины рецидива, которые были обусловлены, как протезирующим материалом, так и тканями, формирующими паховый канал. Выявлены следующие причины: отрыв протеза от верхнего/нижнего края фиксации (у 34/52,3%); отрыв фрагмента протеза от внутренней косой мышцы (у – 3/4,6); нарушение контуров протеза в окне Кукса (у – 6/9,2%); несостоятельность апоневроза наружной косой мышцы (у 6/9,2%); несостоятельность поперечной фасции с

выходом грыжевого мешка под заднюю поверхность протеза (4/6,2%); несостоятельность паховой связки (у 12/18,5%).

У пациентов после ТАРР причиной рецидива грыжи были: выход грыжевого мешка через дефект апоневроза в проекции глубокого пахового кольца, при этом шейка грыжевого мешка чаще располагалась между протезом и поперечной фасцией, что указывало на недостаточное ее перекрытие протезом (у – 4); неадекватная фиксация (у – 2); деформация протезирующего материала (у – 1).

При РПГ после комбинированного способа во время повторных операций выявили, что причиной рецидива были: отрыв протеза от нижнего края фиксации к паховой связке вследствие ее разволокнения/атрофии с последующей его деформацией (у - 2); недостаточное перекрытие протезом зоны глубокого пахового кольца с выходом грыжевого мешка в латеральном направлении под апоневроз (у- 1).

У большинства оперируемых пациентов идентификация элементов семенного канатика и нерва была затруднена вследствие выраженного спаечного процесса, что усложняло технику выполнения операции, требующей выделения грыжевого мешка и повторного укрепления задней стенки пахового канала.

Сводные данные по вариантам комбинированного способа пластики РПГ у больных группы 2 представлены в таблице 40.

Таблица 40

Варианты комбинированной пластики у больных с РПГ в группе 2

Способ повторной операции	Способ, предшествующий РПГ			Всего
	ТАРР (n=7)	Комбинир. (n=3)	Лихтен. (n=65)	
	Абс./отн.			
Комбинированный способ (патент № 2473315)	7/9,3	3/4,0	53/70,7	63/84,0
Комбинированный способ+реконструкция паховой связки (патенты № 2365340+ №2445002+ № 2460475)	0/0,0	0/0,0	12/16,0	12/16,0
Итого	7/9,3	3/4,0	65/86,7	75/100,0

Таблица 41

Результаты лечения больных с РПГ в группе 2

Осложнения	Число осложнений
Интраоперационные	
Повреждение n. ilioinguinalis	1
Ранние послеоперационные	
Отек мошонки и яичка	2
Гематома мошонки и яичка	1
Воспалительная инфильтрация раны	1
Поздние	
Нарушение половой функции	1
Рецидив	2
Итого	1+4+3

*осложнения интраоперационные+ранние+поздние

Реконструкция пахового канала при РПГ вариантами комбинированного способа после ранее выполненного протезирования только в 1 случае привела к интраоперационному осложнению – повреждение n. ilioinguinalis, что было обусловлено значительными патологическими изменениями тканей.

Лечение РПГ комбинированными способами, когда ткани подвздошной области уже содержат ранее имплантированный материал, позволяет получить в 71/94,7% случаев хороший результат; в 3/4,0%- удовлетворительный; в 1/1,3% - неудовлетворительный. При оценке отдаленных результатов, которые прослежены от 1 года до 8 лет получено 72/96,1 хороших; 1/1,3% - удовлетворительных; 2/2,6% - неудовлетворительных.

Проведена оценка клинической эффективности примененных вариантов комбинированных способов по сравнению со способом Лихтенштейна при лечении РПГ после различных аутопластических способов (табл. 42).

Проведенный анализ лечения больных с РПГ показал, что во многом они являются сложной категорией больных. Наибольшие изменения анатомии паховой области и структуры элементов пахового канала развиваются после пластики аутотканями, особенно Жирара-Спасокукоцкого вследствие значительного повреждения паховой связки, а также после способа Постемпски. Пластика задней стенки пахового канала приводит к развитию массивного рубцового процесса.

Таблица 42

Оценка клинической эффективности вариантов комбинированного способа при лечении больных с РПГ

Группы и подгруппы больных	Показатели							
	ЧИЛ, %	ЧИК, %	СОР,% 95% ДИ	САР %, 95% ДИ	ЧБНЛ 95% ДИ	ОШ 95% ДИ	χ^{2*}	P
Интраоперационные осложнения								
1В-1С	4,76	2,22	114,3 2183,6…79,9	-2,5 -13,7…7,4	-39,4 13,5…-7,3	2,2	0,0	0,952
Послеоперационные раневые осложнения								
1В-1С	4,76	26,67	82,1 24,8…95,8	21,9 6,5…36,7	4,6 2,7…15,3	0,14 0,03…0,66	6,18	0,013
Поздние осложнения								
1В-1С	7,14	35,56	79,9 35,9…93,7	28,4 11,3…43,8	3,5 2,3…8,9	0,14 0,04…0,52	8,68	0,003
Рецидивы								
1В-1С	2,38	17,78	86,6 -2,8…98,3	15,4 2,3…29,1	6,5 3,4…42,9	0,11 0,01…0,95	4,02	0,045

* с поправкой Иейтса

Основной проблемой при диссекции тканей пахового канала после протезирующего способа Лихтенштейна является рубцовый процесс с распространением его на элементы семенного канатика. Во всех группах операции сопровождались техническими сложностями и соответствующими интраоперационными осложнениями. Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения показал, что рассмотренные варианты комбинированного способа позволяют достоверно и значимо (p=0,013) снижать риски развития раневых осложнений, прежде всего отека мошонки. В группах получены значимые отличия по снижению рисков развития поздних осложнений (p=0,003) и повторных рецидивов (p=0,045). При детальном сравнении таких осложнений как послеоперационные боли, нарушение половой функции, свищи, значимых отличий в сравниваемых группах не выявлено (p>0,05).

Особенности лечения больных РПГ вариантами комбинированного способа представлены в клиническом примере (рис. 29 А-Г).

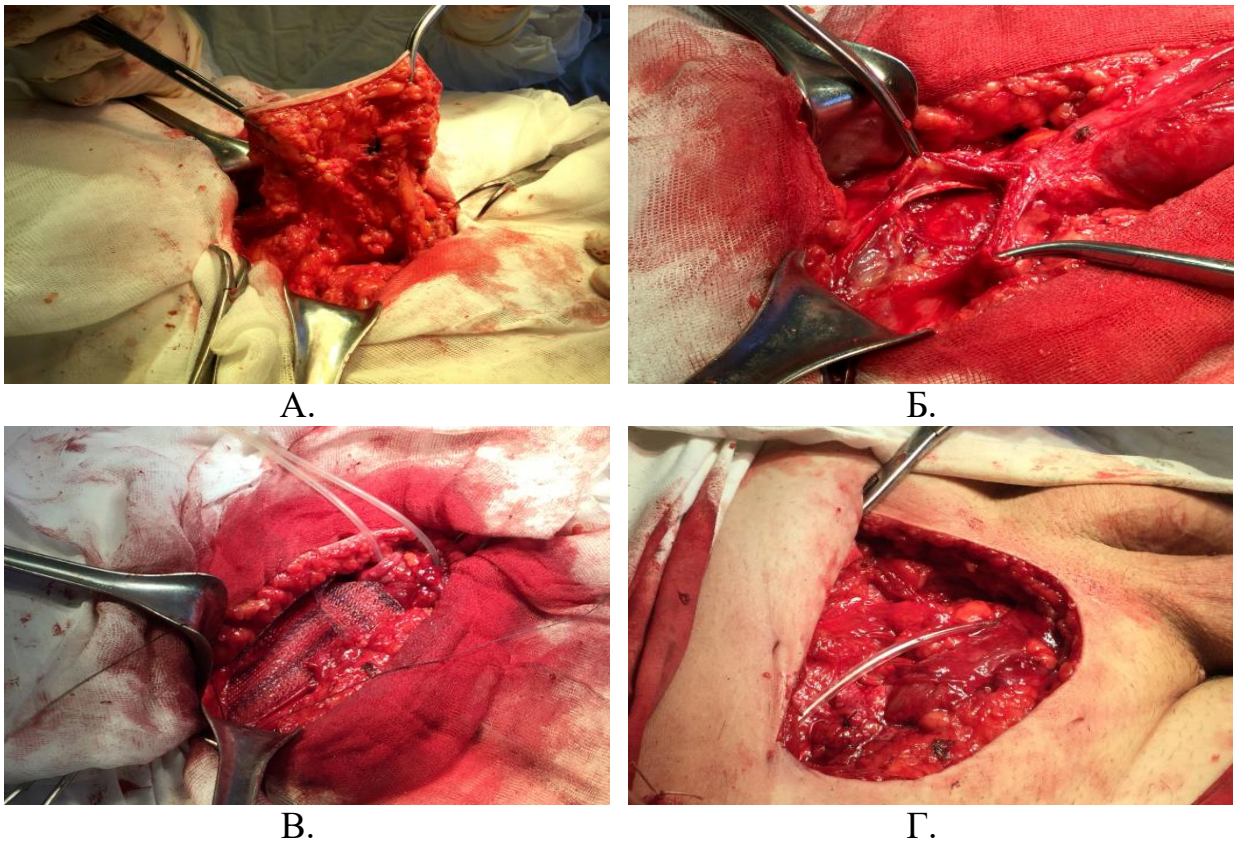


Рис. 29. Этапы хирургического лечения больного с рецидивной паховой грыжей после протезирующей пластики. А. – этап выделения грыжевого мешка, фиксированного к тканям кожи и ПЖК Б. – грыжевой мешок и дефект ранее ушитого апоневроза наружной косой мышцы живота. В. – этап пластики РПГ комбинированным способом с подшиванием полипропиленового протеза Эсфил. Г. – этап установки дренажа в ПЖК.

Пациент П., 1962 г.р. Находился на лечении в хирургическом отделении ГБУЗ СОКБ №1 им. Н.И. Пирогова с диагнозом: Правосторонняя паховая грыжа, IV тип по L.M. Nyhus, R2. Обратился по поводу выпячивания плотно-эластической консистенции в проекции ранее выполненной операции по поводу правосторонней паховой грыжи. Первая операция пластики пахового канала выполнена местными тканями, вторая – с использованием протезирующего материала по способу Лихтенштейна. Рецидив развился в течение первых 4-5 месяцев после операции. В ходе операции рассечена кожа и рубцово-измененные ткани ПЖК, в которых частично прикрытый протезом располагался грыжевой мешок. Грыжевые ворота были сформированы дефектом ранее сшитого апоневроза по линии швов. С техническими сложностями грыжевой мешок был мобилизован, вскрыт, резецирован и ушит. Пластика пахового канала выполнена комбинированным способом при

помощи полипропиленого протеза «Эсфил». Дренирование раны дренажами с вакуумной аспирацией по Редону. Наложены швы на кожу и асептическая повязка. Заживление раны первичным натяжением. Больной выписан на 8 сутки.

4.4 Патоморфологический анализ тканей у больных с РПГ

Проведен анализ биотатов 61 больного с РПГ. Из них 31 случай – фрагменты внутренней косой и поперечной мышц и паховой связки после пластики РПГ местными тканями; 30 случаев – фрагменты тех же тканей, включающих протезирующий материал после пластик по Лихтенштейну, комбинированным способом, ТАРР. 49 биоптатов были получены после первого рецидива; 9 биопататов – после второго; 2 – после третьего; 1 – после четвертого. Срок наступления рецидива практически у всех больных после пластики аутотканями составил около 6 месяцев, а после протезирования около 1 года до 1,5 лет с момента предыдущей операции. Для выявления патоморфологических особенностей изменения в тканях, анализ биоптатов проведен с учетом способа операции, предшествующего наступлению рецидива.

14/23,0% биоптатов были получены после ранее выполненного вмешательства по способу по Жирара-Спасокукоцкого со швами Кимбаровского. Основные изменения в косых мышцах заключались в атрофии мышечных волокон с замещением их жировой и рыхлой неоформленной соединительной тканью на фоне продуктивного воспаления. Частой находкой были очаги кровоизлияний различной интенсивности. Паховая связка в основном представлена дезорганизованными коллагеновыми волокнами, очагами грануляционной ткани, состоящей из расширенных полнокровных кровеносных сосудов, сладжами и стазами эритроцитов в их просвете, периваскулярными макрофагально-лимфоцитарными инфильтратами (рис. 23).

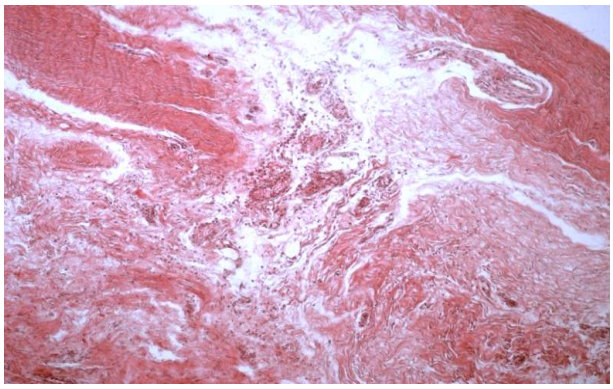


Рис. 30. Структура паховой связки после пластики по способу Жирара Спасокукоцкого со швами Кимбаровского. Дезорганизация коллагеновых волокон паховой связки на фоне продуктивного воспаления и разрастание полнокровной грануляционной ткани. Окраска гематоксилиноми эозином. х10

В 5/8,2% случаях (10,2%) после пластики пахового канала по способу Мартынова в мышечной ткани изменения в целом идентичны таковым, как после Жирара Спасокукоцкого. В паховой связке явления выраженной атрофии на фоне значительного разрастания жировой ткани, очаговых кровоизлияний и продуктивного воспаления (рис. 31).

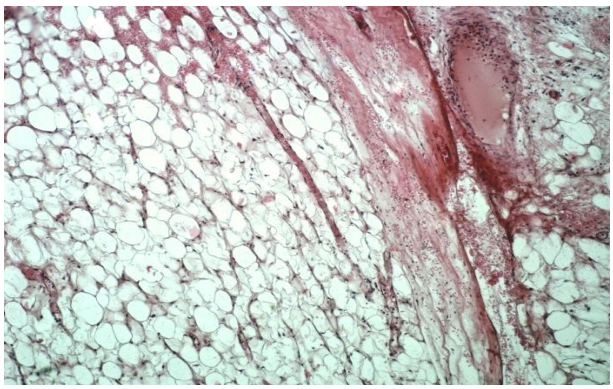


Рис. 31. Атрофия и вакатный липоматоз на фоне продуктивного воспаления в паховой связке после пластики грыжи по способу Мартынова. Окраска гематоксилином и эозином. х10

В биоптатах после аутопластического способа Бассини (4/6,6%), отмечены значительные изменения в косых мышцах, заключающиеся в атрофии мышечных волокон, потери поперечной исчерченности, изменении их тинкториальных свойств на фоне продуктивного воспаления (рис. 32). В паховой связке изменения преимущественно были в виде набухания, разволокнения коллагеновых волокон. Воспалительные инфильтраты

представлены, макрофагами, лимфоцитами с примесью плазмацитов и нейтрофильных лейкоцитов.

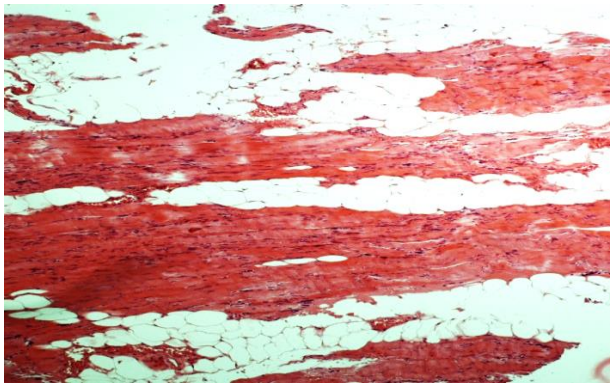


Рис. 32. Явления дистрофии мышечных волокон внутренней косой мышцы живота с локусами липоматоза и диффузной инфильтрацией клетками воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. х10

После способа Постемпски проанализировано 8/13,1% биоптатов. Отличительных особенностей в характере изменений косых мышц живота в биоптатах не выявлено. Отмечены значительные патологические изменения в паховой связке, заключающиеся в дезорганизации соединительной ткани вплоть до некроза с перифокальной воспалительной реакцией (рис. 33).

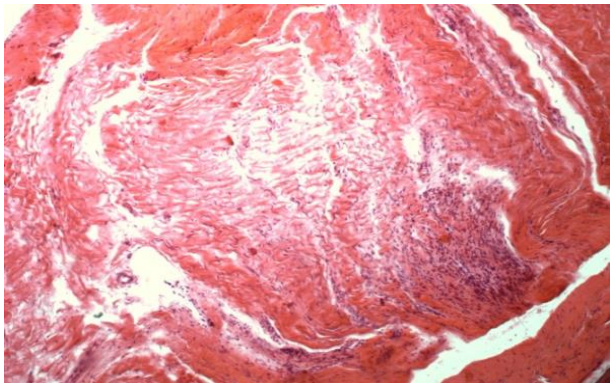


Рис. 33. Дезорганизация соединительной ткани паховой связки с перифокальной воспалительной реакцией при РПГ после способа Постемпски. Окраска гематоксилином и эозином. х10

В 24/39,3% биоптатах после протезирующей пластики пахового канала по Лихтенштейну изменения в паховой связке были различными от разволокнения коллагеновых волокон с незначительной воспалительной реакцией до дезорганизации коллагеновых волокон с перифокальной воспалительной реакцией за счет макрофагов, лимфоцитов с примесью

плазмацитов. Наряду с признаками альтерации и воспаления отмечено интенсивное разрастание фиброзной ткани, которая вызывала срастание протеза и семенного канатика с деформацией элементов последнего.

Протезирующий материал у пациентов с РПГ был интегрирован в капсулу, представленную грубоволокнистой соединительной тканью с очагами дезорганизации коллагеновых волокон и перифокальной воспалительной реакцией (рис. 34). Волокна грубоволокнистой соединительной ткани заполняли, как правило заполняли паховый канал с врастанием их в элементы семенного канатика (17 случаев). Непосредственно в гранулемах инородного тела, наряду с выраженной инфильтрацией макрофагами и лимфоциты отмечено наличие моноцитов и единичных плазматических клеток.

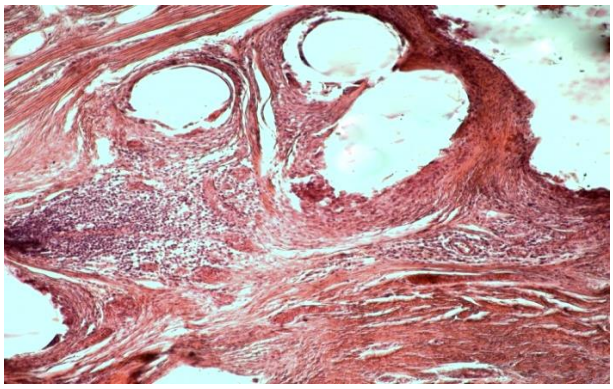


Рис. 34. Очаг продуктивного воспаления в зоне дезорганизации грубоволокнистой соединительной ткани вокруг протеза у пациента с РПГ после пластики способом Лихтенштейна. Окраска гематоксилином и эозином. х10

При анализе 3/4,9% биоптатов полученных после пластики пахового канала по способу ТАРР обнаружено, что анатомическая целостность паховой связки не нарушена. Морфологические изменения в ней соответствовали типу анализируемой грыжи. Значительные изменения выявлены в косых мышцах. На фоне их дистрофии с вакатным разрастанием жировой и соединительной тканей, отмечены многочисленные очаговые кровоизлияния, очаги дезорганизации оформленной соединительной ткани и лимфогистиоцитарные инфильтраты с примесью нейтрофильных лейкоцитов. Схожие изменения выявлены в тканях вокруг протезирующего материала, в тканях которого

присутствовали многочисленные кровоизлияния, очаги дезорганизации соединительной ткани с перифокальной воспалительной реакцией (рис. 35).

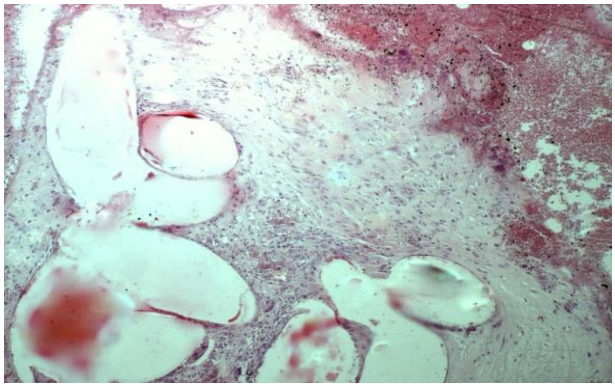


Рис. 35. Дезорганизация грубоволокнистой соединительной ткани, очаг кровоизлияния и воспалительная реакция у пациента в РПГ после пластики ТАРР. Очаговое кровоизлияние. Окраска гематоксилином и эозином. х10

При анализе 3/4,9% биоптатов, полученных от больных с РПГ, после пластики пахового канала комбинированным способом, отмечено, что вокруг протеза разрастание грубоволокнистой соединительной ткани с образованием капсулы. Вокруг волокон имплантированного материала лимфогистиоцитарная реакция, а на периферии капсулы воспалительная реакция диффузно-очагового характера вследствие разволокнения коллагеновых волокон вплоть до их дезорганизации. (рис. 36).

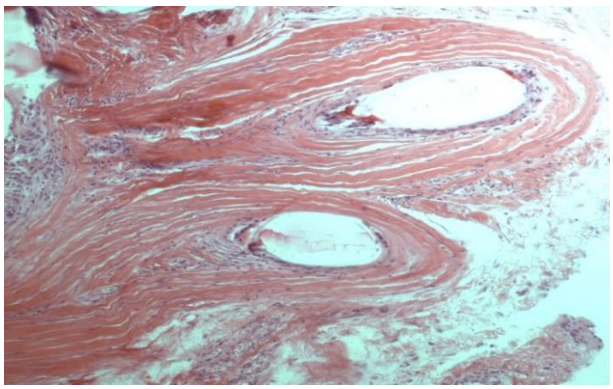


Рис. 36. Гранулемы инородного тела и фиброз вокруг волокон полипропиленового протеза, имплантированного комбинированным способом. Окраска гематоксилином и эозином. х10

Изменения в паховой связке по линии рецидива заключались в дезорганизации соединительной ткани с образованием зернисто-глыбчатых очажков аморфных масс, при этом воспалительная реакция была от умеренной

до выраженной за счет макрофагов, лимфоцитов с примесью нейтрофильных лейкоцитов, в сосудах явления сладжа эритроцитов (рис. 37).

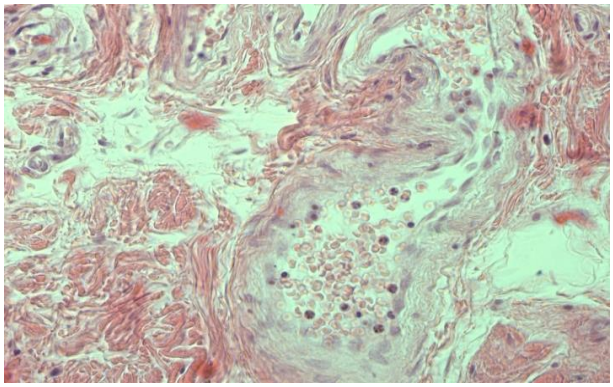


Рис. 37. Дезорганизация коллагеновых волокон паховой связки с отеком межклеточного вещества у больного с РПГ после пластики комбинированным способом. Окраска гематоксилином и эозином. х40

Проведен сравнительный морфометрический анализ показателей боковых мышц у больных с РПГ (табл. 43).

Таблица 43

Сравнительный морфометрический анализ боковых мышц после различных способов пластики, предшествующих развитию РПГ

Морфометрические показатели	Группы биоптатов			P		
	с ПГ	После аутопласт. способов	После протез. способов			
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
Относительная площадь мышечной ткани, %	48,1±2,0	37,6±1,7	34,6±1,9	<0,05	<0,05	>0,05
Относительная площадь жировой ткани, %	28,4±1,7	29,3±0,9	26,1±1,5	>0,05	>0,05	>0,05
Относительная площадь соединительной ткани,%	23,5±1,3	33,1±1,8	39,3±2,1	<0,05	<0,05	<0,05
Толщина мышечных волокон, мкм	46,3±1,9	42,3±2,5	38,5±1,3	>0,05	<0,05	>0,05

Из данных таблицы 43 следует, что и аутопластические и рассмотренные протезирующие способы пластики пахового канала, предшествующие развитию рецидива, достоверно оказали влияние на относительную площадь мышечной ткани в виде ее снижения. Протез в тканях способствовал достоверно большему уменьшению толщины мышечных волокон, т.е. степени выраженности процессов дистрофии. У больных с РПГ по сравнению с ПГ выявлено значимое увеличение относительной плотности соединительной

ткани в составе косых мышц, при этом максимальное ее содержание отмечено для протезирующих способов лечения. Не достигнуто значимых изменений по содержанию жировой ткани в мышцах больных с РПГ.

Резюме

По данным морфологического анализа выявлено, что изменения в косых мышцах в целом были идентичны изменениям прямых мышц у больных с РПВГ. Отличительная особенность выявлена в биоптатах мышц после ТАРР, где отмечены многочисленные очаговые кровоизлияния и воспалительные инфильтраты.

Изменения в паховой связке зависели от способа операции, предшествующего развитию РПГ. После пластик по способам Жирара Спасокукоцкого со швами Кимбаровского, Мартынова, Постемпски выявлены признаки атрофии паховой связки за счет очаговой дезорганизации коллагеновых волокон, интенсивной воспалительной реакции продуктивного типа с появлением очагов грануляционной ткани.

После способа Лихтенштейна изменения в паховой связке были различными от разволокнения коллагеновых волокон с незначительной воспалительной реакцией до дезорганизации коллагеновых волокон с перифокальной воспалительной реакцией за счет макрофагов, лимфоцитов с примесью плазмацитов. Наряду с признаками альтерации и воспаления отмечено интенсивное разрастание фиброзной ткани, которая вызывала срастание протеза и семенного канатика с деформацией элементов последнего.

В зависимости от способа лечения РПГ в подгруппах (1А vs 1В vs 1С) получены различные результаты: имели место интраоперационные (4/18,2% vs 1/2,2% vs 2/4,8%); раневые (7/36,4% vs 12/26,7% vs 2/4,8%), в большинстве случаев связанные с отеком мошонки и поздние осложнения (11/50,0% vs 8/17,7% vs 2/4,8%), при этом число рецидивов составило 7/31,8% vs 8/17,7% vs 1/ 2,4% соответственно.

При пластике РПГ в подгруппе 1С операцию дополняли реконструкцией паховой связки у 12/28,6% больных.

Интраоперационный анализ тканей пахового канала у больных с РПГ позволил установить основные причины рецидива после пластики способом Лихтенштейна: отрыв протеза от верхнего/нижнего края фиксации (у 34/52,3%); несостоятельность паховой связки (у 12/18,5%); нарушение контуров протеза в окне Кукса (у – 6/9,2%); несостоятельность апоневроза наружной косой мышцы (у 6/9,2%); несостоятельность поперечной фасции с выходом грыжевого мешка под заднюю поверхность протеза (4/6,2%); отрыв фрагмента протеза от внутренней косой мышцы (3/4,6). Такие причины, как правило, были связаны с нарушением техники предшествующей операции. Основной причиной, затрудняющей устранение РПГ были значительные фиброзные сращения между протезом и элементами семенного канатика. В связи с чем риски развития интраоперационных осложнений при пластике РПГ комбинированным способом достоверно не отличались при выполнении пластики способом Лихтенштейна (p=0,952). У 12/18,5% больных с РПГ после способа Лихтенштейна пластику комбинированным способом дополняли этапом реконструкции паховой связки.

Интраоперационный анализ случаев РПГ после ТАРР (n=7) позволил установить причины рецидивов, которыми были: выход грыжевого мешка через дефект апоневроза в проекции глубокого пахового кольца, при этом шейка грыжевого мешка чаще располагалась между протезом и поперечной фасцией (у – 4); неадекватная фиксация (у - 2); деформация протезирующего материала (у - 1). Во всех случаях при устранении грыжи это не требовало реконструкции паховой связки.

Основными причинами РПГ после комбинированного способа пластики (n=3) были: отрыв и деформация протеза от нижнего края фиксации к паховой связке (у - 2); недостаточное перекрытие протезом зоны глубокого пахового кольца с выходом грыжевого мешка в латеральном направлении под апоневроз (у - 1). Устранение РПГ после комбинированного способа не требовало реконструкции паховой связки.

Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения показал, что рассмотренные варианты комбинированного способа позволяют достоверно и значимо ($p=0,013$) снижать риски развития раневых осложнений, прежде всего отека мошонки. В группах получены значимые отличия по снижению рисков развития поздних осложнений ($p=0,003$) и повторных рецидивов ($p=0,045$). При детальном сравнении таких осложнений как послеоперационные боли, нарушение половой функции, свищи, значимых отличий в сравниваемых группах не выявлено ($p>0,05$).

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

5.1 Протеомный анализ протезов для герниопластики

Результаты электрофоретического разделения белков и пептидов плазмы больных в группах, снятых 2% SDS в редуцирующих условиях с поверхности материалов Титановый шелк, Optomesh и Фторэкс, приведены на рис. 38.

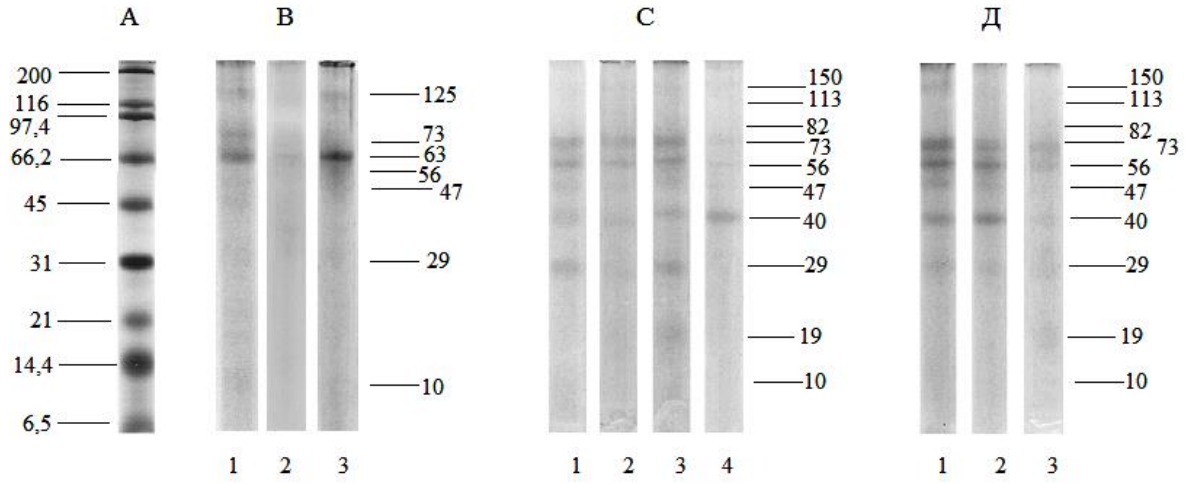


Рис. 38. Электрофореграммы белков и пептидов плазмы, адсорбированных на протезах. А-стандарты молекулярных масс, В- «Титановый шелк», С - «Optomesh» Д- «Фторэкс». Цифрами под электрофореграммами указаны индивидуальные варианты разделения, цифрами сбоку электрофореграмм со стрелками обозначены молекулярные массы фракций, кДа.

Белковые фракции на электрофореграммах были представлены достаточно широкими и размытыми полосами, поэтому длина пробега определялась для центров фракций. Таким образом, каждая фракция содержала белки и полипептиды в определенном диапазоне молекулярных масс.

На электрофореграмме белков, снятых с полипропиленовых поверхностей (Optomesh), отчетливо визуализировали 10 фракций. Фракции с аналогичными молекулярными массами обнаружены на электрофореграмме белков, снятых с материала Фторэкс, однако фракции с молекулярной массой

19 и 29 кДа как правило, выражены слабее, а фракции с молекулярной массой 56 и 46 кДа, наоборот, содержали больше белка. На электрофореграмме белков, снятых с материала Титановый шелк, наиболее четко визуализировали фракции с молекулярной массой 56, 63, 73 кДа, остальные фракции либо не визуализировали, либо были представлены в следовом количестве. Относительное содержание белков в отдельных фракциях характеризовалось значительной индивидуальной вариабельностью для таких материалов, как полипропилен (Optomesh) и фторполимер (Фторэкс), для Титанового шелка эта вариабельность значительно менее выражена.

В силу того, что исследуемые материалы содержали фракции белков с одними и теми же молекулярными массами, но в разном соотношении (за исключением титана, на котором визуализировали дополнительные фракции 125 и 63 кДа), качественное определение белков плазмы, адсорбированных на протезах проводили для белков, снятых со стандартных полипропиленовых материалов, поскольку они в клинической практике в настоящее время являются «материалами выбора». Результаты общей идентификации всех белков плазмы, адсорбированных на полипропиленовых протезах, представлены в таблице 60.

Кроме того, полипропиленовые образцы также адсорбировали на своей поверхности некоторые клеточные белки, не входящие в плазменный протеом.

Поскольку в ходе качественного анализа протеомного спектра адсорбированных белков в пределах каждого варианта протезов не выявило достоверной разницы ни по одному из исследованных белков, за исключением достоверной разницы по компоненту системы комплемента С3 для материала Эсфил, то эти образцы были объединены в единую группу для количественного анализа.

Таблица 60

Белки плазмы и полипептиды плазменных белков, адсорбированные на полипропиленовых протезах

№ п/п	Название белка или полипептидной цепи	Молекулярная масса белка или входящих в его состав полипептидных цепей, кДа
1	Альбумин	64
2	Альфа-1-антитрипсин	54
3	Альфа-1-антихимотрипсин	68
4	Альфа-2-HS-гликопротеин	49
5	Аполипопротеин A-I	29
6	Аполипопротеин A-IV	46
7	Аполипопротеин B-100	500-550
8	Аполипопротеин C-III	9
9	Аполипопротеин C-IV	16
10	Аполипопротеин E	35
11	Витронектин	75, 65, 10
12	Гельзолин	90-95
13	Гемоглобин бета –цепь.	15,9
14	Гемопексин	80-85
15	Иммуноглобулин каппа	22,5
16	Иммуноглобулин ламбда	22,5
17	Иммуноглобулин A1	55, 23
18	Иммуноглобулин G1	50,25
19	Иммуноглобулин G2	50,25
20	Иммуноглобулин G3	50,25
21	Интер-альфа-трипсина ингибитор H1	125
22	Интер-альфа-трипсина ингибитор H2	125
23	Интер-альфа-трипсина ингибитор H4	120
24	Карбоксипептидаза N, каталитическая	50
25	Коагуляционный фактор II (протромбин)	72
26	Коагуляционный фактор V	330
27	Ингибитор C1-комплемента	104
28	Кининоген	120
29	Комплемент C1q,	29,26, 22
30	Комплемент C1r	95-104 (60+35)
31	Комплемент C1s	80 (59+28)
32	Комплемент C3	176 (101+75)
33	Комплемент C4-A	9
34	Комплемент C5	190-195
35	Комплемент C8	13,7, 63, 77
36	Комплемент C9	71
37	Комплемент C4связывающий белок	29
38	Плазменный ингибитор сериновых протеаз	58
39	Плазменный калликреин	52, 36 или 33
40	Плазминоген	88 и 83
41	Сывороточная параоксаназа/арилэстераза I	43
42	Транстиретин	14
43	Фибриноген альфа-цепь	63,5
44	Фибриноген бета-цепь	56
45	Фибриноген гамма-цепь	47
46	Фибронектин	220

Результаты количественного анализа представлены в таблице 61.

Таблица 61

Адсорбция белков плазмы крови на поверхностях различных материалов для герниопластики (в площадях пиков MRM-переходов/10^3)

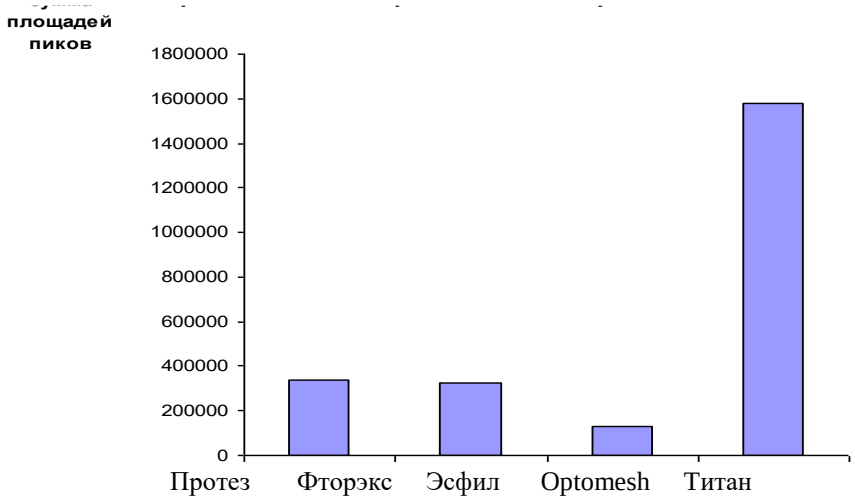
Белки (пептиды)		Титановый шелк	Фторэкс	Эсфил	Optomesh
Альбумин		**44,60±11,2**	**36,30±4,65**	**142,00±99,40**	**36,70±24,80**
Фибриноген α-цепь		7,92±1,57	**33,60±4,15**	**42,5±10,30**	**27,50±4,67**
Иммуноглобулин G		16,40±2,21	**22,90±1,81**	**40,30±6,10**	**15,10±2,19**
Витронектин		**1370,00±193**	**201,00±32,4**	**59,80±11,40**	**26,90±3,78**
фибронектин		1,64±0,34	1,40±0,23	3,06±0,34	1,62±0,39
Компоненты системы комплемента	C3	3,77±1,76	2,99±0,45	4,31±0,60	2,58±0,34
	C4β	4,95±0,90	3,47±0,59	5,36±0,65	2,99±0,54
	C1s	**8,32±1,37**	9,92±1,28	10,2±0,53	6,75±1,03
	C1q	**112±24,8**	16,0±3,08	6,37±0,66	2,88±0,29
	C8α	0,54±0,26	0,71±0,24	1,56±0,60	0,52±0,09
	C9	3,31±0,91	2,45±0,79	5,06±0,95	2,42±0,86

Примечание: для каждого вида протезов жирным шрифтом выделены по 4 белка с максимальной площадью пиков пиков MRM-переходов.

Проведенный количественный анализ показал, что максимальное общее количество белка (при оценке по суммарной площади пиков выхода отдельных белков) адсорбируется на поверхности материала Титановый шелк (диаграмма 5): приблизительно пятикратно больше, чем на образцах Фторэкс и Эсфил и десятикратно - по сравнению с материалом Optomesh. Различия в общем количестве определяемых адгезированных белков достоверны ($p<0,05$) между всеми видами материалов, за исключением пары Эсфил-Фторэкс (рис. 39).

Диаграмма 5

Суммарное количество белков плазмы, адгезированных на поверхности различных протезов



Для адгезии белков к материалам на основе полипропилена Эсфил и Optomesh максимальная адсорбция на поверхности происходила относительно альбумина (43,7% и 28,7% соответственно). Приблизительно одинаковое количество адсорбированного витронектина (18,4% - на Эсфиле и 21,1% - на Optomesh) и фибриногена (13,1%- на Эсфиле и 21,5% - на Optomesh) Несколько меньше на этих образцах обнаружено Ig G (12,3% и 11,8% соответственно). Из компонентов системы комплемента максимальную адгезию отмечали для C_{1s} (3,1% на материале Эсфил и 5,3% на материале Optomesh).

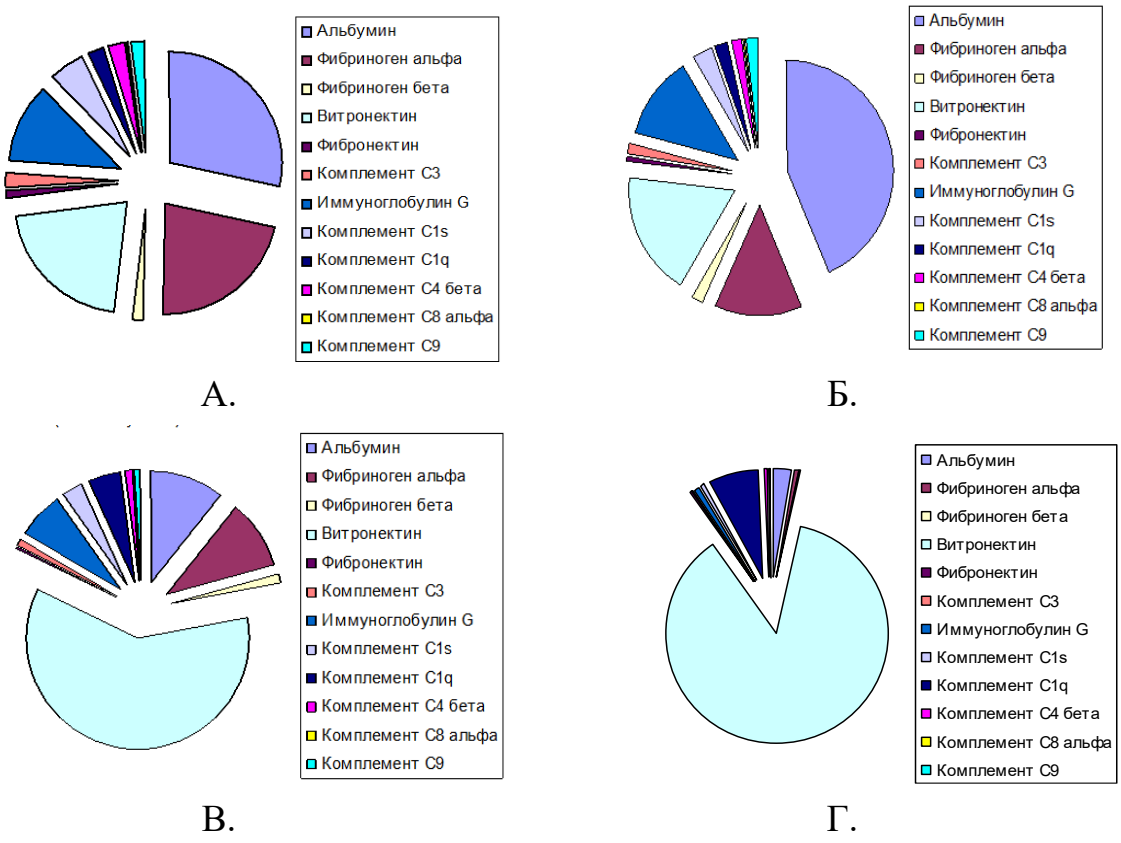


Рис. 39. Адгезия белков к поверхности, %. А – Optomesh. Б. – Эсфил. В. – Фторэкс. Г. – Титановый шелк

Остальные исследуемые белки присутствовали на поверхности полипропиленовых материалов в количествах менее 2%. Достоверной разницы в адсорбции белков между двумя материалами на основе полипропилена не обнаружено ни по одному из оцениваемых количественно

белков, хотя суммарное количество адсорбированного белка было достоверно больше на материале Эсфил (рис. 39).

На поверхности материала Титановый шелк преимущественно адсорбировался витронектин (86,8%). В небольшом количестве присутствовали компонент системы комплемента C_{1s} (7,1%), альбумин (2,8%) и Ig G (1%). Остальные исследуемые белки были обнаружены в следовых количествах (менее 0,6%), что показано на рис. 39.

Достоверные различия ($p<0,05$) в адсорбции плазменных белков к поверхностям протезов, обозначены знаком «+» и представлены в таблице 62.

Таблица 62

Различия между протезирующими материалами в содержании отдельных белков (% от суммарного количества адгезированного белка)

Белки и полипептиды	Фторэкс-Эсфил	Фторэкс-Optomesh	Фторэкс-Титановый шелк	Эсфил-Optomesh	Эсфил-Титановый шелк	Optomesh – Титановый шелк
Альбумин	-	-	+	-	+	+
Фибриноген α-цепь	-	+	+	-	+	+
Фибриноген β-цепь	-	-	+	-	+	+
Витронектин	+	+	+	-	+	+
Фибронектин	+	+	+	-	+	+
Комплемент C3	-	+	+	-	+	+
Иммуноглобулин G	+	+	+	-	+	+
Комплемент C1s	-	+	+	-	+	+
Комплемент C1q	+	+		-	+	+
Комплемент C4b	-	+	+	-	+	+
Комплемент C8	+	+	+	-	+	+
Комплемент C9	+	+	+	-	+	+

Проведенный корреляционный анализ позволил выявить значимые связи между адсорбцией плазменных белков для каждого из исследованных материалов, результаты которого представлены в таблице 63.

Для всех видов материалов отмечена положительная корреляция между количеством адсорбированного витронектина и белками системы комплемента C4 и C9, а для образцов Фторэкс и Эсфил - такая же корреляция для компонента C1q. Кроме того, для всех материалов, кроме Фторэкса, отмечали сильную положительную связь между количеством

адсорбированного витронектина и фибриногена. Для полипропиленовых материалов выявлена сильная положительная корреляция между альбумином и IgG.

Таблица 63

Результаты попарного корреляционного анализа количества адсорбированных белков на материалах

Корреляционные пары	Анализируемые материалы			
	Фторэкс	Эсфил	Optomesh	Титановый шелк
Альбумин -IgG	-	0,909	0,985	-
Фибриноген-витронектин	-	0,711	0,873	0,818
Витронектин-компонент С4	0,757	0,703	0,838	0,803
Витронектин-компонент С9	0,909	0,817	0,915	0,679
Витронектин-компонент С1q	0,890	0,728	-	-

Отношение количества адсорбированного на данной поверхности плазменного белка к его содержанию в плазме донора, характеризует избирательность адсобции. Следует отметить, что поскольку не обнаружено ни одного достоверного отличия в коэффициентах избирательности для Optomesh и Эсфил, они объединены под названием «полипропиленовые материалы» и представлены как средняя из коэффициентов обоих материалов для каждого конкретного белка или полипептида (табл. 64).

Альбумин и иммуноглобулин G не проявляют избирательной адсорбции ни на одном из изученных материалов. Слабая избирательность адсорбции на всех поверхностях характерна для компонента комплемента С3. Фибронектин и комплемент С4 проявляют слабую и среднюю избирательность адсорбции в зависимости от вида материалов. Сильная и очень сильная (в зависимости от материала) избирательность адсорбции на поверхностях материалов характерна для витронектина, сильная и выше средней силы - для компонента системы комплемента С8, выше средней и средней силы – для белков системы комплемента С1s и С1q. Избирательность адсорбции таких белков, как С9 и

фибриноген (α цепь) в значительной степени зависит от материала и для С9 варьирует от средней на Титановом шелке до сильной на полипропилене, для фибриногена – α – от отсутствия избирательности на титане до избирательности выше средней силы – на полипропилене.

Таблица 64

Избирательность адсорбции белков на поверхности различных материалов

Белки и полипетиды	Фторэкс	Полипропиленовые протезы	Титановый шелк
Альбумин	-	-	-
Фибриноген альфа-цепь	++	+++	-
Фибриноген бета-цепь	++	++	+
витронектин	+++++	++++	+++++
фибронектин	+	++	+
Комплемент С3	+	+	-
Иммуноглобулин G	-	-	-
Комплемент С1s	+++	+++	++
Комплемент С1q	+++	++	+++
Комплемент С4 бета	+	++	+
Комплемент С8 альфа	++++	++++	+++
Комплемент С9	+++	++++	++

<1 (белки вытесняются); + -1-5 (слабая избирательность); ++ -5-25 (избирательность средней силы); +++ -25-75 избирательность выше средней силы; ++++ -75-725 сильная избирательность; +++++ >725 очень сильная избирательность

Индивидуальная вариабельность профилей адсорбции плазменных белков при инкубации протезов с плазмой различных доноров представлена на диаграммах 6-9. При этом, максимальная индивидуальная вариабельность в процентном содержании адсорбированных белков отмечается на полипропилен (протезы Optomesh и Эсфил).

Диаграмма 6

Индивидуальные профили адгезии белков к поверхности Фторэкс

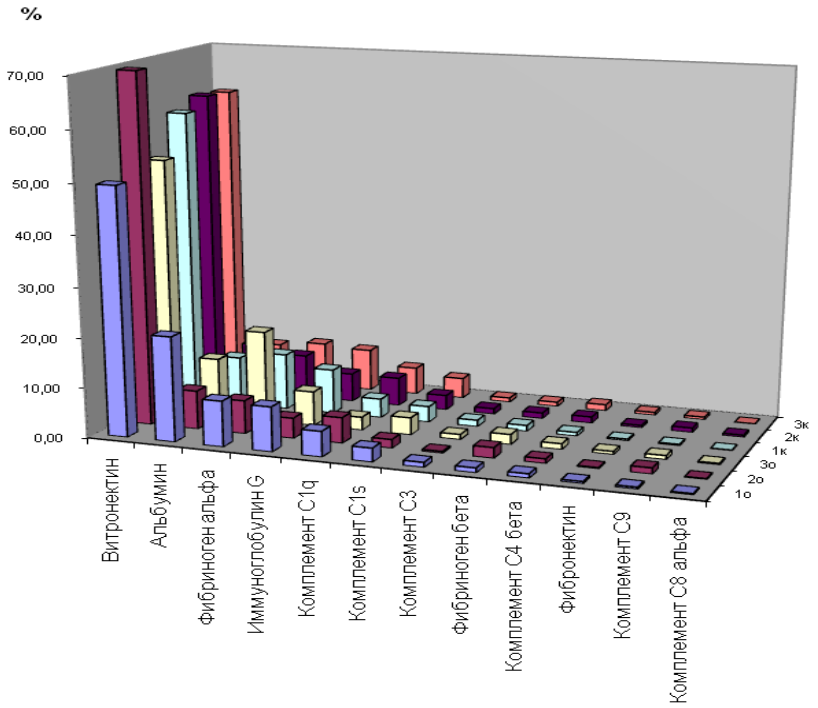


Диаграмма 7

Индивидуальные профили адгезии белков к поверхности Эсфил

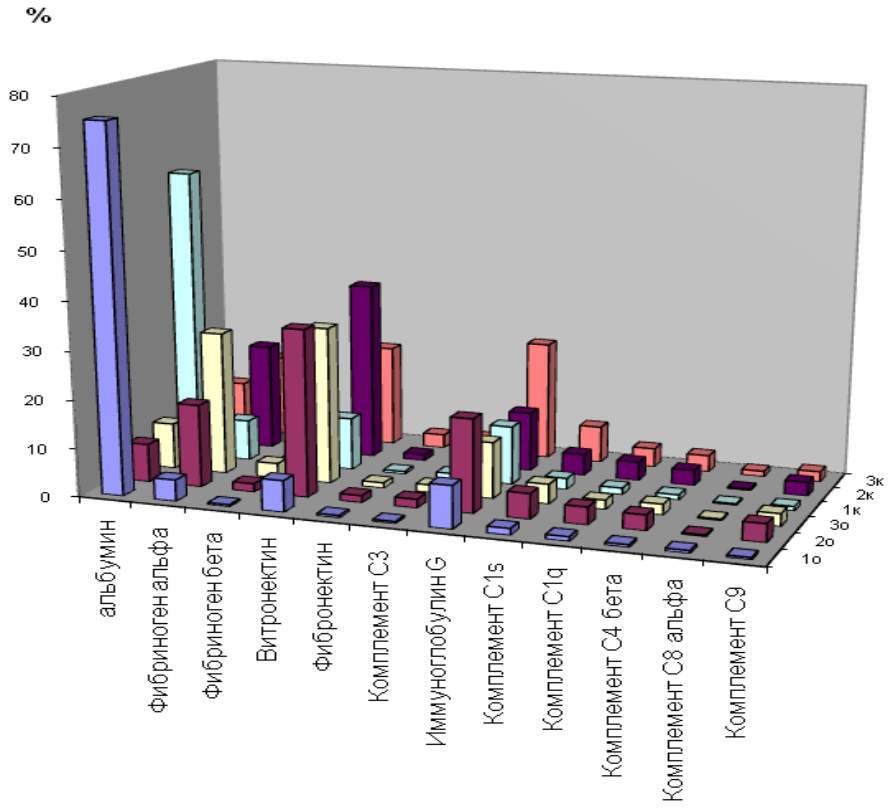


Диаграмма 8

Индивидуальные профили адгезии белков к поверхности Optomesh

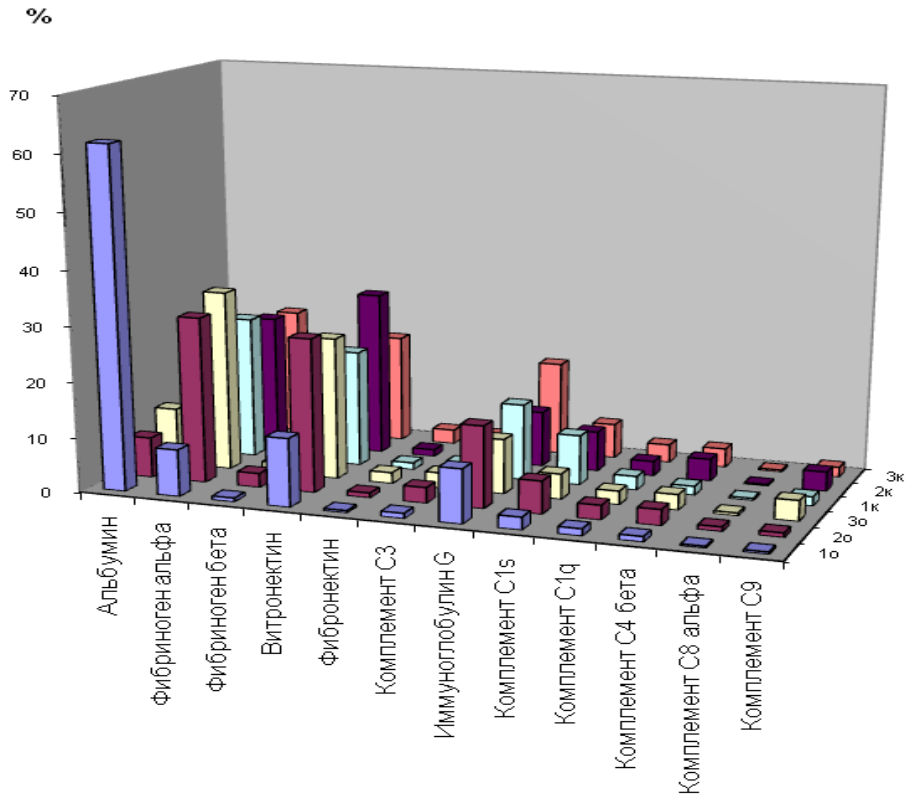
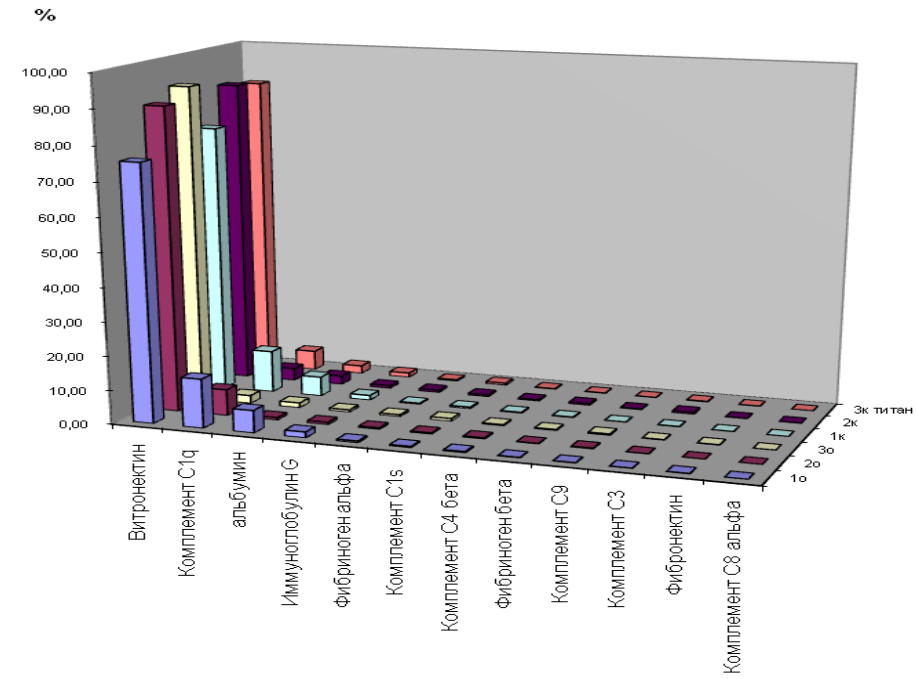


Диаграмма 9

Индивидуальные профили адгезии белков к поверхности Титановый шелк



5.2 Оценка биосовместимости протезирующих материалов in vitro

Основные показатели культуры фибробластов, используемой для тестирования представлены в таблице 65.

Таблица 65

Основные показатели культуры фибробластов, используемой для тестирования

Показатель	Значение
Морфология	Фибробластоподобные диплоидные клетки с одним овальным ядром, гомогенной цитоплазмой и 2-4 отростками
Индекс адгезии (IA)	97,3%
Индекс пролиферации (IP)	2,1
Содержание жизнеспособных клеток в монослое (VC)	98,5%
Иммунофенотип	CD44+, CD73+, CD90+, CD105$^-$, CD34$^-$, CD45$^-$, CD106$^-$
Контаминация инфекционными агентами	Отсутствует

При пересеве клетки хорошо снимались со дна культурального флакона при помощи 0,02% Версена и 0,1% химопсина. В течение первых часов после пересева дермальные фибробласты хорошо прикреплялись к культуральному пластику и распластывались по нему. Клетки соединялись между собой отростками и формировали монослой (рис. 40). На 3 сутки клетки переходили в экспоненциальную фазу роста (рис. 41).

Рис. 40. Контроль. Дермальные фибробласты человека. 1 сутки после пересева. Нативный препарат. х100

Рис. 41. Контроль. Дермальные фибробласты человека. 3 суток после пересева. Нативный препарат. х100

На 7 сутки культивирования клетки прилегали друг к другу, отростки практически не визуализировали. По всему дну культурального пластика формировался равномерный монослой. Способность клеток к клонообразованию отсутствовала (рис. 42).

На 7 сутки после пересева структура фибробластов сохранялась: цитолемма ровная, цитоплазма гомогенная и слабо оксифильная, ядра правильной овальной формы, с гладкой оболочкой, хроматин в виде мелкой зернистости располагался в ядрах диффузно. Нейтральный жир в цитоплазме клеток отсутствовал (рис. 43).

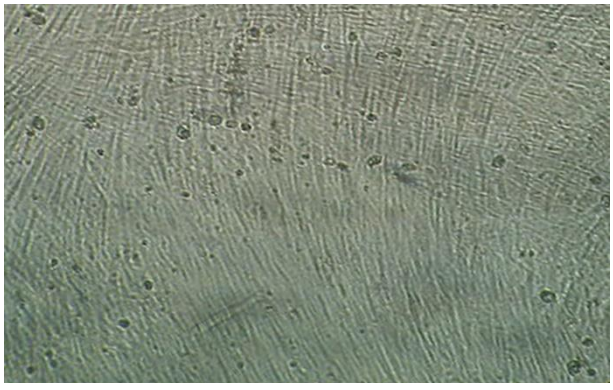


Рис. 42. Контроль. Дермальные фибробласты человека. 7 суток после пересева. Нативный препарат. х10

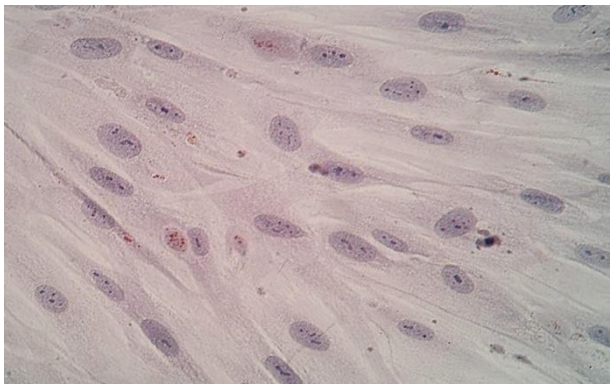


Рис. 43. Контроль. Культура дермальных фибробластов человека. 7 суток после пересева. Окраска судан IV и гематоксилин. х40

Пролиферативная активность контрольной культуры приведена в таблице 66.

Таблица 66

Пролиферативная активность контрольной культуры дермальных фибробластов

Срок эксперимента (час)	Кол-во клеток/мм^2	Индекс пролиферации	Время удвоения (час)	Кол-во удвоений
24	88,2±0,6	-	-	-
48	177,7±1,5	2,0	24,0	-
72	357,1±3, 7	2,0	24,0	-
96	714,3±11,5	2,0	24,0	-
120	1071,5±33,6	1,5	40,1	-
144	1392,9±68,5	1,3	63,9	-
168	1671,4±79,8	1,2	91,4	4,2

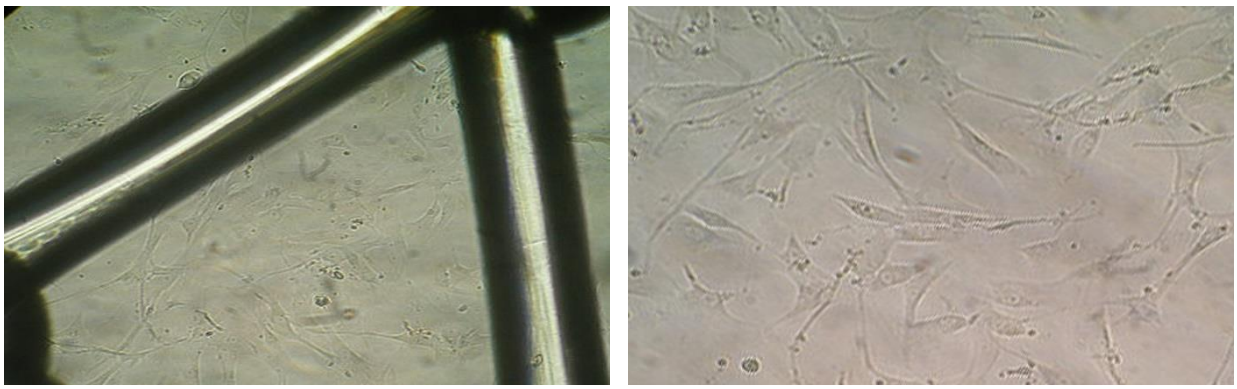
Исследование морфофункциональных характеристик дермальных фибробластов, культивированных в присутствии образцов протезов, показало, что на протяжении всего эксперимента грубых изменений их структуры ни в одной из серий не происходило.

Помещение образцов материалов в культуральные ёмкости одновременно с посевом клеток не приводил к изменению адгезивной способности фибробластов к культуральному пластику по сравнению с контрольной культурой: ИА в присутствии Optomesh - 87,3%, «Эсфил» - 88,4%, «Титановый шёлк» - 88,7% в контроле - 88,2%. Во всех случаях клетки через 24 часа расправлялись на дне культуральных чашек и соединялись друг

с другом при помощи отростков, начиная, таким образом, формирование монослоя.

В течение всего эксперимента (7 суток) клетки сохраняли присущий фибробластам характер роста (монослойный в виде «завитков»), целостность монослоя, преимущественно веретеновидную форму, 2-4 отростка. Они содержали одно овальное ядро с 1-3 ядрышками, четко отграниченное от гомогенной цитоплазмы ядерной оболочкой. Клетки плотно прилегали друг к другу.

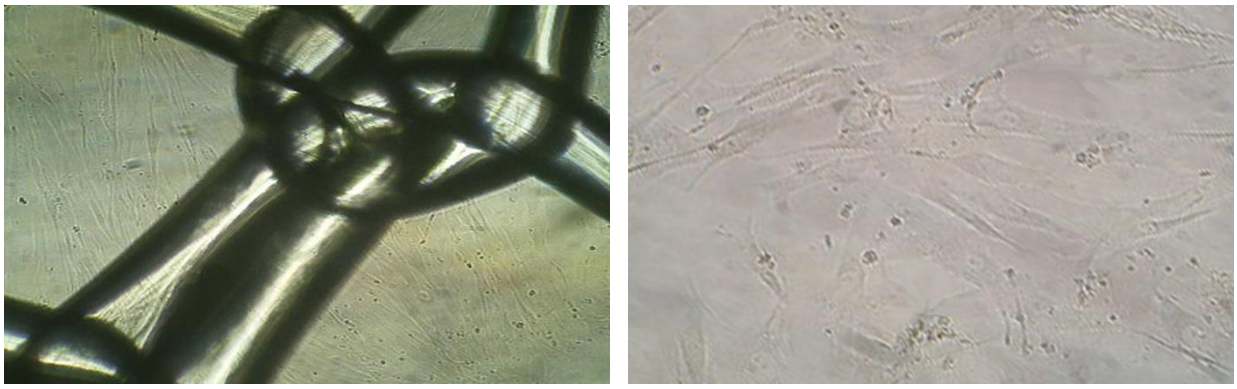
Вместе с тем уже через 2 суток (48 часов) эксперимента и далее отмечается некоторая разница в реакции культуры дермальных фибробластов на исследуемые материалы (рис. 44-47).



А. Б.

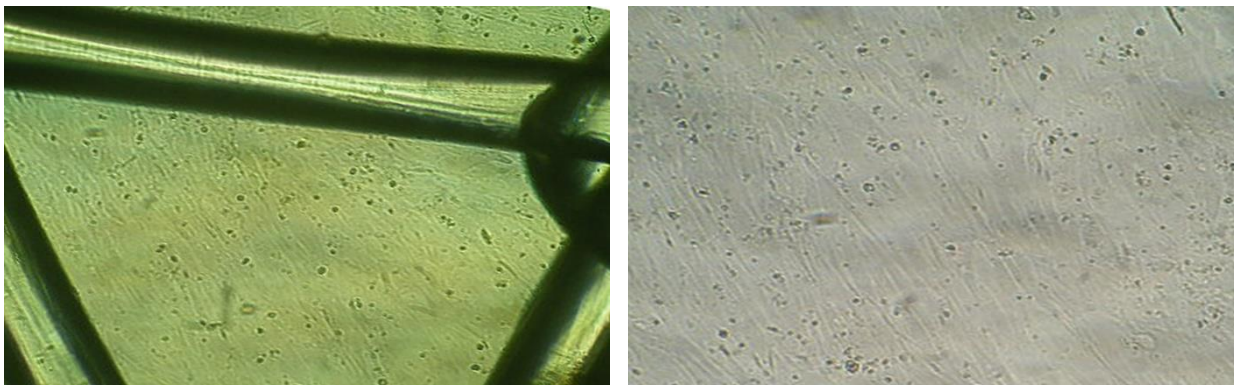
Рис. 44. Опыт. 1 сутки эксперимента. Тестирование протеза Optomesh на культуре дермальных фибробластов человека. Нативный препарат. х100. А. – зона протеза. Б. – отдаленная зона.

Так, наличие протеза Optomesh приводило к торможению пролиферации клеток в первые 4 суток эксперимента, об этом свидетельствуют более низкие, чем в контроле, показатели плотности монослоя и индексы пролиферации (табл. 67). Выравнивание темпов пролиферации в более поздние сроки не приводило к достижению контрольной плотности монослоя.



А. Б.

Рис. 45. Опыт. 3 суток эксперимента. Нативный препарат. Культивирование дермальных фибробластов человека в присутствии протеза Optomesh. х100. А. – зона протеза. Б. – отдаленная зона.



А. Б.

Рис. 46. Опыт. 7суток эксперимента. Нативный препарат. Культура дермальных фибробластов человека культивированная в присутствии Optomesh. х10. А. – зона протеза. Б. – отдаленная зона.

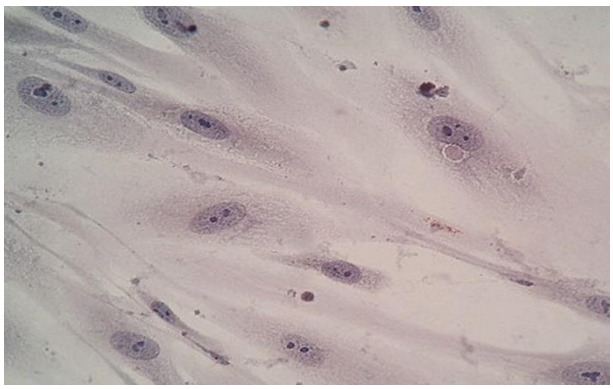


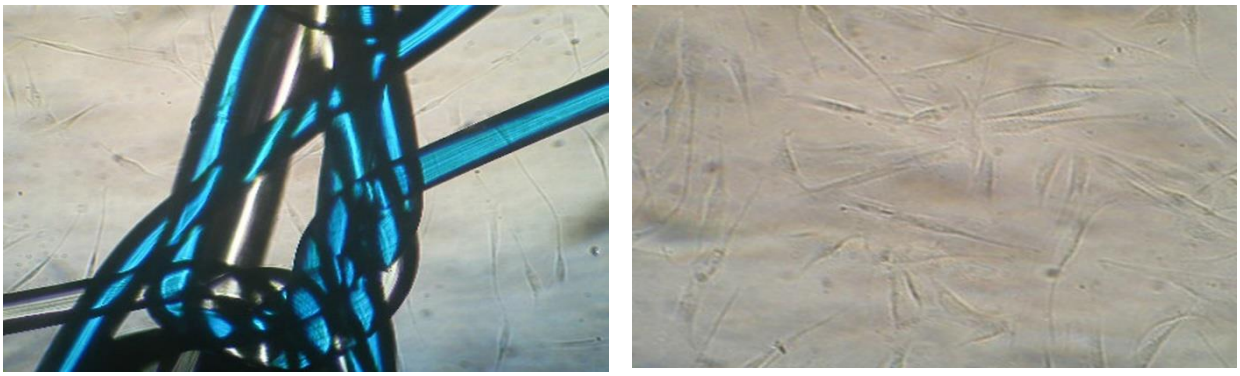
Рис. 47. Опыт. 7суток эксперимента. Культура дермальных фибробластов человека культивированная в присутствии Optomesh. Окраска суданом IV и гематоксилином. х100

Таблица 67

Пролиферативная активность культуры дермальных фибробластов в присутствии Optomesh

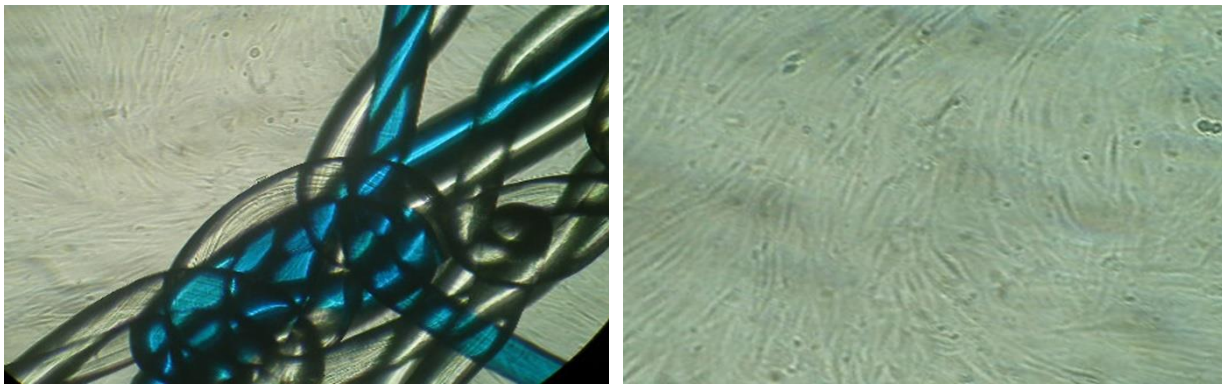
Срок эксперимента (час)	Кол-во клеток/мм^2	t по Стьюденту	Индекс пролиферации	Время удвоения (час)	Кол-во удвоений
24	87,3±0,6	1,1	-	-	-
48	157,2±1,0	1,0	1,8	28,8	-
72	282,9±9,8	7,1	1,8	27,8	-
96	480,9±18,9	10,6	1,7	31,4	-
120	769,4±40,8	5,7	1,6	36,1	-
144	1000,2±53,8	4,5	1,3	63,4	-
168	1200,2±60,5	4,7	1,2	90,3	3,8

Образец протеза Эсфил с начала эксперимента вызывал значимое увеличение пролиферативной активности клеток, с пятых суток происходило значимое торможение ее, но, несмотря на это, площадь монослоя к концу эксперимента превышала контрольные показатели (рис. 48-51) (табл. 68).



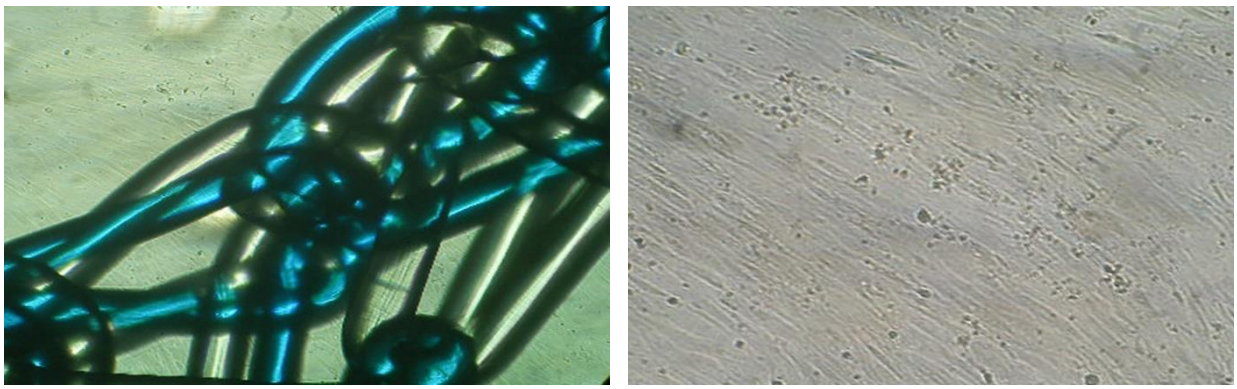
А. Б.

Рис. 48. Опыт. 1 сутки эксперимента. Тестирование сетки Эсфил на культуре дермальных фибробластов человека. Нативный препарат. х 10. А. – зона протеза. Б. – отдаленная зона.



А. Б.

Рис. 49. Опыт. 3 сутки эксперимента. Тестирование сетки Эсфил на культуре дермальных фибробластов человека. Нативный препарат. х10. А. – зона протеза. Б. – отдаленная зона.



А. Б.

Рис. 50. Опыт. 7 суток эксперимента. Тестирование сетки Эсфил на культуре дермальных фибробластов человека. Нативный препарат. х10. А. – зона около протеза Б. – отдаленная зона.

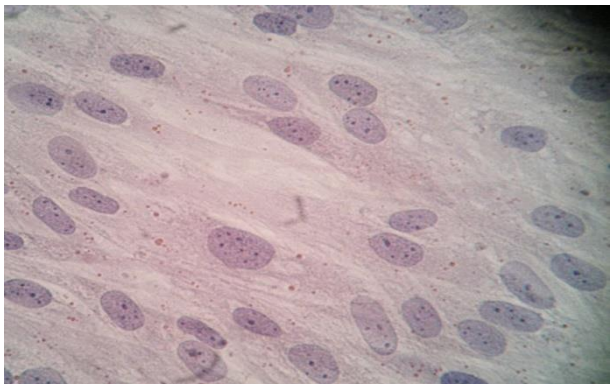


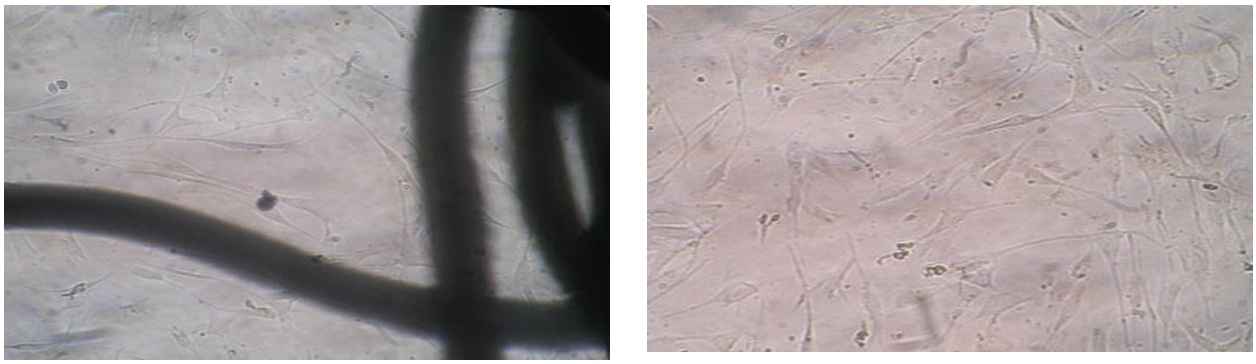
Рис. 51. Опыт. 7суток эксперимента. Культура дермальных фибробластов в присутствии протеза Эсфил. Окраска судан IV и гематоксилин. х 40

Таблица 68

Пролиферативная активность культуры дермальных фибробластов в присутствии протеза Эсфил

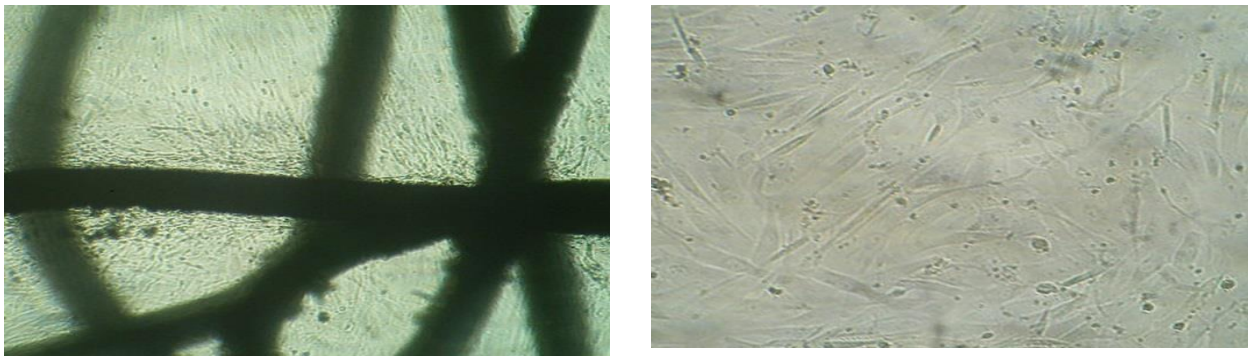
Срок эксперимента (час)	Кол-во клеток/мм^2	t	Индекс пролиферации	Время удвоения (час)	Кол-во удвоений
24	88,4±0,2	0,3	-	-	-
48	185,6±1,3	4,0	2,1	22,6	-
72	380,5±2,2	5,4	2,1	23,2	-
96	760,6±9,8	3,1	2,0	24,0	-
120	1065,4±25,5	0,1	1,4	48,0	-
144	1437,5± 53,4	0,5	1,4	55,6	-
168	1869±44,4	2,2	1,3	63,4	4,4

Характерной особенностью воздействия протеза Титановый шёлк на растущую культуру фибробластов уже с третьих суток эксперимента и до его окончания, являлась неравномерная площадь монослоя в разных участках дна культуральной чашки: в непосредственной близости к нитям протеза культура к началу 4 суток достигала плотности насыщения, а к концу эксперимента в некоторых участках образовывала второй и третий слой (рис. 52-55). Такое явление достаточно часто наблюдается при культивировании дермальных фибробластов в присутствии образцов непористого титана. В отдаленных от образца участках монослой в течение первых четырех суток культивирования был несколько более редким, чем в присутствии протеза Эсфил, однако за счет того, что пролиферативная активность клеток в последующие сроки оставалась достаточно высокой, средняя плотность монослоя значимо превысила контрольный уровень (табл. 69).



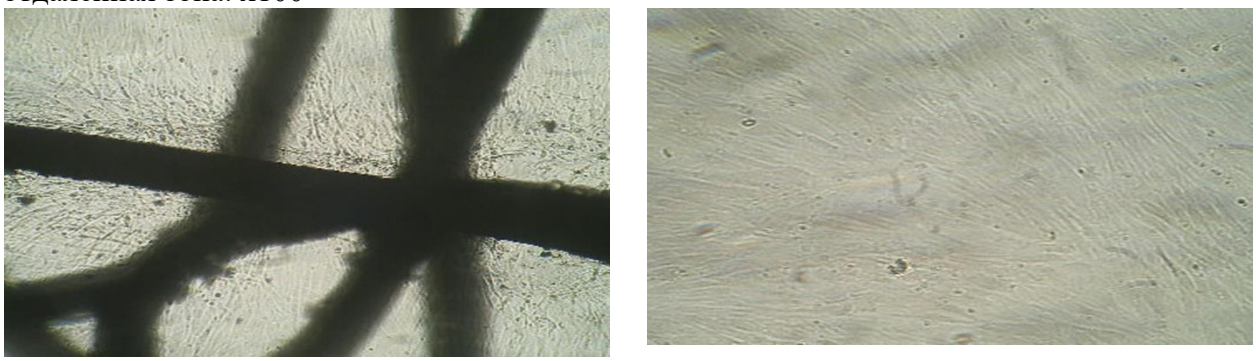
А. Б.

Рис. 52. Опыт. 1 сутки эксперимента. Титановый шелк на культуре дермальных фибробластов человека. Нативный препарат. х10. А. – зона протеза. Б. – отдаленная зона.



А. Б.

Рис. 53. Опыт. 3 суток эксперимента. Тестирование Титанового шелка на культуре дермальных фибробластов человека. Нативный препарат. А. - зона протеза. х10. Б. – отдаленная зона. х100



А. Б.

Рис. 54. Опыт. 7суток эксперимента. Тестирование Титанового шелка на культуре дермальных фибробластов человека. Нативный препарат. х10. А. – зона протеза. Б. – отдаленная зона.

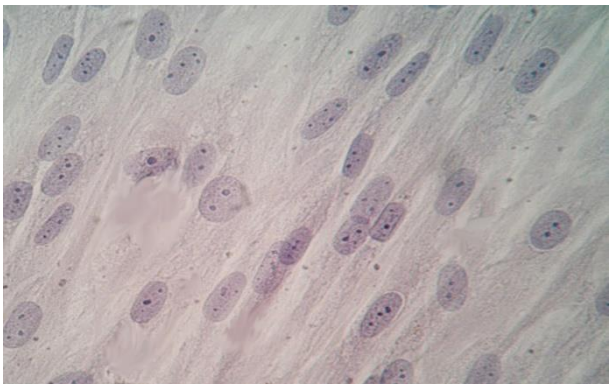


Рис. 55. Опыт. 7 суток эксперимента. Тестирование Титанового шелка на культуре дермальных фибробластов человека. Окраска судан IV и гематоксилин. х40

Таблица 69

Пролиферативная активность культуры дермальных фибробластов в присутствии протеза Титановый шелк

Срок эксперимента (час)	Кол-во клеток/мм^2	t*	Индекс пролиферации	Время удвоения (час)	Кол-во удвоений
24	87,7±0,4	0,7	-	-	-
48	175,4±0,6	1,4	2,0	24,0	-
72	350.8±1,1	1,6	2,0	24,0	-
96	701,6±2,2	1,1	2,0	24,0	-
120	1262,8±24,2	4,6	1,8	27,8	-
144	1894,3±66,7	5,2	1,5	40,1	-
168	2462,6±68,5	7,5	1,3	64,0	4,8

*****при подсчете количества клеток снимали по 15 показателей на каждый срок, таким образом число степеней свободы (15+15) – 2 = 28. При p=0,05, критическое значение t = 2,049.

5.3 Оценка реакции основных популяций клеток на протезирующие материалы in vivo

На волокнах, извлеченных из брюшной полости крыс титановых и полипиропиленовых протезов, было получено большое количество адгезированных клеток. Клеточные агрегаты определяли также в узлах переплетенных волокон (Рис. 56).

Популяции, снятые с обоих видов протезов, состояли преимущественно из мононуклеарных клеток (макрофаги), среднее содержание которых составило 84,6% - для группы титановых образцов и 86,8% -

полипропиленовых. Коэффициент гранулоциты/мононуклеары по данным эксперимента представлен на диаграмме 10.

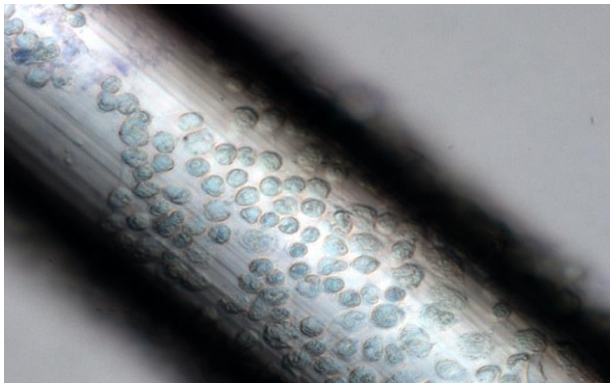
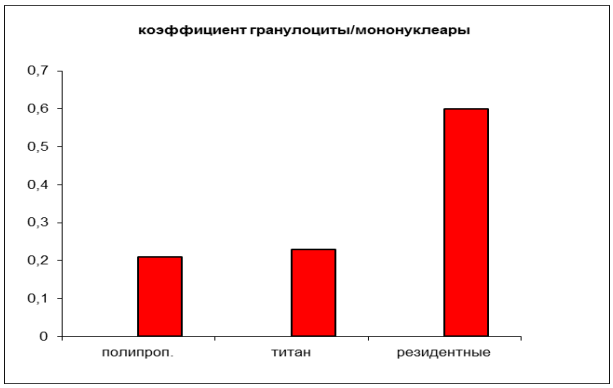


Рис.56. Волокно полипропиленового протеза с адгезированными к его поверхности клетками. Нативный препарат. х40

Диаграмма 10

Показатели коэффициента гранулоциты/мононуклеары на протезах



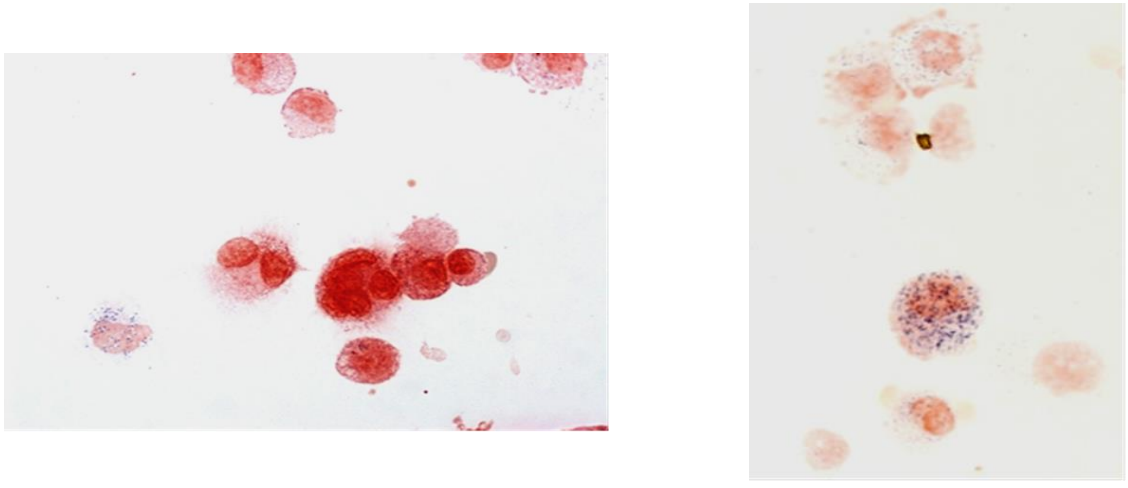
Содержание резидентных макрофагов, полученных из брюшной полости интактных крыс составило 64,1%. Различия показателей каждой выборки в опытных группах относительно резидентной популяции клеток контрольной группы достоверны ($p<0,01$).

Макрофаги, полученные от интактных животных, по морфологическим характеристикам были схожи с моноцитами крови, в подавляющем большинстве случаев НСТ - отрицательны, активность МПО выявлена в единичных клетках (МПО- и НСТ- позитивные клетки составили менее 1%). Многоядерные клетки не выявлены.

Макрофаги, снятые с поверхности протезов крупнее, часть из них имела резко базофильную цитоплазму, что свидетельствовало об интенсификации

белкового синтеза. Среди адгезированных на поверхности макрофагов встречались двух- и трехъядерные клетки. В среднем число макрофагов, содержащих более одного ядра, составило 1.27% на полипропиленовых протезах, 0.67% - на титановых ($p<0,01$). Митозы обнаружены в трех из пятнадцати (20%) снятых с титана и в восьми из четырнадцати (57%) снятых с полипропиленовых образцов клеточных популяциях ($p<0,05$). Во многих делящихся клетках выявили активность МПО.

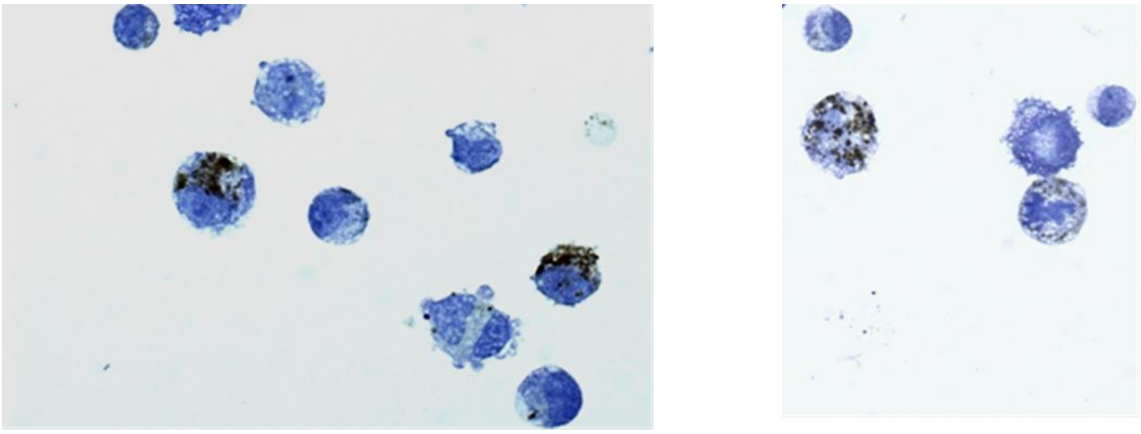
По данным НСТ-теста нейтрофильные лейкоциты, присутствующие в популяциях клеток на поверхности двух видов материалов не активированы – гранулы диформазана в них не обнаружены. Положительную реакцию давали исключительно макрофаги. Выявлены существенные различия между полипропиленовыми и титановыми протезами в отношении активности адгезированных к ним клеток. Доля НСТ-позитивных макрофагов среди мононуклеаров на полипропиленовых образцах значительно выше, чем на титановых (рис. 57 А). Гранулы продукта реакции видны и в многоядерных клетках, но активность в них по сравнению с одноядерными ниже. На титановых поверхностях они в большинстве случаев НСТ-отрицательные (рис. 57 Б).



А. Б.

Рис. 57. Восстановление нитросинего тетразолия супероксидионами, генерируемыми макрофагами (НСТ-тест), снятыми с поверхности полипропиленового протеза. А – макрофаг с высокой активностью НАДФН-оксидазы. Б – отсутствие активности в двуядерной и многоядерной клетках.

Все адгезированные к поверхности протезов нейтрофильные лейкоциты и часть макрофагов обладали МПО активностью (рис. 58А). Продукт реакции часто обнаруживали в митотически делящихся клетках (рис. 58Б). Относительное количество макрофагов с МПО активностью было больше на полипропиленовых образцах, чем на титановых.

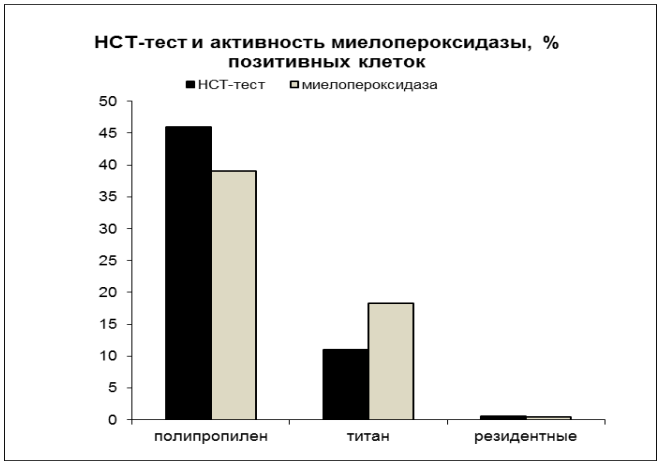


А. Б.

Рис.58. Активность миелопероксидазы в макрофагах, снятых с поверхности образца полипропиленового протеза. А- высокая активность фермента в одноядерных и низкая - в двуядерной клетках. Б – гранулы продукта реакции в делящейся клетке.

Показатели НСТ-теста и активности миелопероксидазы в мононуклеарных клетках исследованных популяций представлены на диаграмме 11, где по оси ординат – относительное содержание позитивных клеток.

Диаграмма 11



Фиксированные на тестируемых материалах макрофаги являлись продуцентами NO. Этот показатель демонстрировал высокую

индивидуальную вариабельность на обеих поверхностях (полипиропиленовые - 1,8 – 15,9 нГ-эквNO^-_2/мкг ДНК; титановые – 2,4 - 29,1 нГ-эквNO_2^-/мкг ДНК, $p>0,05$).

Исследование волокон эксплантированных полипропиленовых протезов у больных с рецидивами дефекта ПБС во всех случаях показало, что поверхность материала значительно повреждена – видны поперечные, продольные бороздки и трещины, расслаивающие материал (рис. 59).

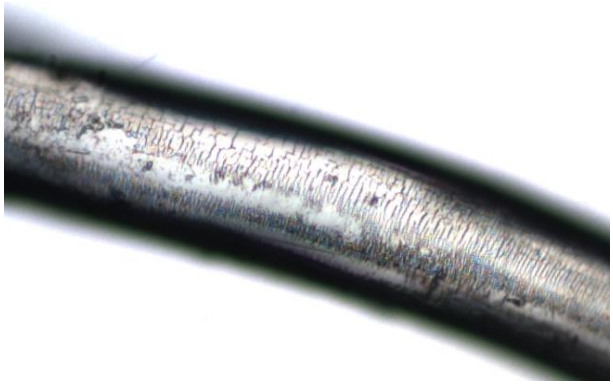


Рис. 59. Поверхность волокна эксплантированного полипропиленового протеза «Эсфил». Нативный препарат. х40

Причем характер повреждений неоднороден – зоны трещин чередовались с относительно гладкой поверхностью. При исследовании волокон нового протеза таких изменений не было выявлено.

Исследование эксплантированных протезов на основе полиэстера у больных с рецидивными грыжами ПБС показало отсутствие поперечных трещин и борозд и наличие нарушений целостности волокон в местах их переплетения (рис. 60).

Результаты исследования материала Фторэкс имели значительные особенности. Так, извлеченные и легко смытые (вследствие незначительной адгезии) с поверхности этого материала клетки были представлены мононуклеарами (92%), а также гранулоцитами и тучными клетками (8%). Жизнеспособность снятых клеток по трипановому синему составила более 98%. Полученные мононуклеары были мелкими, округленными, цитоплазматическая мембрана ровная, без отростков. Ядра – шаровидные.

Активность неспецифической эстеразы слабая, во всех клетках. Инкубирование полученных клеток с целью получения сведений о их морфо-функциональных характеристиках не привела к успеху вследствие быстрой их гибели.

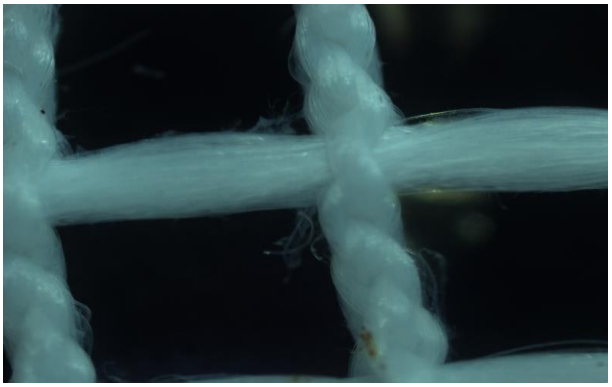


Рис. 60. Волокна протеза на основе полиэстера «Parietex» с отсутствием признаков их оксидативного повреждения на Нативный препарат. х10

5.4 Функциональная оценка активности адгезированных клеток при формировании гранулем in vivo

Полученная с образцов протезирующих материалов обеих групп популяция клеток состояла преимущественно из мононуклеаров с округлыми или бобовидными ядрами (78 - 97%), а также включала незначительное число эозинофилов, нейтрофильных лейкоцитов и тучных клеток. Лимфоциты составляли менее 1% клеточной популяции.

Подавляющее большинство мононуклеаров, полученных с поверхности всех пластических материалов для герниопластики содержало неспецифическую эстеразу с характерным для моноцитарных линий диффузным распределением фермента в цитоплазме, что позволяло идентифицировать их как макрофаги (рис. 61).

По активности неспецифической эстеразы, определяемой в лизате клеток биохимическим методом, достоверных различий между макрофагами, снятых с различных протезирующих материалов обнаружено не было (табл. 70).

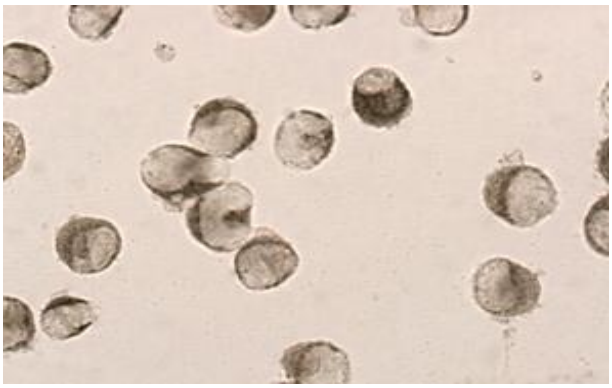


Рис. 61. Активность неспецифической эстеразы клеток, снятых с поверхности титановых имплантов. ИЦХ реакция с α-нафтилацетатом. х100

Содержание ИЛ-6 в средах культивирования фрагментов тестируемых материалов с адгезированными макрофагами оказалось ниже или на уровне порога чувствительности используемого метода. Содержание Ил-1 β и ИЛ-10 в среде инкубации макрофагов, адгезированных на поверхности как титанового, так и полипропиленового сетчатых протезов, варьировало в широких пределах (табл. 71), что подтвердилось крайне высокими значениями стандартного отклонения и ошибки средней величины для сравниваемых материалов. Характерной особенностью цитокинового профиля макрофагов всех животных оказалось значительное превалирование уровня секреции Ил-10 над уровнем секреции Ил-1β.

На зимограммах были визуализированы фракции с желатиназной активностью, соответствующей про-ММР-9 (Mr=94 кДа); активной ММР-9 (Mr=82 кДа); про-ММР-2 (Mr=68 кДа); активной ММР-2 (Mr=62 кДа), а также полоса с Mr около120 кДа, что было расценено как комплекс про-ММР-9 с липокалином (рис. 62).

Наиболее четко и на всех зимограммах была выражена фракция про-ММР-9 и активная форма ММР-9. Остальные фракции были определены не на всех зимограммах.

Содержание про-ММР-9 в макрофагах, адгезированных на образце материала «Эсфил», значительно выше, чем в клетках, снятых с образцов эндопротезов Optomesh и Титановый шелк. Наряду с этим выявлено

увеличение количества активной формы ММР-9 в макрофагах из материала Эсфил по сравнению с клетками, адгезированными на материале «Титановый шелк». Однако процентное соотношение активной ММР-9 статистически не отличалось для макрофагов, адгезированных на всех трех исследуемых видах материалов для герниопластики (10,78±2,73% - Optomes; 11,43±2,10% - для Титанового шелка и 14,32±3,82% - Эсфила).

Таблица 70

Характеристики макрофагов, адгезированных на поверхности протезов

Тип протеза	ИЛ-1β пкг/10^6 клеток (M ± m)	Диапазон варьирования ИЛ-1β, пкг/10^6 клеток	ИЛ-10 пкг/10^6 клеток (M ± m)	Диапазон варьирования Ил-10, пкг/10^6 клеток	Эстераза внутриклеточная, mU /10^6 клеток	ММР-9 внутриклеточная, CDU/10^6 клеток	
						Про-ММР-9	активная ММР-9
Эсфил	0,51±0,23 n=4	0,37–1,05	16,8±7,2 n=4	7,36–35,11	0,67±0,05 n=7	1,63±0,60 n=7	0,23±0,07 n=7
Титановый шелк	1,84±0,98 n=12	0,03–11,92	52,0±20,1 n=12	2,18–188,06	0,60±0,05 n=14	0,76±0,14* n=14	0,09±0,03* n=14
Optomesh ThinLight	1,28±0,45 n=7	0,22–2,94	23,1±11,6 n=7	2,50–83,49	0,56±0,05 n=8	0,79±0,22* n=8	0,12±0,07 n=8

* – достоверные отличия по U критерию Манна-Уитни от протеза «Эсфил», при p<0,05.

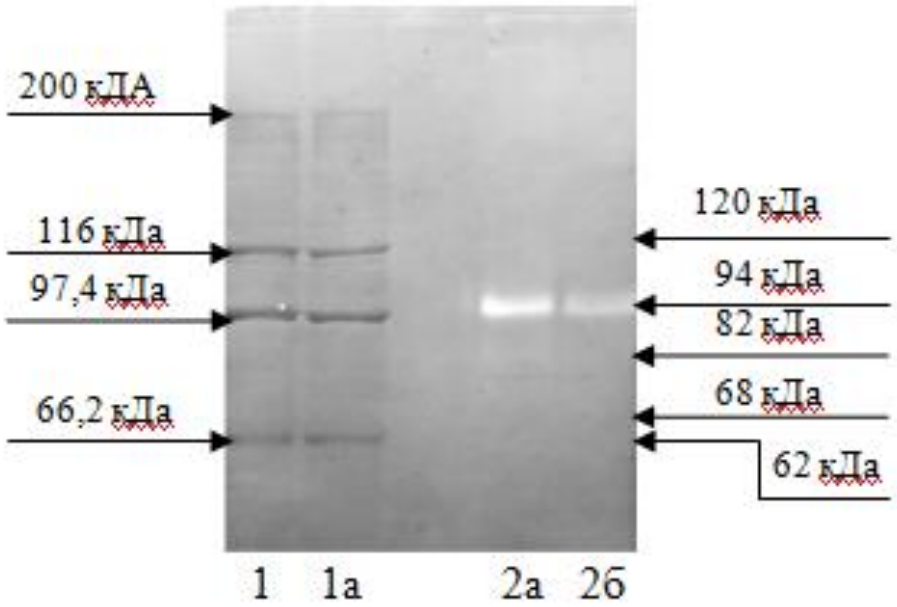


Рис. 62. Зимограмма лизата клеток и стандарты молекулярной массы. 1 и 1а – дубли стандартов молекулярной массы. 2 – локализация полос с желатиназной активностью: 2а – протез «Эсфил» и 2б – протез «Титановый шелк»

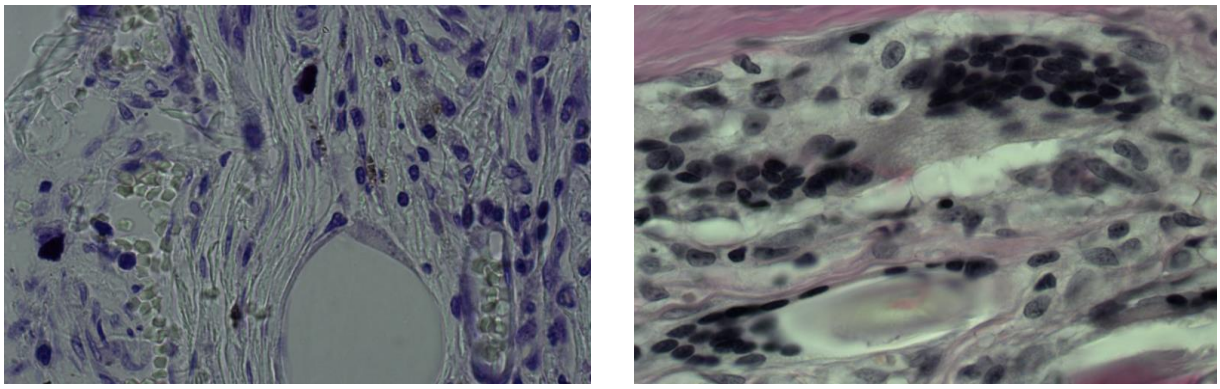
5.5 Оценка особенностей реакции тканей передней брюшной стенки на различные протезирующие материалы in vivo

Свободная имплантация исследуемых образцов протеза не вызывали негативного воздействия на мышцы ПБС.

Через 30 суток с момента свободного протезирования ПБС образцом Optomesh Thinlight (подгруппа ОТ) при морфологическом исследовании вокруг волокон протеза выявлены признаки реакции на инородное тело. Волокна материала окружены грануляционной тканью, сосуды которой имели неравномерно расширенные просветы. Периваскулярно скопления тучных клеток с многочисленными гранулами в их цитоплазме (рис. 63А). Гранулема представлена лимфоцитарно-макрофагальными инфильтратами, а в 9 наблюдениях инфильтрация клетками воспаления носила диффузный характер. У 1-ого животного преобладающими клетками в гранулеме были лимфоциты и практически отсутствовали макрофаги.

К **90 суткам** вокруг протезирующего материала Optomesh Thinlight центральная часть гранулем была представлена различными клеточными популяциями, качественный состав которых к данному сроку не изменился. Основные изменения произошли в количественном составе гранулемы, что было подтверждено данными морфометрии. На периферии гранулемы содержалась соединительная ткань с преобладанием рыхлой неоформленной, включающей единичные зрелые коллагеновые волокна.

К **180 суткам** после свободной имплантации Optomesh Thinlight воспалительная реакция практически разрешалась. Гранулемы были представлены фиброзной тканью с циркулярно ориентированными коллагеновыми волокнами. Отмечено большое число ГКИТ, содержащих десятки ядер. На периферии гранулемы сосуды с признаками склероза и оптически пустыми просветами (рис. 63Б). Сосуды с признаками склероза их стенок расположены на периферии гранулем.



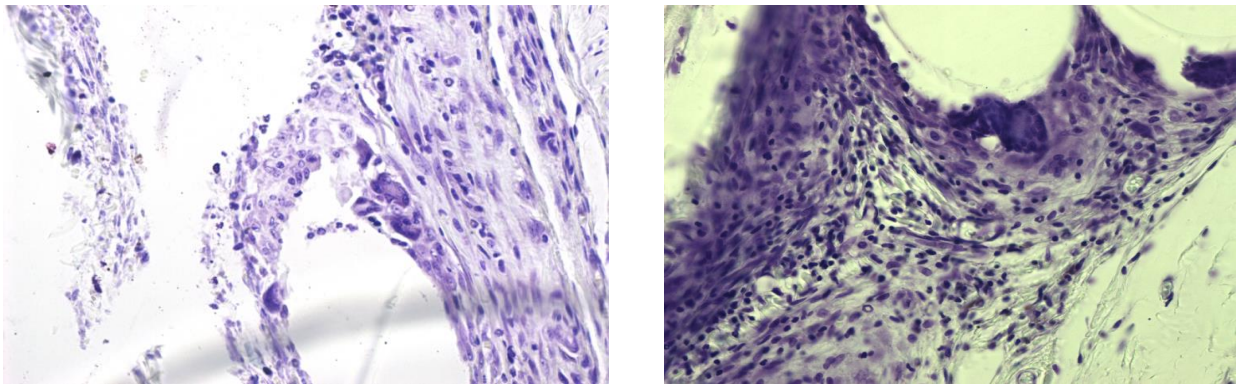
А. Б.

Рис. 63. Результаты свободной имплантации Optomesh Thinlight в динамике. А. – грануляционная ткань с расширенными и полнокровными сосудами. Тучные клетки в составе гранулемы. 30 суток. Окраска крезиловый фиолетовый. х100. Б. – ГКИТ и макрофаги вокруг волокон протеза. Свободная имплантация. 180 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х100

На сроке **30 суток** с момента свободного протезирования образцом Эсфил при морфологическом исследовании выявлены признаки реакции на инородное тело вокруг волокон протезирующего материала с формированием многочисленных гранулем (рис. 64А). Клетками непосредственного контакта с волокнами были ГКИТ, а вокруг грануляционная ткань с признаками умеренного отека, диффузно инфильтрированная преимущественно макрофагами и единичными лимфоцитами.

К **90 суткам** в подгруппе Э на периферии гранулем расположена оформленная соединительная ткань, при этом качественный состав клеток в ее составе не претерпевал значимых изменений.

К 180 суткам волокна протезирующего материала были полностью интегрированы в окружающую их фиброзную ткань, при этом на границе волокно-ткань сохранялась незначительная воспалительная реакция за счет диффузной лимфоцитарной и макрофагальной инфильтраций (рис. 64Б).



А. Б.

Рис. 64. Клеточный состав гранулемы инородного тела вокруг протеза Эсфил при свободной имплантации. А. – популяции клеток в составе гранулемы инородного тела к 30 суткам. Окраска крезиловым фиолетовым х40 Б. – популяции клеток в составе гранулемы инородного тела к 180 суткам. Окраска крезиловым фиолетовым. х40

На сроке **30 суток** протез был окружен соединительной тканью, с преобладанием рыхлой неоформленной, в которой присутствовали многочисленные сосуды с периваскулярной инфильтрацией их макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками (рис. 65)., а на периферии фиброзная ткань с инфильтрацией клетками воспаления. Также на периферии многочисленных гранулем отмечали очаги жировой ткани, представленной гипертрофированными адипоцитами.

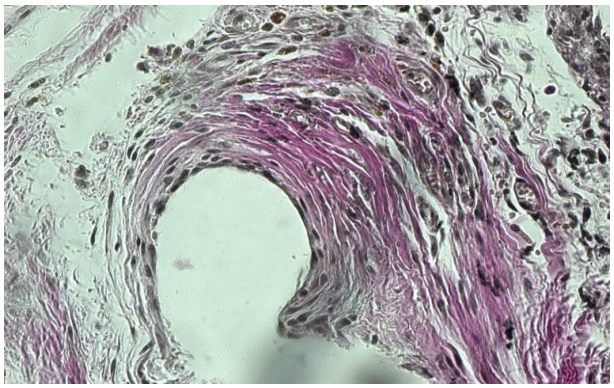


Рис. 65. Особенности гранулемы инородного тела вокруг волокна протеза Титановый шелк при свободной имплантации. 30 суток. Окраска пикрофуксин по Ван Гизон. х40

К **90 суткам у** крыс после свободной имплантации в гранулеме нарастало содержание числа ГКИТ и количества ядер в их составе. Значительных качественных изменений клеточного состава в гранулеме относительного предыдущего срока не отмечено. К 180 суткам эндопротез был

полностью интегрирован, преимущественно в фиброзную ткань, воспалительная реакция на границе волокно-ткань сохранялась, но была незначительной.

При имплантации протезирующего материала Фторэкс к 30 суткам признаков его интеграции в окружающие ткани не выявлено. При микроскопическом анализе отмечено формирование циркулярно ориентированных прослоек грануляционной ткани, при этом ее сосуды неравномерно расширены, с признаками сладжа эиртроцитов в их просвете с формированием периваскулярных инфильтратов из клеток воспаления, основными из которых были нейтрофильные лейкоциты.

К **90 суткам** при макроскопической оценке зоны имплантации отмечено полное отсутствие признаков интеграции протеза. При гистологическом исследовании эти данные были подтверждены. По сравнению с предыдущим сроком произошло незначительное увеличение толщины капсулы формирующейся гранулемы, появился клеточно-тканевой детрит между волокнами протеза и окружающими тканями, при этом выраженность лейкоцитарной инфильтрации сильно варьировала. Основу гранулемы по-прежнему составляла грануляционная ткань с неравномерно расширенными сосудами.

К **180 суткам** эксперимента в образцах тканей при осмотре не отмечено признаков интеграции, за исключением его краев. Протез, по-прежнему, был окружен прослойками грануляционной ткани с незрелыми, полнокровными сосудами с диффузной и диффузно-очаговой инфильтрацией тканей гранулемы нейтрофильными лейкоцитами с примесью макрофагов (рис. 66).

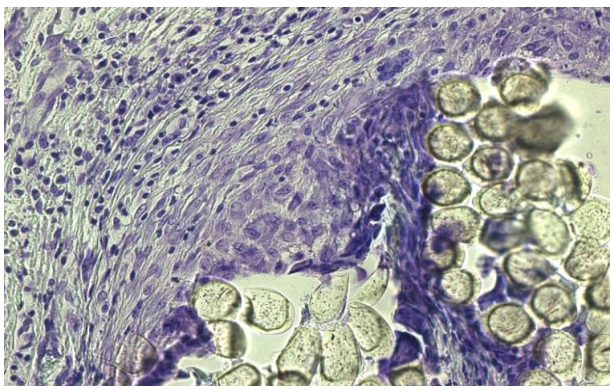


Рис. 66. Особенности гранулемы вокруг волокон протеза Фторэкс на 180 сутки. Окраска крезиловым фиолетовым. х40

Результаты морфометрического анализа гранулем при свободной имплантации различных протезирующих материалов представлены на рис. 67.

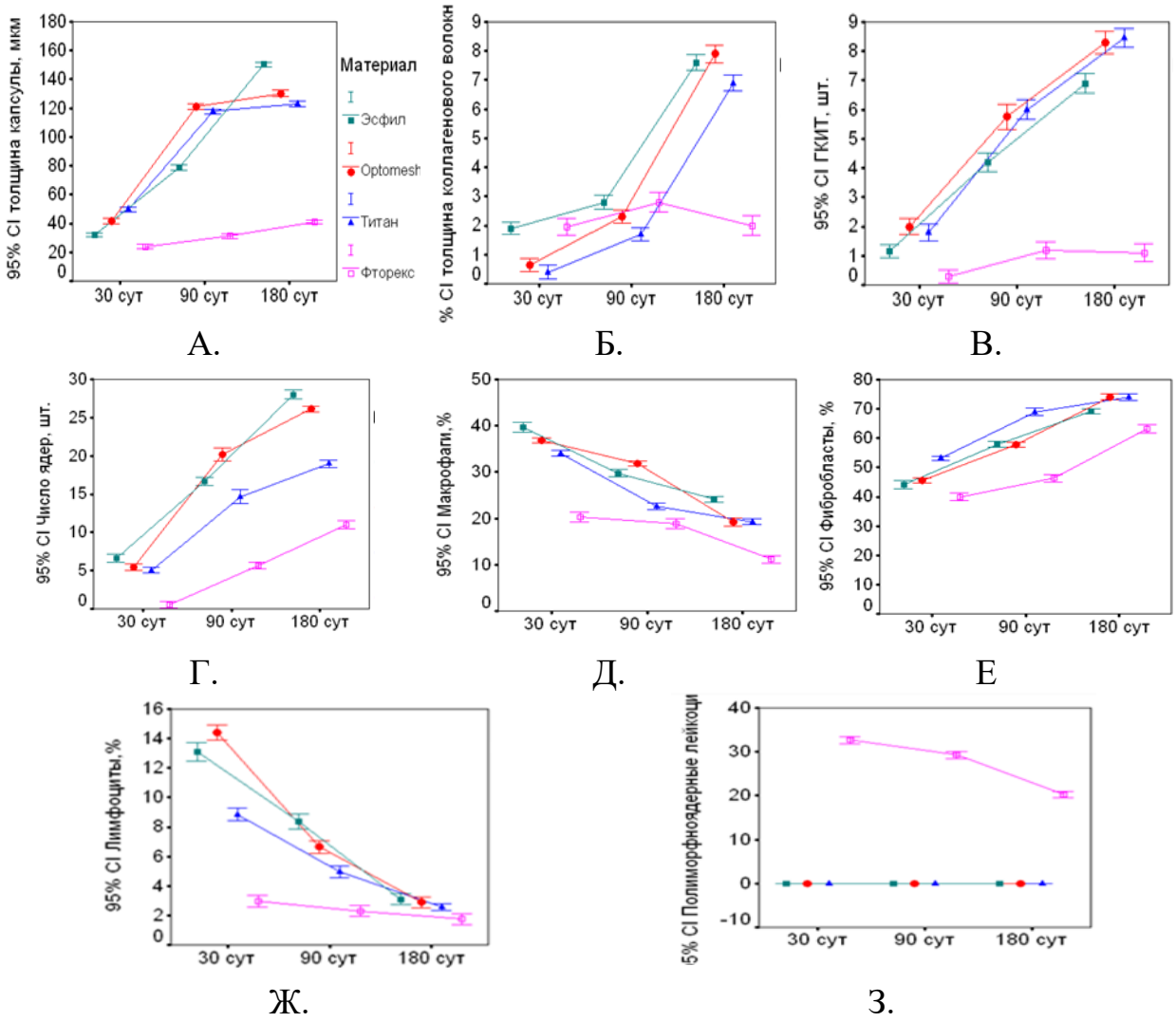


Рис. 67. Результаты морфометрического анализа гранулем при имплантации тестируемых протезов (статистические диаграммы). А. – толщина гранулемы. Б. – толщина коллагеновых волокон. В. – число ГКИТ. Г. – число ядер ГКИТ. Д. – относительное число макрофагов. Е. – относительное число фибробластов. Ж. – относительное число лимфоцитов. З. – относительное число нейтрофильных лейкоцитов.

На основании данных рис. 67 отмечено, что имплантация полипропиленовых и титанового протезирующих материалов, несмотря на принципиальные отличия свойств их поверхности, вызывает реакцию окружающих тканей, морфологическим субстратом которой является гранулема инородного тела, в которой в динамике, происходят изменения количественного состава клеточных популяций с постепенным уменьшением степени инфильтрации макрофагами и лимфоцитами и увеличением числа

ГКИТ и ядер в их составе, с увеличением доли соединительнотканного компонента за грануляционной ткани, а затем оформленной соединительной ткани.

Имплантация протезирующего материала Фторэкс сопровождается формированием гранулем инородного тела без тенденции к организации с инфильтрацией последней преимущественно нейтрофильными лейкоцитами.

5.6 Закономерности патоморфологических изменений ПБС крысы при развитии послеоперационной вентральной грыжи

Формирование ПВГ у 18,6% крыс происходило к в среднем 60 суткам, у - 81,4% - к 72 суткам.

Через 30 суток с момента выполненной операции в группе крыс D+ в прямых мышцах мышечные волокна полиморфные с неравномерной извитостью, участками их утолщения, единичные из них округлой формы, значительно утолщены. Поперечная исчерченность и эксцентричное положение ядра в мышечных волокнах сохранено. Интрацеллюлярных включений липидов не выявлено (рис. 68А). В 2-х случаях в мышечной ткани отмечены локусы сниженной восприимчивости к красителям. В 3-х случаях изменения в мышечных волокнах сочетались с отеком эндомизия и перимизия от незначительного до умеренного. В 11-ти случаях над явлениями отека межклеточного вещества мышечной ткани преобладали клеточные реакции в виде очажков макрофагов, единичных лимфоцитов и единичных эозинофилов.

Исследование мышечной ткани крыс группы D_0 через 30 суток после выполнения ложной операции показали, что микроструктура всех мышц ПБС крыс не изменена. В эндомизии медиальных отделов прямых мышц отмечено умеренное разрастание рыхлой неоформленной соединительной ткани вследствие выполненной операции.

При исследовании ПБС всех животных группы D+ на 90 сутки определяли грыжевые ворота, представленные смещенными в латеральном

направлении прямыми мышцами (рис. 68Б). В группе D0 по средней линии живота выявлен едва заметный рубец.

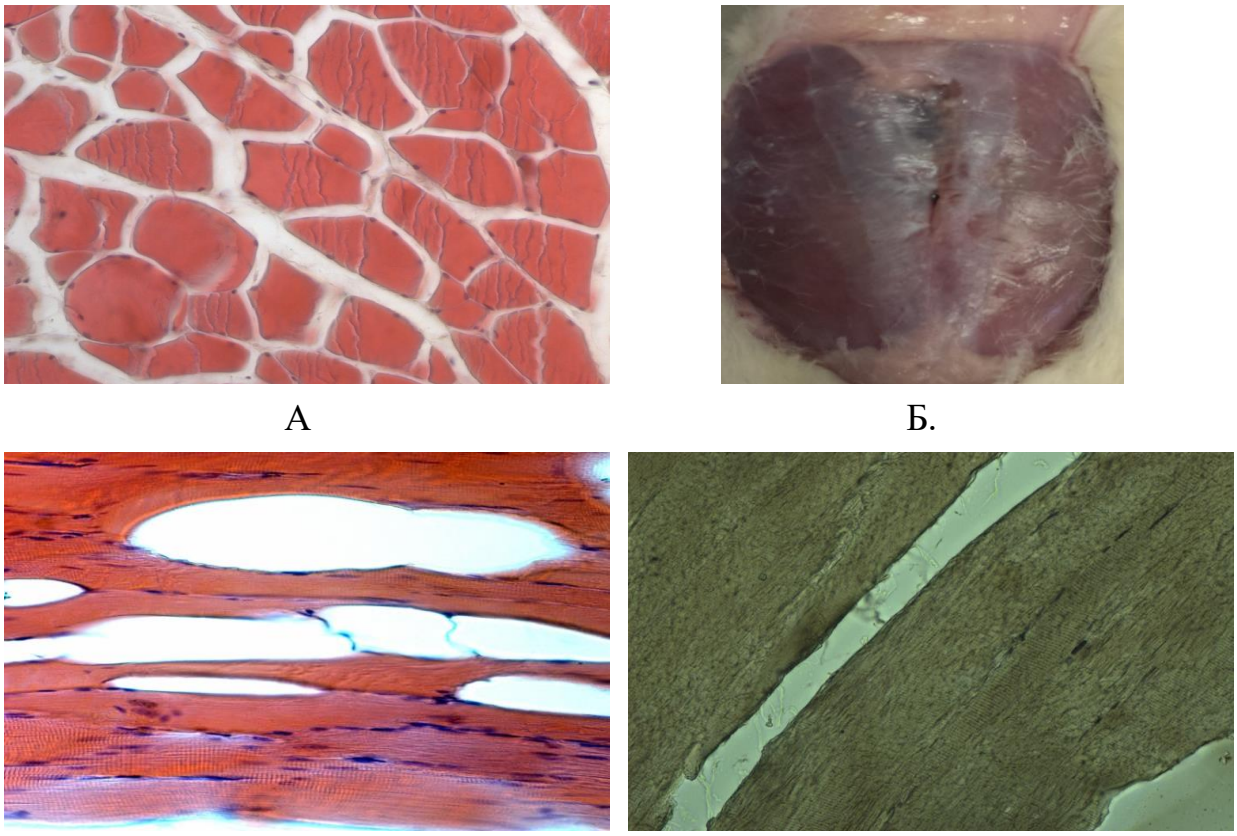
В прямых мышцах группы D_+ отмечено, истончение апоневротических структур, появление в них локусов липоматоза и продуктивное воспаление. В прямых мышцах полиморфная картина: от появления групп мышечных волокон с признаками гидропической дистрофии до появления очагов со значительным снижением восприимчивости к красителям, потерей поперечной исчерченности, дискомплексацией, фрагментацией и развитием продуктивного воспаления (рис. 66В). Интрацеллюлярные липиды в мышечных волокнах не обнаружены.

Архитектоника апоневрозов боковых мышц группы D_+ на сроке 90 суток была изменена за счет дезорганизации соединительной ткани, появления очагов грануляционной ткани. Мышечные волокна боковых мышц живота гипертрофированы, некоторые извиты с несколько сниженной восприимчивостью к красителям при сохранении в целом их поперечной исчерченности. В эндомизии преимущественно разрастание жировой ткани в перимизии – грануляционной на фоне продуктивного воспаления

В группе D_0 уже к 90 суткам макроскопически оценить рубец в месте экспериментального моделирования грыжи было невозможно. Патоморфологическое исследование зоны оперативного вмешательства и периферии показало сохранение формы, размеров и характерной исчерченности мышечных волокон.

Исследование животных группы D_+ на сроке 180 суток подтвердило наличие срединной вправимой грыжи у всех крыс. Апоневрозы прямых мышц были резко истончены, а структура их была представлена преимущественно фиброзной тканью с очагами жировой ткани. В мышечных волокнах прямых мышц явления атрофии, с утратой поперечной исчерченности, появлением единичных очагов со снижением восприимчивости к красителям, при этом мышечные волокна дискомплексированы, представляли собой глыбчато-аморфную массу (рис. 68Г). Основные изменения в межклеточном веществе

характеризовались воспалительной реакцией продуктивного типа, а также разрастанием жировой ткани. В единичных сосудах признаки полнокровия с явлениями сладжа эритроцитов.



А Б.

В. Г.

Рис. 68. Прямые мышцы живота крысы после моделирования грыжи. Группа D+. А. – изменение формы и размеров мышечных волокон. Отек эндомизия и перимизия. 30 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. х40. Б. – ПБС. Вид грыжевых ворот. 90 сутки. В. – гидропическая дистрофия мышечных волокон. 90 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. х40. Г. – атрофия мышечных волокон, утрата поперечной исчерченности, фрагментация миофибрилл. 180 сутки. Окраска железным гематоксилином. х100

Апоневрозы комплекса боковых мышц с нарушением их архитектоники, представлены преимущественно фиброзной тканью с включениями грануляционной и жировой тканей. Значительных изменений в структуре боковых мышц по сравнению с предыдущим сроком не отмечено.

У крыс группы D_0 гистологическое исследование мышц ПБС на сроке 180 суток не выявило прогрессирования патологических изменений.

Результаты проведенного морфометрического анализа прямых и боковых мышц живота в группах D_0 и D_+ представлены на рис. 69,70.

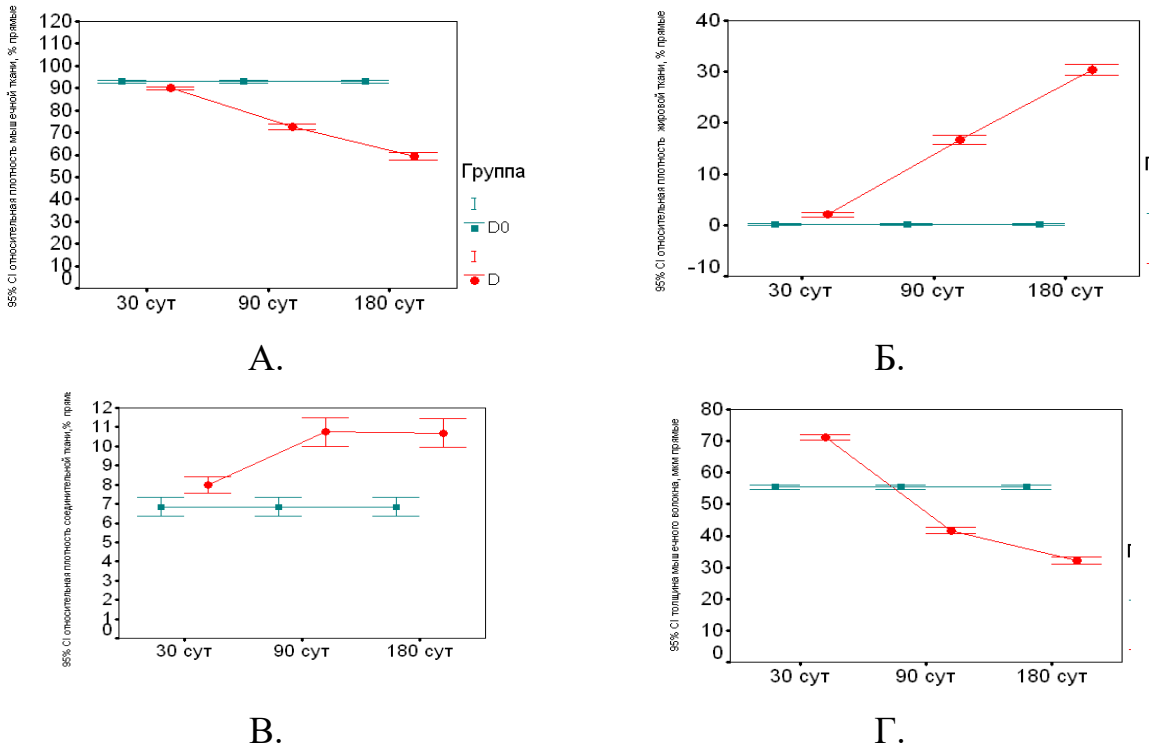


Рис. 69. Динамика изменения морфометрических показателей прямых мышц в динамике у крыс в группах D_0 и D_+ (статистические диаграммы). А. – относительная площадь мышечной ткани. Б. – относительная площадь жировой ткани. В. – относительная площадь соединительной ткани. Г. – толщина мышечных волокон

Данные рис. 69 свидетельствуют, что подтвердили, что в прямых мышцах к 180 суткам (группы D_0 vs D_+) после моделирования грыжи происходило снижение относительной площади мышечной ткани (92,95±0,26% vs 59,40±0,83%, $p<0,001$) за счет прогрессирующей дистрофии мышечных волокон вплоть до их атрофии с вакатным замещением жировой (0,20±0,09% vs 30,38±0,51%, $p<0,001$) и фиброзной (6,85±0,23% vs 10,68±0,36%, $p<0,001$) тканями.

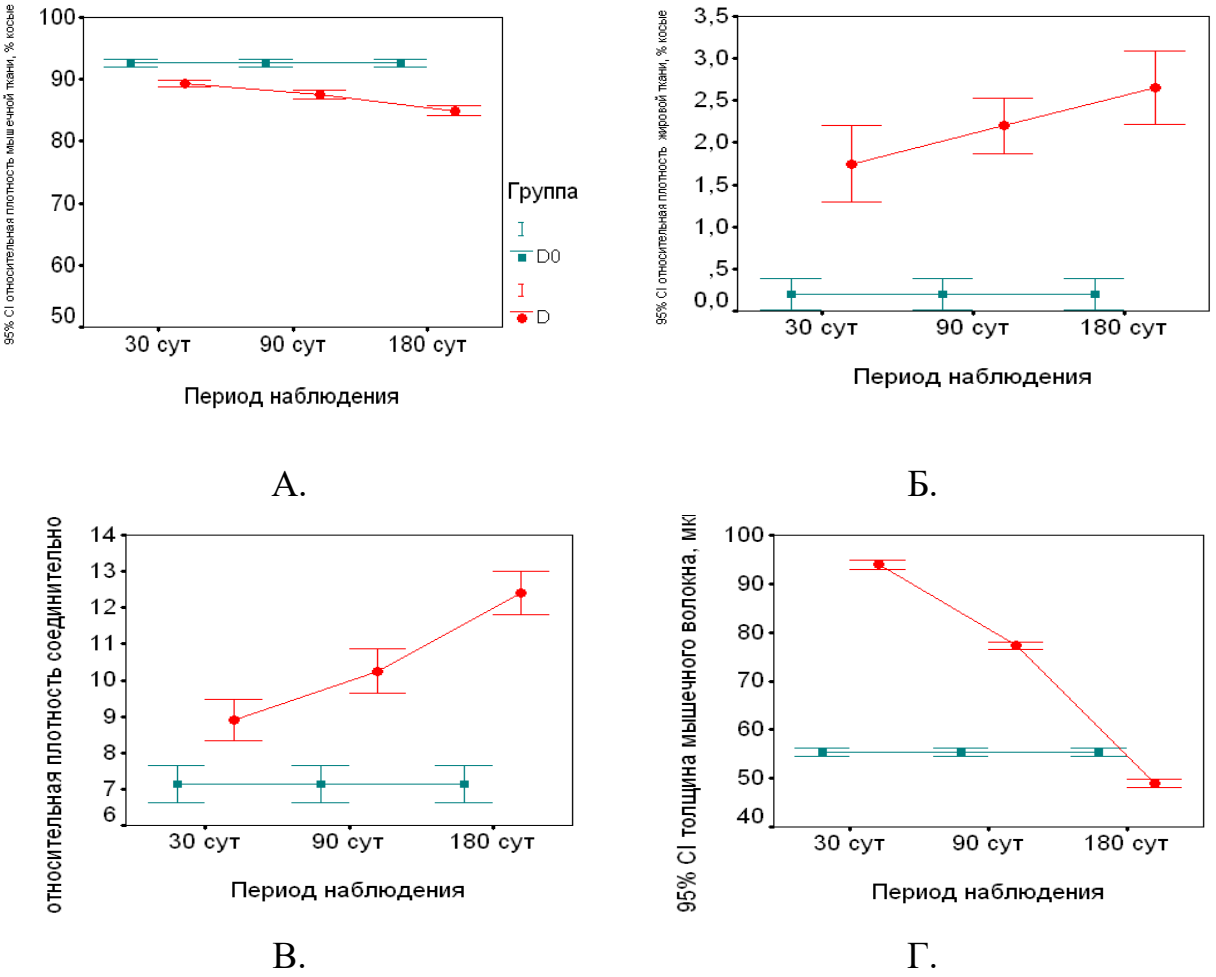


Рис. 70. Динамика изменения морфометрических показателей боковых мышц в динамике у крыс в группах D_0 и D_+ (статистические диаграммы). А. – относительная площадь мышечной ткани. Б. – относительная площадь жировой ткани. В. – относительная площадь соединительной ткани. Г. – толщина мышечных волокон .

В боковых мышцах, не являющихся составными элементами экспериментальной грыжи выявлены те же изменения, что и в прямых, однако доля жировой ткани в них была в 10 раз меньше по сравнению с прямыми мышцами при практически одинаковом содержании в них соединительной ткани. Изменение соотношения различных тканей в мышцах ПБС во всех случаях и на всех сроках сочеталось с продуктивным воспалением, реализуемым главным образом, макрофагами.

5.7 Морфологические изменения в тканях передней брюшной стенки в зависимости от вида протеза и фактора натяжения в окружающих тканях

В группе животных N1 (отрицательный контроль), у которых тестируемые материалы были размещены в позиции on lay, без нарушения целостности подлежащих тканей независимо от срока исследования не было выявлено каких-либо изменений мышечной ткани ПБС.

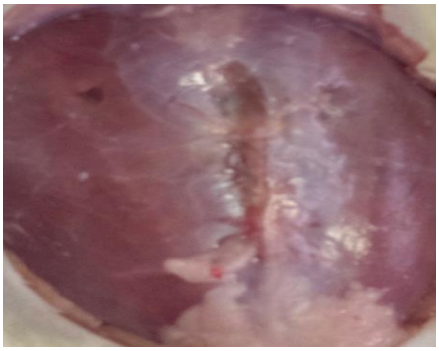
В группе N_1 и ее подгруппах N_1 – Э; N_1 – ОТ; N_1- Ti; N_1- Ф, реакция на различные протезирующие материалы, качественный состав популяций клеток, тенденции формирования гранулем и их исход были идентичными, как и в экспериментах по свободной имлантации.

В группе животных N_2, где закрытие грыжевых ворот ПБС проводили с применением местных тканей на сроке 30 суток рецидивов грыжи не выявлено. При гистологическом исследовании мышц ПБС выявлено изменение тинкториальных свойств мышечной ткани в виде градиента: значительное снижение восприятия красителей в прямых мышцах до нормального в латеральных отделах боковых мышц (рис. 69 А, Б). При этом воспринимающие красители мышечные волокна были неравномерно утолщены, извиты, с неравномерной потерей поперечной исчерченности. В эндомизии явления отека и продуктивного воспаления от умеренного до выраженного, сопровождающегося формированием макрофагально-лимфоцитарных инфильтратов. В эндомизии и перимизии боковых мышц очаги грануляционной ткани с признаками отека, воспалительной реакции продуктивного типа.

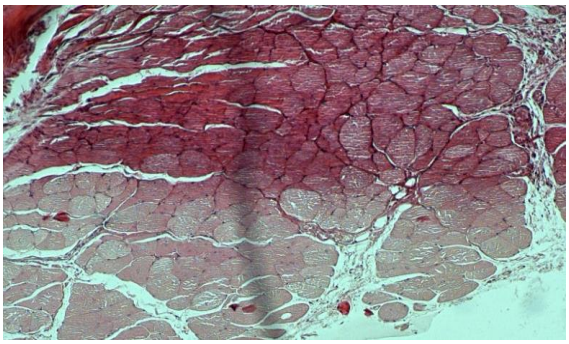
К 90 суткам с момента закрытия дефекта ПБС с натяжением изучение мышц передней брюшной стенки показало отсутствие рецидива грыжи у всех крыс. Мышцы ПБС истончены. Гистологическое исследование прямой мышцы живота выявило полиморфную картину за счет наличия атрофированных волокон; волокон в целом с сохраненным строением, но сниженной восприимчивостью к красителям; дискомплексированных

мышечных волокон с развитием воспалительной реакции продуктивного типа с вакатным замещением жировой и грануляционной тканями.

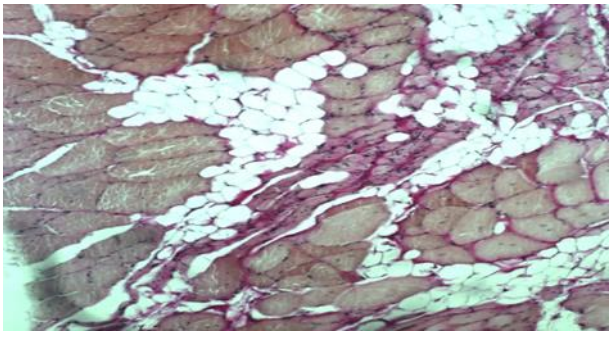
К 180 суткам эксперимента у животных группы N2 ни одного рецидива грыжи не отмечено. При получении аутопсийного материала выявлено значительное сокращение ширины прямых мышц живота, сращения мышц ПБС с элементами кожи и гиподермы. Боковые мышцы значительно истончены, вплоть до визуализации органов брюшной полости. Гистологическое исследование прямых мышц живота выявило признаки атрофии мышечной ткани, появление очагов и локусов жировой ткани с гипертрофией единичных адипоцитов, прослойки фиброзной ткани. Явления продуктивного воспаления в мышцах крыс сохранялись и варьировали от умеренного до выраженного (рис. 71В). В боковых мышцах мышечные волокна с признаками атрофии, некоторые из них сохраняют извитость. В перимизии значительное разрастание фиброзной ткани. Продуктивное воспаление сохраняется от незначительного до умеренного (рис. 71Г).



А.



Б.



В.

Г.

Рис. 71. ПБС крыс группы N_2 и патоморфологические изменения в ее тканях. А. – вид ПБС на 30 сутки после моделирования натяжения. Б. – «Тинкториальный градиент» в мышечной ткани ПБС. 30 сутки. Группа N2. Окраска гематоксилином и эозином. х10. В. – дистрофия мышечных волокон прямых мышц, вакатный липоматоз, продуктивное воспаление. 180 суток. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. Х10. Г. – разрастание фиброзной ткани в виде септ, окружающая пучки мышечных волокон боковых мышц. 180 суток. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. х10

При натяжном закрытии ПБС в подгруппе N_3 – ОТ к 30 суткам выявлено значительное утолщение и ригидность тканей в месте имплантации. Протеза. Периимплантационная зона представляет собой многочисленные гранулемы инородного тела, на периферии которых образуется грануляционная ткань с расширенными незрелыми сосудами, явлениями сладжа и стаза эритроцитов в их просвете. Периваскулярно множество дегранулированных тучных клеток, макрофагально-лимфоцитарные инфильтраты. При гистологическом исследовании мышц ПБС выявлены схожие, что и в группе N_2.

К 90 суткам в подгруппе N_3 – ОТ отмечена интеграция протеза в окружающие ткани. Гранулемы инородных тел представлены полиморфной по строению соединительной тканью с преобладанием грануляционной ткани, а на периферии зрелых циркулярно ориентированных коллагеновых волокон. Воспалительная реакция сохраняется, неравномерная, за счет макрофагов и лимфоцитов.

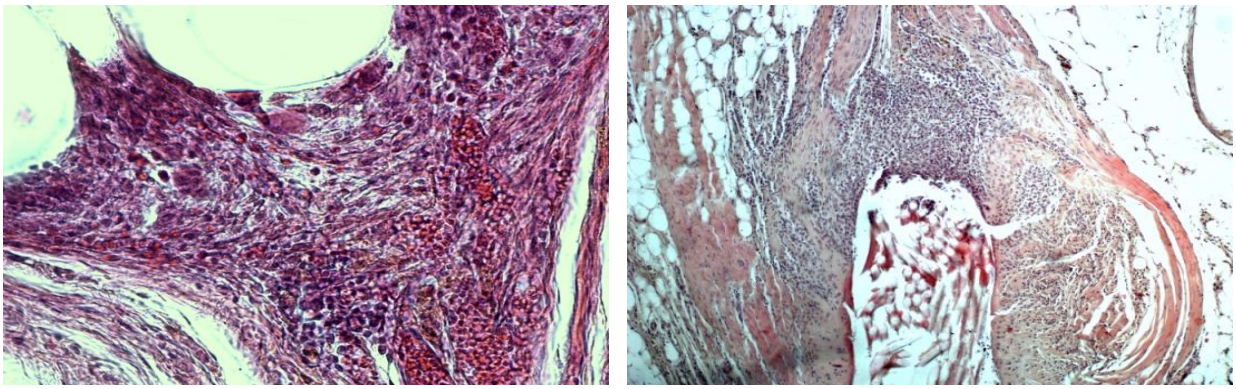
Через 180 суток подгруппе N_3 – ОТ отмечена полная интеграция синтетического протеза в окружающие ткани. При гистологическом исследовании зоны имплантации не выявлено значительных качественных изменений клеточного состава гранулем, в целом по сравнению с предыдущим сроком отмечено снижение интенсивности воспалительной реакции. В мышцах полиморфные изменения, которые в целом соответствовали таковым в группе N_2.

В подгруппе N_3 – Э выявлены те же патоморфологические изменения в мышцах ПБС на всех сроках, что и в группе N_2. К 30 суткам волокона протезирующего материала были окружены разрастающимися элементами грануляционной ткани, с незрелыми, с широким просветом сосудами, полнокровием, сладжем и стазами эритроцитов, с лимфогистиоцитарной инфильтрацией (рис. 72А).

К 90 суткам в подгруппе N_3 – Э изменения в имплантационной зоне заключались в интенсификации процессов воспаления в гранулемах, которые по-прежнему были представлены преимущественно грануляционной тканью,

а на периферии единичными коллагеновыми волокнами. Выраженность воспалительной инфильтрации в гранулемах значительно варьировала: от единичных макрофагов и лимфоцитов до формирования диффузно-очаговых инфильтратов. Наряду с этим в 2-х случаях гранулемы имели тенденцию к слиянию с формированием общей перипротезной капсулы.

К 180 суткам в подгруппе N $_3$ – Э зона протезирования была представлена ригидными тканями, при этом боковые мышцы значительно истончены. Волокна протезирующего материала окружены многочисленными гранулемами, состоящих из лимфогистиоцитарных инфильтратов (рис. 72Б).



А. Б.

Рис. 72. Динамика гранулематозного воспаления в подгруппе N3-Э. А. – полнокровные сосуды, очаги кровоизлияний и клетки воспаления вокруг волокон Эсфила. 30 суток. Окраска пикрофуксин по Ван Гизон. Х40. Б. – выраженная диффузно-очаговая макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация в гранулеме. Выраженный липоматоз и фиброз подлежащей мышечной ткани. 180 суток. Окраска гематоксилином и эозином. Х10

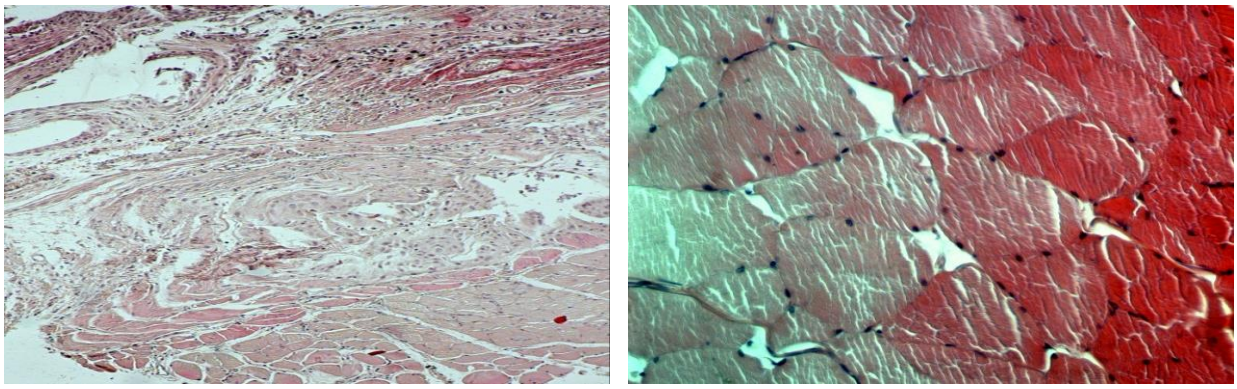
В подгруппе N_3-Ti к 30 суткам у крыс отмечено формирование ригидного рубца в зоне протезирования. При гистологическом исследовании мышц ПБС отмечены те же закономерности, что и для группы N_2 (рис. 73 А). Отличительной особенностью стало значительное утолщение апоневроза прямой мышцы живота и появление в его структуре коллагеновых волокон.

При морфологическом исследовании зоны протезирования отмечено, что протезирующий материал окружен в основном рыхлой неоформленной соединительной тканью, неравномерно инфильтрированной клетками продуктивного воспаления, среди которых преобладали макрофаги с

примесью лимфоцитов (рис. 73Б). В структуру соединительной ткани также были интегрированы микрочастицы протеза. Вокруг них грануляционная ткань с резко расширенными просветами новообразованных сосудов. Отмечены многочисленные очаговые кровоизлияния, особенно по месту фиксации протеза.

К 90 суткам в подгруппе N_3-Ti значительных изменений в тканях, содержащих имплантированный протез не отмечено. Сохранялись очаговые кровоизлияния в точках фиксации протеза.

К 180 суткам в подгруппе N_3-Ti протезирующий материал окружен грубоволокнистой соединительной тканью. Очаги грануляционной ткани сохраняются непосредственного около волокон материала. Воспалительная реакция продуктивного типа сохраняется, но незначительная.

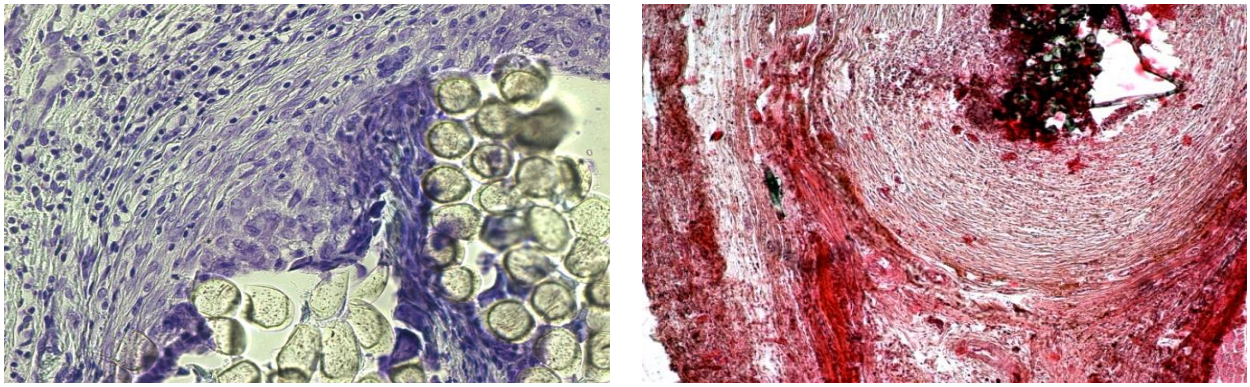


А. Б.

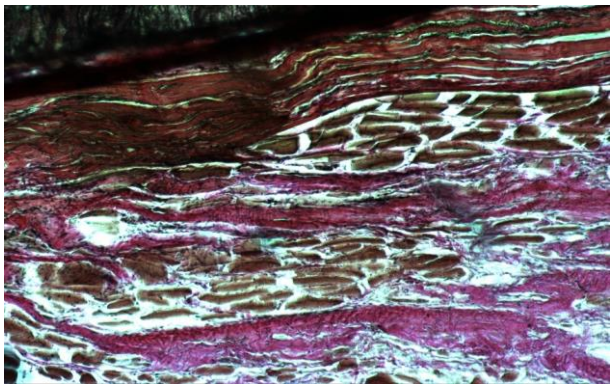
Рис. 73. Реакция тканей ПБС на титановый шелк в условиях натяжения. Подгруппа N3-Ti. А. – грануляционная ткань с признаками продуктивного воспаления вокруг волокон протеза. 30 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х10. Б. – различия в тинкториальных свойствах мышечной ткани прямых мышц. 30 суток. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. х40

В подгруппе N3-Ф уже к 30 суткам у 5-ти животных были получены неудовлетворительные результаты, заключающиеся в развитии свищей со скудным серозно-гнойным отделяемым. Признаки интеграции протезирующего материала отсутствовали. Причиной такой морфологической картины стало образование клеточно-тканевого детрита вокруг волокон протеза с развитием воспалительной реакции в основном за счет

нейтрофильных лейкоцитов и разрастание грануляционной ткани (рис. 74 А-В).



А. Б.



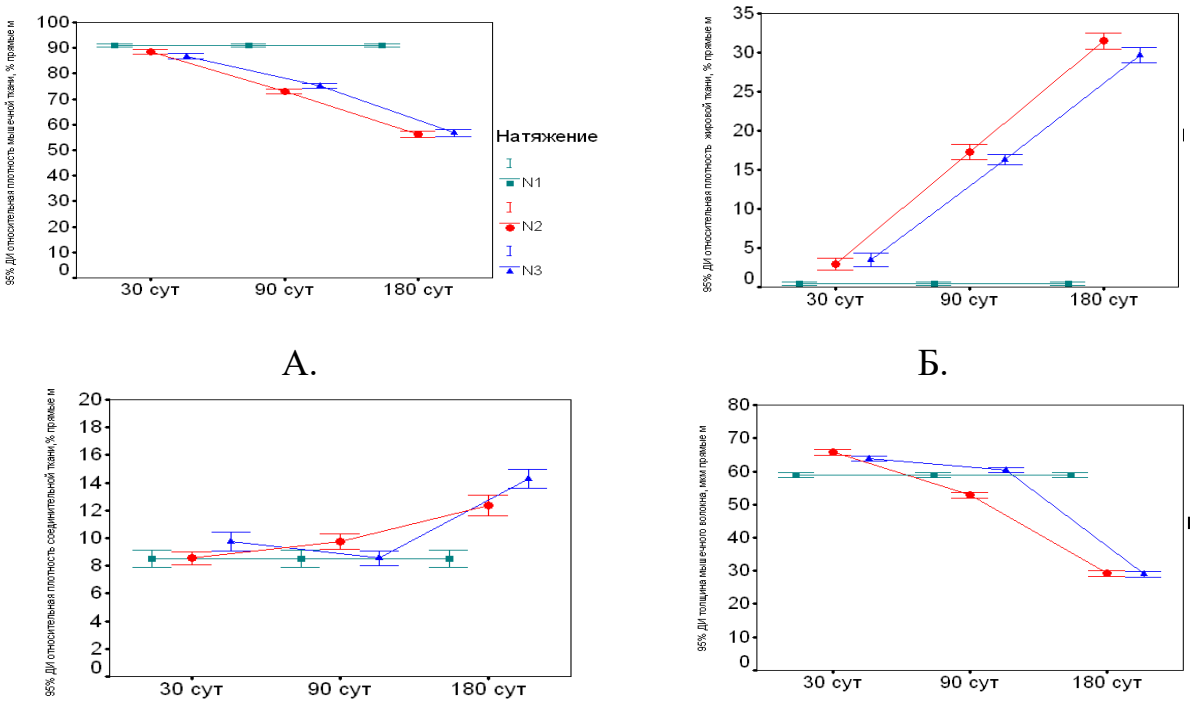
В.

Рис. 74. Динамика изменений тканей в зоне имплантации с натяжением протеза Фторэкс. Погруппа N3-Ф. А. – воспалительная реакция вокруг волокна протеза. 30 суток. Окраска крезиловым фиолетовым. х40. Б. – клеточно-тканевой детрит и грануляционная ткань вокруг протеза. 180 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х10. В. – атрофия мышечных волокон боковых мышц. Фиброз эндомизия и перимизия. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. х10

К 90 и 180 суткам какой-либо динамики тканевой реакции вокруг протезирующего материала не отмечено.

Проведен сравнительный анализ изменения морфометрических показателей мышц ПБС и структуры гранулем при имплантации различных протезирующих материалов в условиях натяжения (рис. 75,76). Установлено, что локальное натяжение оказывает разное влияние на мышцы ПБС. Так, в прямых мышцах, возможность сокращения которых была минимизирована условиями эксперимента (группа N2) в динамике (30-90-180 суток) относительные плотности тканей были следующими: мышечной (88,50±0,49%

- 72,95±0,46% - 56,15±0,59%, $p_{30-90-180}$<0,001); жировой (2,95±0,37% - 17,30±0,47% - 31,50±0,50, $p_{30-90-180}$<0,001); соединительной (8,55±0,22% - 9,75±0,27% - 12,35±0,36%, p_{30-90}=0,013; p_{90-180} <0,001), то есть преобладали процессы липоматоза. В боковых мышцах, испытывающих значительную нагрузку и натяжение (группа N2) относительные плотности тканей (30-90-180 суток) изменялись следующим образом: мышечной (85,95±0,38% - 79,79±0,39% - 72,26±0,42%, $p_{30-90-180}$<0,001); жировой (2,06±0,25% - 3,50±0,22% - 4,94±0,19%, $p_{30-90-180}$<0,001); соединительной (12,00±0,31% - 17,00±0,29 % - 23,10±0,29%, $p_{30-90-180}$<0,001), то есть преобладало разрастание соединительной ткани, прежде всего грануляционной, на фоне продуктивного воспаления.



А. Б.

В. Г.

Рис. 75. Динамика изменения морфометрических показателей прямых мышц в динамике у крыс в группах N1-N3 (статистические диаграммы). А. – относительная площадь мышечной ткани. Б. – относительная площадь жировой ткани. В. – относительная площадь соединительной ткани. Г. – толщина мышечных волокон.

Имплантация протеза в условиях натяжения тканей ПБС (группа N3) к 180 суткам эксперимента приводила к снижению относительной плотности жировой ткани прямых мышц (N2 vs N3 - 31,50±0,50 % vs 29,70±0,47%,

p=0,007) и увеличению незрелой соединительной ткани (N2 vs N3 - 12,35±0,36% vs 14,32±0,32%, p<0,001). В боковых мышцах те же тенденции по содержанию жировой ткани (N2 vs N3 - 4,94±0,19% vs 3,94±0,19%, p<0,001). Однако значимых отличий по содержанию соединительной ткани в боковых мышцах в сравниваемых группах не получено.

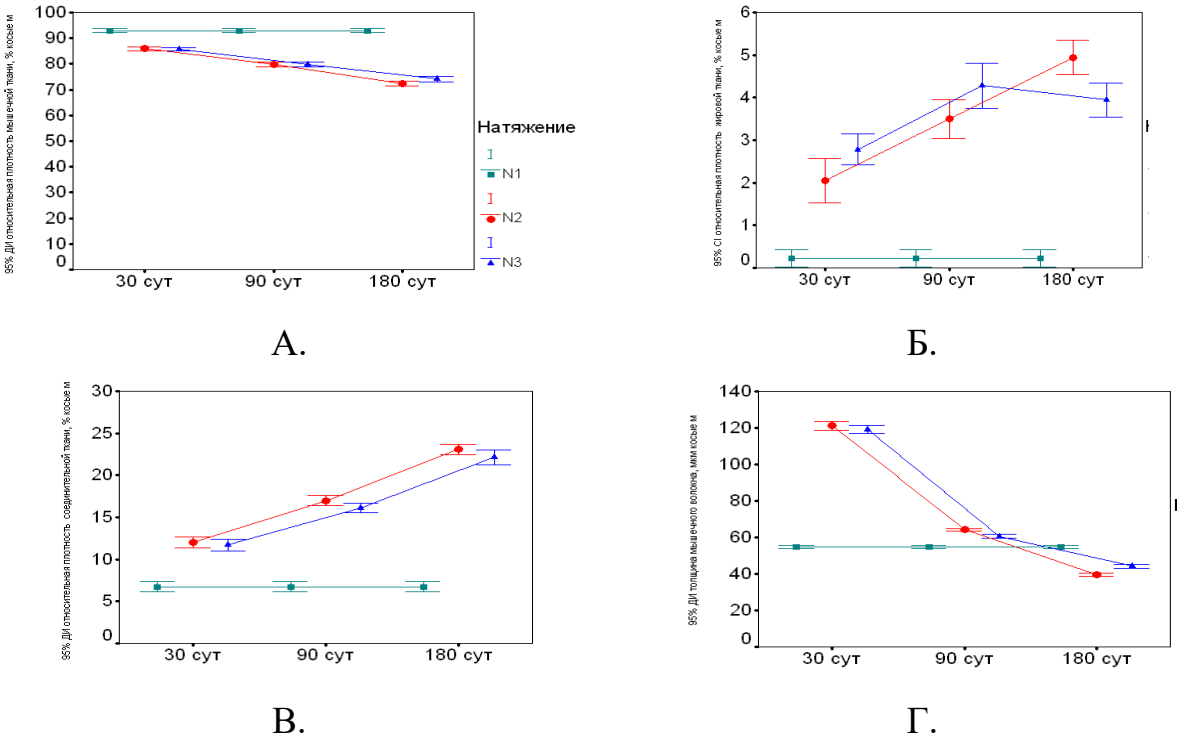


Рис. 76. Динамика изменения морфометрических показателей боковых мышц в динамике у крыс в группах N1-N3 (статистические диаграммы). А. – относительная площадь мышечной ткани. Б. – относительная площадь жировой ткани. В. – относительная площадь соединительной ткани. Г. – толщина мышечных волокон

Сравнительный анализ морфометрических показателей воспалительной реакции при имплантации различных протезов в группе N3 показал увеличение числа макрофагов (p<0,001), лимфоцитов (p<0,001) и снижение числа ГКИТ (p<0,001) и обратные тенденции в группе N1, где протезы были имплантированы свободно (рис. 77-80).

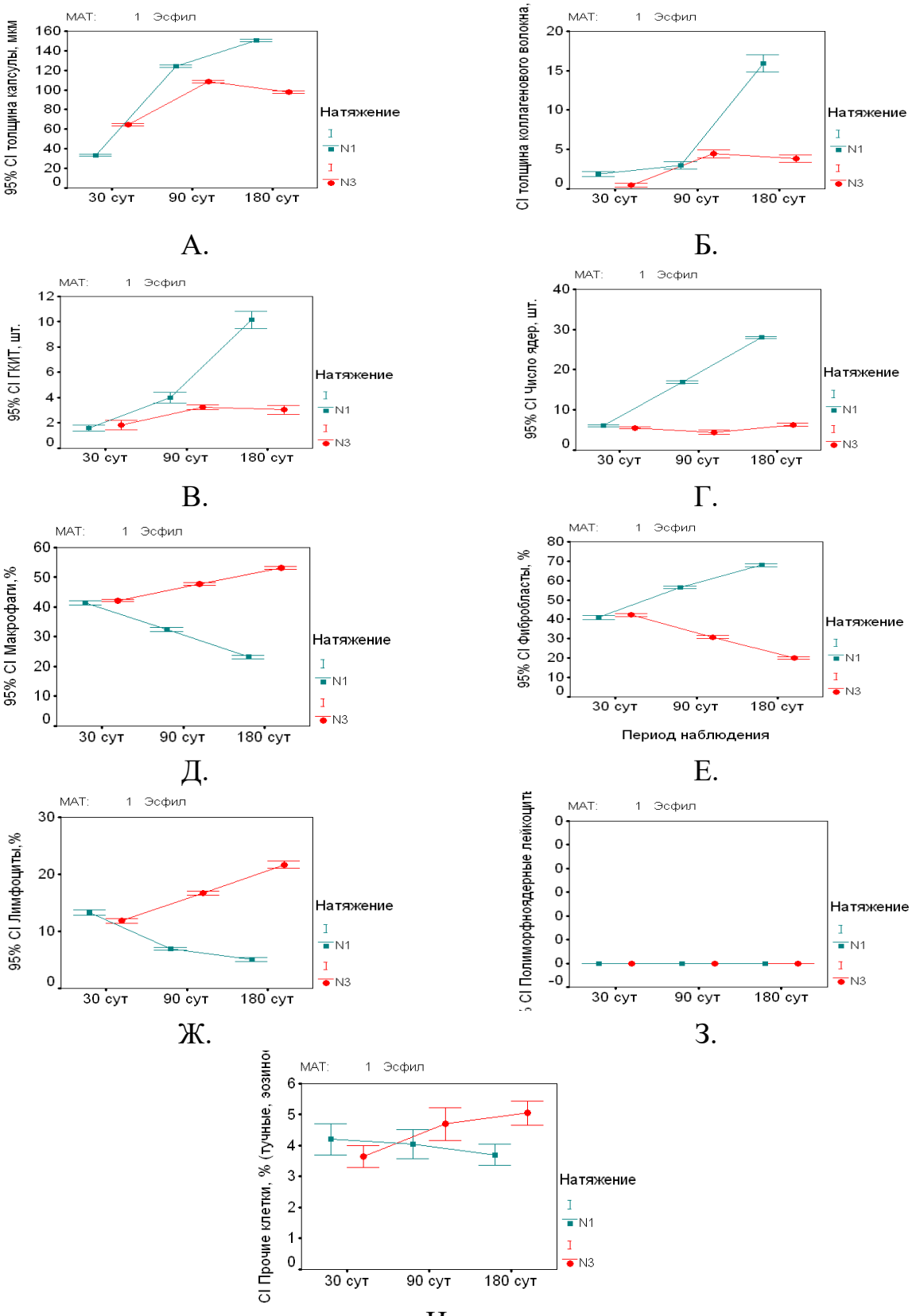
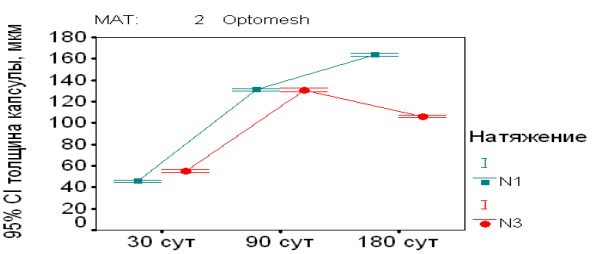
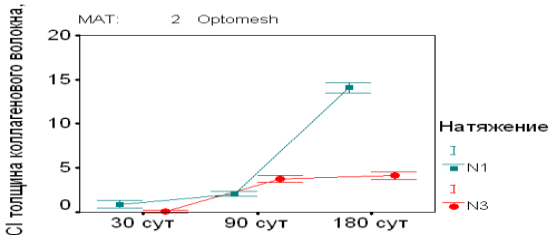


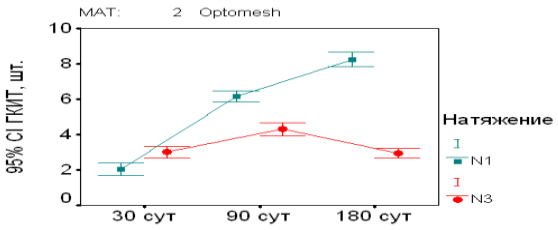
Рис. 77. Результаты морфометрического анализа гранулем в группах N1 и N3 при имплантации Эсфила (статистические диаграммы). А. – толщина гранулемы. Б. - толщина коллагеновых волокон. В. – число ГКИТ. Г. – число ядер ГКИТ. Д. – относительное число макрофагов. Е. – относительное число фибробластов. Ж. – относительное число лимфоцитов. З. – относительное число лейкоцитов. И. – относительное число прочих клеток.



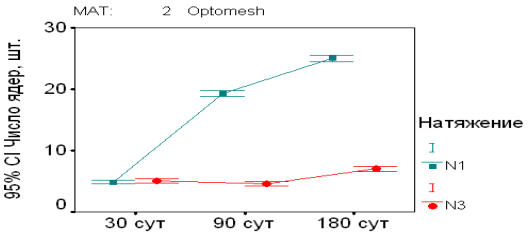
А.



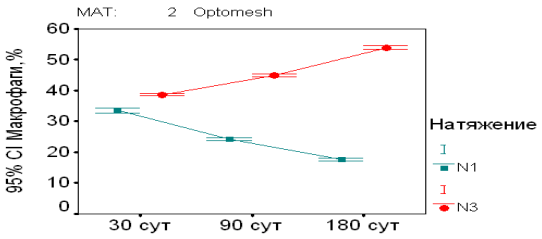
Б.



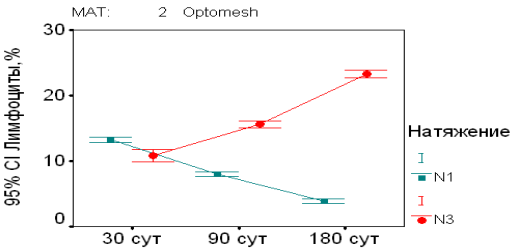
В.



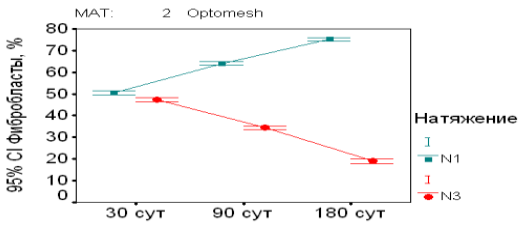
Г.



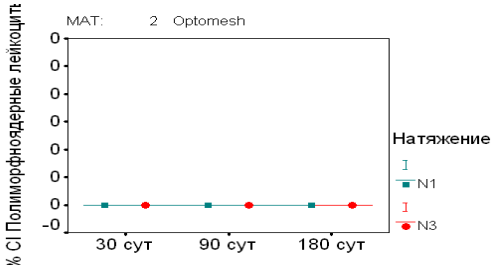
Д.



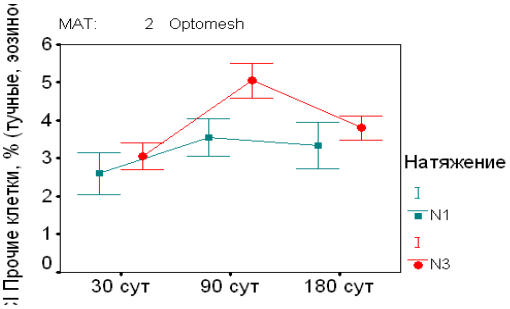
Е.



Ж.

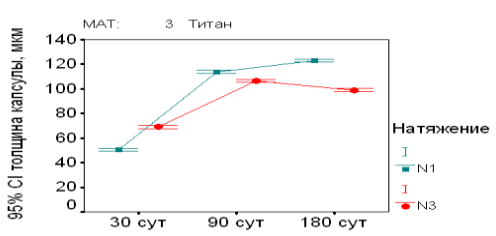


З.

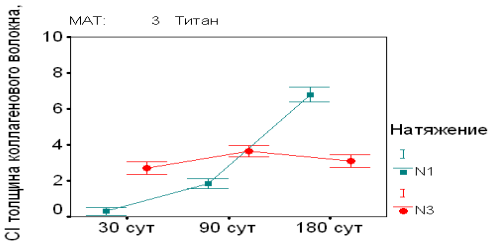


И.

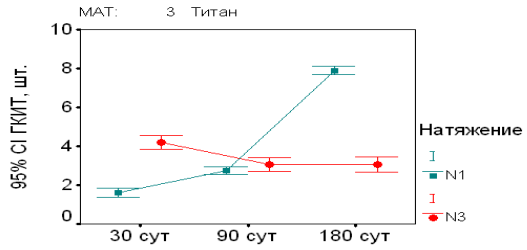
Рис. 78. Результаты морфометрического анализа гранулем в группах N1 и N3 при имплантации Optomesh Thinlight (статистические диаграммы). А. Толщина гранулемы. Б. Толщина коллагеновых волокон. В. – число ГКИТ. Г. – число ядер ГКИТ. Д. – относительное число макрофагов. Е. – относительное число фибробластов. Ж. – относительное число лимфоцитов З. – относительное число лейкоцитов. И. – относительное число прочих клеток.



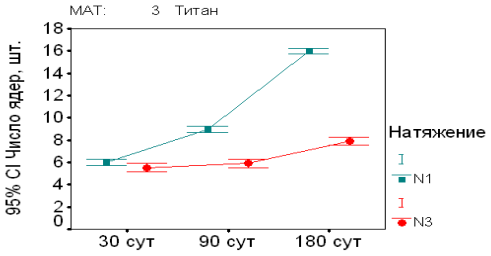
А.



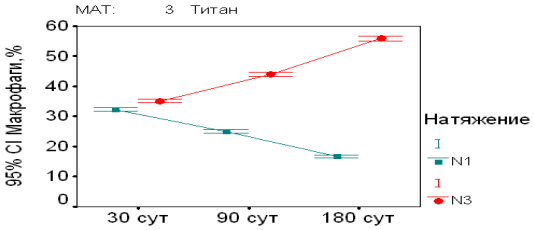
Б.



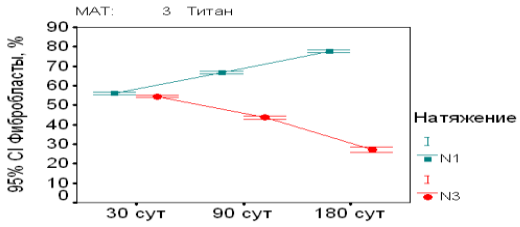
В.



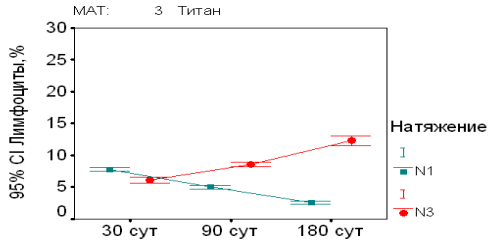
Г.



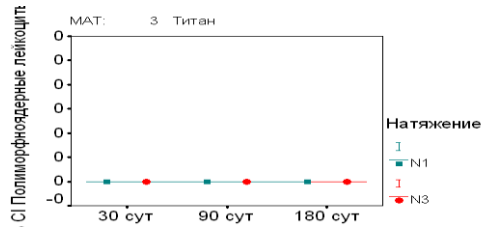
Д.



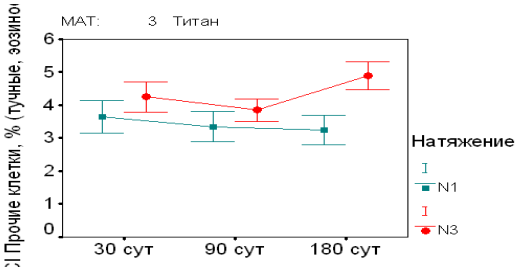
Е.



Ж.



З.



И.

Рис. 79. Результаты морфометрического анализа гранулем в группах N1 и N3 при имплантации Титанового шелка (статистические диаграммы). А. – толщина гранулемы. Б. – толщина коллагеновых волокон. В. – число ГКИТ. Г. – число ядер ГКИТ. Д. – относительное число макрофагов. Е. – относительное число фибробластов. Ж. – относительное число лимфоцитов. З. – относительное число лейкоцитов. И. – относительное число прочих клеток.

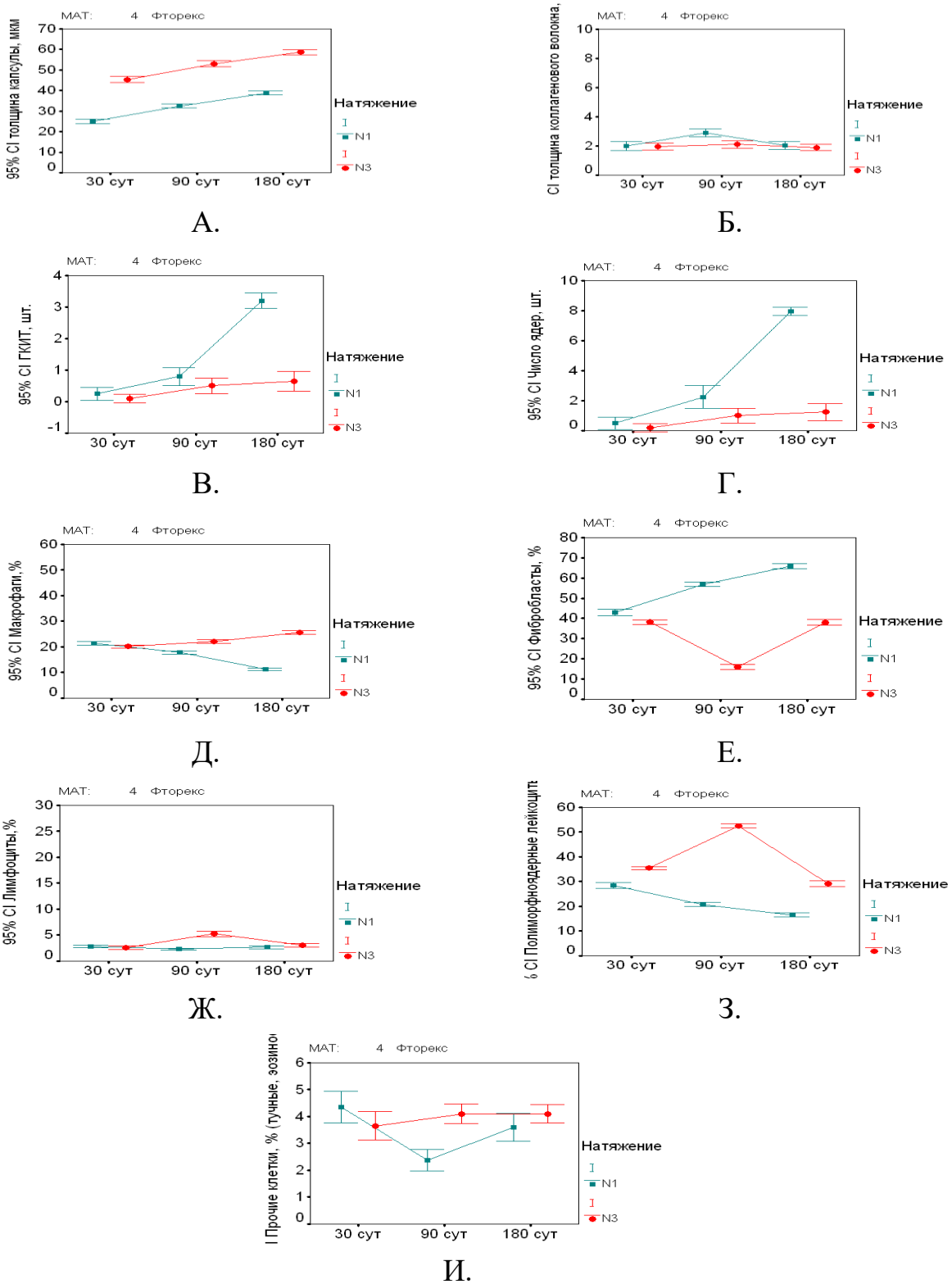


Рис. 80. Результаты морфометрического анализа гранулем в группах N1 и N3 при имплантации Фторэкса (статистические диаграммы). А. – толщина гранулемы. Б. – толщина коллагеновых волокон. В. – число ГКИТ. Г. – число ядер ГКИТ. Д. – относительное число макрофагов. Е. – относительное число фибробластов. Ж. – относительное число лимфоцитов. З. – относительное число лейкоцитов. И. – относительное число прочих клеток.

Получены морфометрические данные, свидетельствующие об отсутствии биосовместимости у протеза Фторэкс, что возможно объяснить абсолютной гидрофобностью поверхности материала, с невозможностью адгезии клеток на его поверхность, даже для инициации реакции на инородное тело. Вокруг волокон протеза постоянно образовывался клеточно-тканевой детрит, вероятно вследствие апоптоза клеток с последующим развитием воспалительной реакции за счет нейтрофильных лейкоцитов. В дальнейшем у животных формировались свищи.

5.8 Патоморфологическое обоснование комбинированных способов пластики грыжевых ворот

В группе животных D1 к 180 суткам отмечено значительное сокращение ширины прямых мышц и истончение прямых и боковых мышц ПБС.

При гистологическом исследовании прямых мышц на сроке 30 суток выявлены очаги дискомплексации мышечных волокон, их неравномерное окрашивание, продуктивное воспаление за счет макрофагов, единичных лимфоцитов, вакатное замещение очагами жировой ткани, клетки которой также были инфильтрированы клетками лимфоцитарно-моноцитарного ряда и единичными тучными клетками (рис. 81А, Б).

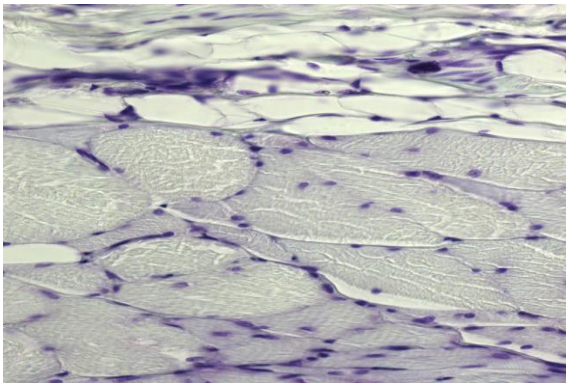
В апоневрозах всех мышц живота явления дезорганизации соединительной ткани, отек и воспалительная реакция.

К 90 суткам у животных группы D1 отмечено изменение тинкториальных свойств мышечных волокон, со снижением восприимчивости к красителям, их дискомплексация, фрагментация. Воспалительная реакция от незначительной до выраженной. Значительное разрастание фиброзной ткани в виде септ со стороны перимизия (рис. 81В).

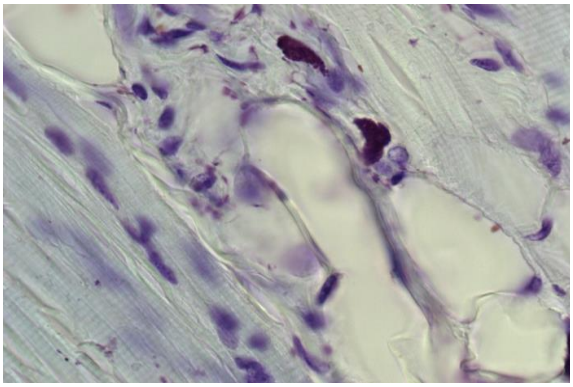
На сроке 180 суток при исследовании прямых мышц отмечено значительное утолщение структур апоневроза за счет грубоволокнистой соединительной ткани, при этом с признаками дезорганизации ее волокон. Мышечные волокна с явлениями выраженной атрофии, утратой поперечной

исчерченности. Эндомизий и перимизий заполнен жировой тканью, и фиброзной, волокна которой в виде септ содержит жировую ткань, а также фиброзные септы. В немногочисленных сосудах явления склероза их стенок.

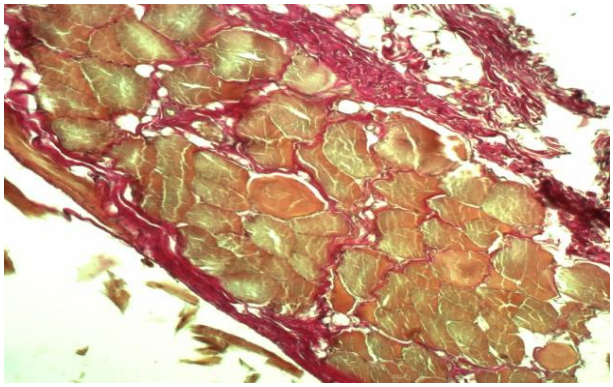
В боковых мышцах на фоне прогрессирующей атрофии мышечных волокон явления продуктивного воспаления, разрастание фиброзной ткани, волокна которой в виде септ простираются от эпимизия к центральным отделам мышцы. В 2-х случаях на фоне продуктивного воспаления отмечено преобладание грануляционной ткани над фиброзной.



А.



Б.



В.

Рис. 81. Динамика морфологических изменений в мышцах ПБС группы D1. А. – диффузная инфильтрация клетками воспаления мышечных волокон. 30 суток. Окраска крезиловым фиолетовым. х40. Б. – тучные клетки с гранулами в очаге липоматоза. 30 суток. Окраска крезиловым фиолетовым х100. В. – фиброз эпизизия и перимизия наружной косой мышцы живота. Очаги липоматоза. 180 суток. Окраска пикрофуксин по Ван Гизон. х10

В группе D_2, где устранение грыжи ПБС произведено путем ушивания дефекта прямых мышц живота край в край с последующим укреплением места пластики протезирующим материалом, изменения в мышцах, полученные на

сроках 30, 90 и 180 суток были идентичными группе D1 (рис. 82А). Отличия были выявлены лишь при морфометрии, что представлено в сравнительном анализе.

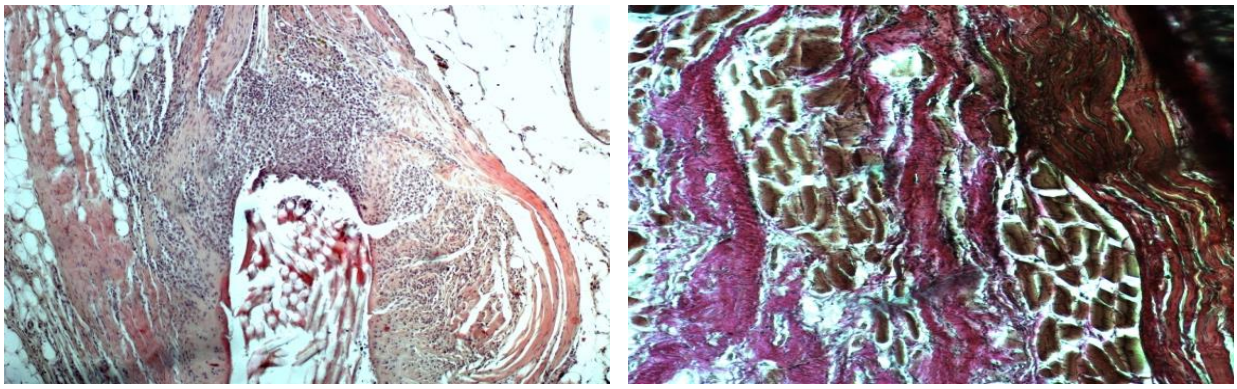
В подгруппе D $_2$-ОТ получены хорошие результаты, рецидивов грыж не было. Положительная динамика интеграции материала была отмечена на всех сроках при секционном исследовании. К 180 суткам ткани, содержащие протез, были ригидными, однако ни одного случая сморщивания материала не было выявлено.

К 30 суткам вокруг волокон протеза признаки продуктивного воспаления с образованием гигантоклеточных инфильтратов и формированием гигантоклеточных гранулем. На периферии гранулем формировалась рыхлая неоформленная соединительная ткань с диффузной инфильтрацией макрофагами и лимфоцитами, полнокровными сосудами, периваскулярной клеточной реакцией лимфоцитами, макрофагами, дегранулированными тучными клетками. Также в области краев протезирующего материала многочисленные очаги кровоизлияний (рис. 80А).

К 90 суткам значительной динамики тканевой реакции на протезирующей материал не отмечено. Вокруг его волокон сохранялась перифокальная воспалительная реакция, интенсивность и распространенность которой сильно варьировала от умеренной до значительной.

К 180 суткам вокруг волокон протезирующего материала отмечены признаки активного продуктивного воспаления за счет лимфоцитарно-моноцитарных, и макрофагальных инфильтратов. Отличительной особенностью стала небольшая численность ГКИТ с единичными ядрами в их структуре. Протезирующий материал в целом был окружен полиморфной по строению соединительной тканью, представленной около волокон протеза рыхлой неоформленной и фиброзной тканями на периферии с включениями групп адипоцитов.

Отмечены значительные изменения в боковых мышцах в виде их атрофии и фиброза (рис. 80 Б).



А. Б.

Рис. 82. Динамика морфологических изменений в мышцах ПБС и перипротезной зоне в подгруппе D2-ОТ. А. – гранулематозное воспаление вокруг волокна протеза. Липоматоз перипротезной зоны. 30 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х10 Б. – утолщение и фиброз апоневроза. Атрофия мышечных волокон. Фиброз перимизия боковых мышц. 180 суток. Окраска пикрофуксином по Ван Гизон. х10.

В подгруппе D_2-Э рецидивов грыжи не выявлено. Признаков деформации и сморщивания протезов не отмечено.

К 30 суткам вокруг волокон протезирующего материала интенсивная перифокальная воспалительная реакция с формированием лимфоцитарно-моноцитарных, макрофагальных и гигантоклеточных инфильтратов, на периферии которых рыхлая неоформленная соединительная ткань, полнокровные сосуды.

К 90 суткам отмечено усиление интенсивности воспалительной реакции с увеличением числа клеток продуктивного воспаления. Периферическая зона гранулем инородного тела была представлена по прежнему рыхлой неоформленной соединительной тканью, также содержащей инфильтраты из клеток воспаления.

К 180 суткам выявлена полиморфная картина. Вокруг единичных волокон выявлены признаки организации гранулем за счет разрешения воспаления в них и замещением их грубой рубцовой тканью и очаговыми разрастаниями жировой ткани. Но вокруг большинства волокон протеза сохранялось продуктивное воспаление (рис. 83).

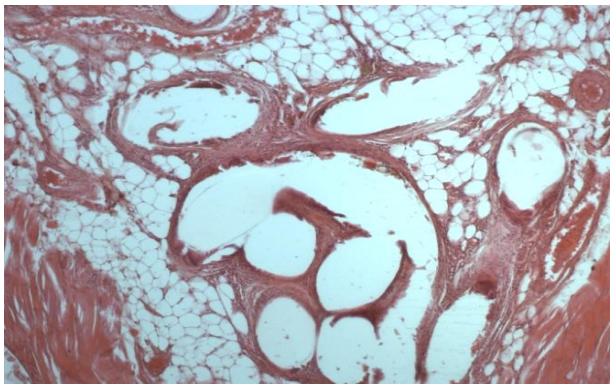


Рис. 83. Вариант морфологии перипротезной зоны в подгруппе D2 – Э. 180 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х10

У крыс подгруппы D_2-Ti рецидивов грыжи не выявлено на всех сроках исследования. Протезирующий материал хорошо интегрировался в ткани, придавая им значительную ригидность.

На сроке 30 суток при гистологическом исследовании выявлено, что реакция на инородное тело развивалась не только на протезирующий материал, но и на его микрочастицы, которые в большом количестве свободно лежали в окружающих тканях. Вокруг протезирующего материала имело место продуктивное воспаление с образованием гигантоклеточных гранулем, на периферии которых формировалась рыхлая неоформленная соединительная ткань, включающая в себя небольшое число тонких коллагеновых волокон и полнокровные сосуды (рис. 84).

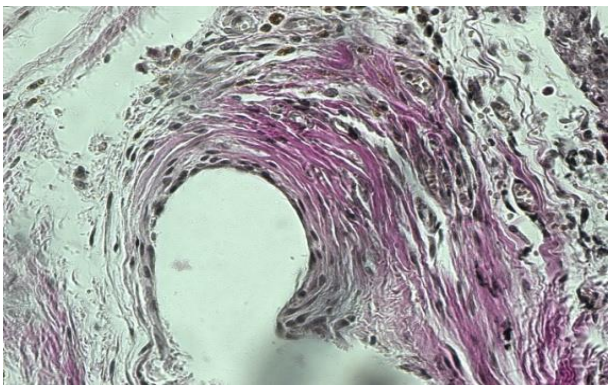


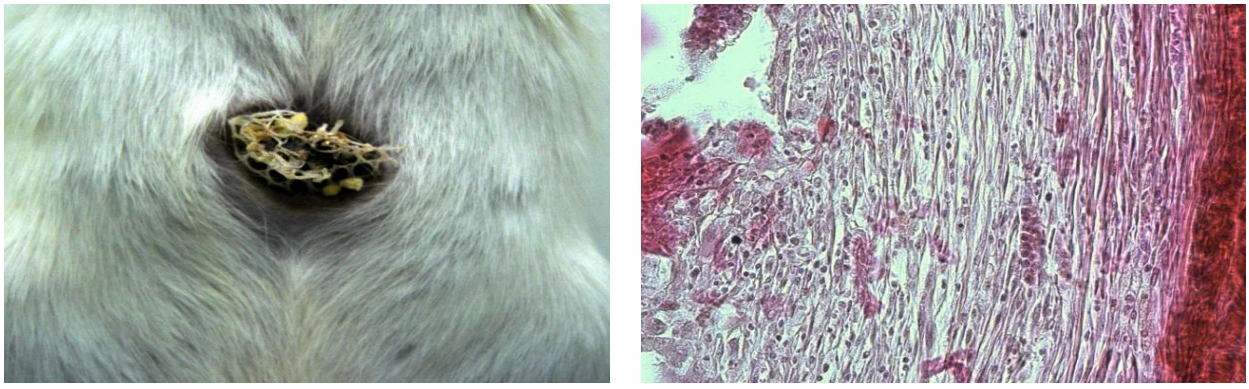
Рис. 84. Структура гранулемы в подгруппе D2 – Ti. 30 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х40

К 90 суткам в гранулемах сохранялись признаки активной воспалительной реакции.

К 180 суткам в подгруппе D2-Ti протезирующий материал полностью интегрировался за счет интенсивного разрастания фиброзной ткани, образующих циркулярно ориентированные капсулы вокруг каждого волокна протеза с очагами дезорганизации коллагеновых волокон и инфильтрацией клетками воспаления. На границе волокно ткань, по- прежнему, сохранялась воспалительная реакция за счет макрофагально-лимфоцитарных инфильтратов.

В подгруппе D2-Э рецидивов грыжи на всех сроках не выявлено. У 4-х животных протезировании было осложнено формированием свищей, с отторжением протеза у 3-х крыс и с его сохранением и скудным серозно-гнойным отделяемым у 1 крысы (рис. 85А).

На 30 сутки вокруг волокон протезирующего материала выявлены тонкие прослойки грануляционной ткани с циркулярно ориентированными и неравномерно расширенными сосудами с явлениями сладжа эритроцитов в их просвете. Между волокнами материала и образованными тканями клеточно-тканевой детрит, очаги кровоизлияний, диффузная инфильтрация клетками воспаления, преимущественно нейтрофильными лейкоцитами. В последующие контрольные сроки к 90 и к 180 суткам изменений морфологической картины тканей вокруг протеза Фторэкс не отмечено (рис. 85Б).



А. Б.

Рис. 85. Результаты пластики и тканевая реакция на имплантацию Фторэкса. Подгруппа D2 – Ф. А. – свищ ПБС крысы, содержащий протез Фторэкс. 90 суток. Б. – клеточно-тканевой детрит и грануляционная ткань, инфильтрированная клетками воспаления. 180 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х40

В группе D3, на всех сроках исследования рецидивов грыж не выявлено, за исключением подгруппы D3-Ф, где у 2 –х животных были выявлены свищи ПБС, связанные с протезом.

Изменения в мышечной ткани как прямых, так и боковых мышц в зависимости от сроков исследования имели схожий характер для всех видов анализируемых протезирующих материалов. Так на 30 сутки в мышечной ткани прямых мышц отмечены признаки дистрофии мышечных волокон, их извитость при сохранении полигональной формы на поперечных срезах. Единичные, гипертрофированные и округленные мышечные волокна выявлены в 8 случаях. В эндомизии и перимизии очаги липоматоза. В боковых мышцах на фоне дистрофических изменений мышечных волокон выявлены группы адипоцитов (преимущественно в наружной косой мышце), инфильтрированные единичными клетками воспаления.

К 90 суткам в прямых мышцах живота явления дистрофии мышечных волокон с вакатным их замещением жировой и фиброзной тканью. Апоневроз прямой мышцы живота несколько утолщен, за счет незначительного отека и разволокнения единичных коллагеновых волокон. В боковых мышцах живота на фоне дистрофии мышечных волокон очаги липоматоза и разрастание рыхлой неоформленной соединительной ткани, инфильтрированной клетками воспаления, преимущественно макрофагами.

К 180 суткам в прямых мышцах явления атрофии мышечных волокон, очаговый липоматоз и фиброз. Сохраняется воспалительная реакция от незначительной до умеренной.

В подгруппе D3-ОТ к 30 суткам эксперимента ни одного случая рецидива грыжи и сморщивания протеза не выявлено. Реакция на протезирующий материал заключалась в формировании типичных гигантоклеточных гранулем вокруг волокон имплантированного материала, а на его периферии формированием рыхлой неоформленной соединительной ткани, диффузно инфильтрированной клетками воспаления, преимущественно макрофагами с примесью лимфоцитов.

К 90 суткам интенсивность гранулематозного воспаления вокруг волокон протезов была различной от минимальной до выраженной, при этом на периферии гранулемы отмечены процессы продолжающегося формирования соединительной ткани, содержащей в своей структуре зрелые коллагеновые волокна, единичные адипоциты В перипротезной зоне сохранялась незначительная диффузная инфильтрация клетками воспаления. (рис. 86). В 4-х наблюдениях выявлена небольшая лимфоцитарная инфильтрация тканей перипротезной зоны, а в 2-х наблюдениях инфильтрация имела выраженный диффузно-очаговый характер.

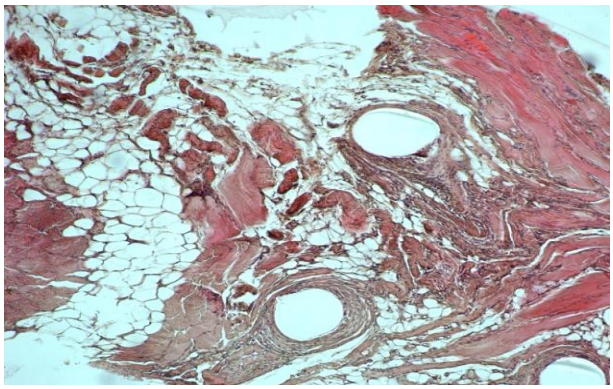


Рис. 86. Структура гранулем и перипротезной зоны. Подгруппа D3-ОТ. 180 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х10

В подгруппе D3-Э рецидива грыжи и сморщивания протезов не выявлено. К 180 суткам протез был полностью интегрирован в окружающие ткани.

При микроскопическом исследовании на 30 сутки эксперимента значительных отличий в строении гранулемы по сравнению с гранулемой группы D3-ОТ не выявлено. К 90 суткам гранулемы имели полиморфное строение. В большинстве из них воспалительная реакция была незначительной и характеризовалась по наличию ГКИТ и макрофагов с примесью лимфоцитов. В целом волокна протеза были окружены полиморфной соединительной тканью, содержащей сосуды, единичные из которых были с признаками венозного полнокровия (рис. 87).

К 180 суткам признаки умеренного гранулематозного воспаления сохранялись только в единичных гранулемах, с периферии они замещались фиброзной тканью, представленную толстыми коллагеновыми волокнами. Вокруг остальных волокон воспалительная реакция была незначительной, при этом ГКИТ были множественными и содержали десятки ядер. Перипротезная зона наряду с фиброзной тканью включала в себя жировую в виде прослоек. Отмечена незначительная инфильтрация адипоцитов клетками воспаления.

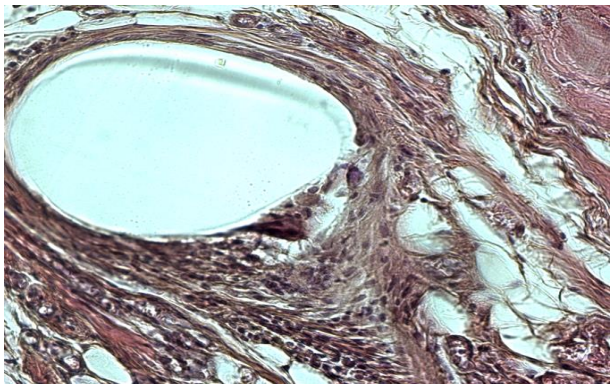


Рис. 87. Гранулема инородного тела и перипротезная зона. Подгруппа D3 – Э. 90 суток. Окраска гематоксилином и эозином. х40

В подгруппе D3-Ti рецидивов грыжи у экспериментальных животных не отмечено. Ткани ПБС, содержащие интегрированный Титановый шелк отличались значительной ригидностью.

При гистологическом исследовании к 30 суткам вокруг волокон протезирующего материала имело место продуктивное воспаление с формированием гигантоклеточных гранулем. Периферическая часть гранулемы была представлена рыхлой неоформленной соединительной тканью с инфильтрацией единичными клетками воспаления, в основном макрофагами. Также отмечено формирование гранулем вокруг фрагментов титанового протеза, которые в значительном количестве присутствовали в тканях.

К 90 суткам отмечали положительную динамику, заключающуюся в значительном снижении интенсивности воспалительной реакции, тем нем менее ряд гранулем содержал полнокровную грануляционную ткань, инфильтрированную клетками воспаления.

К 180 суткам большинство гранулем замещались грубыми волокнами соединительной ткани, тем не менее воспалительная реакция в них сохранялась от незначительной до умеренной (рис. 88).

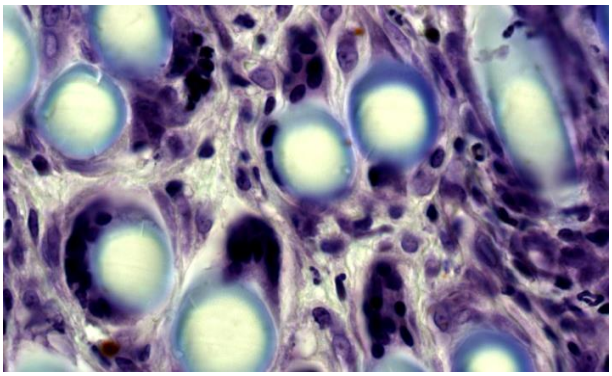


Рис. 88. Центральная часть гранулемы инородного тела, включающая в себя ГКИТ, макрофаги, лимфоциты, фибробласты вокруг Титанового шелка. Подгруппа D3-Ti. 180 суток. Окраска крезиловым фиолетовым. х100

В группе D3-Ф свищи выявлены у 3-х животных. Рецидива грыжи не отмечено. Ни на одном из сроков исследования признаков интеграции протеза не выявлено.

При микроскопическом исследовании на 30 сутки вокруг волокон протезирующего материала была выявлена грануляционная ткань, представленная множеством тонкостенных циркулярно расположенных и неравномерно расширенных сосудов. Основные клетки реализующие воспалительную реакцию, были представлены нейтрофильными лейкоцитами. Ни к 90, ни к 180 суткам значительных качественных структурных изменений в зоне протезирования не выявлено (рис. 89).

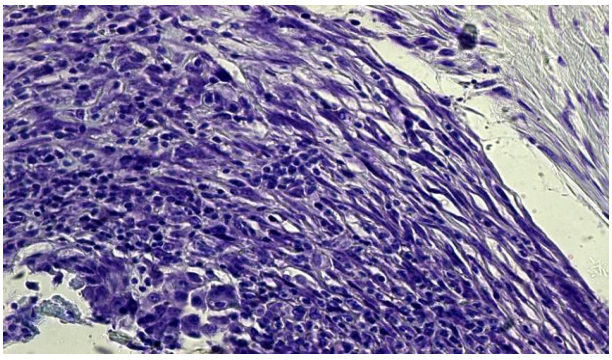


Рис. 89. Грануляционная ткань и воспалительная реакция при имплантации протеза Фторэкс. Подгруппа D3-Ф. 180 суток. Окраска крезиловым фиолетовым. х40

Динамика изменения морфометрических показателей прямых и боковых мышц в группах D1, D2, D3 (рис. 90, 91).

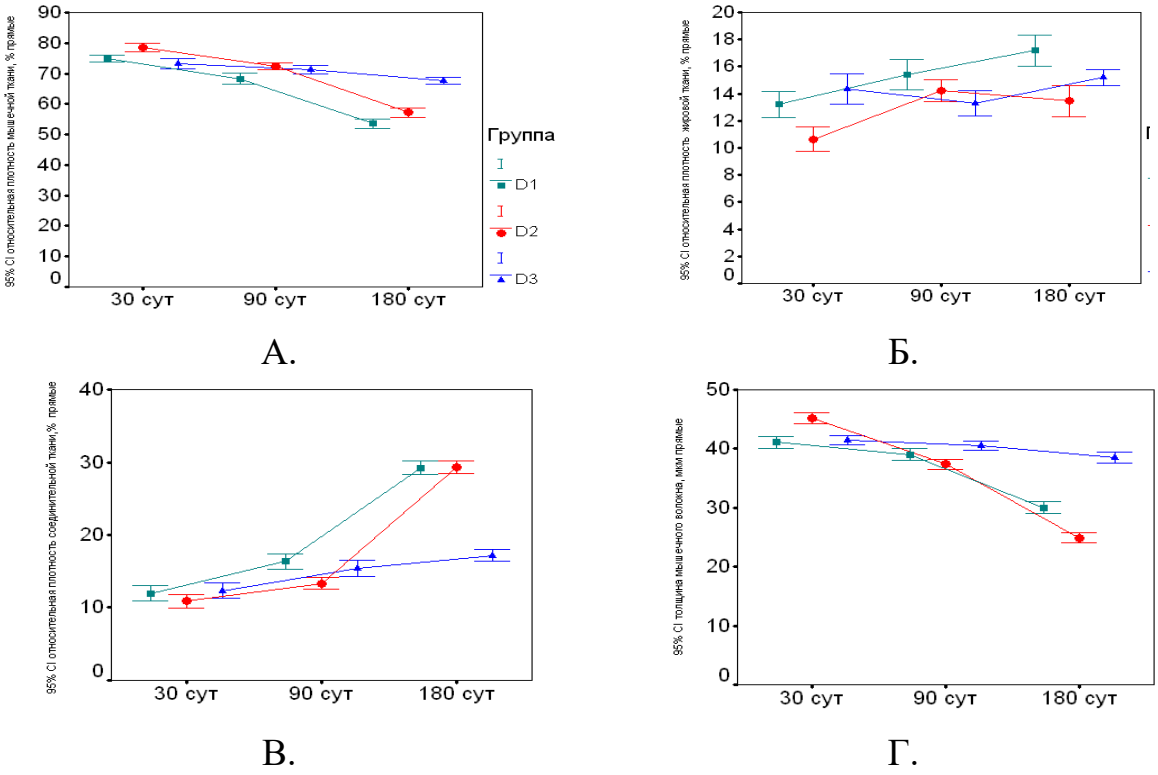


Рис. 90. Динамика изменения морфометрических показателей прямых мышц у крыс в группах D1-D3 (статистические диаграммы). А. – относительная площадь мышечной ткани. Б. – относительная площадь жировой ткани. В. – относительная площадь соединительной ткани. Г. – толщина мышечных волокон

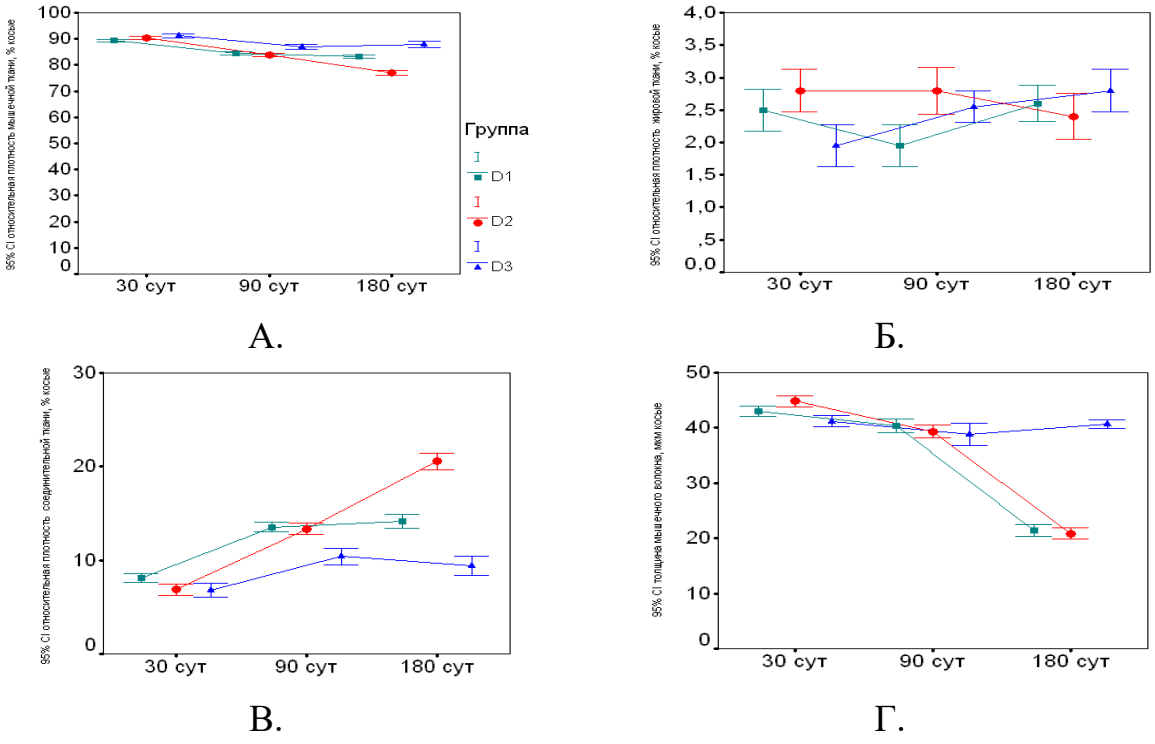


Рис. 91. Динамика изменения морфометрических показателей боковых мышц у крыс в группах D1-D3 (статистические диаграммы). А. – относительная площадь мышечной ткани. Б. – относительная площадь жировой ткани. В. – относительная площадь соединительной ткани. Г. – толщина мышечных волокон.

Сравнительный анализ результатов проведенного эксперимента в группах D2 и D3 показал, что у животных после закрытия дефекта ПБС комбинированным способом (группа D3) к 180 суткам в прямых мышцах относительная плотность мышечной (D2 vs D3 - 57,20±0,70% vs 67,65±0,57%, p<0,001) и жировой (D2 vs D3 - 13,45±0,55% vs 15,20±0,28%, p=0,031) тканей повышалась, а соединительной снижалась (D2 vs D3 - 29,35±0,42% vs 17,15±0,39%, p<0,001).

В боковых мышцах отмечены те же тенденции в соотношениях между мышечной (D2 vs D3 - 77,05±0,39% vs 87,80±0,57%, p<0,001) и соединительной (D2 vs D3 - 20,55±0,41% vs 9,40±0,49%, p<0,001) тканями, за исключением жировой ткани (D2 vs D3 - 2,40±0,17% vs 2,80±0,16%, p=0,164), значимого увеличения которой не происходило. К 180 суткам пластики грыжи комбинированным способов в эксперименте мышцы ПБС включали в свой состав преимущественно фиброзную ткань, что являлось признаком разрешающегося продуктивного воспаления.

Изучена динамика изменения соотношения различных популяций клеток, участвующих в гранулематозном воспалении в зависимости от способа пластики грыжевых ворот и примененного протеза (рис. 92).

Сравнительный анализ морфометрических показателей воспалительной реакции при имплантации различных протезов показал значимое увеличение числа макрофагов (p<0,001) и лимфоцитов (p<0,001) и снижение числа ГКИТ (p<0,001), в группе D2, где произведено ушивание грыжевых ворот и протезирование и обратные тенденции в группе D3, где были применены приемы комбинированного способа. Такие закономерности течения воспалительной реакции были характерны при использовании как полипропиленовых и титановых протезов.

В целом протезирующие пластики грыжевых ворот способствуют репарации мышц ПБС путем субституции и интеграции протеза после разрешения продуктивного воспаления как в мышцах, так и вокруг волокон протезирующих материалов.

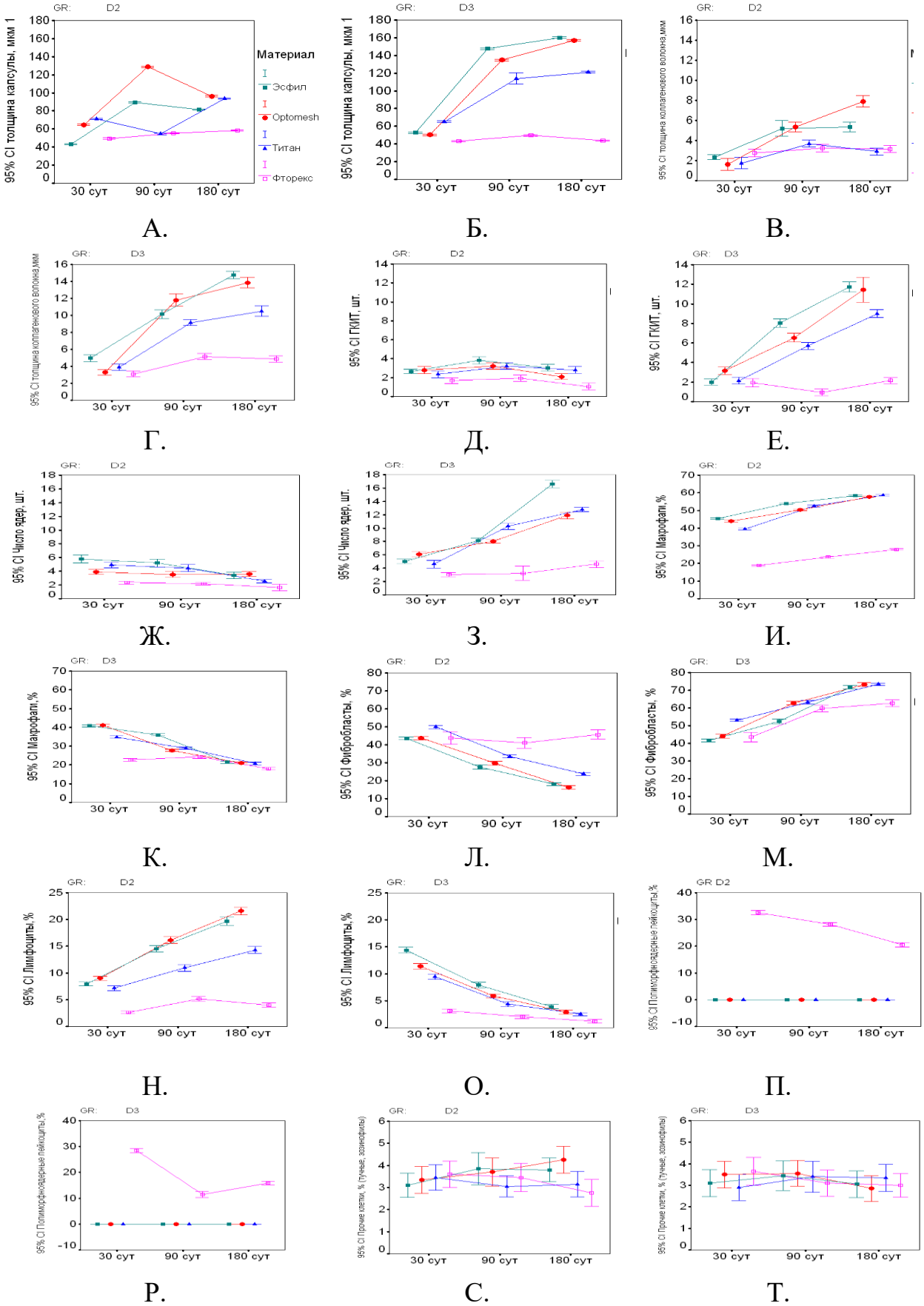


Рис. 92. Динамика морфометрических показателей воспалительной реакции в группах D2 и D3 при имплантации различных протезов (статистические диаграммы). А,В., Д.,Ж.,И.,Л.,Н.,П.,С. – показатели группы D2. Б.,Г.,Е.,З.,К.,М.,О.,Р.,Т. – показатели группы D3

Резюме

Адсорбция белков является первой патогенетической стадией взаимодействия чужеродных поверхностей с тканями и тканевым транссудатом, а также кровью. По данным электрофореграмм минимальное количество фракций адсорбированных белков характерно для Титанового шелка. Для гидрофобных материалов Фторэкс и полипропиленов характерен одинаковый спектр наблюдаемых фракций. Обращала на себя внимание индивидуальная вариабельность выраженности отдельных фракций белков, снятых с полипропиленовых протезов. Результаты качественного анализа верифицировали на изучаемых поверхностях около 60 адсорбированных белков. Среди них выявлены белки, инициирующие воспалительную реакцию: фибриноген, фибронектин и витронектин, иммуноглобулин G и компоненты C3, C8 и C9 системы комплемента, полипептиды комплекса C1 –C1q, C1r и C1s, а также C4-a. Количественный анализ по 12 наиболее значимым белкам показал, что исследуемые белки присутствовали на поверхности всех трех видов материалов (титан, полипропилен, фторполимер), однако соотношение этих белков было уникальным для каждого вида протеза. Для протезов на основе полипропилена – Optomesh и Эсфил - процентное соотношение изученных 12 адсорбированных белков одинаково, хотя общее количество адсорбированного белка различно. На гидрофильной поверхности материала Титановый шелк и Фторэкс доминировал белок витронектин (87% и 60%). Фторэкс связывал с высокой избирательностью все исследованные белки системы комплемента, в том числе пептиды, входящие в мембраноатакующий комплекс. Материалы на основе полипропилена Optomesh и Эсфил отличались от рассмотренных ранее значительно меньшей избирательностью связывания витронектина. Это приводило к значительной адсорбции на полипропилене белков с меньшим коэффициентом избирательности. При этом витронектин, адсорбированный на полипропиленовых протезах, сохранял конформационные особенности нативной молекулы, в частности, способность связывать белки системы комплемента и фибриноген, о чем положительные

корреляции между количеством адсорбированного витронектина, с одной стороны, и количеством фибриногена и белков - С4-а и С9 с другой.

Результаты исследования подтвердили, что все применяемые в клинике материалы не являются цитотоксичными, однако обладают разными адгезивными свойствами для клеток и влияют на их пролиферативный потенциал. Выраженными адгезивными свойствами обладает материал с гидрофильной поверхностью – Титановый шелк. Изученная пролиферативная активность клеток в культуре в присутствии материалов показала, что Optomesh способствовал снижению пролиферативной активности. Образец полипропиленового протеза Эсфил способствовал значимому увеличению пролиферативной активности с последующим ее торможением. Значительной индукцией пролиферативного потенциала обладал протез Титановый шелк. Протезирующий материал Фторэкс протестировать не представилось возможным, вследствие его выраженной гидрофобности, что проявлялось в практически полном отсутствии адгезии и не позволило достоверно интерпретировать результаты исследования.

Морфологический анализ результатов имплантации полипропиленовых и титанового протезирующих материалов с использованием модели воздушного кармана, несмотря на принципиальные отличия свойств их поверхности, вызывает сходную реакцию окружающих тканей, морфологическим субстратом которой является гранулема инородного тела, в которой в динамике, происходят изменения количественного состава клеточных популяций с уменьшением степени инфильтрации макрофагами и лимфоцитами и увеличением числа ГКИТ и ядер в их составе. Имплантация протезирующего материала Фторэкс не сопровождается развитием гигантоклеточных гранулем, так как поверхность материала характеризуется выраженными гидрофобными свойствами, к которой адгезия клеток невозможна. Воспалительная реакция развивается вследствие образования клеточно-тканевого детрита с последующей инфильтрацией его нейтрофильными лейкоцитами.

В ходе имплантации протезирующих материалов крысам, установлено, что ведущей популяцией при формировании гранулемы инородного тела являются макрофаги. Последующие эксперименты по интраперитонеальной имплантации протезов позволили верифицировать фенотип макрофагов.

Макрофаги, активируемые всеми исследуемыми поверхностями, характеризуются положительным НСТ-тестом за счет присутствия в них гранул диформазана. Доля НСТ-позитивных макрофагов среди мононуклеаров на полипиропиленовых образцах значительно выше, чем на титановых. Все адгезированные к поверхности протезов нейтрофильные лейкоциты и часть макрофагов обладали МПО активностью. Фиксированные на тестируемых материалах макрофаги являлись продуцентами NO, причем этот показатель демонстрировал высокую индивидуальную вариабельность. Эти данные свидетельствовали о присутствии М1 фенотипа макрофагов на ранних сроках формирования гранулем.

Также, активируемые поверхностями протезов, макрофаги секретировали большие количества Ил-10 наряду с низким уровнем экспрессии Ил-6 и небольшим количеством Ил-1β. Уровень Ил-10 и Ил-1β варьировал в широких пределах для всех материалов. Данные зимографии показали высокое внутриклеточное содержание проММР-9 и ММР-9 и только следы проММР-2 и ММР-2. Экспрессия проММР-9 и ММР-9 была максимальной на поверхности «Эсфил». Полученные результаты свидетельствовали о функциональной активности макрофагов репаративного, то есть М2 фенотипа.

Результаты экспериментального моделирования грыжи показали, что в прямых мышцах к 180 суткам (группы D_0 vs D_+) после моделирования грыжи происходило снижение относительной площади мышечной ткани (92,95±0,26% vs 59,40±0,83%, $p<0,001$) за счет прогрессирующей дистрофии мышечных волокон вплоть до их атрофии с вакатным замещением жировой (0,20±0,09% vs 30,38±0,51%, $p<0,001$) и фиброзной (6,85±0,23% vs 10,68±0,36%, $p<0,001$) тканями. В боковых мышцах, не являющихся

составными элементами экспериментальной грыжи выявлены те же изменения, однако доля жировой ткани в них была в 10 раз меньше по сравнению с прямыми мышцами при практически одинаковом содержании в них соединительной ткани. Изменение соотношения различных тканей в мышцах ПБС во всех случаях и на всех сроках сочеталось с продуктивным воспалением, реализуемым главным образом, макрофагами.

В экспериментах по моделированию локального натяжения в тканях ПБС установлено, что локальное натяжение оказывает разное влияние на мышцы ПБС. Так, в прямых мышцах, возможность сокращения которых была минимизирована условиями эксперимента (группа N2) в динамике (30-90-180 суток) относительные плотности тканей были следующими: мышечной (88,50±0,49% - 72,95±0,46% - 56,15±0,59%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); жировой (2,95±0,37% - 17,30±0,47% - 31,50±0,50, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); соединительной (8,55±0,22% - 9,75±0,27% - 12,35±0,36%, $p_{30\text{-}90}=0,013$; $p_{90\text{-}180}<0,001$), то есть преобладали процессы липоматоза. В боковых мышцах, испытывающих значительную нагрузку и натяжение (группа N2) относительные плотности тканей (30-90-180 суток) изменялись следующим образом: мышечной (85,95±0,38% - 79,79±0,39% - 72,26±0,42%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); жировой (2,06±0,25% - 3,50±0,22% - 4,94±0,19%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); соединительной (12,00±0,31% - 17,00±0,29 % - 23,10±0,29%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$), то есть преобладало разрастание соединительной ткани, прежде всего грануляционной, на фоне продуктивного воспаления.

Имплантация протеза в условиях натяжения тканей ПБС (группа N3) к 180 суткам эксперимента приводила к снижению относительной плотности жировой ткани прямых мышц (N2 vs N3 - 31,50±0,50 % vs 29,70±0,47%, p=0,007) и увеличению незрелой соединительной ткани (N2 vs N3 - 12,35±0,36% vs 14,32±0,32%, p<0,001). В боковых мышцах те же тенденции по содержанию жировой ткани (N2 vs N3 - 4,94±0,19% vs 3,94±0,19%, p<0,001). Однако значимых отличий по содержанию соединительной ткани в боковых мышцах в сравниваемых группах не получено.

Сравнительный анализ морфометрических показателей воспалительной реакции при имплантации различных протезов в группе N3 показал увеличение числа макрофагов ($p<0,001$), лимфоцитов ($p<0,001$) и снижение числа ГКИТ ($p<0,001$) и обратные тенденции в группе N1, где протезы были имплантированы свободно. Такая динамика отмечена не только для полипропиленовых протезов, но и титановых.

Таким образом, именно персистирующая воспалительная реакция вокруг протеза является признаком локального натяжения тканей, которая сдерживает образование волокнистого компонента соединительной ткани, а, следовательно, интеграцию протеза.

Сравнительный протезирующих способов пластики грыжи в эксперименте в группах D2 и D3 показал, что у животных после закрытия дефекта ПБС комбинированным способом (группа D3) к 180 суткам в прямых мышцах относительная плотность мышечной (D2 vs D3 - 57,20±0,70% vs 67,65±0,57%, $p<0,001$) и жировой (D2 vs D3 - 13,45±0,55% vs 15,20±0,28%, $p=0,031$) тканей повышалась, а соединительной снижалась (D2 vs D3 - 29,35±0,42% vs 17,15±0,39%, $p<0,001$).

В боковых мышцах отмечены те же тенденции в соотношениях между мышечной (D2 vs D3 - 77,05±0,39% vs 87,80±0,57%, $p<0,001$) и соединительной (D2 vs D3 - 20,55±0,41% vs 9,40±0,49%, $p<0,001$) тканями, за исключением жировой ткани (D2 vs D3 - 2,40±0,17% vs 2,80±0,16%, $p=0,164$), значимого увеличения которой не происходило. К 180 суткам пластики грыжи комбинированным способов в эксперименте мышцы ПБС включали в свой состав преимущественно фиброзную ткань, что являлось признаком разрешающегося продуктивного воспаления.

Сравнительный анализ морфометрических показателей воспалительной реакции при имплантации различных протезов показал значимое увеличение числа макрофагов ($p<0,001$) и лимфоцитов ($p<0,001$) и снижение числа ГКИТ ($p<0,001$), в группе D2, где произведено ушивание грыжевых ворот и протезирование и обратные тенденции в группе D3, где были применены

приемы комбинированного способа. Такие закономерности течения воспалительной реакции были характерны при использовании как полипропиленовых и титановых протезов.

В целом протезирующие пластики грыжевых ворот способствуют репарации мышц ПБС путем субституции и интеграции протеза после разрешения продуктивного воспаления как в мышцах, так и вокруг волокон протезирующих материалов.

Глава 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герниология является наиболее активно развивающейся в научном плане разделом общей хирургии. Ежегодно в ведущих международных базах данных публикуется несколько сотен работ, посвященных вопросам диагностики, лечения грыж различных локализаций. Специфика лечения герниологических больных, в частности, необходимость применения протезирующих материалов и активное развитие регенеративной медицины, предопределила исследования и в смежных областях, такие как, патологическая анатомия, гистология, биохимия, трансплантология, медицинские биотехнологии (Faylona, J.M., 2017).

В рамках развития направления функционирует Европейское (EHS) и Российское общества герниологов. С одной стороны, результаты многочисленных исследований и деятельность обществ, казалось бы, позволили решить многие актуальные вопросы герниологии. Итогом этого, например, в России являются рабочие версии Национальных клинических рекомендаций по герниологии (http://www.xn-9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/gerniologija). Тем не менее, в российских рабочих, и в имеющихся клинических рекомендациях EHS отмечены проблемы, которые на данный момент, являются наименее узученными.

Несмотря на существование золотого стандарта – протезирующих способов пластики в лечении грыж (Earle D.B., Mark L.A., 2008; Sanders D.L., Kingsnorth A.N., 2012), применение аутопластических способов остается актуальным в настоящее время при лечении, так называемых небольших ПВГ. Кроме того, преимущества протезирующих способов пластики ассоциируются с понятием – отсутствие натяжения (Тимошин А.Д. и соавт., 2007; Фелештинский, Я.П., 2008; Muysoms F.E. et al., 2012; Jessalyn K., 2013). Но в

настоящее время большинством хирургов ставится равенство между понятиями протезирующей и ненатяжной пластики.

Эволюция протезирующих способов лечения была начата со способов размещения протеза в позиции inlay, так как они наиболее технически легкие в исполнении. Но результаты их применения не позволили достичь оптимальных результатов лечения, что было обусловлено высокой частотой рецидивов.

Основными проблемами, связанными с применением способов onlay, по мнению большинства исследователей, остаются высокие риски соскальзывания протеза даже при соблюдении рекомендаций о достаточном перекрытии проекции грыжевых ворот материалом (Самойлов, А.В., 2006). Данный эффект характерен, в основном, для полипропиленовых протезов, которые индуцируют фиброз, неизбежно приводящего к сморщиванию материала (Garcia-Urena M.A. et al., 2007; Celik A. et al., 2009). При этом, причины и механизмы этого процесса, к настоящему времени, остаются неизученными. Другим аргументом в пользу отказа от onlay протезирования являются серомы, так как способ предполагает широкую мобилизацию кожно-подкожных лоскутов и контакт ПЖК с протезом (López-Cano M., Armengol-Carrasco M., 2013). Однако причины и механизмы этого осложнения к настоящему времени не изучены.

В настоящее время методика sublay и ее модификации являются золотым стандартом протезирующей герниопластики. Классический способ sublay подразумевает не только имплантацию протеза в ретромускулярном пространстве, но и ушивание передних листков влагалищ прямых мышц живота (Bessa S.S. et al., 2015). Выполнение этого этапа нередко связано с высокими рисками дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в послеоперационном периоде вследствие развития compartment syndrome, который может быть верифицирован методами измерения внутрибрюшного давления. Но в настоящее время, большинством специалистов подчеркивается факт развития внутрибрюшной гипертензии только к концу вторых суток

после выполненной операции (Тимербулатов В.М. и соавт., 2010). Классическая клиническая картина картина compartment syndrome является прямым несоответствием между объемом грыжевого выпячивания и объемом брюшной полости. В остальных случаях, особенно на этапе сшивания грыжевых ворот, представляющих собой, казалось бы, однородные ткани, осложнение может протекать субклинически, в виде транзиторных нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной систем и моторно-эвакуаторной функции кишечника. При этом, удовлетворительные результаты лечения достигаются, прежде всего, за счет компенсаторно-приспособительных возможностей ПБС пациента.

Субклинически протекающие системные осложнения, которые могут быть связаны с субкомпенсацией сопутствующей патологии у пациентов высокого анестезиологического риска, в свою очередь, наряду с раневым процессом и фиксированным протезирующим материалом, оказывают значительную нагрузку на ПБС по линии швов, поэтому даже способы, относящиеся к золотому стандарту протезирующей герниопластики имеют свой процент неудовлетворительных результатов, число которых может значимо отличаться.

Основная причина, вследствие которой для пластики грыж предложено свыше ста протезирующих материалов это стремление минимизировать осложнения, связанные с его применением (Korenkov M. et al., 2001; Ammaturo C., Bassi G., 2005; Miserez M. et al., 2007). В настоящее время, системных подходов к изучению свойств протезирующих материалов, в частности биосовместимости, отсутствуют (Schmedt C.G. et al., 2005; Archvadze B., Berishvili K., 2015; Bessa S.S. et al., 2015).

Наиболее изученными, а поэтому востребованными для герниопластики стали протезы на основе полипропилена, полиэтилентерефтолата, политетрафторэтилена и поливинилиденфторида. Меньшее распространение для пластики мягких тканей получили протезирующие материалы на основе титана (Казанцев А.А. и соавт., 2006; Гевондян Г.М. и соавт., 2013).

Непрерывно разрабатываются технологии, направленные на улучшение биосовместимости применяемых в клинике материалов за счет нанесения различных покрытий на их поверхность (Parshikov V.V. et al., 2016).

Доклинический этап оценки биосовместимости протезов регламентируется минимальным количеством тестов ГОСТ ISO 10993-2011, которые направлены, прежде всего, на проверку его безопасности (цитотоксичность, пирогенность, стерильность). В целом, объем проводимых доклинических исследований определяется разработчиками и направлен на обоснование конкурентных преимуществ изделия с целью его регистрации в качестве изделия медицинского назначения (Сурков Н.А. и соавт., 2002; Котельников Г.П. и соавт., 2015; Cozad M.J. et al., 2010). Недостаточный обязательный объем доклинического исследования протезов является причиной выявления неудовлетворительных результатов их применения в клинике.

Согласно основополагающим принципам биоэтики даже на этапе клинического применения необходимо проведение углубленной оценки изделий медицинского назначения с применением нового или усовершенствованного комплекса методов исследования.

Настоящая работа представляет собой комплекс исследований и включает: клинический раздел с изучением результатов лечения больных с 4 типами грыж ПБС; клинико-морфологический раздел с патоморфологическим анализом биопсийного материала и экспериментальный, направленный на моделирование патологических процессов с целью установления клинико-экспериментальных параллелей на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровнях с оценкой применяемых технологий хирургического лечения пациентов с грыжами различных локализаций.

Послеоперационные вентральные грыжи. В клиническом разделе приведены результаты анализа лечения больных с ПВГ (n=730). По дизайну исследование является нерандомизированным спланированным с группой исторического контроля. Все больные были разделены на группы: А (n=159) -

закрытие грыжевых ворот произведено с использованием собственных тканей (способы Мейо, Сапежко и Напалкова); В(n=306) – грыжевые ворота были сшиты край в край с последующим протезированием синтетическим материалом, который был размещен в различных положениях относительно апоневрозов ПБС; С (n =265) – грыжевые ворота закрыты с применением различных вариантов комбинированного способа с учетом патоморфологических изменений в тканях.

В группах пациентов с ПВГ проведено распределение больных по полу, возрасту (ВОЗ, 2017), локализации (Muysoms F.E. et al., 2009), размеру (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000) грыжевых ворот и исходному физическому состоянию (Anon B., 1963).

Анализируемые группы пациентов с ПВГ были сопоставимы по полу и возрасту ($p>0,05$), но имели значимые отличия по локализации грыжевых ворот ($p<0,01$), их размеру ($p<0,001$) и исходному анестезиологическому риску по шкале ASA ($p<0,001$). При этом, группа С была представлена грыжами М1-М5, в группе В не представлены локализации грыжи М5, а в группе А – М1. Большинство больных в группе А (144/90,6%) имели грыжевые ворота W1-W2, а в группе С по сравнению с группой В преобладали грыжевые ворота W3-W4 (120/45,3% vs 109/35,6%).

При пластике грыжевых ворот способами Мейо, Сапежко и Напалкова в группе А не отмечено каких-либо технических сложностей при пластике грыжи, а также не получены достоверные данные, свидетельствующие о повышении внутрибрюшного давления. В группе В ушивание грыжевых ворот с последующим протезированием было возможно у 82/26,8% пациентов с W1; 115/37,6% с W2; 84/27,4% с W3 и 25/8,2% с W4. В группе С у 156/58,9% больных с грыжевыми воротами W1-W3 была выполнена пластика грыжевых ворот по первому варианту. У 100/37,8% пациентов, преимущественно с W3-W4 – второй вариант комбинированной пластики. У 9/3,3% вследствие значительной атрофии прямых мышц выполнен вариант комбинированной пластики двумя протезами.

В послеоперационном периоде в группах имели место раневые осложнения (A vs B vs C): длительная экссудация (3/1,9% vs 9/2,9% vs 5/1,9%); серома (0/0,0% s 7/2,3% vs 5/1,9%); гематома (8/5,0% vs 4/1,3% vs 1/0,4%); кровотечение из раны (6/3,8% vs 2/0,7% vs 3/1,1%); воспалительная инфильтрация послеоперационной раны (16/10,1% vs 21/6,9% vs 2/0,8%); краевой некроз кожи (3/1,9% vs 7/2,3% vs 2/0,8%); нагноение раны (9/5,7% vs 3/1,0% vs 3/1,1%); инфаркт подкожно-жировой клетчатки (0/0,0% vs 8/2,6% vs 5/1,9%).

Анализ патоморфологических изменений при ПВГ, с одной стороны, являясь хорошо ранее изученным, позволил установить значительную вариабельность морфологической картины: от минимальных изменений мышечных волокон с появлением извитости, неравномерной утратой их поперечной исчерченности, наличием очагов полнокровных сосудов до их атрофии с ослаблением восприимчивости к красителям с полной потерей поперечной исчерченности, появлением очагов их дискомплексации.

Общностью морфологической картины у всех пациентов с ПВГ были вакатное замещение мышечных волокон преимущественно жировой ($p<0,05$), а также соединительной ($p>0,05$) тканями на фоне продуктивного воспаления, характеризующегося образованием клеточных инфильтратов из макрофагов, лимфоцитов, единичных эозинофилов. При этом, воспалительная реакция не ограничивалась составляющими элементами грыжи, а распространялась на интактные мышцы ПБС.

Развитие раневых осложнений в послеоперационном периоде, таких как воспалительная инфильтрация раны, гематома, кровотечение способствуют усугублению альтеративных и воспалительных процессов в тканях ПБС. Однако регенерация мышечной ткани при наличии ПВГ протекает путем субституции. Грыжа, обуславливающая нарушения анатомической целостности ПБС и снижение функциональной активности мышечной ткани, способствует пролиферации фиброзно-адипозной популяции клеток,

находящейся в эндомизии и их дифференцировке, преимущественно в адипоциты.

Многочисленные экспериментальные исследования подтвердили, что формирование грыжи способствует развитию атрофии мышечных волокон с вакатным замещением их жировой и соединительной тканями. Ведущую роль в этом процессе играет не только грыжа, а клеточные популяции, мигрирующие в ткани мышц ПБС вследствие их альтерации. В этих улосвиях имплантация протеза становится дополнительным фактором альтерации тканевых структур, что может сказываться на его интеграции (Нетяга А.А. и соавт., 2013).

Для установления клинико-морфологических параллелей по изменению тканей ПБС вследствие грыжи, проведена серия экспериментов на крысах (n=26). Моделирование грыжевых дефектов ранее проводилось многими авторами с использованием различных животных (Ануров М.В., 2014; Rosch R. et al., 2003; Roubliova X.I. et al., 2010). При моделировании грыжи большинство авторов указывают на необходимость частичной резекции прямых мышц живота. В данном случае, модель исключала дополнительную ятрогенную травму мышечной ткани. Особенностью в подходах оценки результатов стала комплексная оценка, как прямых мышц, так и боковых.

Полученные результаты подтвердили, что в прямых мышцах к 180 суткам (группы D_0 vs D_+) после моделирования грыжи происходило снижение относительной площади мышечной ткани (92,95±0,26% vs 59,40±0,83%, $p<0,001$) за счет прогрессирующей дистрофии мышечных волокон вплоть до их атрофии с вакатным замещением жировой (0,20±0,09% vs 30,38±0,51%, $p<0,001$) и фиброзной (6,85±0,23% vs 10,68±0,36%, $p<0,001$) тканями. В боковых мышцах, не являющихся составными элементами экспериментальной грыжи выявлены те же изменения, однако доля жировой ткани в них была в 10 раз меньше по сравнению с прямыми мышцами при практически одинаковом содержании в них соединительной ткани.

При этом не было выявлено данных за интрацеллюлярную форму жировой дистрофии мышечных волокон. Интрацеллюлярные липиды в мышечных волокнах в настоящее время рассматриваются как метаболический субстрат в норме, после физических нагрузок и при ряде эндокринных патологий, с тем отличием, что толщина мышечных волокон не претерпевает значимых изменений (Koster A. et al., 2010; Sciorati C. et al., 2015). По данным эксперимента и патоморфологического анализа биоптатов больных с ПВГ отмечено, что формирование грыжи сопровождается не только дистрофическими процессами в тканях, но и воспалительными, а именно с его продуктивным видом, реализуемым, главным образом, макрофагами.

Полученные данные согласовываются с результатами последних исследований, объясняющих, что при хронических травмах, к которым также можно отнести грыжу персистенция в большом количестве иммунных клеток содействует освобождению фиброгенных цитокинов, сдерживающих апоптоз миофибробластов с привлечением новой порции иммунных клеток. Миофибробласты, синтезирующие межклеточных матрикс – основная причина фиброза мышечной ткани.

Однако по данным исследования выявлено достоверное преобладание жировой ткани, что возможно объяснить активностью клеток клеток-предшественников – фиброзно-адипозной популяции (ФАП) клеток, которые располагаясь в эндомизии, обеспечивают процессы патологической регенерации мышечной ткани путем субституции. Активность этих клеток регулируется не только через медиаторы иммунных клеток (Allen R.E., Boxhorn L.K., 1989; Yan Z. et al., 2003; Sato K. et al., 2003; Bedair H.S. et al., 2008; Addison O. et al., 2011; Park J.K. et al., 2012; Newton K., Dixit V.M., 2012), но и через действие физических факторов, среди которых ведущая роль принадлежит силе сокращения (Nikolaou S. et al., 2014).

Проведенный эксперимент объяснил механизмы преобладания в мышцах ПБС процессов липоматоза над фиброзом. При этом установлено, что

основной популяцией клеток, способной реализовывать эти механизмы являются макрофаги (Novak M.L. et al, 2014).

Основные системные осложнения в группах больных с ПВГ (A vs B vs C) были связаны с субкомпенсацией сердечно-сосудистой (13/8,2% vs 9/3,0% vs 2/0,8%) и дыхательной систем (9/5,7% vs 7/2,3% vs 1/0,4%). В целом системные осложнения развивались на 2-3 сутки после выполненной операции, как правило у пациентов с III и IV анестезиологическим риском.

Среди поздних осложнений в группах (A vs B vs C) имели место: свищи, связанные с протезом (0/0,0% vs 6/2,0% vs 3/1,1%); отторжение протеза (0/0,0% vs 2/0,7 % vs 1/0,4 %); рецидив грыжи (21/13,2% vs 18/5,9% vs 2/0,8%). Рецидивы в группе А развивались в течение первого года после операции.

Таким образом, в группе А получено: 71,7% хороших результатов; 11,9% - удовлетворительных; 16,4% - неудовлетворительных. В группе В: 80,1%; 9,8%; 10,1% соответственно. В группе С: 90,2%; 2,6%; 7,2%. Отдаленные результаты лечения в группах были следующими: в группе А получено 86,8% хороших результатов, 13,2% - неудовлетворительных. В группе В хорошие результаты достигнуты в 91,5% случаев; неудовлетворительные – 8,5%. В группе С хорошие отдаленные локальные результаты лечения достигнуты в 97,7% случаев, неудовлетворительные в – 2,3%.

Сравнивая результаты лечения пациентов с ПВГ в группах А и В установлено, что рассмотренные протезирующие способы пластики снижают риски развития раневых ($p=0,05$) и системных осложнений ($p<0,002$), но не оказывают значимого влияния на снижение рисков развития поздних послеоперационных осложнений, среди которых самыми важными являются рецидивы.

Комбинированный способ пластики грыжевых ворот по сравнению с рассмотренными протезирующими, позволил достоверно снизить риски развития ранних послеоперационных ($p=0,001$); ранних системных ($p<0,05$) и поздних осложнений, в том числе рецидивов ($p<0,05$).

Таким образом, примененные варианты комбинированного способа пластики грыжевых ворот у больных группы С, возможно отнести в соответствие с классификацией способов EHS к передней сепарационной пластике или ACST. На данный момент накапливается опыт результатов применения сепарационных способов пластики грыжевых ворот, но в целом, имеется сдержанное отношение, так как их выполнение связано с высокой травматичностью, вследствие необходимости выполнения этапа аппроксимации прямых мышц после мобилизации элементов ПБС.

Положительные результаты применения вариантов комбинированного способа у анализируемых пациентов с ПВГ были обусловлены реконструктивным характером вмешательства с восстановлением медиальных точек фиксации мышц за счет их аппроксимации, возможность которую обеспечили приемы рассечения передних листков апоневроза прямых мышц живота. Таким образом, периметр ПБС был увеличен, как минимум на ширину грыжевых ворот. Важным моментом стало сохранение целостности грыжевых ворот для минимизации травмы тканевых элементов ПБС. При выполнении комбинированных способов протезирующий материал играл роль не только укрепляющего ПБС материала, а в большей степени являлся искусственным апоневрозом, замещающего по площади рассеченные, развернутые и сшитые его передние листки.

Отдельно изучаемой в работе и самой противоречивой для современной герниологии проблемой были ***серомы***. В настоящее время, существует точка зрения, основанная на результатах клинических исследований, о достоверно больших рисках развития сером при протезировании onlay. Тем не менее, с проблемой сером, сталкиваются онкологи после выполнения мастэктомии, пластические хирурги, при выполнении операций, затрагивающих элементы ПЖК (Barton A. et al., 2006; Eser M. et al., 2014).

По данным литературы механизм развития серомы возможно связать с альтерацией жировой ткани, вследствие ее ишемии (Constant V.A et al., 2008). Результаты морфологического исследования подтвердили, что стенками

данного образования являются адипоциты ПЖК с признаками некроза и перифокальной воспалительной реакцией в основном за счет макрофагов с реакцией сосудов в виде венозного полнокровия, вплоть до формирования внутрипросветных микротромбов. В дальнейшем, полость серомы заполняется грануляционной тканью, на фоне сохраняющейся инфильтрации преимущественно макрофагами. Образование грануляционной ткани связано с изменением фенотипа преадипоцитов на фибробластоподобные клетки, которые способны продуцировать белки экстрацеллюлярного матрикса, определяя исход серомы в фиброз (Nishimura S. et al., 2008).

Также, по данным литературы, течение серомы сопровождается большим числом вновь образующихся сосудов грануляционной ткани с нарушенной целостностью эндотелия и базальной мембраны. Эти явления сопровождаются присутствием большого числа CD3 and CD20+ve лимфоцитов и CD68+ve макрофагов, которые, продуцируя ангиогенные факторы, способствуют формированию дефектных сосудов, поддерживающих длительную экссудацию (Al-Gaithy Z.K. et al., 2012).

В качестве потенциального предиктора серомы, лежащего в основе молекулярных событий, был рассмотрен хемокин CCL2, продуцируемый как адипоцитами, так и макрофагами М1 фенотипа и указывающий на интенсивность рекрутинга моноцитов/макрофагов к ее элементам. Получены достоверные данные, свидетельствующие о значимом росте этого хемокина в раневом экссудате в динамике только у больных с серомами. Применяемое в этой ситуации стандартное клиническое исследование с применением ультразвука является информативными на более поздних сроках, когда показания к оперативной тактике лечения являются очевидными (Ступин В.А., 2009).

Следует отметить, что сам имплантируемый материал, контактирующий с кровью, лимфой взаимодействует с различными каскадными системами плазмы, лейкоцитами и тромбоцитами, что запускает формирование сгустков и воспаление. Образовавшиеся в ходе активации комплемента на покрытой

фибриногеном чужеродной поверхности компоненты способствуют адгезии моноцитов/макрофагов с выбросом CCL2 (Anderson JM., 2008). Все это инициирует воспалительный процесс с инфильтрацией тканей нейтрофильными лейкоцитами и миграцией макрофагов, реализуемого действиями гистамина, простагландинов и аденозина, оказывая вазодиляторный эффект после рефлекторной констрикции поврежденных сосудов в результате хирургической травмы. Нельзя также исключить факт активации рецептора CCR2, опосредованной антиген-презентирующими и Т-клетками или регуляторными Th-клетками.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе развития и течения сером объясняют эффективность ряда используемых консервативных методов ее лечения (сульфат блеомицина, фенитоин, 5-фторурацил, антибактериальные препараты), применяемых в онкологии и пластической хирургии, которые направленны на ингибирование пролиферации и дифференцировки, мигрирующих в очаг воспаления клеток (Edwards C. et al., 2005; Kocdor M.A. et al., 2008; Eser M. et al., 2014). Определение уровня хемокина CCL2 при обосновании его клинической значимости на большой выборке пациентов с серомами, является перспективным для скрининга этого осложнения.

В качестве хирургических подходов к профилактике сером при выполнении герниопластики в сочетании с иссечением кожно-подкожного фартука, необходимо выполнять бережную диссекцию тканей в пределах поверхностной фасции с сохранением перфорантных сосудов, идущих от апоневрозов, а на завершающем этапе операции обязательное устранение «мертвого пространства» за счет наложения съемных матрацных швов и вакуумного дренирования с использованием системы Редона. В целом, вакуумное дренирование, является эффективным шагом в профилактике сером и активно используется многими хирургами (Bullocks J. et al., 2006; López-Cano M., Armengol-Carrasco M., 2013).

Рецидивные послеоперационные вентральные грыжи. Проведен анализ результатов лечения пациентов с РПВГ(n=108).

Больные с РПВГ (n=108) были разделены на группы в зависимости от предшествующего рецидиву способа пластики: 1 группа (n=53) - рецидив грыжи возник после пластики аутотканями; 2 группа (n=39) – рецидив грыжи после ушивания грыжевых ворот и протезирования ПБС; 3 группа (n=16) – рецидив после пластики комбинированным способом. Применение в группах различных способов пластики РПВГ потребовало выделение подгрупп: 1-А – (n=20) – повторно применены аутоткани; 1В – (n=19) – протезирование с ушиванием грыжевых ворот; 1С – (n=14) – протезирование вариантами комбинированного способа; 2В (n=18) – повторное протезирование с ушиванием грыжевых ворот; 2С (n=21) – повторное протезирование вариантами комбинированного способа.

Анализируемые в группах пациенты с РПВГ были сопоставимы по полу, возрасту и исходному анестезиологическому риску по шкале ASA ($p>0,05$). В группах выявлены статистически значимые отличия по локализации грыж ($\chi^2=21,3$, $p=0,006$), при этом в группе 1 не были представлены грыжи М1 и М5, а группе 2 – М5; величине грыжевых ворот ($\chi^2=61,3$, $p<0,001$), при этом в группе 1 и 2 преобладали пациенты с грыжевыми воротами W3 и W4, а в группе 3 – W1 и W2; числу рецидивов ($\chi^2=17,0$, $p=0,009$), что связано с многократностью рецидивов, прежде всего, после аутопластических способов лечения.

Устранение РПВГ в группе 1 у 20 пациентов было выполнено способами Мейо и Сапежко; у – 19 протезирующими способами с сшиванием грыжевых ворот; у 14 – вариантами комбинированного способа.

Повторное применение аутотканей в подгруппе 1А, привело к развитию раневых осложнений у 9/45,0%, из них: воспалительная инфильтрация раны у - 4, гематома у – 3, нагноение раны у – 2. Системные осложнения возникли у 3 больных, из них: дыхательная недостаточность у - 2; сердечно-сосудистая недостаточность у - 1. Развитие повторного рецидива грыжи имело место у

14/70,0% больных, при этом у 9 в течение первого года после операции, у 5 в течение трех лет.

Патоморфологическая оценка прямых мышц ПБС у больных с РПВГ показала, что изменения в них в целом такие же, как и у больных с ПВГ, однако имеет место значимое увеличение не только жировой ($p<0,05$), но и соединительной ткани ($p<0,05$), причем последняя представлена в основном грануляционной.

Если РПВГ развивалась после предшествующей пластики аутотканями, то зона оперативного вмешательства была представлена рубцом, основу которого составляла фиброзная ткань с очагами дезорганизации коллагеновых волокон, отеком межклеточного вещества, воспалительными инфильтратами, новообразованными сосудами.

Протезирование с сшиванием грыжевых ворот в подгруппе 1В привело к развитию раневых осложнений у 9/47,4% пациентов, из них: длительная экссудация у - 2; воспалительная инфильтрация раны у -1; гематомв у – 1; краевой некроз кожи у – 1; нагноение раны у – 1; инфаркт ПЖК у – 1; свищи и/или отторжение протеза - у 2. Системные осложнения имели место у 5/26,3%, из них: дыхательная недостаточность у - 3; сердечно-сосудистая недостаточность у - 1; субкомпенсация системы вен нижних конечностей у – 1. Повторный рецидив имел место у 13/68,4% пациентов, при этом у 7 из них в течение первого года; у 4 на сроке до 3 лет; у 2 - до пяти лет.

При лечении пациентов с РПВГ вариантами комбинированного способа (погруппа 1С), среди раневых осложнений отмечена воспалительная инфильтрация раны у – 1 пациента, при отсутствии системных осложнений, а повторные рецидивы развились у - 2 в течение первого года после операции.

У 18 больных с РПВГ после предшествующей пластики грыжевых ворот протезом с их сшиванием, были повторно применены такие же подходы (подгруппа 2В), при этом, место имплантации нового протеза относительно слоев ПБС, как правило, отличалось от предыдущего. При повторном протезировании РПВГ вариантами комбинированного способа (подгруппа 2С)

отмечено, что 88,0% пациентов рецидивы были полными, то есть протез был смещен более, чем на половину периметра вновь образованных грыжевых ворот, являясь одной стенок грыжевого мешка. Особенности устранения РПВГ у 21 пациента в этой подгруппе заключались в сохранении целостности грыжевых ворот и использовании в качестве пластического материала ранее интегрированного протеза. Полное иссечение протеза выполняли только при наличии свища, а также при отсутствии осложнений, при условии, что ранее имплантированный протез был полиэстеровым.

В подгруппе 2В раневые осложнения развились у 8/44,4% пациентов, из них: гематома - у 2; длительная экссудация у - 3; краевой некроз кожи у – 1; инфаркт ПЖК у – 1; воспалительная инфильтрация раны у – 1. Основной причиной раневых осложнений у этих больных были технические сложности выполнения повторной операции вследствие измененной анатомии ПБС, деформации ранее имплантированного материала, локального фиброза, распространяющегося за зону ранее выполненного вмешательства.

У 6/33,3% пациентов подгруппы 2В были системные осложнения, из них: у 3 - дыхательная недостаточность; у 2 - сердечно-сосудистая недостаточность; у 1 - субкомпенсация других систем органов. Повторные рецидивы развились у 10/55,5% пациентов, при этом, в 6 случаях на сроке до 1 года, в 4 - до 5 лет.

Различные осложнения также имели место в подгруппе 2С. Раневые осложнения возникли у - 2, из них: у 1 - длительная экссудация из раны; у – 1 – воспалительная инфильтрация. Системные осложнения отмечены у 1 пациента, а повторный рецидив у - 1.

При анализе причин РПВГ после комбинированных способов (группа 3) было отмечено, что большинство их них частичные (10/62,5%) за счет соскальзывания протеза на небольшом участке от линии его фиксации. Также имели место ложные рецидивы (4/25,0%), вследствие несостоятельности швов апоневрозов прямой мышцы живота, а также рецидивы, связанные с нарушением целостности самого протеза (2/12,5%). Поскольку размер

грыжевых ворот у этих больных не превышал W1-W2, а избыточный кожно-подкожный лоскут был иссечен во время предшествующей операции, то в этой группе не отмечено ни раневых, ни системных осложнений. Однако имело место развитие повторного рецидива у 2 больных.

У пациентов с РПВГ после всех протезирующих способов пластики не зависимо от сроков наступления рецидива (6-12 месяцев) волокна протезирующих материалов были окружены гранулемами инородного тела на периферии которых выявляли очаги дискомплексации коллагеновых волокон, очаговые инфильтраты из клеток воспаления, большая часть из которых приходилась на макрофаги. Выявленные изменения были характерны не только по линии рецидива, но и в отдаленных зонах.

Известно, что имплантация синтетических материалов связана с развитием реакции на инородное тело (Schachtrupp A., et al., 2003; Zogbi L. et al., 2010). Ведущая роль в ее развитии принадлежит макрофагам. По данным одних авторов макрофаги «колонизируют» волокна протезирующих материалов и утилизируют некротизированные ткани, а в дальнейшем сливаются, формируя ГКИТ (Earle D.B., Mark L.A., 2008). Другими исследованиями показано, что макрофаги активируются биомедицинскими полимерами и в дальнейшем стимулируют активность фибробластов (Anderson J.M. et al., 2008). Активированные макрофаги экспрессируют определенные белки внеклеточного матрикса, такие как фибронектин (Gratchev A., et al., 2001) и профиброгенные факторы, которые усиливают фиброгенез фибробластами, в противоположность классически активированным макрофагам, ингибирующих фиброгенез (Song E. et al., 2000; Jetten N. et al., 2014). Фиброциты секретируют коллагеновые волокна, что приводит к интеграции протеза.

Натяжение в условиях продуктивного воспаления и дистрофических изменений в мышечной ткани, а также в протезе является причиной постоянной альтерации, миграции клеток воспаления и сдерживанием процессов фибриллогенеза. С целью минимизации альтерации на ткани ПБС

при выполнении приемов комбинированнго способа у больных с РПВГ сохраняли целостность грыжевых ворот, а их закрытие осуществляли предварительно развернутыми лоскутами передних листков апоневрозов прямых мышц живота, что позволяло восстановить медиальные точки фиксации этих мышц. Также, при выполнении операции ранее интегрированный материал не иссекали. Исключение составили только пациенты со свищами, при условии, что ранее был имплантирован материал с антиадгезивными для клеток свойствами его поверхности, в частности полиэстеровые.

Анализ клинической эффективности различных способов лечения РПВГ по показателям СОР, САР, ЧБНЛ, ОШ показал, что варианты комбинированного способа по сравнению с протезирующими, включающими этап сшивания грыжевых ворот, позволили достоверно снизить риски раневых осложнений (СОР (1В vs 1С)= 84,9% (95% ДИ -5,9-97,9), χ^2 4,42, p=0,036. СОР (2В vs 2С)=78,6% (95% ДИ 11,6-94,8 χ^2 = 4,5, p=0,034) и рецидивов (СОР (1В vs 1С)=79,1% (95% ДИ - 21,8-94,4); χ^2=7,47; p=0,06. СОР (2В vs 2С)=91,4% (95% ДИ – 39,2-98,8); χ2=9,97; p=0,002) независимо причины развития РПВГ, т.е. способа, предшествующего его развитию.

Для обоснования выявленных закономерностей патоморфологических изменений, развивающихся в мышцах ПБС и вокруг протезирующего материала в клинике, объяснения ряда их механизмов, были проведены экспериментальные исследования. Ранее приемы комбинированного способа с морфологической точки зрения в эксперименте не были обоснованы. Ведущим фактором, предопределяющим успех лечения грыжи, является отсутствие натяжения, при этом необходимо подчеркнуть, что речь не идет о натяжении, которое приводит к развитию клинической картины интраабдоминальной гипертензии с соответствующими раневыми и системными осложнениями. Значимость для получения устойчивых удовлетворительных результатов лечения, особенно в отдаленные сроки,

имеет фактор натяжения, действующий на уровне однородных, патологически измененных и таким образом, изначально несостоятельных тканей, которые согласно клиническим критериям сшиваются без натяжения.

Для изучения локального натяжения была проведена серия экспериментов, направленная на его моделирование в нормальных тканях ПБС крысы за счет формирования дупликатуры, практически равной ширине прямой мышцы живота. При этом, несмотря на значительные компенсаторно-приспособительные возможности крыс, размер перекрытия тканей ПБС был определен экспериментально и не способствовал развитию дыхательной недостаточности по данным частоты дыхания и числа сердечных сокращений.

Было установлено, что локальное натяжение оказывает разное влияние на состояние интактных мышц ПБС. Так, в прямых мышцах, возможность сокращения которых была минимизирована условиями эксперимента (группа N_2) в динамике (30-90-180 суток) относительные плотности тканей были следующими: мышечной (88,50±0,49% - 72,95±0,46% - 56,15±0,59%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); жировой (2,95±0,37% - 17,30±0,47% - 31,50±0,50, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); соединительной (8,55±0,22% - 9,75±0,27% - 12,35±0,36%, $p_{30\text{-}90}=0,013$; $p_{90\text{-}180}<0,001$), то есть преобладали процессы липоматоза. В боковых мышцах, испытывающих значительную нагрузку и натяжение (группа N_2) относительные плотности тканей (30-90-180 суток) изменялись следующим образом: мышечной (85,95±0,38% - 79,79±0,39 % - 72,26±0,42%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); жировой (2,06±0,25% - 3,50±0,22% - 4,94±0,19%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$); соединительной (12,00±0,31% - 17,00±0,29%- 23,10±0,29%, $p_{30\text{-}90\text{-}180}<0,001$), то есть преобладало разрастание соединительной ткани, прежде всего грануляционной, на фоне продуктивного воспаления.

Имплантация протеза в условиях натяжения тканей ПБС (группа N_3) к 180 суткам эксперимента приводила к снижению относительной плотности жировой ткани прямых мышц (N_2 vs N3 - 31,50±0,50 % vs 29,70±0,47%, p=0,007) и увеличению незрелой соединительной ткани (N_2 vs N3 - 12,35±0,36% vs 14,32±0,32%, p<0,001). В боковых мышцах те же тенденции по

содержанию жировой ткани (N2 vs N3 - 4,94±0,19 % vs 3,94±0,19%, p<0,001). Однако значимых отличий по содержанию соединительной ткани в боковых мышцах в сравниваемых группах не получено.

Сравнительный анализ морфометрических показателей воспалительной реакции при имплантации различных протезов в группе N_3 показал увеличение числа макрофагов (p<0,001), лимфоцитов (p<0,001) и снижение числа ГКИТ (p<0,001) и обратные тенденции в группе N_1, где протезы были имплантированы свободно. Такая динамика отмечена не только для полипропиленовых протезов, но и титановых. Увеличение числа лимфоцитов в гранулемах, возможно, объяснить их регуляторными функциями в процессе миграции и дифференцировки моноцитов/макрофагов (Martin P., Leibovich S.J., 2005; Pesce J.T. et al., 2009; S.J. Jenkins et al., 2011; Trial J.et al., 2013; Tatano Y. et al., 2014).

Несколько по-иному протекала реакция на Фторэкс. Ее особенность заключалась в практически полном отсутствии способности к интеграции. Такие результаты были связаны с антиадгезивной для клеток поверхностью этого протеза, что вызывало их гибель, вероятно через апоптоз, с последующим образованием клеточного детрита, что инициировало инфильтрацию преимущественно нейтрофильными лейкоцитами и образование очагов грануляционной ткани, состоящей преимущественно из новообразованных, расширенных и полнокровных сосудов. Это сопровождалось формированием свищей с выходом их содержимого на переднюю брюшную стенку. Наличие детрита на границе протез-ткань всегда неблагоприятным образом сказывается на результатах лечения (Purdue P.E. et al., 2006).

Изученные закономерностей динамики клеточно-тканевых взаимодействий при имплантации протезирующих материалов стали основой патогенетической оценки приемов комбинированного способа на течение регенеративных процессов. Проведена серия экспериментов на крысах. У всех животных предварительно была смоделирована грыжа, после чего применены

различные способы закрытия грыжевых ворот, как с натяжением за счет создания дупликатуры и имплантации одного из анализируемых материалов, так и с использованием основных приемов комбинированного способа.

У животных после закрытия дефекта ПБС комбинированным способом (группа D_3) к 180 суткам в прямых мышцах относительная плотность мышечной (D_2 vs D_3 - 57,20±0,70% vs 67,65±0,57%, $p<0,001$) и жировой (D_2 vs D_3 - 13,45±0,55% vs 15,20±0,28%, $p=0,031$) тканей повышалась, а соединительной снижалась (D_2 vs D_3 - 29,35±0,42% vs 17,15±0,39%, $p<0,001$).

В боковых мышцах отмечены те же тенденции в соотношениях между мышечной (D_2 vs D_3 - 77,05±0,39% vs 87,80±0,57%, $p<0,001$) и соединительной (D_2 vs D_3 - 20,55±0,41% vs 9,40±0,49%, $p<0,001$) тканями, за исключением жировой ткани (D_2 vs D_3 - 2,40±0,17% vs 2,80±0,16%, $p=0,164$), значимого увеличения которой не происходило. К 180 суткам пластики грыжи комбинированным способов в эксперименте мышцы ПБС включали в свой состав преимущественно фиброзную ткань, что являлось признаком разрешающегося продуктивного воспаления.

Особенности интеграции различных протезирующих материалов в зависимости от их химического состава, структуры и особенностей имплантации в ткани активно изучаются (Gerullis H. et al., 2014). Особое внимание уделяют особенностям течения воспалительной реакции вокруг протезирующих материалов. Подчеркивается, что реакция, в частности на полипропиленовые протезы носит острый воспалительный характер за счет преобладания нейтрофильных лейкоцитов в течение первых суток, а затем макрофагов, но к 28 суткам воспалительная реакция разрешается (Gonzalez R. et al., 2005).

Сравнительный анализ морфометрических показателей воспалительной реакции при имплантации различных протезов показал значимое увеличение числа макрофагов ($p<0,001$) и лимфоцитов ($p<0,001$) и снижение числа ГКИТ ($p<0,001$), в группе D_2, где произведено сшивание грыжевых ворот и протезирование и обратные тенденции в группе D_3, где были применены

приемы комбинированного способа. Такие закономерности течения воспалительной реакции были характерны при использовании как полипропиленовых и титановых протезов.

В целом протезирующие пластики грыжевых ворот способствуют регенерации мышц ПБС путем субституции и интеграции протеза после разрешения продуктивного воспаления как в мышцах, так и вокруг волокон протезирующих материалов.

Паховые грыжи. В ходе исследования проведен анализ лечения больных с ПГ (n=461), которые в зависимости от способа пластики пахового канала были разделены на группы. В группе U_0 - (n=141) пластика пахового канала выполнена аутотканями; в группе U_1 — (n=206) – вариантами комбинированного способа; в группе U_2 (n=114) протезирующим способом по Лихтенштейну.

Группы пациентов с ПГ достоверно не имели отличий по возрасту (P_{0-1}=0,410; P_{0-2}=0,279; P_{1-2}=0,587) и полу (χ^2=0,135, p= 0,935). Однако, значимые отличия имели место по типам грыжи (χ^2=56,94, p<0,001) и исходному физическому состоянию (χ^2=15,48, p=0,017), при этом группа U1 была клинически тяжелее групп U2 и U0.

Среди раневых осложнений в группах (U0 vs U1 vs U2) имели место: отек мошонки и яичка (3/2,6 vs 5/2,4% vs 16/14,0%); гематома (4/3,5 vs 1/0,5% vs 3/2,6%); воспалительная инфильтрация раны (6/5,3% vs 1/0,5% vs 3/2,6%); нагноение раны (2/1,8% vs 1/0,5% vs 1/0,5%); орхэпидидимит (3/2,6% vs 3/1,5% vs 3/2,6%); ранний рецидив (1/0,8% vs 0/0,0% vs 0/0,0%).

Данные патоморфологического исследования показали, что изначально тип ПГ свидетельствует о степени несостоятельности тканей пахового канала, в частности паховой связке, которая является основным анатомическим образованием, предполагающим фиксацию тканей и/или протезирующего материала. Выявлено, что даже при ПГ I типа имеет место отек межклеточного вещества соединительной ткани паховой связки. Формирование грыж II типа сопровождается отеком и дискомплексацией волокон паховой связки. При ПГ

IIIA типа изменения в паховой связке сопровождаются не только признаками ее альтерации в виде дезорганизации коллагеновых волокон с воспалительной реакцией в виде отека межклеточного вещества, но и появлением очагов грануляционной ткани. Несмотря на схожесть морфологических изменений при ПГ IIIA и IIIB типов, отмечены особенности при ПГ IIIB типа, заключающиеся в присутствии в паховой связке как незрелой соединительной ткани, так и фиброзной. Последняя, значительно изменяет типичную архитектонику паховой связки.

При развитии ПГ в косых мышцах отмечены те же изменения, что и при ПВГ. Полученные данные, дополняются результатами исследований, посвященных изучению дисплазии элементов пахового канала, как фактору, увеличивающему риски рецидивов (Dzheng Sh., Dobrovol'skiy S.P., 2014).

Среди поздних осложнений в группах (U_0 vs U_1 vs U_2) выявлены: нарушения половой функции (2/1,8% vs 1/0,5% vs 3/2,6%); боли в области операции (0/0,0 vs 1/0,5% vs 3/2,6%); атрофия яичка (0/0,0% vs 1/0,5% vs 1/0,5); рецидивы (23/20,2 vs 3/1,5% vs 3/2,6%).

Несмотря на то, что предлагаемые варианты комбинированного способа по сути являются модификацией способа Лихтенштейна, тем не менее это позволило улучшить результаты лечения пациентов, снизив относительный риск раневых осложнений (СОР) на 76,6% (95% ДИ 54,4-88,0; χ^2 =20,22, p=0,001); и поздних осложнений, в том числе рецидивов на 66,8% (95% ДИ 10,9- 87,6; χ^2=4,14, p=0,042).

Кроме того, так как по имеющимся данным после протезирующей пластики пахового канала у женщин риски развития РПГ и бедренной грыжи больше, то с учетом этих данных был применен вариант комбинированного способа протезирования, направленный на профилактику бедренных грыж (патент РФ №2445002).

Рецидивные паховые грыжи. Все больные с РПГ (n=184) были разделены на группы в зависимости от предшествующего рецидиву способа пластики: 1 группа (n=109) – рецидив после пластики местными тканями; 2

группа (n=75) – рецидив после протезирующей пластики по Лихтенштейну. В зависимости от способа повторной пластики пахового канала в группах выделены подгруппы: 1А (n=22) – повторная аутопластика; 1В (n=45) – пластика способом Лихтенштейна; 1С (n=42) – вариантами комбинированного способа, в том числе с реконструкцией паховой связки.

Анализируемые группы пациентов с РПГ были сопоставимы по полу (p_{1-2}=0,631) и возрасту (p_{1-2}=0,907), числу рецидивов (p_{1-2}=0,417) и исходному анестезиологическому риску по шкале ASA (p_{1-2}=0,054).

В настоящее время подходы к лечению больных с РПГ остаются дискутабельными. По данным ряда российских авторов при различной степени изменения элементов пахового канала успешно может быть выполнена пластика аутотканями (Нестеренко Ю.А., Газиев Р.М., 2005; Власов В.В. и соавт., 2008; Середин С.А. и соавт., 2012; Desarda, M. P., 2006). При выборе способа пластики РПГ аутотканями также рекомендовано ориентироваться на высоту пахового промежутка (Абоев А.С., 2011). EHS в качестве стандартных рекомендует способы открытой протезирующей пластики по Лихтенштейну и лапароскопические TAPP и TEP с соблюдением принципа взаимозаменяемости способа в зависимости от примененного ранее. Лишь в ряде случаев допускается повторная пластика РПГ способом TAPP (Morales-Conde S. et al., 2012).

При операции по поводу РПГ после аутопластических способов у 12/28,6% пациентов пластика пахового канала была дополнена реконструкцией паховой связки. У 12/18,5% больных с РПГ после способа Лихтенштейна пластика комбинированным способом сочеталась с этапом реконструкции паховой связки. Целесообразность укрепления паховой связки даже при первичных паховых грыжах, особенно больших и гигантских в настоящее время разделяется многими авторами (Archvadze B, Berishvili K., 2015).

В ходе операций по поводу РПГ были установлены основные причины рецидива после пластики способом Лихтенштейна: отрыв протеза от верхнего/нижнего края фиксации (у 34/52,3%); несостоятельность паховой связки (у 12/18,5%); нарушение контуров протеза в окне Кукса (у – 6/9,2%); несостоятельность апоневроза наружной косой мышцы (у 6/9,2%); несостоятельность поперечной фасции с выходом грыжевого мешка под заднюю поверхность протеза (4/6,2%); отрыв фрагмента протеза от внутренней косой мышцы (3/4,6).

Такие причины, как правило, были связаны с нарушением техники предшествующей операции. Основной причиной, затрудняющей устранение РПГ были значительные фиброзные сращения между протезом и элементами семенного канатика. В связи с чем, риски развития интраоперационных осложнений при пластике РПГ комбинированным способом достоверно не отличались от рисков развития интраоперационных осложнений при пластике способом Лихтенштейна (p=0,952).

Интраоперационный анализ случаев РПГ после ТАРР (n=7) позволил установить причины рецидивов, которыми были: выход грыжевого мешка через дефект апоневроза в проекции глубокого пахового кольца, при этом шейка грыжевого мешка чаще располагалась между протезом и поперечной фасцией (у – 4); неадекватная фиксация (у - 2); деформация протезирующего материала (у - 1). Во всех случаях РПГ после ТАРР не требовалось реконструкции паховой связки.

Нельзя исключить, что основной причиной значительных изменений в косых мышцах является этап фиксации материала металлическими скобами при выполнении ТАРР, необходимость выполнения которого остается дискутабельным (Паршиков В.В. и соавт., 2013; Bittner R. et al.; 2011; Morales-Conde S. et al., 2012).

Основными причинами РПГ после комбинированного способа пластики (n=3) были: отрыв и деформация протеза от нижнего края фиксации к паховой связке (у - 2); недостаточное перекрытие протезом зоны глубокого пахового

кольца с выходом грыжевого мешка в латеральном направлении под апоневроз (у - 1). Устранение РПГ после комбинированного способа не требовало реконструкции паховой связки.

В зависимости от способа лечения РПГ в подгруппах (1А vs 1В vs 1С) получены различные результаты. Так имели место интраоперационные (4/18,2% vs 1/2,2% vs 2/4,8%); раневые (7/36,4% vs 12/26,7% vs 2/4,8%), в большинстве случаев связанные с отеком мошонки и поздние осложнения (11/50,0% vs 8/17,7% vs 2/4,8%), при этом число рецидивов в анализируемых подгруппах составило - 7/31,8% vs 8/17,7% vs 1/2,4% соответственно.

В настоящее время большое значение в оценке эффективности способов пластики РПГ придается функциональному состоянию семенного канатика и яичка на стороне операции, обеспечивающих фертильную функцию, т.к. полученные отдаленные результаты подтверждают значительные патологические изменения этих образований после ряда протезирующих пластик (Михалева Л.М. и соавт., 2012; Протасов А.В. и соавт., 2017; Паршиков В.В. и соавт., 2013; Peiper C. et al., 2006). Одним из путей снижения выраженности фиброза вокруг элементов семенного канатика при пластике по Лихтенштейну является выбор протезирующего материала с антиадгезивной для клеток поверхностью (Паршиков В.В. и соавт., 2013).

В этом исследовании для решения проблемы лечения больных с РПГ были предложены технические приемы выкраивания окна Кукса и разобщения элементов семенного канатика и протеза. Рядом исследователей акцентировано внимание, как на анатомические составляющие пахового канала, так и искусственно формируемые структуры в сетчатом протезе, приводящие к РПГ: нижне-медиальная часть пахового канала; верхняя мышечная стенка пахового канала; окно Кукса (Митрошин А.Н., 2008 и соавт., 2008; Винник Ю.С.и соавт., 2013).

Сравнительный анализ непосредственных результатов лечения показал, что рассмотренные варианты комбинированного способа позволяют достоверно и значимо (p=0,013) снижать риски развития раневых осложнений,

прежде всего отека мошонки. В группах получены значимые отличия по снижению рисков развития поздних осложнений (p=0,003) и повторных рецидивов (p=0,045). При детальном сравнении таких осложнений как послеоперационные боли, нарушение половой функции, свищи, значимых отличий в сравниваемых группах не выявлено (p>0,05).

Экспериментальный раздел. Экспериментальный раздел работы, был направлен на разработку методологии патогенетической оценки развивающихся реакций на протезирующие материалы при имплантации их пациентам и объяснение ряда неудовлетворительных результатов, связанных с их применением в клинике.

Выполнено многоуровневое экспериментальное исследование, состоящее из 8 серий экспериментов, направленное на изучение патогенеза взаимодействия с различными материалами для герниопластики на молекулярном, клеточном, тканевом и органных уровнях in vitro и in vivo.

Цель выполнения протеомного анализа (***первая серия экспериментов***) – изучение особенностей первой стадии патогенеза взаимодействия протезирующих материалов при имплантации в ткани, исследование особенностей их биосовместимости и молекулярных факторов, влияющие на нее. Именно необратимая адсорбция белков определяет дальнейший сценарий развития реакции на инородное тело (Rosengren A. et al., 2002), кроме того, открывает перспективу для создания нового поколения материалов, способных адсорбировать только те белки, которые обеспечивают регенеративный потенциал имплантированному материалу.

Известно, что коэффициент диффузии белков в плазме крови значительно выше, чем коэффициент диффузии наименьших клеток крови-тромбоцитов, поэтому контакт клеток с поверхностью происходит уже с участием адсорбированных молекул белка (Васин С.Л. и соавт., 1999). При первичном контакте с кровью плазменные белки адсорбируются и формируют монослой на поверхности имплантируемых материалов в течение нескольких секунд. Состав адсорбированных белков, а также их конформация во многом

уникальны для каждого материала и определяются химическими и физическими свойствами поверхности (Carillo-Conde B.R. et al., 2012). К этим свойствам относятся: энергетические свойства поверхности (уровень гидрофобности или гидрофильности, количественно оцениваемые величиной контактного угла или величиной свободной энергии поверхности), величина и знак поверхностного заряда, а также химический состав поверхностных функциональных групп (Kamath Sh. et al, 2008; Thevenot P. et al., 2008,). Общее количество плазменных белков, их состав, прочность связывания с поверхностью протеза и особенности конформационных изменений определяют количество, состав и синтетическую активность адгезированных на поверхности клеток (Schmidt D. et al., 2011; Battiston K.G. et al, 2012).

Проведен анализ адсорбции плазменных белков из разведенной 1:9 плазмы на поверхностях трех (в случае количественного анализа –четырех) видов, используемых в клинической практике протезов для герниопластики. Были изучены следующие материалы: Титановый шелк (титан - гидрофильная поверхность, величина поверхностной энергии -1510 дин/см.), Optomesh Thinlight и Эсфил стандарт (гидрофобные материалы, величина поверхностной энергии -29-31 дин/см) и Фторэкс (полиэфир с фторполимерным покрытием, высоко-гидрофобный материал, величина поверхностной энергии для политетрафторэтилена -18 дин/см). Такой выбор материалов для анализа был целесообразен для демонстрации общих закономерностей необратимой абсорбции белков, а также с целью продемонстрировать отсутствие значимых отличий в сорбции белков на одинаковых по химической структуре, но разных производителей полипропиленовых материалов.

В качестве антикоагулянта использовали ЭДТА, чтобы предотвратить возможную каскадную активацию комплемента С3 (Black J.P., Sefton M.V., 2000; Andersson J. et al., 2002; Kopp R. et al., 2002; Szott L.M. et al., 2011).

Для снятия белков с протезов использовали различные методы. Обычно для целей электрофоретического разделения адсорбированных белков

используется снятие их с поверхности раствором SDS-Na различной концентрации при различном времени инкубации и температуре (Bale M.D. et al., 1989; Engberg A.E. et al., 2011). Часть белков остаются связанными с поверхностью даже при длительной инкубации с детергентом. На электрофореграммах снятых с протезов белков фракции имели размытые границы, что свидетельствовало о возможном разбросе в их молекулярных массах. Кроме того, некоторые из полипептидов движутся при разделении со скоростью, не соответствующей их молекулярной массе. Это касается, прежде всего, белков, снятых с гидрофобных материалов, в частности, альбумина, полипептидных цепей фибриногена, витронектина. Эти белки обнаруживаются во фракциях с молекулярной массой и большей, и меньшей, чем у нативного белка (или полипептида). Это свидетельствует о том, что при взаимодействии с поверхностью за период инкубации происходил как частичный протеолиз этих белков, так и межмолекулярные сшивки, приводящие к выявлению этих белков в медленно движущихся фракциях. Для витронектина, например, известно, что денатурирующие агенты способствуют спонтанному формированию витронектиновых мультимеров, связанных нековалентно или при помощи дисульфидных мостиков (Жерносеков Д.Д., Золотарева Э.Н., 2011). Минимальное количество фракций адсорбированных белков было характерно для титана. Для гидрофобных материалов Фторэкс и Эсфил характерен одинаковый спектр визуально наблюдаемых фракций, хотя количественно электрофореграммы белков, снятых с полипропилена, как правило, содержат большее количество быстро движущихся белков (40-10 кДа). Обращает на себя внимание индивидуальная вариабельность выраженности отдельных фракций белков, снятых с полипропилена.

На полипропилене было обнаружено около 60 адсорбированных белков, в том числе и те, адсорбция которых обнаружена на исследованных ранее материалах (Tsai I.Y. et al., 2011) и патогенетическая роль которых активно изучалась в последние годы. К ним относятся, прежде всего, белки, содержащие так называемые RGD-последовательности – специфические

участки молекулы, служащие сайтами взаимодействия с клеточными интегринами: фибриноген, фибронектин и витронектин. Также обнаружено присутствие иммуноглобулинов G и комплемента C3, которые могут принимать участие в каскадной активации комплемента и продукции хемотаксических агентов C4-5b и C3a (Andersson J. et al., 2005; Nilsson B. et al., 2007; Ekdahl K.N. et al., 2011). Кроме компонента C3, среди адсорбированных на полипропилене белков были обнаружены и другие белки системы комплемента, в частности, C8 и C9, входящие в состав мембраноатакующего комплекса, полипептиды комплекса C1 –C1q, C1r и C1s, а также C4-a. Поскольку сведения об адсорбции этих белков фрагментарны, они были включены в число количественно анализируемых.

Для количественного анализа выбранных 12 плазменных белков (или входящих в их состав полипетидов) был разработан специальный метод трипсинизации адсорбированных белков непосредственно на протезах, с целью максимального снятия белков, наиболее прочно сшитых с поверхностью. Для того, чтобы оценить избирательность адсорбции, параллельно тем же методом количественно оценивали содержание этих белков в аликвоте плазмы. Количественный анализ показал, что исследуемые белки присутствовали на поверхности всех трех видов материалов (титан, полипропилен, фторполимер), однако соотношение этих белков являлось уникальным для каждого вида материала. Следует отметить, что для двух протезов разных производителей на основе полипропилена –Optomesh Thinlight и Эсфил - процентное соотношение изученных 12 адсорбированных белков одинаково, хотя общее количество адсорбированного белка различно, что объясняется разной суммарной поверхностью адсорбции одинаковых по площади фрагментов протезов разных производителей. Таким образом, химический состав имплантируемого протеза и поверхностные функциональные группы (для полипропилена это $–CH_3$) однозначно определяли композицию адсорбированных плазменных белков. Общее же их количество в расчете на единицу имплантируемой площади может

различаться в зависимости от размеров пор, характера плетения и других особенностей материала.

На гидрофильной поверхности материала Титановый шелк доминировал витронектин, составляя около 87% из всех оцененных количественно белков. Данные количественного анализа согласуются с электрофореграммой, на которых, две основных полосы располагаются в области молекулярных масс двух вариантов витронектина -75 и 63 кДа, а две дополнительные - в области продуктов его протеолиза - 56 и 47 кДа. Характерной особенностью витронектина являлась его адсорбция к поверхностям различного типа не в соответствии с правилом Вроумена, то есть не пропорционально его концентрации в плазме (Fabrizius-Homan D.J., Cooper S.L.,1992). Показано, что при адсорбции из четырехкомпонентного раствора, состоящего из альбумина, фибриногена, фибронектина и витронектина в физиологическом молярном соотношении на полимерные поверхности соотношение адсорбированного витронектина к его концентрации в растворе значительно превышало таковое для остальных трех белков. Избирательность связывания витронектина с поверхностью титана очень высока в отличие от остальных плазменных белков (его процентное содержание на поверхности титанового протеза более чем в тысячу раз превышает его процентное содержание в плазме), что является характеристикой прочности его связывания с поверхностью. Полученные данные хорошо согласовались с данными других авторов. Так, H. Zhang и соавт. (2004) показали высокую аффиность титановых поверхностей к витронектину и присутствие его в виде прочно связанных с поверхностью коллоидных агрегатов.

Так как витронектин в физиологических условиях связывает белки системы комплемента, в частности, мембраноатакующего комплекса (Dahlback B., Podack E.R.,1985; Johnson E. et al., 1994), а также принимает участие в фибринолизе и имеет сайты связывания фибрина (Podor Th. J. et al., 2002), то выявленная сильная коррелятивная связь между содержанием витронектина и фибриногена, а также витронектина и белков системы

комплемента С4-а и С9 может быть результатом адсорбции на протезах уже циркулирующих комплексов этих белков с витронектином, тем более, что коэффициент избирательности сорбции для этих белков на титане весьма невысок. Показано, что на гидрофильных поверхностях, витронектин более активно презентирует клеткам домены связывания, чем на гидрофобных (Barrias C.C. et al., 2009). В силу этого, титановые поверхности отличаются высокой адгезивностью для клеток, что было подтверждено во время тестирования in vitro на культуре клеток. Следует отметить, что индивидуальная вариабельность адсорбции белков к поверхности титана минимальна по сравнению с другими материалами.

Витронектин составляет также большую часть белков, адсорбированных на поверхности фторполимерного покрытия сетки Фторэкс (около 60%), а коэффициент избирательности адсорбции витронектина для этого материала также очень высок (около 960). Однако, в отличие от титана, количество витронектина не коррелирует с количеством белков системы комплемента. Также отсутствует связь между содержанием витронектина и фибриногена. Это заставляет предположить, что при связывании с высокогидрофобной поверхностью фторполимерного покрытия витронектин претерпевает конформационные перестройки в области сайтов связывания для белков системы комплемента и фибриногена. Низкая интегрируемость сетки Фторэкс по данным экспериментов in vivo свидетельствует о том, что, скорее всего, сайт связывания для клеточных интегринов в молекуле витронектина после связывания с поверхностью сетки Фторэкс также «закрыт». Полученные результаты хорошо согласуются с литературными данными о том, что адсорбция белков на сильно гидрофобных поверхностях приводит к их значительной денатурации (Lu D.R. et al.,1991).

Фторэкс связывает с высокой избирательностью все исследованные белки системы комплемента, в том числе пептиды, входящие в МАК. Единственным исключением является комплемент С3, избирательность связывания которого невысока.

Полипропиленовые протезы Optomesh Thinlight и Эсфил отличались от рассмотренных ранее, значительно меньшей избирательностью связывания витронектина. Это приводит к значительной адсорбции на полипропилене белков с меньшим коэффициентом избирательности, но присутствующих в плазме в высокой концентрации и подчиняющихся правилу Вроумена: альбумина (Васин С.Л. и соавт., 1999), фибриногена (Unsworth L.D. et al., 2005) и иммуноглобулина G в количествах, соотносимых с количеством адсорбированного витронектина. При этом витронектин, адсорбированный на полипропиленовых поверхностях, сохраняет конформационные особенности нативной молекулы, в частности, способность связывать белки системы комплемента и фибриноген, о чем свидетельствуют сильные коррелятивные связи между количеством адсорбированного витронектина, с одной стороны, и количеством фибриногена и белков - C4-a и C9 (для Эсфила C1q), с другой. Фибриноген, адсорбированный на полипропиленовых поверхностях в количестве, сравнимом с количеством витронектина, также относится к белкам, имеющим сайты связывания клеточных интегринов как в альфа, так и в гамма-цепях (Farrell D.H. et al., 1992). Оба белка, отвечающих за клеточную адгезию, суммарно составляют около 40% для Эсфила и около 50% - для Optomesh Thinligh, что согласуется в целом с хорошей интегрируемостью (но с широкой вариабельностью) протезов для герниопластики на основе полипропилена, как по данным проведенных экспериментов, так и по данным клинического применения. Однако в силу высокой индивидуальной вариабельности процентного содержания плазменных белков, адсорбированных на пропилене, суммарное количество белков, презентирующих клеткам домены связывания, может колебаться в значительных пределах (в 2 раза и более).

In vitro показано, что витронектин, единственный из исследованных белков (в которые входили также фибриноген, фибронектин, коллаген I и IV типа, комплемент iC3b, ламинин и фактор фон Виллебранда), который поддерживал длительную (до 7 суток) адгезию макрофагов и высокий процент

их слияния, с формированием гигантских клеток инородных тел, несмотря на то, что первоначальная адгезия наблюдалась ко всем адсорбированным белкам (McNally A. K. et al., 2008). Такая же адгезия происходила при помещении полипропиленовых протезов в брюшную полость крысы для оценки популяций клеток, мигрирующих и адгезирующихся к поверхностям. Достаточной адгезии не выявлено для материалов на основе фторполимеров (Фторэкс), как в эксперименте in vitro, так и in vivo. Эти данные хорошо объяснимы с точки зрения высокой избирательности и прочности связывания витронектина с широким спектром поверхностей с различными функциональными группами и различной гидрофобностью. Можно предположить, что при длительных экспозициях именно прочно адсорбированный витронектин будет презентировать клеткам адгезивные эпитопы для интегринов, которые считаются ключевыми в развитии фиброза (Reed N.I. et al., 2015). Количество способных связывать клеточные интегрины эпитопов, в свою очередь, будет определяться как процентным содержанием витронектина среди адгезированных белков, так и степенью вызванных контактом с поверхностью его конформационных изменений.

В свою очередь, индивидуальная вариабельность его процентного содержания на полипропиленовых протезах, может обуславливать разную степень интегрируемости материалов на основе полипропилена различным больным, а при наличии фактора натяжения в окружающих тканях материал после адсорбции белков становится причиной постоянной миграции, адгезии клеток с последующим их повреждением, формируя патогенетическую обратную связь.

Полипропиленовые материалы, как и Фторэкс, связывали с высокой избирательностью белки системы комплемента (кроме С3, избирательность адсорбции которого невысока). Альбумин и иммуноглобулин G на всех материалах адсорбировались в разном количестве, но с почти одинаково низкой аффинностью (концентрация их на поверхностях ниже концентрации в плазме). Из этого следует, что перечисленные белки не образовывали

прочной связи с поверхностями протезов, а при длительной экспозиции с плазмой вытесняются белками с более высокой аффинностью (витронектином и белками системы комплемента). Следовательно, при длительной экспозиции их вклад в биосовместимость материалов не будет значительным. С этой же точки зрения представляется малоперспективной альбуминизация, коллагенизация, хитонизация поверхностей, нанесение фибринового сгустка для улучшения биосовместимости материалов, а также покрытие гидрофильными субстанциями в виде гиалуроновой и аскорбиновой кислот, соединениями на основе окисленной целлюлозы и т.д., т.е. для которых предполагается длительное нахождение их в организме (Robi K., Matjaz V., 2015). Основными направлениями в усовершенствовании протезирующих материалов, а также в разработке новых следует считать возможность адсорбции на их поверхности тех белков, которые не предопределяют рекрутинг, адгезию клеток воспаления, в частности макрофагов со сдвигом поляризации последних по М2 фенотипу.

Во ***второй серии экспериментов*** изучаемые протезирующие материалы были оценены с использованием альтернативных моделей, которыми являются культуры клеток. Применение культуры фибробластов, прежде всего, позволяет провести исследования цитотоксичности имплантируемых изделий, что важно на этапе их доклинической оценки. В ходе исследования эти данные были вновь подтверждены. В целом же, фибробласты не являются ключевыми клетками в развитии реакции на инородное тело, а в культуре лишены возможности взаимодействия с другими популяциями клеток через активные молекулы. Тем не менее, полученные данные позволяют также оценить протезы по их влиянию на пролиферативный, а в ряде случаев дифференцировочный потенциал клеток, а также оценить адгезивные свойства фибробластов – ведущих клеток репаративной стадии воспалительного процесса.

Исследование дермальных фибробластов, культивированных в присутствии образцов протезов, показало, что на протяжении всего

эксперимента значимых изменений их структуры ни в одной из серий не происходило.

Протез Optomesh приводил к торможению пролиферации клеток в первые 4 суток ($IP_{48ч}$ =1,8; IP $_{48ч}$ контроль=2,0. $IP_{72ч.}$=1,8; $IP_{72ч}$ контроль=2,0. IP $_{96ч.}$=1,7; $IP_{96ч}$ контроль=2,0. $IP_{120ч.}$=1,6; $IP_{120ч.}$контроль=1,5). Выравнивание темпов пролиферации в более поздние сроки ($IP_{168ч.}$=1,2; $IP_{168ч}$ контроль=1,2) не приводило к достижению контрольной плотности монослоя ($N_{168ч.}$=1200,2±60,5 клеток/мм^2; N_{168}контроль= 1671,4±79,8 клеток/мм^2, $p<0,05$).

Образец протеза Эсфил с начала эксперимента вызывал значимое увеличение пролиферативной активности клеток ($IP_{48ч}$ =2,1; IP $_{48ч}$ контроль=2,0. $IP_{72ч.}$=; $IP_{72ч}$ контроль=2,1. IP $_{96ч.}$=2,0; $IP_{96ч}$ контроль=2,0), с пятых суток значимое торможение ($IP_{120ч.}$=1,4; $IP_{120ч.}$контроль=1,5. $N_{120ч.}$=1065,4±25,5 клеток/мм2; $N_{120ч.}$ контроль=1071,5±33,6 клеток/мм2, $p<0,05$).

Особенностью воздействия Титанового шелка на растущую культуру фибробластов с 3 суток эксперимента до его окончания, была высокая пролиферативная активность культуры ($IP_{48ч}$ =2,0; IP $_{48ч}$ контроль=2,0. $IP_{72ч.}$=2,0; $IP_{72ч}$ контроль=2,0. IP $_{96ч.}$=2,0; $IP_{96ч}$ контроль=2,0. $IP_{120ч.}$=1,8; $IP_{120ч.}$контроль=1,5. $N_{168ч.}$= 2462,6±68,5 клеток/мм^2; N_{168}контроль=1671,4±79,8 клеток/мм^2, $p<0,05$) с образованием второго и третьего слоя клеток на поверхности волокон.

Протезирующий материал Фторэкс протестировать не представилось возможным вследствие его выраженной гидрофобности, практически полным отсутствием адгезии клеток к его поверхности.

Данные ЛДГ теста подтвердили отсутствие цитотоксичности для всех исследуемых материалов ($p<0,05$).

Большинство протезов непосредственно сразу после их имплантации, адсорбции белков, инициируют острое воспаление с аккумуляцией нейтрофильных лейкоцитов, что обусловлено как объемом операционной

травмы, так и отчасти рядом свойств самого материала (Carlson M.A., 1997; Soehnlein O. et al., 2009). Для анализа биосовместимости материала обычно, используют метод инсталляции в искусственно создаваемые полости тела, с минимальной травматизацией окружающих тканей по типу воздушного кармана. Несмотря на то, что такой вид экспериментов больше характерен для доклинического исследования материала, имплантация протезов была выполнена на этапе их клинического применения, т.к. многочисленные опубликованные данные морфологических исследований были направлены на исследование динамики процессов интеграции материала.

Целью ***третьей и четвертой серий экспериментов*** была верификация фенотипа и изучение особенностей функциональных показателей макрофагов. Для реализации этой цели были разработаны модели и применены иммуноцитохимические, биохимические и иммунологические методы. Имплантация фрагментов тестируемых протезов была произведена в брюшную полость с использованием разработанной модели. Цель этой модели заключалась не в моделировании пластики по способу IPOM, а в возможности изучения реакции популяции перитонеальных макрофагов на имплантируемый материал в естественной среде, где реализуются все межклеточные взаимодействия. Определено, что к поверхности полипропиленовых, титановых материалов мигрируют, адгезируют и активируются преимущественно макрофаги (Van Putten S.M., 2013), в отличие от поверхностей на биологической основе, что было подтверждено имплантацией образцов на основе твердой мозговой оболочки. Ее присутствие в брюшной полости вызывало тотальную аккумуляцию нейтрофильных лейкоцитов (Cevasco M., Itani K.M., 2012).

Результаты показали, что прикрепившиеся к поверхности титановых и полипропиленовых протезов макрофаги активировались, что приводило к изменению их морфологии и метаболизма. Они увеличивались в размерах, сливались, образуя двух- и трехъядерные клетки, являющиеся предшественниками гигантских клеток инородных тел, генерировали

супероксид-ион $O_2^{\bullet-}$, что было подтверждено положительным НСТ-тестом и продукцией оксида азота. В клетках также индуцировался синтез МПО. Наличие последней в делящихся клетках позволило идентифицировать их как макрофаги, поскольку только эти клетки, а также лимфоциты в анализируемых популяциях способны к делению, но последние активностью этого фермента не обладают.

Продуцируемые макрофагами на поверхности протезов радикалы $^{\bullet}NO$ и $O_2^{\bullet-}$ не обладают высокой окислительной активностью, однако катализируемая экстраклеточной СОД, основным источником которой в тканях являются фибробласты, также входящие в состав гранулемы по данным гистологического анализа, реакция дисмутации приводила к образованию из супероксида перекиси водорода. В присутствии иона NO_2^- - конечного продукта метаболизма оксида азота, МПО макрофагов катализировала образование из перекиси водорода мощного оксиданта - пероксинитрита - $ONOO^-$ и $^{\bullet}NO_2$, СОД (Hazen S.L. et al., 1999; Alvarez M.N. et al., 2011; More P. et al., 2012). Кроме того, известно, что в ходе пероксидазной реакции генерируется вторичный радикал кислорода $OH^{\bullet-}$, также обладающий сильными окислительными свойствами (Choi S.Y. et al., 1999; Kang J.H., Kim S.M., 1997; Van der Vliet A. et al., 1997). Возникшие вследствие респираторного взрыва активные формы кислорода и азота повреждают белковые и липидные компоненты клеток и в данной ситуации оказывали разрушающее действие на имплантируемые материалы.

Активация макрофагов на поверхности полипропиленовых материалов была выражена сильнее, чем на титановых, т.к. на ней было достоверно больше многоядерных и МПО-позитивных клеток, интенсивнее пролиферация и респираторный врыв, что, может быть объяснено как химическими характеристиками материала, так и, количеством и спектром адсорбированных на него белков. Известно, что полипропилен является одним из самых чувствительных к действию оксидантов синтетических полимеров, что приводит к образованию характерных трещин и является признаком

деградации материала (Arutchelvi J. et al., 2008; Wood A. J., et al., 2013). Примерами активной деградации полипропиленовых материалов явились случаи возникновения частичных рецидивов грыжи, локализующихся не по контуру фиксации протезирующего материала, а в его центральных отделах. По данным литературы такой вид рецидива характерен чаще после пластики легкими протезами (Petro C.C. et al., 2014).

При изучении функциональных характеристик макрофагов было установлено, что эти клетки, дифференцирующиеся из моноцитов крови на поверхностях различных имплантируемых материалов in vitro нельзя отнести ни к классически (М1), ни к альтернативно (М2) активированным, поскольку они при длительном культивировании экспрессируют цитокины и ферменты характерные для обоих субпопуляций с последующим смещением спектра цитокинов от провоспалительных к противовоспалительным (Kovacs E.J., 1991).

В течение первых суток макрофаги активно мигрировали к поверхности протезов на основе титана и полипропилена и синтезировали медиаторы М1 фенотипа (свободные радикалы кислорода, Ил-1β) и М2 фенотипа (Ил-10). При этом синтез клетками Ил-6 был незначительным или отсутствовал. Полученное в ходе инкубации исследуемых протезирующих материалов с адгезированными на них макрофагами соотношение Ил-10/(Ил-1β+Ил-6) культуральной среды демонстрировало многократное превалирование секреции Ил-10 над суммарной секрецией провоспалительных цитокинов.

По многочисленным данным принято считать, что воспалительная реакция связана с активацией лейкоцитов при их контакте с имплантируемыми изделиями. Тем не менее показано, что активация мононуклеаров, например, на диализных мембранах, сопровождающаяся экспрессией Ил-1β, ФНО-α, Ил-8, CCL-2, CCR2, повышает риск развития и прогрессирования атеросклероза. Полученный в ходе эксперимента цитокиновый профиль тканевых макрофагов, адгезированных на полипропиленовых и титановых сетчатых протезах свидетельствовал о том,

что эта популяция клеток не инициирует реакцию воспаления. Приведенные данные хорошо согласуются с результатами исследования D.M. Higgins et al. (2009), обнаруживших синтез фиксированными на поверхности нейлоновых сетчатых протезов макрофагами мыши Ил-4, Ил-10, Ил-13 и TGF-β и отсутствие экспрессии ими провоспалительных медиаторов Ил-6, ФНО-α и ИФ-γ. Вероятно, эта популяция макрофагов является организаторами фибриллогенеза, что способствует организации гранулем.

Высокая вариабельность синтеза и секреции макрофагами разных животных и человека Ил - 1β и Ил – 10 не дает возможности выявить различия в особенности реакции клеток на различные типы поверхности в проведенном эксперименте. Это явление не является следствием технической ошибки. Многие авторы указывают на индивидуальные наследственные колебания уровня продукции цитокинов, которые влияют на выраженность воспалительной реакции, что объясняется функциональным полиморфизмом генов цитокинов. Наиболее частым изменением структуры генов цитокинов является полиморфизм единичных нуклеотидов (single nucleotide polymorphism, SNP), большинство из которых, располагаются в регуляторных участках генов и напрямую влияют на их транскрипционную активность и, как следствие, концентрацию данного цитокина в плазме крови (Galvan, A. et al., 2011).

Значительные различия в индивидуальной реактивности показаны как в клинических исследованиях, так и в эксперименте. Orenstein S.B. et al. (2010) показали очень высокую вариабельность секреции Ил-1β мононуклеарами крови различных доноров in vitro. Так, при изначально приблизительно одинаковом уровне нестимулированного синтеза макрофагами ИЛ - 1β, взаимодействие клеток с протезирующим материалом для герниопластики AlloMax приводило к индукции ответа на него с шестидесятикратной разницей в показателях. Данные экспериментальных исследований показали, что мыши различных генетических линий отличаются по интенсивности стимулированной секреции Ил-1β моноцитами крови более, чем в 36 раз. Это

явление связано с полиморфизмом множества генов, локализованных в 5-ой и 7-ой хромосомах, которые отвечают за синтез этого цитокина (Galvan, A. et al., 2011).

В ходе эксперимента были изучены функциональные показатели макрофагов по синтезу металлопротеаз. Известно, что они являются эффекторными молекулами с разнообразными функциями. Желатиназной активностью обладают преимущественно ММР-2 и ММР-9, причем активность последней является преобладающей. В течение первых трех суток контакта с исследуемыми материалами перитонеальные макрофаги крыс синтезировали в основном про-ММР-9, и в очень незначительном количестве – про ММР-2. Два различных по составу протезирующих материала: на основе титана (Титановый шелк) и полипропилена (Optomesh ThinLight) индуцировали одинаковый уровень экспрессии проММР-9, в то время как, были обнаружены достоверные различия между двумя протезами из одного и того же полимера – полипропилена (Эсфил и Optomesh ThinLight). Полученные различия могли быть обусловлены особенностями микро – и нанотопографии поверхностей материалов, разными количествами необратимо адсорбированного и претерпевшего конформационные изменения витронектином, отличающимся числом адгезированных макрофагов.

Известно, что метод желатиновой зимографии не исключает частичной активации проформ металлопротеаз в процессе пробоподготовки (Snoek-van Beurden P.A.M., Von den Hoff J.W., 2005). Кроме того, активные формы ММР-9 и ММР-2 обнаруживаются внутри клеток и в естественных условиях (Cauwe B., Opdenakker G., 2010). Поэтому наличие определенной доли активной ММР-9 внутри клеток, скорее всего, не имеет отношения к реакции их на материал и связано с особенностями пробоподготовки и/или с наличием в клетках конститутивно активной формы ММР-9.

Металлопротеазы, в том числе и макрофагальные, всегда рассматривались как ферменты деградации межклеточного матрикса. Однако ММР-9 обладает уникальным свойством – она является профиброгенным

фактором, поскольку обеспечивает процессинг латентной формы TGF-β, переводя его в активную форму, инициирующую рост соединительной ткани (Chiao, 2012). Выявленный повышенный уровень синтеза про ММР-9 макрофагами на поверхности анализируемого сетчатого протеза Эсфил, возможно, указывал на более интенсивный фибриллогенез в зоне протезирования. Эти данные были подтверждены морфометрическим анализом коллагеновых волокон в составе гранулем.

Результаты ***пятой серии экспериментов*** продемонстрировали, что имплантация титановых и полипропиленовых протезов in vivo вызывает воспалительную реакцию тканей с образованием гранулемы инородного тела и последующим ее исходом в фиброз к 180 суткам. Для этой серии была применена модель свободной имплантации тестируемых материалов крысам в сформированное пространство по типу воздушного кармана, цель создания которого заключалась в разобщении зон операционной травмы и места имплантации (Laschke M.W., et al, 2005; Böhm G. et al., 2011; J.C. Liao et al., 2012).

В динамике отмечено изменение соотношения различных популяций клеток в динамике, образующих гранулему инородного тела, прежде всего, ГКИТ, макрофагов и лимфоцитов. К 180 суткам при имплантации полипропиленовых и титанового протеза уменьшается число макрофагов ($p<0,001$) и лимфоцитов ($p<0,001$) в гранулемах, при этом количество ГКИТ ($p<0,001$) и ядер в них прогрессивно нарастает.

Развитие острого воспаления с аккумуляцией нейтрофильных лейкоцитов вокруг волокон Фторэкса можно объяснить реакцией в ответ на апоптоз/некроз мигрирующих, но неадгезирующихся к поверхности материала клеток. Причины отсутствия адгезии клеток к поверхности Фторэкса были установлены в ходе протеомного анализа и связаны с изменениями конформации белков, прежде всего витронектина и невозможностью презентации сайтов связывания (RGD-последовательности закрыты). С такими ситуациями герниологи сталкиваются довольно часто при

применении гидрофобных протезов с углом контакта более 120^0 (Foda M., Carlson M.A., 2009). Они трактуются клиницистами как свищ, связанный с нагноением материала. Действительно, отделяемым свища является гной, но механизмы его образования в конкретной ситуации были связаны с апоптозом/некрозом неадгезированных к поверхности клеток с развитием воспалительной реакции и вторично вследствие микробной контоминации (Hanna M., Dissanaike S., 2015).

ВЫВОДЫ

1. Протезирующие способы пластики у больных со срединными послеоперационными вентральными грыжами, включающие в себя этап ушивания грыжевых ворот и имплантацию протеза в различных положениях относительно слоев передней брюшной стенки, позволяют эффективно снижать риски развития только раневых и системных осложнений, а повторное протезирование при рецидивной послеоперационной вентральной грыже таким же способом достоверно не позволяет снизить риски развития раневых, системных осложнений и рецидивов. Протезирующая пластика паховой грыжи по способу Лихтенштейна является клинически эффективной и позволяет достоверно снижать риски развития рецидивов, однако может сопровождаться высокими рисками раневых осложнений. При рецидивной паховой грыже на фоне значительных изменений паховой связки и в области семенного канатика способ Лихтенштейна не позволяет эффективно снижать риски развития раневых осложнений и рецидивов.

2. Основными патоморфологическими признаками несостоятельности тканей прямых и боковых мышц у пациентов с послеоперационными вентральными и паховыми грыжами являются прогрессирующая атрофия мышечной ткани с замещением ее преимущественно жировой тканью и продуктивное воспаление в них; в паховой связке у пациентов с паховой грыжей - дезорганизация ее волокон и продуктивное воспаление, связанные с типом грыжи.

3. Морфологическим субстратом локального натяжения у пациентов с рецидивной послеоперационной вентральной грыжей и рецидивной паховой грыжей является продуктивное воспаление в мышцах передней брюшной стенки, паховой связке с разрастанием в них преимущественно грануляционной и фиброзной тканей, изменяющих анатомию соответствующей области передней брюшной стенки и гранулематозное воспаление в зоне имплантированного материала, сдерживающего его интеграцию, прежде всего по линии фиксации.

4. Причиной рецидива при послеоперационной вентральной грыже и рецидивной послеоперационной грыже после протезирующих способов с этапом сшивания грыжевых ворот независимо от места имплантации протеза относительно слоев передней брюшной стенки является исходная несостоятельность сшиваемых тканей передней брюшной стенки и развитие локального натяжения в них. Причинами рецидива при паховой грыже является исходная несостоятельность тканей, прежде всего паховой связки, а при рецидивной паховой грыже также гранулематозное воспаление по всей площади протеза с вовлечением тканевых элементов семенного канатика, а при недостаточном размере имплантируемого протеза локальное натяжение.

5. Причинами раневых осложнений со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки у больных со срединными послеоперационными грыжами являются широкая мобилизация подкожно-жировой клетчатки от апоневроза и мышц с нарушением целостности перфорантных сосудов, приводящая к альтерации ее глубоких слоев, некрозу адипоцитов, полнокровию/тромбозу венозных сосудов, миграции мононуклеарных клеток, поддерживающих длительную фазу экссудации.

6. Патогенез свищей связан с антиадгезивными для клеток свойствами поверхности имплантируемого протеза, что сопровождается образованием клеточно-тканевого детрита и воспалительной реакцией, опосредуемой нейтрофильными лейкоцитами.

7. В пуле необратимо адсорбированных белков на поверхности различных протезов максимально представлены витронектин, фибриноген α цепь, альбумин, IgG, а также компоненты C1s и C1q системы комплемента, являющихся лигандами витронектина. Отличия в биосовместимости протезов могут быть обусловлены только витронектином вследствие его конформационных изменений.

8. Полипропиленовые и титановые протезы стимулируют таксис и адгезию макрофагов, которые при контакте с их поверхностью пролиферируют, активируются и изменяют свое функциональное состояние -

генерируют свободные радикалы кислорода и азота, что приводит к оксидации полипропиленовых материалов и характеризует их как макрофаги провоспалительного фенотипа; секретируют преимущественно Ил-10 при низких уровнях Ил-6 и Ил-1β при высоком внутриклеточном содержании про-ММР-9, незначительном-ММР-9, про-ММР-2 и ММР-2, что характеризует их как макрофаги репаративного фенотипа, способных стимулировать регенерацию и фибриллогенез.

9. Предложенные варианты комбинированной пластики позволяют выполнить реконструкцию передней брюшной стенки и устранить грыжу независимо от ее локализации, размера и типа. Их применение у больных с послеоперационными вентральными грыжами по сравнению с рассмотренными протезирующими способами позволило достоверно снизить риски развития всех видов осложнений, у больных с рецидивом послеоперационной срединной вентральной грыжи - риски раневых осложнений и рецидивов, у больных с паховыми и рецидивными паховыми грыжами снизить риски раневых осложнений и рецидивов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении протезирующей операции по поводу послеоперационной вентральной грыжи независимо от ее локализации и размера следует отказаться от этапа ушивания грыжевых ворот, даже если получены объективные интраоперационные и послеоперационные клинические данные, свидетельствующие об отсутствии натяжения.

2. Грыжевые ворота могут быть ушиты только при условии, что в ходе оперативного вмешательства выполнены приемы, направленные на увеличение периметра брюшной стенки как минимум на ширину грыжевых ворот.

3. У больных с послеоперационной вентральной грыжей, сопровождающейся значительной атрофией прямых мышц передней брюшной стенки, при необходимости широкой, вплоть до спигелевой линии, мобилизации переднего листка влагалищ прямых мышц живота, для уменьшения необходимости широкой мобилизации кожно-подкожных лоскутов от апоневроза и мышц, реконструкция передней брюшной стенки может быть выполнена двумя протезами и использованием техники комбинированного способа.

4. При лечении пациентов с паховыми и рецидивными паховыми грыжами следует применять протезирующие способы пластики пахового канала с расположением протезирующего материала вне зоны расположения семенного канатика.

5. При наличии признаков атрофии паховой связки у больных с паховой грыжей и ее разволокнении у больных с рецидивом паховой грыжи, протезирующую пластику пахового канала следует дополнять реконструкцией паховой связки.

6. Для профилактики развития сером и инфаркта подкожной клетчатки у больных с послеоперационной вентральной грыжей во время выполнения операции следует иссекать глубокие слои подкожно-жировой клетчатки вместе с поверхностной фасцией, а завершать операцию сквозным

дренированием по Редону и наложением фиксирующих кожно-подкожные лоскуты матрацных швов.

7. Для профилактики развития свищей следует отказаться от применения для герниопластики протезирующих материалов с выраженными антиадгезивными для клеток свойствами их поверхности (полиэтилентерефталат, политетрафторэтилен), независимо от места их расположения относительно слоев передней брюшной стенки, а при выполнении операции по поводу рецидива грыжи необходимо полное иссечение такого протеза с последующей пластикой новым протезом на основе полипропилена.

8. Для объективной оценки причин развития рецидивов заболевания у больных после операции по поводу грыж интерпретацию морфологической картины состояния мышц и тканей вокруг протезирующего материала следует проводить с учетом длительности нахождения протезирующих материалов в ПБС.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время приоритет развития медицинской науки направлен на создание ткане-инженерных конструкций, разработку персонифицированных подходов к лечению многих заболеваний. Проведенное исследование стало теоретической основой понимания этапов взаимодействия протезирующих материалов на различных уровнях их взаимодействия с белками, клетками, тканями и органами в условиях грыжевой болезни. Полученные результаты уже сейчас убедительны для отказа от использования синтетических материалов. Начаты работы по получению ткане-инженерных конструкций для лечения больных с грыжами. Основу таких конструкций составит дерма, полученная из различных источников путем децеллюляризации детергентно-ферментными методами. Особое значение придается поверхности получаемого материала, на которой

необходимо отсутствие не только потенциально иммуногенных и аллергенных белков и пептидов, но обеспечение необходимых конформационных изменений адсорбирующихся на ее поверхности белков, определяющих миграцию и адгезию необходимых популяций клеток, морфо-функциональные особенности которых будут обуславливать биосовместимость материалов. На данный момент получены экспериментальные образцы таких материалов, которые оценены, как in vitro, так и in vivo. Получены первые результаты протеомного анализа образцов. Разрабатываемые технологии оценки имплантируемых изделий будут положены в основу производства средств для регенеративной медицины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Аббасзаде, Т.Н. Диагностика и профилактика ранних послеоперационных раневых осложнений у больных с большими вентральными грыжами [Текст] / Т.Н. Аббасзаде, А. Ю. Анисимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 21–25.

2.Абдоминальная хирургия [Электронный ресурс]: Национальное руководство: краткое издание / под ред. И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436301.html. – Загл. с экрана (дата обращения 11.06.2017).

3.Аверьянов, М.Ю. Сравнительный анализ применения ненатяжных и традиционных способов герниопластики при грыжах живота [Текст] / М.Ю. Аверьянов, Е.В. Гаар, В.Н. Горохов // Современные технологии в медицине. – 2011. – № 3. – С. 39–43.

4.Автандилов, Г.Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики болезней в аспектах морфометрии [Текст] / Г.Г. Автандилов – М.: Медицина, 1984. – 288 с.

5.Андрющенко, В.П. Микро- и ультра-структурные изменения тканей передней брюшной стенки как фактор выбора метода герниопластики послеоперационных вентральных грыж [Текст] / В.П. Андрющенко, Н.И. Кушнирчук // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С.18–21.

6.Ануров, М.В. Классификация протезов для пластики грыжевых дефектов передней брюшной стенки (Аналитический обзор литературы) [Текст] / М.В. Ануров, С.М. Титкова, А.П. Эттингер // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 5–10.

7.Аутодермальная пластика при послеоперационных вентральных грыжах [Текст] / В.П. Брежнев, Т.В. Нарциссов, А.П. Мустяц [и др.] // Актуальные вопросы современной хирургии. – 2000. – № 23. – С. 52–53.

8.Белоконев, В.И. Compartment syndrome у больной с гигантской послеоперационной вентральной грыжей и способ его устранения [Текст] / В.И. Белоконев, И.М. Есмейкин, З.В. Ковалева // Герниология. – 2001. – № 2. – С. 29.

9.Белоконев, В.И. Биомеханическая концепция патогенеза ПОВГ [Текст] / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Т.А. Федорина // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2002. – № 5. – С. 23.

10. Белоконев, В.И. Морфофункциональные изменения в тканях при формировании жидкостных образований в подкожной клетчатке у пациентов после грыжесечения [Текст] / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Г.И. Шифрин // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – №3(4). – С. 20–21.

11. Белоконев, В.И. Пластика брюшной стенки при вентральных грыжах комбинированным способом [Текст] / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, З.В. Ковалева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2000. – № 8. – С. 24.

12. Белянский, Л.С. Особенности хирургического лечения дефектов брюшной стенки у больных с массивными повреждениями функциональных мышечных комплексов [Текст] / Л.С. Белянский, И.М. Тодуров, Н.В. Манойло // Герниология. – 2007. – № 3. – С. 29–31.

13. Биомеханическая концепция патогенеза послеоперационных вентральных грыж [Текст] / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Т.А. Федорина [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2000. – № 5. – С. 23.

14. Биосовместимость [Текст] / С.Л. Васин, Е.А. Немец, Н.В. Перова [и др.]; под ред. В.И. Севастьянова. – М.: Информ. центр ВНИИ геосистем, 1999. – 368 с.

15. Благовестнов, Д.А. Роль и место протезирующих методов пластики передней брюшной стенки в хирургии первичных срединных грыж [Текст] / Д.А. Благовестнов, А.В. Упырев, А.Х. Срукова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 1(18). – С. 153–155.

16. Богдан, В.Г. Патогенез послеоперационных грыж: изменения метаболизма соединительной ткани - причина или следствие? [Текст] / В.Г. Богдан, Ю.М. Гаин // Новости хирургии. – 2011. – № 19(6). – С. 29–35.

17. Богдан, В.Г. Способ аллопластики передней брюшной стенки у пациентов с морбидным ожирением [Текст] / В.Г. Богдан, Н.Н. Дорох, Ю.М. Гамп // Герниология. – 2008. – № 4. – С. 31–32.

18. Верещагин, Д.М. Динамика раневого процесса при пластике послеоперационных грыж эндопротезом [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.М. Верещагин. – М., 2009. – 26 с.

19. Винник, Ю.С. Лапароскопическая герниопластика в лечении больных с послеоперационными вентральными грыжами [Текст] / Ю.С. Винник, С.И. Петрушко [и др.] // Материалы 10-й конф. Актуальные вопросы герниологии. – М., 2013. – С. 36–37.

20. Власов, А.В. Проблема раневых осложнений при эндопротезировании брюшной стенки по поводу вентральных грыж [Текст] / А.В. Власов, М.В. Кукош // Современные технологии в медицине. – 2013. – № 5(2). – С.116–124.

21. Влияние различных видов эндопротезов для герниопластики на состояние мышц различных отделов брюшной стенки (экспериментальное исследование) [Текст] / А.А. Нетяга, А.О. Парфенов, Г.М. Нутфуллина [и др.] // Человек и его здоровье. – 2013. – № 4. – С.26–32.

22. Влияние сетчатых имплантатов при герниопластике на состояние репродуктивной функции [Текст] / А.В. Протасов, Л.М. Михалева, Э.Д. Смирнова [и др.] // Клиническая практика. – 2014. – № 2(18). – С. 19–29.

23. Влияние экзогенных эмбриональных фибробластов на соотношение коллагена I и III типов в тканях парапротезной капсулы у мышей [Текст] / И.С. Иванов, В.А. Лазаренко, С.В. Иванов [и др.] // Цитология. – 2012. – Т. 54, №10. – С. 783–789.

24. Возможность применения эндопротезов из полиэфира в хирургии грыж брюшной стенки [Текст] / А.Н. Митрошин, И.Н. Пиксин, А.В. Баулин [и др.] // Медицинский альманах. – 2008. – № 5. – С. 198–201.

25. Волова, Л.Т. Биологическая система оценки качества биоимплантатов с помощью клеточных технологий [Текст] / Л.Т. Волова // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 70–71.

26. Вопросы терминологии в хирургии грыж передней брюшной стенки Амбулаторная хирургия [Текст] / А.Д. Тимошин, А.Л. Шестаков, А.В. Юрасов [и др.] // Стационарозамещающие технологии. – 2007. – № (4). – С. 227.

27. Восстановление функций мышц живота после реконструктивной герниопластики [Текст] / Р.И. Райляну, А.А. Ботезату, Т.Н. Коваленко [и др.] // Материалы X науч. конф. «Актуальные вопросы герниологии». – М., 2013. – С. 61.

28. Выбор синтетического эндопротеза для хирургического лечения паховых грыж по I.L. Lichtenstein [Текст] / В.В. Паршиков, А.Б. Бабурин, В.А. Ходак [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI, № 2(19). – С. 155–160.

29. Гаин, Ю.М. Синдром абдоминальной компрессии в хирургии [Текст] / Ю.М. Гаин, С.А. Алексеев, В.Г. Богдан // Белорус. мед. журнал. – 2004. – № 3(9). – С. 31–37.

30. Галкин, Р.А. Ошибки в хирургической практике и их предупреждение [Текст]: монография / Р.А. Галкин, И.Г. Лещенко. – изд. 2-е перераб. и доп. – М.: Гэотар Медиа, 2013. – 372 с.

31. Головина, Р.В. Прогнозирование развития раневых осложнений после комбинированной аллогерниопластики при послеоперационных вентральных грыжах срединной локализации [Электронный ресурс] / Р.В. Головина, Н.А. Никитин, Е.С. Прокопьев // Современные проблемы науки и образования [Электронный научный журнал]. – 2014. – № 2. – Режим доступа: http://www.science-education.ru/en/article/view?id=12914, свободный. – Загл. с экрана (дата обращения 14.07.16).

32. Гостевской, А.А. Нерешенные вопросы протезирования передней брюшной стенки при грыжах (Часть 1) [Текст] / А.А. Гостевской // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2007. – № 166(4). – С. 114–117.

33. Гостевской, А.А. Первый опыт превентивного протезирования передней брюшной стенки у пациентов с неспецифической дисплазией соединительной ткани [Текст] / А.А. Гостевской, С.Д. Тарбаев, И.С. Тарбаев // XI конф. Актуальные вопросы герниоплогии (Материалы конф.). – М., 2014. – С. 38.

34. Гуллер, А.Е. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения [Текст] / А.Е. Гуллер, А.Б. Шехтер // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2007. – № 4. – С. 19–31.

35. Гуляев, М.Г. Профилактика и лечение рецидивных вентральных грыж после аутопластических и протезирующих вмешательств. [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук / М.Г. Гуляев – С., 2015. – 23 с.

36. Джафаров, Е.Т. Выбор способа хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж [Текст]: дис. … канд. мед. наук / Е.Т. Джафаров. – М., 2010. – 138 с.

37. Дубова, Е.А. Морфологическая характеристика тканевой реакции при имплантации сетчатых эндопротезов [Текст] : автореф. дис. … канд. мед. наук / Е.А. Дубова. – М., 2008. – 15 с.

38. Егиев, В.Н. Взаимодействие полипропиленовых эндопротезов с тканями передней брюшной стенки [Текст] / В.Н. Егиев, Д.В. Чижов, Н.В. Филаткина // Герниология. – 2005. – № 2. – С. 41–49.

39. Егиев, В.Н. Клинический опыт лапароскопической интраперитонеальной пластики послеоперационных грыж [Текст] / В.Н. Егиев, В.К. Лядов // Герниология. – 2008. – № 1. – С. 44–48.

40. Егиев, В.Н. Ненатяжная герниопластика [Текст] / В.Н. Егиев. – М.: Медпрактика, 2002.

41. Жебровский, В.В. Актуальные вопросы выбора способа герниопластики при послеоперационных вентральных грыжах [Текст] / В.В. Жебровский, В.В. Пузако, Ф.Н. Ильченко // Медицина транспорта, Украины. – 2005. – №2(14). – С. 30–34.

42. Жерносеков, Д.Д. Структурно-функциональная характеристика витронектина и его роль в системе гемостаза [Текст] / Д.Д. Жерносеков, Э.Н. Золотарева // Biopolymers and Cell. – 2011. – Vol. 27(4). – P. 258–263.

43. Ильченко, Ф.Н. Воспалительная концепция патогенеза послеоперационной грыжи брюшной стенки и основные направления профилактики раневых осложнений герниопластики [Текст] / Ф.Н. Ильченко // Клиническая хирургия. – 2010. – № 3. – С. 39–44.

44. Интраабдоминальная гипертензия в практике хирурга [Текст] / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Ш.В. Тимербулатов [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2010. – № 2(30). – С.56–58.

45. Интраперитонеальная и ретромускулярная пластика брюшной стенки ультралегкими полипропиленовыми и титансодержащими эндопротезами (экспериментальное исследование) [Текст] / В.В. Паршиков, А.А. Миронов, А.А. Казанцев [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 4. – С. 40–44.

46. Инфекционно-воспалительные осложнения и их профилактика при вентральных грыжесечениях с использованием сетчатых эндопротезов [Текст] / А.Н. Айдемиров, А.К. Абалян [и др.] // Материалы 10-й конф. Актуальные вопросы герниологии. – М., 2013. – С. 13–15.

47. Инютин, А.С. Выбор метода хирургического лечения больных с грыжами передней брюшной стенки и состояние функции внешнего дыхания [Текст]: дис. … канд. мед. наук / А.С. Инютин. – Рязань, 2011. – 114 с.

48. Иоффе, А.Ю. Методика интраперитонеальной герниопластики с использованием композитной сетки Proceed [Текст] / А.Ю. Иоффе, М.П. Захараш, Р. Абу-Шамсия // Герниология. – 2009. – № 3(23). – С. 17.

49. Исаев, Г.Б. Динамика внутрибрюшного давления и ее влияние на функцию внешнего дыхания в раннем послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу больших вентральных грыж [Текст] / Г.Б. Исаев, Н.З. Мусаева // Центрально-Азиатский медицинский журнал им. М. Миррахимова. – 2015. – Вып. XXI, № 1. – С. 101–104.

50. Использование клеточных технологий с целью улучшения свойств соединительной ткани в эксперименте [Текст] / И.С. Иванов, С.В. Иванов, Г.Н. Горяинова [и др.] // Новости хирургии (Витебск). – 2012. – Т. 20, № 4. – С. 3–8.

51. Исследование цитокинов у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами при эндопротезировании политетрафторэтиленом и поливинилиденфторидом [Текст] / С.В. Иванов, И.С. Иванов, Т.П. Катунина [и др.] // Курский научно-практический вестник человек и его здоровье. – 2011. – № 4. – С. 42–47.

52. Комбинированная пластика ущемлённых грыж передней брюшной стенки [Текст] / А.С. Ермолов, А.Г. Лебедев, В.А. Ильичев [и др.] // Медицинский алфавит. – 2011. – № 1(3). – С. 16–19.

53. Корнилаев, П.Г. Имплантационная профилактика гнойно-воспалительных раневых осложнений в абдоминальной хирургии [Текст] / П.Г. Корнилаев, В.В. Плечев // Российский электронный научный журнал. – 2013. – № 1. – С. 149–153.

54. Корымасов, Е.А. Пути профилактики рецидивов паховых грыж при аутопластике и аллопластике [Текст] / Е.А. Корымасов, Ю.В. Горбунов // Герниология. – 2004. – № 3. – С. 26.

55. Кузнецов, Н.А. Роль послеоперационного доступа в развитии послеоперационных вентральных грыж [Текст] / Н.А. Кузнецов, И.В. Счастливцев, С.Н. Цаплин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 7. – С. 62–67.

56. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М.: Практическая медицина, 2016. [Lang T.A., Secic M. How to report Statistics in Medicine]. M.: Prakticheskaya meditsina, 2016.

57. Мелентьева, О.Н. Лечение больных с послеоперационной вентральной грыжей: ультразвуковая диагностика и хирургическая тактика [Текст]: автореф. дис. … канд. мед. наук / О.Н. Мелентьева. – Самара, 2010. – 21с.

58. 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 [Текст] / Б.А. Наумов, А.И. Чернооков, А.Б. Шехтер [и др.] // Анналы хирургии. – 2010. – № 4. – С. 37–45.

59. Морфологическая оценка местной реакции организма при применении сетчатых материалов для протезирования передней брюшной стенки [Текст] / Р.А. Мамедов // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21. - №1 – С. 23 – 28.

60. Морфологическая характеристика репродуктивных органов крыс-самцов после моделирования герниопластики полиэстеровым имплантатом в эксперименте [Текст] / Л.М. Михалева, А.В. Протасов, А.О. Геворгян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 3. – С.30.

61. Морфологическая характеристика тканевой реакции в зоне имплантации сетчатых эндопротезов PROLEN и VIPRO [Текст] / Е.А. Дубова, Н.В. Филаткина, Д.В. Чижов // Герниология. – 2005. – № 4. – С. 30–34.

62. Морфологические изменения после паховой герниопластики (экспериментальное исследование) [Текст] / А.В. Протасов, Л.М. Михалева, З.С. Каитова // Морфология. - 2017. - Т. 151, №3. - С. 96-97.

63. Морфологические особенности течения репаративного процесса после интраперитонеальной пластики брюшной стенки сеткой в зависимости от материала и структуры эндопротеза в эксперименте [Текст] / В.В. Паршиков, Л.Б. Снопова, Н.В. Жемарина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 3. – С. 22–27.

64. Морфологические особенности течения репаративного процесса после бесшовной пластики брюшной стенки сеткой [Текст] / В.В. Паршиков, В.А. Ходак, Л.Б, Снопова [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2013. – Т. VI, № 3(20). – С. 324–329.

65. Морфологические подтверждения биомеханической концепции патогенеза вентральных грыж [Текст] / В.И. Белоконев, Т.А. Федорина, С.Ю. Пушкин [и др.] // Морфологические ведомости. – 2009. – № 3-4. – С. 121–124.

66. Морфология внутренних органов и брюшной стенки крыс при синдроме абдоминального компартмента в эксперименте [Текст] / Т.А. Федорина, В.И. Белоконев, А.А. Супильников [и др.] // Морфологические ведомости. – 2008. – Т. 1, № 3-4. – С. 82–83.

67. Ненатяжная герниопластика послеоперационных вентральных грыж [Текст] / С.А. Касумьян, А.Ю. Некрасов, А.К. Воронцов [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – № 19(2). – С. 21–25.

68. Ненатяжная пластика передней брюшной стенки при ущемленных послеоперационных вентральных грыжах [Текст] / В.П. Сажин, Д.Е. Климов, И.В. Сажин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – №7. – С. 48–49.

69. Нестеренко, Ю.А. Паховые грыжи. Реконструкция задней стенки пахового канала [Текст] / Ю.А. Нестеренко, Р.М. Газиев // М., 2005.-143с.

70. Нетяга, А.А. Сравнительное экспериментальное исследование биомеханических свойств стандартных, легких и композитных эндопротезов для пластики брюшной стенки после их имплантации [Текст] / А.А. Нетяга, А.О. Парфенов, В.А. Жуковский // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-5. – С. 875–880.

71. Оперативная хирургия наружных брюшных грыж [Текст]: учеб. пособие / Е.А. Столяров, Б.Д. Грачев, В.Н. Рогачев [и др.]. – М., 2000.

72. Особенности репаративных процессов передней брюшной стенки в зоне имплантации сетки из пролена в эксперименте [Текст] / Н.А. Сурков, С.А. Заринская, В.А. Виссарионов [и др.] // Анналы пластич., реконструкт. и эстет. хирургии. – 2002. – № 1. – С. 52–61.

73. Особенности соотношения коллагена I и III у больных с послеоперационными вентральными грыжами [Текст] / В.А. Лазаренко, И.С. Иванов, С.В. Иванов [и др.] // Курский науч.-практич. вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – Вып. 2. – С. 57–59.

74. Пальцев МА, Аничков НМ, Литвицкий ПФ. Патология человека [Текст]: учебник для мед. вузов : в 2 т. / М.А. Пальцев, Н.М. Аничков, П.Ф. Литвицкий. – М.: Медицина, 2009. – 2 т.

75. Пальцев, М.В. Межклеточные взаимодействия [Текст] / М.В. Пальцев, А.А. Иванов. – М.: Медицина, 1995. – 224 с.

76. Паршиков, В.В. Техника разделения компонентов брюшной стенки в лечении пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами [Текст]: обзор / В.В. Паршиков, Б.А. Королева, В.И. Логинов // СТМ. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 183–194.

77. Петров, В.В. Клинико-экспериментальное обоснование интраперитонеальной пластики брюшной стенки композитными эндопротезами (экспериментально – клиническое исследование) [Текст]: дис. … канд. мед. наук / В.В. Петров. – Н.Новгород, 2014.

78. Плечев, В.В. Хирургическое лечение больных с послеоперационными вентральными грыжами [Текст] / В.В. Плечев, П.Г. Корнилаев, Р.Р. Шавалеев. – Уфа, 2000.

79. Плешков, В.Г. Послеоперационные вентральные грыжи – нерешенные проблемы [Текст] / В.Г. Плешков, О.И. Агафонов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2009 – Т. 2, № 3. – С.248–255.

80. Пономарева, Ю.В. Клинико-морфологическое обоснование выбора способа операции у больных с передне-боковыми и боковыми грыжами живота [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Пономарева. – С., 2009. – 23 с.

81. Послеоперационная вентральная грыжа в эксперименте [Текст] / В.И. Белоконев, Т.А. Федорина, С.В. Нагапетян [и др.] // Герниология. – 2004. – № 2. – С. 25.

82. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы [Текст] / М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, Э.З. Гатауллина [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – №8(5). – С. 101–107.

83. Применение аллогенных эмбриональных фибробластов при эндопротезировании передней брюшной стенки [Текст] / С.В. Иванов, А.А. Должиков, И.С. Иванов [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Сер.: Медицина. Фармация. – 2010. – №16. – С. 78–84.

84. Применение аутодермальной герниопластики для лечения послеоперационных грыж живота [Текст] / В.В. Иващенко [и др.] // Клин. хирургия. – 2000. – № 9. – С. 36–38.

85. Прогнозирование результатов эстетических вмешательств по механизмам старения кожи и соотношению коллагена I/III типов [Текст] / Г.О. Смирнова, Н.Е. Мантурова, Г.В. Топчиева [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7 (часть 1). – С. 190–194.

86. Профилактика и лечение инфекционных раневых осложнений при протезирующих грыжесечениях [Текст] / А.Г. Сонис, Б.Д. Грачев, Е.А. Столяров [и др.] // Раны и раневые инфекции. – 2014. – № 2. – С. 16–22.

87. Профилактика раневых осложнений при имплантационной герниопластике [Текст] / О.В. Галимов, В.В. Плечев, П.Г. Корнилаев [и др.] // Материалы 10-й конф. Актуальные вопросы герниологии. – М., 2013. – С.41–42.

88. Пупочные грыжи и патогенетическое обоснование выбора метода их коррекции [Текст] / А.В. Федосеев, С.Ю. Муравьев, С.С. Андреев [и др.] // Анналы хирургии. – 2013. – № 6. – С. 5–11.

89. Пушкин, С.Ю. Обоснование системного подхода при выполнении симультанных операций на органах брюшной полости и брюшной стенке у больных с вентральной грыжей [Текст] : дис. … д–ра мед. наук / С.Ю. Пушкин. – Самара, 2011. – 297 с.

90. Результаты применения эндопротезов из полиэфира в эксперименте и клиническое их использование при герниовентропластике [Текст] / А.Н. Митрошин, А.В. Баулин, А.В. Нестеров [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2008. – № 1. – С. 74–86.

91. Результаты экспериментального исследования полипропиленового эндопротеза при пластике брюшной стенки в инфицированных условиях [Текст] / А.А. Нетяга, Б.С. Суковатых, Н.М. Валуйская, В.А. Жуковский // V Междунар. конф. «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов». – М., 2006. – С. 83–85.

92. Реконструкция брюшной полости методом разделения анатомических компонентов брюшной стенки (первый опыт) [Текст] / А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков, Д.А. Федоров [и др.] // Материалы конф. Актуальные воросы герниологии. Москва, 9–10, окт. / РАМН; Рос. науч. центр хирургии; Общество герниологов – М., 2002. – С. 77–78.

93. Рехачев, В.П. Применение кожного аутоимплантанта как операция выбора при послеоперационных вентральных грыжах [Текст] / В.П. Рехачев, Я.А. Насонов, Е.А. Петухов // Материалы конф. Актуальные вопросы герниологии. – М., 2002. – С. 51.

94. Рецидивные паховые грыжи в свете нарушений коллагенного обмена [Текст] / С.Г. Шаповальянц, А.П. Эттингер, С.В. Вольный // Герниология. – 2009. – № 1. – С. 51.

95. Роль внутрибрюшного давления в нарушении легочного газообмена у больных после пластики вентральных грыж [Текст] / К.М. Гайдуков, Е.Н. Райбужис, А. Хусейн [и др.] // Эфферентная терапия. – 2011. – №17(3). – С. 20–21.

96. Ромашкин-Тиманов, М.В. Морфо-функциональное обоснование хирургических методов лечения послеоперационных вентральных грыж брюшной стенки [Текст] : автореф. дис. … д–ра мед. наук / М.В. Ромашкин–Тиманов. – СПб., 2007. – 36с.

97. Русанов, В.П. Хирургическое лечение вентральных грыж у больных с высоким операционным риском [Текст] / В.П. Русанов, М.Ф. Дробышев, А.А. Кучинский // Материалы V Российского науч. форума: «Хирургия 2004». – М., 2004. – С. 169.

98. Самойлов, А.В. Протезирующая вентропластика в onlay технике [Текст] / А.В. Самойлов // Герниология. – 2006. – № 2(10). – С. 11–13.

99. Саркисов, Д.С. Общая патология человека [Текст] / Д.С. Саркисов, М.А. Пальцев, Н.К. Хитров. – 2-е изд. – М.: Медицина, 1997.

100. Середин, С. А. О новом способе паховой аутогерниопластики [Текст] / С. А. Середин, А. В. Баулин, А. С. Ивачев А. С. [и др.] // Известия

высших учебных заведений. Поволжский регион. – 2012. – Т.21. - № 1. - С. 112-117

101. Серов, В.В. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология) [Текст] / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. – М.: Медицина, 1981. – 313 с.

102. Серома как осложнение хирургии грыж живота [Текст] / И.В. Федоров, Л.Е. Славин, А.В. Кочнев [и др.] // Герниология. – 2007. – № 2. – С. 27–29.

103. Сетчатые эндопротезы с противоспаечными свойствами [Текст] / О.З. Ахметшина, Н.А. Едомина, В.Е. Немилов [и др.] // Материалы Междунар. науч.-практич. конф. «Медицинские импланты» / под ред. В.А. Лазаренко, А.И. Бежина, В.А. Липатова [и др.]; ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет Минздрава России. – Курск: МедТестИнфо, 2016. – С. 35.

104. Сидорин, В.С. Некоторые вопросы патогенеза инфекционных осложнений операционных ран [Текст] / В.С. Сидорин // Вестник хирургии. – 1986. – Т.132, № 2. – С. 64–66.

105. Синдром абдоминальной компрессии: клинико-диагностические аспекты [Текст] / Г.Г. Рощин, Д.Л. Мищенко, И.П. Шлапак [и др.] // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О. Можаева. – 2002. – Т. 3, № 2. – С. 67–73.

106. Синдром интраабдоминальной гипертензии [Текст] / Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, П.В. Подачин [и др.]. – Новосибирск: Сибирский успех, 2008.

107. Современная концепция хирургического лечения больных с послеоперационными грыжами передней брюшной стенки [Текст] / А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков, Д.Н. Курашвили [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – № 4(7). – С. 405–413.

108. Современное состояние проблемы интраперитонеальной пластики брюшной стенки синтетическими эндопротезами [Текст] / Р.В. Романов, А.А. Федаев, В.В. Петров [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2012. – № 4. – С. 161–170.

109. Совцов, С.А. Динамика изменения внутрибрюшного давления у больных после операции на органах брюшной полости [Текст] / С.А. Совцов // Пермский медицинский журнал. – 2005. – № 22(3). – С. 89–93.

110. Способ ушивания раны при надапоневротической пластике полипропиленовой сеткой больших послеоперационных вентральных грыж [Текст] / А.С. Мухин, Н.В. Александренков, В.А. Ребцовский [и др.] // Новости хирургии. – 2013. – № 21(1). – С. 88–93.

111. Сравнительная оценка влияния титансодержащих и полипропиленовых сетчатых эндопротезов на процесс формирования зрелой соединительной ткани [Текст] / А.А. Казанцев, И.И. Бабиченко, А.В. Протасов [и др.] // Материалы V Междунар. конф. «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов». – М., 2006.

112. Сравнительная оценка местной реакции тканей на различные имплантаты [Текст] / В.В. Банин, В.И. Кирпатовский, А.Д. Климиашвили [и др.] // Материалы V Междунар. конф. «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов». – М., 2006. – С. 79–80.

113. Сравнительная оценка тканевой реакции на имплантацию «тяжелых» и «облегченных» сеток, применяемых в герниологии [Текст] / В.Н. Егиев, А.И. Щеголев, Е.А. Дубова [и др.] // Герниология. – 2006. – № 3. – С. 16.

114. Сравнительные аспекты влияния современных сетчатых имплантатов на состояние репродуктивных органов после моделирования герниопластики [Текст] / А.В. Протасов, Л.М. Михалева, Э.Д. Смирнова [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2013. – Т. 19, № 1. – С. 50–55.

115. Ступин, В.А. Особенности соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами [Текст] / В.А. Ступин, Э.Т. Джафаров, А.В. Черняков [и др.] // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 5. – С. 7–10.

116. Ступин, В.А. Эффективность ультразвукового исследования в диагностике ретенционных осложнений у пациентов с послеоперационными грыжами [Текст] / В.А. Ступин // Герниология. – 2009. – № 1. – С. 40.

117. Суворова, Г.Н. Регенерация внутреннего сфинктера прямой кишки после его механического повреждения [Текст] / Г.Н. Суворова, О.Н. Тулаева // Национальная Ассоциация Ученых. – 2015. – № 9-2(14). – С. 155–157.

118. Суковатых, Б.С. Влияние анатомо-функциональной недостаточности брюшной стенки на прогноз возникновения послеоперационных вентральных грыж [Текст] / Б.С. Суковатых // Хирургия. – 2014. – № 1. – С. 43–47.

119. Тимошин, А.Д. Концепция хирургического лечения послеоперационных грыж передней брюшной стенки [Текст] / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков // Герниология. – 2004. – № (1). – С. 4–5.

120. Тимошин, А.Д. Хирургическое лечение паховых и послеоперационных грыж брюшной стенки [Текст] / А.Д. Тимошин, А.В. Юрасов, А.Л. Шестаков. – М.: Триада Х, 2003.

121. Титансодержащие сетчатые эндопротезы, как перспективная группа имплантатов для пластики брюшной стенки [Текст] / А.А. Казанцев, В.В. Паршиков, К.А. Шемятовский [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 4. – С. 86–95.

122. Топографическая анатомия и оперативная хирургия : учеб. пособие / И.Г.Жук [и др.]. –2-еизд. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – 284 с.

123. Федорина, Т.А. Комплексный подход к оценке погрешностей, возникающих при использовании методов количественного анализа в гистологических исследованиях [Текст]: учеб. пособие / Т.А. Федорина, Г.В. Недугов; М-во образования и науки Рос. Федерации, М-во здравоохранения и социал. развития Рос. Федерации, Гос. образоват. учреждение высш. проф. образования «Самар. гос. мед. ун-т», Науч.-образоват. центр доказат. медицины. – Самара, 2004.

124. Федосеев, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как один из возможных механизмов образования наружных вентральных грыж [Текст] / А.В. Федосеев, А.А. Чекушин // Рос. медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2010. – № (3). – С.125–130.

125. Федосеев, А.В. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни [Текст] / А.В. Федосеев, Д.С. Пуяшов, С.Ю. Муравьёв // Рос. медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2008. – № 2. – С. 63–66.

126. Фелештинский, Я.П. Реконструктивно-восстановительная tension free аллогерниопластика при гигантских грыжах живота [Текст] / Я.П. Фелештинский // Хир. Укр. – 2008. – № 4. – С. 65–68.

127. Функциональные и морфологические результаты имплантации полипропиленовых сеток для закрытия дефектов передней брюшной стенки в эксперименте [Текст] / У. Клинге, М.А. Ануров, В. Банин [и др.] // IV Междунар. конф. «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантов». – М., 2001. – С. 162–163.

128. Функциональные и морфологические результаты имплантации различных модификаций полипропиленовых сеток для пластики сложных дефектов передней брюшной стенки [Текст] / У. Клинге, Ф. Шумпелик, М. Ануров [и др.] // Материалы конф. Актуальные вопросы герниологии. – М., 2002. – С. 22–23.

129. Функция передней брюшной стенки у больных с вентральными грыжами [Текст] / А.В. Федосеев, Ю.И. Ухов, С.Ю. Муравьев [и др.] // Врач-аспирант. – 2011. – № 47(4)ю – С. 644–652.

130. Хирургические аспекты лечения кожно-жировых фартуков передней брюшной стенки у больных с ожирением [Текст] / Б.Ш. Гогия, А.А. Адамян, Н.О. Султанова // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2006. – № 4. – С. 36–37.

131. Шехтер, А.Б. Морфологическая диагностика рубцовых тканей и новая клинико-морфологическая классификация рубцов кожи человека [Текст] / А.Б. Шехтер, А.Е. Гуллер // Архив патологии. – 2008. – № 70(1). – С. 6–13.

132. Щербаков, Н.В. Лапароскопическое лечение послеоперационных вентральных грыж [Текст] / Н.В. Щербаков // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – № 3. – С. 45–49.

133. Щербатых, А.В. Современное состояние проблемы хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж [Текст] / А.В. Щербатых, С.В. Соколова, К.В. Шевченко // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). – 2010. – № 95(4). – С. 11–16.

134. Экспериментальное исследование влияния полипропиленовых и титансодержащих сетчатых имплантатов на адаптивный иммунитет [Текст] / Г.М. Гевондян, А.А. Казанцев, Д.Л. Титаров [и др.] // Материалы 10-й конф. Актуальные вопросы герниологии. – М., 2013. – С. 36–37.

135. Экспериментальное обоснование применения новых поливинилиденфторидных эндопротезов с карбиновым покрытием для герниопластики [Текст] / А.И. Бежин, А.А. Должиков, В.А. Жуковский [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 99–101.

136. Экспериментально-морфологическое исследование репаративных процессов в зоне имплантации сетчатого эндопротеза из викрила в ткани передней брюшной стенки [Текст] / Н.А. Сурков, С.А. Заринская, В.А. Виссарионов [и др.] // Анналы пластич., реконструкт. и эстет. хирургии. – 2003. – № 3. – С. 60–71.

137. Эндохирургический способ коррекции послеоперационных вентральных грыж [Текст] / Г.М. Рутенбург, Д.Ю. Богданов, А.В. Протасов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – № 12(2). – С. 18.

138. Эттингер, А.П. Особенности соединительной ткани у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами [Текст] / А.П. Эттингер // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 17.

139. Яковлев, А.В. Лечение паховых грыж с использованием полипропиленовых сетчатых эндопротезов и эндопротезов с покрытием на основе полигидроксиалканоатов [Текст] / А.В. Яковлев, Н.М. Маркелова, Е.И. Шишацкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – № 2(62). – С. 76–81.

140. Янов, В.Н. Аутодермальная пластика и транспозиция прямых мышц живота при гигантских послеоперационных грыжах [Текст] / В.Н. Янов // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 23–25.

141. A comparison of factors associated with collagen metabolism in different skeletal muscles from dystrophic (mdx) mice: impact of pirfenidone [Text] / L.E. Gosselin, J.E. Williams, K. Personius [et al.] // Muscle Nerve. – 2007. – Vol.35. – P. 208–216.

142. A culture model to analyze the acute biomaterial-dependent reaction of human primary macrophages [Text] / N. Grotenhuis, Y. Bayon, J.F. Lange [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Communic. – 2013. – Vol. 433. – P. 115–120.

143. A modified approach to component separation using biologic graft as a load-sharing onlayreinforcement for the repair of complex ventral hernia [Text] / D.P. Singh, H.R. Zahiri, B. Gastman [et al.] // Surg. Innov. – 2014. – Apr., Vol. 21(2). – P. 137–146.

144. A multicenter randomized controlled trial evaluating the effect of small stitches on the incidence of incisional hernia in midline incisions [Text] / J. Harlaar, E. Deerenberg, G. van Ramshorst [et al.] // BMC Surgery. – 2011. – Vol. 11, Iss. 1. – P. 20.

145. Abdominal aortic aneurysm and abdominal wall hernia as manifestations of a connective tissue disorder [Text] / G.A. Antoniou, G.S. Georgiadis, S.A. Antoniou [et al.] // Journal of vascular surgery. – 2011. – Vol. 54. – P. 1175–1181.

146. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle [Text] / C.J. Mann, E. Perdiguero, Y. Kharraz [et al.] // Skelet. Muscle. – 2011. – Vol. 1. – P. 21. – doi: 10.1186/2044-5040-1-21.

147. Adhesion, apoptosis and cytokine release of human mononuclear cells cultured on degradable poly (urethane urea), polystyrene and titanium in vitro [Text] / C. Gretzer, K. Gisselfält, E. Liljensten [et al.] // Biomaterials. – 2003. – Vol. 8. – P. 2843–2852.

148. Adoptive transfer of tumor cytotoxic macrophages generated in vitro from circulating blood monocytes: a new approach to cancer immunotherapy [Text] / R. Anderesen, C. Scheibenbogen, W. Brugger [et al.] // Cancer Res. – 1990. – Dec. 1, Vol. 50(23). – P. 7450–7456.

149. Age-related differences in inflammatory markers in men: contribution of visceral adiposity [Text] / A. Cartier, M. Côté, I. Lemieux [et al.] // Metabolism. – 2009. – Vol. 58, № 10. – P. 1452–1458.

150. Aging of skeletal muscle fibers [Text] / N. Miljkovic, J.Y. Lim, I. Miljkovic [et al.] // Ann. Rehabil. Med. – 2015. – Apr., Vol. 39(2). – P. 155–162.

151. Al-Gaithy, Z.K. Vascular and cellular events in post-mastectomy seroma: an immunohistochemical study [Text] / Z.K. Al-Gaithy, N.N. Ayuob // Cell. Immunol. – 2012. – Vol. 272(2). – P. 130–136.

152. Allen, R.E. Regulation of skeletal muscle satellite cell proliferation and differentiation by transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor I, and fibroblast growth factor [Text] / R.E. Allen, L.K. Boxhorn // J. Cell. Physiol. – 1989. – Vol. 138. – P. 311–315.

153. Alternatively activated macrophages differentially express fibronectin and its splice variants and the extracellular matrix protein betaIG-H3 [Text] / A. Gratchev, P. Guillot, N. Hakiy [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2001. – Vol. 53. – P. 386–392.

154. Alternatively activated macrophages in helminth infections [Text] / T. Kreider, R.M. Anthony, J.F. Urban [et al.] // Curr. Opin. Immunol. – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 448–453.

155. Amid, P.K. Lichtenstein herniotomy [Text] / P.K. Amid, A.G. Shulman, I.L. Lichtenstein // Chirurg. – 1994. – Jan., Vol. 65(1). – P. 54–58.

156. Ammaturo, C. The ratio between anterior abdominal wall surface/wall defect surface: a new parameter to classify abdominal incisional hernias [Text] / C. Ammaturo, G. Bassi // Hernia. – 2005. – Vol. 9. – P. 316–321.

157. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice [Text] / A. Sindrilaru, T. Peters, S. Wieschalka [et al.] // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 121. – P. 985–997.

158. Anderson, J.M. Foreign body reaction to biomaterials [Text] / J.M. Anderson, A. Rodriguez, D.T. Chang // Semin Immunol. – 2008. – Vol. 20, № 2. – P.86–100.

159. Angiotensin II activates the Smad pathway in vascular smooth muscle cells by a transforming growth factor-beta-independent mechanism [Text] / J. Rodriguez-Vita, E. Sanchez-Lopez, V. Esteban [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 2509–2517.

160. Angiotensin II receptor blockade administered after injury improves muscle regeneration and decreases fibrosis in normal skeletal muscle [Text] / H.S. Bedair, T. Karthikeyan, A. Quintero [et al.] // Am. J. Sports Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 1548–1554.

161. Animal Models as Tools to Investigate Antidiabetic and Anti-Inflammatory Plants [Electronic resource] / M. Eddouks, D. Chattopadhyay, N. Zeggwagh [et al.] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2012(2012), Article ID 142087. – doi: 10.1155/2012/142087. – Access mode: https://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/142087/, free. – Title screen (date of access 18.08.16).

162. Anon, B. New classification of physical status [Text] / B. Anon // Anesthesiology. – 1963. – Vol. 24. P. – 111/

163. Anti-Inflammatory Activities of Cinnamomum cassia Constituents In Vitro and In Vivo [Electronic resource] / J.C. Liao, J.S. Deng, C.S. Chiu [et al.] // Evid. Based Complement. Alternat. Med. – 2012(2012), Article ID 429320. – doi: 10.1155/2012/429320. – Access mode: https://www.hindawi.com /journals/ecam/2012/429320/abs/, free. – Title screen (date of access 18.08.16).

164. Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo [Text] / N. Jetten, S. Verbruggen, M.J. Gijbels [et al.] // Angiogenesis. – 2014. – Vol. 17. – P. 109–118.

165. Anurov, M.V. Biomechanical compatibility of surgical mesh and fascia being reinforced: dependence of experimental hernia defect repair results on anisotropic surgical mesh positioning [Text] / M.V. Anurov, S.M. Titkova, A.P. Oettinger // Hernia. – 2012. – Vol. 16. – P. 199–210.

166. Anurov, M.V. Comparison of the results of hernia defect plasty with standard and light surgical meshes with identical knitted structure [Text] / M.V. Anurov, S.M. Titkova, A.P. Oettinger // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2011. – Vol. 150, № 4. – P. 459–464.

167. Application of MS- Based Proteomics to Study Serum Protein Adsorption/Absorption and Complement C3 Activation on Poly(ethylene glycol) Hydrogels [Text] / X. Wang, D.R. Schmidt, E.J. Joyce [et al.] // J. Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2011. – Vol. 22, Issue 10. – P.1343–1362.

168. Archvadze, B. New technical approach to the treatment of large, gigantic, oblique inguinal hernias [Text] / B. Archvadze, K. Berishvili // Georgian Med. News. – 2015. – Apr., Vol. (241). – P. 26–30.

169. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis [Electronic resource] / J.T. Pesce, T.R. Ramalingam, M.M. Mentink-Kane [et al.] // PLoS Pathog. – 2009. – April 10. – doi: 10.1371/journal.ppat.1000371. – Access mode: http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1000371, free. – Title screen (date of access 10.09.16).

170. Awad, Z.T. Mechanisms of ventral hernia recurrence after mesh repair and a new proposed classification [Text] / Awad, Z.T., Puri V, LeBlanc K,[et al.] // J Am Coll Surg.– 2005. - Vol. 201(1). – P 132-140.

171. Bartlett, D.C. Abdominal wound dehiscence and incisional hernia [Text] / D.C. Bartlett, A.N. Kingsnorth // Surgery. – 2006. – Vol. 24, № 7. – P. 234–238.

172. Bilsel, Y. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types [Text] / Y. Bilsel, I. Abci // Int. J. Surg. 2012. – Vol. 10(6). – P. 317–321.

173. Binding of C3 fragment on top of adsorbed plasma proteins during complement activation on a model biomaterial surface [Text] / J. Andersson, K.N. Ekdahl, J.D. Lambris [et al.] // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P.1477–1485.

174. Binnebosel, M. Impact of mesh positioning on foreign body reaction and collagen ingrowth in a rabbit model of open incisional hernia repair [Text] / M. Binnebosel, C.D. Klink // Hernia. – 2010. – Vol. 14(1). – P. 71–77.

175. Biochemical study of collagen in adult groin hernias [Text] / A. Pans, A. Albert, C.M. Lapiere [et al.] // J. Surg. Res. – 2001. – Vol. 95(2). – P. 107–113.

176. Biodegradation of polyethylene and polypropylene [Text] / J. Arutchelvi, M. Sudhakar, A. Arkatkar [et al.] // Indian Journal of Biotechnology. – 2008. –Vol. 7, № 1. – P. 9–22.

177. Biodegradation of polyethylene and polypropylene [Text] / J. Arutchelvi, M. Sudhakar, A. Arkatkar [et al.] // Indian Journal of Biotechnology. – 2008. – Vol. 7, № 1. – P. 9–22.

178. Biological approaches to improve skeletal muscle healing after injury and disease [Text] / B. Gharaibeh, Y. Chun-Lansinger, T. Hagen [et al.] // Birth Defects Res. Part C: Embryo Today Reviews. – 2012. – Vol. 96, Issue1. – P.82–94.

179. Black, J.P. Complement activation by PVA as measured by ELIFA (enzyme-linked immunoflow assay) for SC5b-9 [Text] / J.P. Black, M.V. Sefton // Biomaterials. – 2000. – Vol. 21. – P. 2287–2294.

180. Blatnik, J.A. Predicting Severe Postoperative Respiratory Complications following Abdominal Wall Reconstruction [Text] / J.A. Blatnik // Plastic and Reconstructive Surgery. Abdominal Wall Reconstruction. – 2012. – Vol. 130, № 4. – P. 836–841.

181. Blood protein-polymer adsorption: Implications for understanding complement-mediated hemoincompatibility [Text] / A.E. Engberg, J.P. Rosengren-Holmberg, H. Chen [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2011. – Vol. 97(1). – P.74–84.

182. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome [Text] / A. Koster, S. Stenholm, D.E. Alley [et al.] // Obesity. – 2010. – Vol. 18, № 12. – P. 2354–2361.

183. Brown, C.N. Which mesh for hernia repair? [Text] / C.N. Brown, J.G. Finch // Ann. R. Coll. Surg. Engl. – 2010. – Vol. 92(4). – P. 272–278.

184. Burger, J.W.A. Incisional hernia: Early complication of abdominal surgery [Text] / J.W.A. Burger, J.F. Lange // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P.1608–1613.

185. Burks, T.N. Role of TGF-beta signaling in inherited and acquired myopathies [Text] / T.N. Burks, R.D. Cohn // Skelet. Muscle. – 2011. – Vol. 1. – P. 19.

186. C3 Adsorbed to a Polymer Surface Can Form an Initiating Alternative Pathway Convertase [Text] / J. Andersson, K.N. Ekdahl, R. Larsson [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168, № 11. – P. 5786–5791.

187. Carbonell, A.M. Safety of prosthetic mesh hernia repair in contaminated fields [Text] /A.M. Carbonell, Cobb W.S. // Surg Clin North Am. – 2013. – Vol. 93(5). – P. 1227-39.

188. Carlson, B.M. Regeneration of entire skeletal muscles [Text] / B.M. Carlson // Fed. Proc. – 1986. – Vol. 45. – P. 1456–1460.

189. Carlson, M.A. Acute wound failure [Text] / M.A. Carlson // Surg. Cl. N. Am. – 1997. – Vol. 77. – P. 607–636.

190. Cassar, K. Surgical treatment of incisional hernia [Text] / K. Cassar, A. Munro // British Journal of Surgery. – 2002. – Vol. 89(5). – P. 534–545.

191. Cauwe, B. Intracellular substrate cleavage: a novel dimension in the biochemistry, biology and pathology of matrix metalloproteinases [Text] / B. Cauwe, G. Opdenakker // Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology. – 2010. – № 45(5). – P. 351–423.

192. Central failures of lightweight monofilament polyester mesh causing hernia recurrence: a cautionary note [Text] / C.C. Petro, E.H. Nahabet, C.N. Criss [et al.] // Hernia. – 2014. – Vol. 19(1). – P. 155–159.

193. Central rupture and bulging of low-weight polypropylene mesh following recurrent incisional sub lay hernioplasty [Text] / M. Zuvela, D. Galun, A. Djaric-Stefanovic [et al.] // Hernia. – 2014. – Vol. 18. – P. 135–140.

194. Cevasco, M. Ventral hernia repair with synthetic, composite, and biologic mesh: characteristics, indications, and infection profile [Text] / M. Cevasco, K.M. Itani // Surg. Infect. (Larchmt). – 2012. – Aug., Vol. 13(4). – P. 209–215.

195. Characterization of the regional distribution of skeletal muscle adipose tissue in type 2 diabetes using chemical shift-based water/fat separation [Text] / D.C. Karampinos, T. Baum, L. Nardo [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2012. – Vol. 35, № 4. – P. 899–907.

196. Characterizing the ex vivo mechanical properties of synthetic polypropylene surgical mesh [Text] / X. Li, J.A. Kruger, J.W. Jor [et al.] // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. – 2014. – Vol. 37. – P. 48–55.

197. Chemistry-dependent adsorption of serum proteins onto polyanhydride microparticles differentially influences dendritic cell uptake and activation [Text] / B.R. Carrillo-Conde, A.E. Ramer-Tait, M.J. Wannemuehler, B. Narasimhan // Acta Biomaterialia. – 2012. – Vol. 8. – P. 3618–3628.

198. Chen, X. Role of matrix metalloproteinases in skeletal muscle: migration, differentiation, regeneration and fibrosis [Text] / X. Chen, Y. Li // Cell. Adh. Migr. – 2009. – Vol. 3. – P. 337–341.

199. Chevrel, J.P. Classification of incisional hernias of the abdominal wall [Text] / J.P. Chevrel, A.M. Rath // Hernia. – 2000. – Vol. 4. – P. 7–11.

200. Ciciliot, S. Regeneration of mammalian skeletal muscle. Basic mechanisms and clinical implications [Text] / S. Ciciliot, S. Schiaffino // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16. – P. 906–914.

201. Circulating fibrocytes: collagen-secreting cells of the peripheral blood [Text] / T.E. Quan, S. Cowper, S.P. Wu [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2004. – Vol. 36. – P. 598–606.

202. Classification and surgical treatment of incisional hernia. Results of an experts' meeting [Text] / M. Korenkov, A. Paul, S. Sauerland [et al.] // Langenbecks Arch Surg. – 2001. – Vol. 386. – P. 65–73.

203. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias [Text] / F.E. Muysoms, M. Miserez, F. Berrevoet [et al.] // Hernia. – 2009. – Vol. 13(4). – P. 407–414.

204. Cobb, W.S. Posterior components separation during retromuscular hernia repair [Text] / W.S. Cobb, A.M. Carbonell, S.M. Chen // Hernia. – 2008. – Vol. 12. – P. 359–362.

205. Cobb, W.S. The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair [Text] / W.S. Cobb, K.W. Kercher, B.T. Heniford // Surg. Innov. – 2005. – Vol. 12(1). – P. 63–69.

206. Coda, A. Classification of prosthetics used in hernia repair based on weight and biomaterial [Text] / A. Coda, R.Lamberti, S Martorana // Hernia. – 2012. – Vol. - 16(1). - P - 9-20.

207. Coen, P.M. Role of intramyocelluar lipids in human health [Text] / P.M. Coen, B.H. Goodpaster // Trends in Endocrinology and Metabolism. – 2012. – Vol. 23, №8. – P. 391–398.

208. Colonization by human fibroblasts of polypropylene prosthesis in a composite form for hernia repair [Text] / R.A. Canuto, S. Saracino, M. Oraldi [et al.] // Hernia. – 2013. – Apr., Vol. 17(2). – P. 241–248. Comparative analysis of histopathologic effects of synthetic meshes based on material, weight, and pore size in mice [Text] / S.B. Orenstein, E.R. Sabeski, D.L. Kreutzer [et al.] // J. Surg. Res. – 2012. – Vol. 176. – P. 423–429.

209. Comparative Evaluation Of "Sublay" Versus "Onlay" Meshplasty In Ventral Hernias [Text] / R. Godara, P. Gar, H. Raj [et al.] // The Internet Journal of Surgery. – 2005. – Vol. 8(1). – P.1016-1023.

210. Comparative study of inflammatory response and adhesions formation after fixation of different meshes for inguinal hernia repair in rabbits [Text] / A. Goldenberg, J. Matone, W. Marcondes [et al.] // Acta Cir. Bras. – 2005. – Vol. 20(5). – P. 347–352.

211. Comparison between the short-term results of onlay and sublay mesh placement in the management of uncomplicated para-umbilical hernia: a prospective randomized study [Text] / S.S. Bessa, A.M. El-Gendi, A.H. Ghazal [et al.] // Hernia. – 2015. – Feb., Vol. 19(1). – P. 141–146.

212. Complement activation on polyethylene oxide- like PFGD- deposited surfaces [Text] / L.M. Szott, M.J. Stein, B.D. Ratner [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2011. – Vol. 96(1). – P. 150–161.

213. Contribution of denervated muscle to contractures after neonatal brachial plexus injury: not just muscle fibrosis [Text] / S. Nikolaou, H. Liangjun, L.J. Tuttle [et al.] // Muscle Nerve. – 2014. – Vol. 49. – P. 398–404.

214. Control of integrin α IIbβ 3 outside-in signaling and platelet adgesion by sensing the physical propertiesof fibrin(ogen) substrates [Text] / N.P. Podolnikova, I.S. Yermolenko, A. Fuhrmann [et al.] // Biochemistry. – 2010. – Vol. 46. – P.68–77.

215. Cornelison, D.D. Context matters: in vivo and in vitro influences on muscle satellite cell activity [Text] / D.D. Cornelison // J. Cell. Biochem. – 2008. – Vol. 105. – P. 663–669.

216. Correlation between biomechanical and structural changes during the regeneration of skeletal muscle after laceration injury [Text] / M. Kaariainen, J. Kaariainen, T.L. Jarvinen [et al.] // J. Orthop. Res. – 1998. – Vol. 16. – P.197–206.

217. Dahlback, B. Characterization of human S protein, an inhibitor of the membrane attack complex of complement. Demonstration of a free reactive thiol group [Text] / B. Dahlback, E.R. Podack // Biochemistry. – 1985. – Vol. 24(9). – P. 2368–2374.

218. Darby, I. Alpha-smooth muscle actin is transiently expressed by myofibroblasts during experimental wound healing [Text] / I. Darby, O. Skalli, G. Gabbiani // Laboratory investigation. – 1990. – Vol. 63. – P. 21–29.

219. Desarda, M. P. Physiological repair of inguinal hernia: a new technique (study of 860 patients) / M. P. Desarda // Hernia. – 2006. – Vol. 10. – P. 143–146.

220. Desmoulière, A. Normal and pathologic soft tissue remodeling: role of the myofibroblast, with special emphasis on liver and kidney fibrosis [Text] / A. Desmoulière, I.A. Darby, G. Gabbiani // Lab. Invest. – 2003. – Vol. 83. – P.1689–1707.

221. Desmouliere, A. Tissue repair, contraction, and the myofibroblast [Text] / A. Desmouliere, C. Chaponnier, G. Gabbiani // Wound Repair Regen. – 2005. – Vol. 13. – P. 7–12.

222. Differences in polypropylene shrinkage depending on mesh position in an experimental study [Text] / M.A. Garcia-Urena, V. Vega Ruiz, A. Diaz Godoy [et al.] // Am. J. Surg. – 2007. – Vol. 193(4). – P. 538–542.

223. Differences in protein binding and cytokine release from monocytes on commercially sourced tissue culture polystyrene [Text] / K.G. Battiston, J.E. McBane, R.S. Labow [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2012. – Vol. 8. – P. 89–98.

224. Disruption of both nesprin 1 and desmin results in nuclear anchorage defects and fibrosis in skeletal muscle [Text] / M.A. Chapman, J. Zhang, I. Banerjee [et al.] // Hum. Mol. Genet. – 2014. – Vol. 23. – P. 5879–5892.

225. Dzheng, Sh. Connective tissue dysplasia as a reason of recurrent inguinal hernia [Text] / Sh. Dzheng, S.P. Dobrovol'skiĭ // Khirurgiia (Mosk). – 2014. – Vol. (9). – P. 61–63.

226. EAES Consensus Development Conference on endoscopic repair of groin hernias [Text] / M.M. Poelman, B. Heuvel, J.D. Deelder [et al.] // Surg. Endosc. – 2013. – Vol. 27. – P. 3505–3519.

227. Earle, D.B. Prosthetic material in inguinal hernia repair: how do I choose?[Text] / D.B. Earle, L.A. Mark // Surg. Clin. North Am.– 2008. – Vol. 88. – P. 179–201.

228. Early removal of postmastectomy drains is not beneficial: results from a halted randomized controlled trial [Text] / A. Barton, M. Blitz, D. Callahan // Am. J. Surg. – 2006. – Vol. 191, № 5. – P. 652–656.

229. Early repair of open abdomen with a tailored two-component mesh and conditioning vacuum packing: a safe alternative to the planned giant ventral hernia [Text] / U.A. Dietz, W. Hamelmann, M.S. Winkler [et al.] // J. Plast Reconstr Aesthet Surg. – 2007. – Vol. 60(4). – P.383–388.

230. Effect of local bleomycin sulfate application on seroma formation in a rat mastectomy and axillary lymph node dissection model [Text] / M. Eser, M. Gökçeimam, K. Eyvaz [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2014. – Jan. 15, Vol.723. – P. 375–780.

231. Effect of Smad3-mediated transforming growth factor-beta1 signaling on satellite cell proliferation and differentiation in chickens [Text] / X. Li, D.C. McFarland, S.G. Velleman // Poult. Sci. – 2008. – Vol. 87. – P. 1823–1833.

232. Effects of Locally Applied 5-Fluorouracil on the Prevention of Postmastectomy Seromas in a Rat Model [Text] / M.A. Kocdor, D. Kilic-Yildiz, H. Kocdor [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2008. – Vol.40. – P. 256–262.

233. Endoscopic repair of primary versus recurrent male unilateral inguinal hernias: Are there differences in the outcome? [Text] / F. Köckerling, D. Jacob, W. Wiegank [et al.] // Surg. Endosc. – 2016. – Vol. 30. – P. 1146–1155.

234. Epidemiology and cost of ventral hernia repair: making the case for hernia research [Text] / B.K. Poulose, J. Shelton, S. Phillips [et al.] // Hernia. – 2012. – Vol. 16. – P. 179–183.

235. European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients [Text] / M.P. Simons, T. Aufenacker, M. Bay-Nielsen [et al.] // Hernia. – 2009. – Vol. 13. – P. 343–403.

236. Expression of collagen and related growth factors in rat tendon and skeletal muscle in response to specific contraction types [Text] / K.M. Heinemeier, J.L. Olesen, F. Haddad [et al.] // J. Physiol. – 2007. – Vol. 582. – P. 1303–1316.

237. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in regenerating skeletal muscle: a study in experimentally injured and mdx muscles [Text] / S. Kherif, C. Lafuma, M. Dehaupas [et al.] // Dev. Biol. – 1999. – Vol. 205. – P. 158–170.

238. Extracellular matrix adaptation of tendon and skeletal muscle to exercise [Text] / M. Kjaer, P. Magnusson, M. Krogsgaard [et al.] // J. Anat. – 2006. – Vol. 208. – P. 445–450.

239. Fabrizius-Homan, D.J. A comparison of the adsorption of three adhesive proteins to biomaterial surfaces [Text] / D.J. Fabrizius-Homan, S.L. Cooper // J. Biomaterials Science, Polymer Edition. – 1992. – Vol. 3, Issue 1. – P. 27–47.

240. Factors affecting recurrence following incisional herniorrhaphy [Text] / T. Anthony, P.C. Bergen, L.T. Kim [et al.] // World J. Surg. – 2000. – Vol. 24. – P. 95–100.

241. Factors influencing the development of incisional hernia. A retrospective study of 2,983 laparotomy patients over a period of 10 years [Text] / J. Hoer, G. Lawong, U. Klinge [et al.] // Chirurg. – 2002. – Vol. 73(5). – P. 474–480.

242. Factors that affect recurrence after incisional herniorrhaphy with prosthetic material [Text] / A. Rios, J.M. Rodriguez, V. Munitiz [et al.] // Eur. J. Surg. – 2001. – Vol. 167. – P. 855–859.

243. Fat deposition and accumulation in the damaged and inflamed skeletal muscle: cellular and molecular players [Text] / C. Sciorati, E. Clementi, A.A. Manfredi [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2015. – Jun., Vol. 72(11). – P. 2135–2156.

244. Faylona, J.M. Evolution of ventral hernia repair [Electronic resource] / J.M. Faylona // Asian J. Endosc. Surg. – 2017. – May 3. doi: 10.1111/ases.12392. – Access mode: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ases.12392/epdf, free. – Title screen (date of access 20.06.17).

245. Flum, D.R. Have outcomes of incisional hernia repair improved with time?[Text] / D.R. Flum, K. Horvath // Annals of Surgery. – 2003. – Vol.237. – P. 129–135.

246. Foda, M. Enterocutaneous fistula associated with ePTFE mesh: case report and review of the literature [Text] / M. Foda, M.A. Carlson // Hernia. – 2009. – Vol. 13(3). – P. 323–326.

247. Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes pathways lor monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo [Text] / S.L. Hazen, R. Zhang, Z. Shen [et al.] // Circ. Res. – 1999. – Vol. 85, №10. – P. 950–958.

248. Formation of reactive nitro-gen species during peroxidase-catalyzed oxidation of nitrite. A potential additional mechanism of nitric oxide-dependent toxicity [Text] / A. Van der Vliet, J.P. Eiserich, B. Halliwell [et al.] // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272, № 12. – P. 7617–7625.

249. Galvan, A. Association study by genetic clustering detects multiple inflammatory response loci in non-inbred mice [Text] / A. Galvan, F. Vorraro, W. Cabrera [et al.] // Genes and Immunity. – 2011. – № 12. – P. 390–394.

250. Garrett, W.E. Muscle strain injuries [Text] / W.E. Garrett // Am. J. Sports Med. – 1996. – Vol. 24. – P. S2–S8.

251. Gillies, A.R. Structure and function of the skeletal muscle extracellular matrix [Text] / A.R. Gillies, R.L. Lieber // Muscle Nerve. – 2011. – Vol. 44. – P.318–331.

252. Guidelines for laparoscopic (TAPP) and endoscopic (TEP) treatment of inguinal [Text] / R. Bittner, M.E. Arregui, T. Bisgaard [et al.] // Hernia. Surg. Endosc.– 2011. – Vol. 25. – P. 2773–2843.

253. Halm, J.A. Incisional abdominal hernia: the open mesh repair [Text] / J.A. Halm, J.W. Burger, J. Jeekel // Langenbecks Arch Surg. – 2004. – Vol. 389(4). – P. 313.

254. Hanna, M. Mesh ingrowth with concomitant bacterial infection resulting in inability to explant: a failure of mesh salvage [Text] / M. Hanna, S. Dissanaike // Hernia. – 2015. – Apr., Vol. 19(2). – P. 339–344.

255. Hernia recurrence as a problem of biology and collagen [Text] / U. Klinge, M. Binnebosel, R. Rosch [et al.] // J. Minim Access Surg. – 2006. – Vol. 2(3). – P.151–154.

256. Highly coordinated gene regulation in mouse skeletal muscle regeneration [Text] / Z. Yan, S. Choi, X. Liu [et al.] // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 8826–8836. How Long Do We Need to Follow-Up Our Hernia Patients to Find the Real Recurrence Rate? [Text] / F. Köckerling, A. Koch, R. Lorenz [et al.] // Front Surg. – 2015. – Jun. 16, Vol. 2. – P. 24.

257. How long do we need to follow-up our hernia patients to find the real recurrence rate? [Text] / F. Köckerling, A. Koch, R. Lorenz [et al.] // Front Surg.– 2015. –Vol. 16. – P. 2–24.

258. Huard, J. Muscle injuries and repair: current trends in research [Text] / J. Huard, Y. Li, F.H. Fu // J. Bone Joint Surg. Am. – 2002. – Vol. 84-A. – P.822–832.

259. Human cytomegalovirus interleukin-10 polarizes monocytes toward a deactivated M2c phenotype to repress host immune responses [Text] / S. Avdic, J.Z. Cao, B.P. McSharry [et al.] // J. Virol. – 2013. – Vol. 87, № 18. – P. 10273–10282.

260. Human monocyte activation by biologic and biodegradable meshes in vitro [Text] / S.B. Orenstein, Y. Qiao, M. Kaur [et al.] // Surg. Endosc. – 2010. – Vol. 24. – P. 805–811.

261. Human plasma protein adsorption onto dextranized surfaces: a two-dimensional electroforesis and mass spectrometry study [Text] / I.Y. Tsai, N. Tomczyk, J.I. Eckmann [et al.] // Colloids Surf B Biointerfaces. – 2011. – Vol. 84(1). – P. 241–252.

262. Hydrogen peroxide-mediated Cu, Zn-superoxide dismutase fragmentation: protection by carnosine, homocarnosine and anserine [Text] / S.Y. Choi, H.Y. Kwon, O.B. Kwon [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 1999. – Nov. 16, Vol. 1472(3). – P. 651–657.

263. Identification of Vitronectin as a Major Plasma Protein Adsorbed on Polymer Surfaces of Different Copolymer Composition [Text] / M.D. Bale, L.A. Wohlfahrt, D.F. Mosher [et al.] // Blood. – 1989. – Vol. 74, № 8. – P. 2698–2706.

264. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes [Text] / J.W. Graff, A.M. Dickson, G. Clay [et al.] // J. Biol. Chem. – 2012. – Vol. 286, № 26. – P. 21816–21825.

265. IL-10 regulation of macrophage VEGF production is dependent on macrophage polarisation and hypoxia [Text] / W.K. Wu, O.P. Llewellyn, D.O. Bates [et al.] // Immunobiology. – 2010. – Vol. 215, № 9–10. – P. 796–803.

266. IL-13-induced chemokine responses in the lung: role of CCR2 in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling [Text] / Z. Zhu, B. Ma, T. Zheng [et al.] // J. Immunol. – 2002. – Vol. 168. – P. 2953–2962.

267. Immunoblot analysis of proteins associated with self-assembled monolayer surfaces of defined chemistries [Text] / R.M. Cornelius, S.P. Shankar, J.L. Brash [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2011. – Vol. 98(1). – P. 7–18.

268. Improvement of muscle healing through enhancement of muscle regeneration and prevention of fibrosis [Text] / K. Sato, Y. Li, W. Foster [et al.] // Muscle Nerve. – 2003. – Vol. 28. – P. 365–372.

269. Improving outcomes in hernia repair by the use of light meshes--a comparison of different implant constructions based on a critical appraisal of the literature [Text] / D. Weyhe, O. Belyaev, C. Muller [et al.] // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31(1). – P. 234–244.

270. In Vitro Activation of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Induced by Human Biologic Meshes [Text] / S. Orenstein, Y. Qiao, M. Kaur [et al.] // Journal of Surgical Research. – 2010. – № 158. – P. 10–14.

271. In vitro comparison of three different mesh constructions [Text] / D. Weyhe, O. Belyaeva, G. Buettner [et al.] // ANZ J. Surg. – 2008. – Jan.-Feb., Vol. 78(1/2). – P. 55–60.

272. In vivo imaging in mice reveals local cell dynamics and inflammation in obese adipose tissue [Text] / S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki [et al.] // J. Clin. Invest. – 2008. – Vol. 118. – P. 710–721.

273. Incorporation of Vitronectin into Fibrin Clots [Text] / Th.J. Podor, S. Campbell, P. Chindemi [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, № 9. – P.7520–7528.

274. Increases in type III collagen gene expression and protein synthesis in patients with inguinal hernias [Text] / D.W. Friedman, C.D. Boyd, P. Norton [et al.] // Ann. Surg. – 1993. – Vol. 218(6). – P. 754–760.

275. Individual inflammatory response of human blood monocytes to mesh biomaterials [Text] / A. Schachtrupp, U. Klinge, K. Junge [et al.] // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – P. 114–120.

276. Inflammation and race and gender differences in computerized tomography-measured adipose depots [Text] / L.E. Beasley, A. Koster, A.B. Newman [et al.] // Obesity. – 2009. – Vol. 17, № 5. – P. 1062–1069.

277. Inflammation, aging, and adiposity: implications for physical therapists [Text] / O. Addison, P.C. LaStayo, L.E. Dibble [et al.] // Journal of Geriatric Physical Therapy. – 2011. – Vol. 35, № 2. – P. 86–94.

278. Inflammatory and alternatively activated human macrophages attract vessel-associated stem cells, relying on separate HMGB1- and MMP-9-dependent pathways [Text] / K. Lolmede, L. Campana, M. Vezzoli [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2009. – Vol. 85. – P. 779–787.

279. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells [Text] / R. Hernandez-Pando, Q.L. Bornstein, D.A. Leon [et al.] // Immunology. – 2000. – Vol. 100. – P. 352–358.

280. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis [Text] / L. Arnold, A. Henry, F. Poron [et al.] // J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 204. – P. 1057–1069.

281. Inflammatory reaction and neotissue maturation in the early host tissue incorporation of polypropylene prostheses [Text] / G. Pascual, M. Rodríguez, S. Sotomayor [et al.] // Hernia. – 2012. – Dec., Vol. 16(6). – P. 697–707.

282. Inflammatory reaction as determinant of foreign body reaction in an early and susceptible event after mesh implantation [Electronic resource] / H. Gerullis, E. Georgas, M. Boros [et al.] // BioMed. Res. Int. – Vol. 2014(2014). – Article ID 510807. – 6 p. – doi: 10.1155/2014/510807. – Access mode: https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/510807/cta/, free. – Title screen (date of access 10.07.16).

283. Influence of alternatively and classically activated macrophages on fibrogenic activities of human fibroblasts [Text] / E. Song, N. Ouyang, M. Horbelt [et al.] // Cell. Immunol. – 2000. – Vol. 204. – P. 19–28.

284. Innate immunity activation on biomaterial surfaces: A mechanistic model and coping strategies [Text] / K.N. Ekdahl, J.D. Lambris, H. Elwing [et al.] // Adv. Drug. Deliv. Res. – 2011. – Vol. 63(12). – P. 1042–1050.

285. Integrin-directed modulation of macrophage responses to biomaterials [Text] / T.D. Zaveri, J.S. Lewis, N.V. Dolgova [et al.] // Biomaterials. – 2014. – Vol.35. – P. 3504–3515.

286. Interactions of U937 macrophage-like cells with decellularized pericardial matrix materials: Influence of crosslinking treatment [Text] / J.K. McDade, E.P. Brennan-Pierce, M.B. Ariganello [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2013. – Vol.9. – P. 7191–7199.

287. Interleukin-4 and dexamethasone counterregulate extracellular matrix remodelling and phagocytosis in type-2 macrophages [Text] / A. Gratchev, J. Kzhyshkowska, J. Utikal [et al.] // Scand. J. Immunol. – 2005. – Vol. 61. – P.10–17.

288. Intraperitoneal and retromuscular abdominal wall repair using ultra-light and titanium-containing polypropylene mesh (experimental research) [Text] / V.V. Parshikov, A.A. Mironov, A.A. Kazantsev [et al.] // Khirurgiia (Mosk). – 2016. – Vol. (4). – P. 40–44.

289. Intraphagosomal peroxynitrite as a macrophage-derived cytotoxin against internalized Trypanosoma cruzi: consequences for oxidative killing and role of microbial peroxiredoxins in infectivity [Text] / M.N. Alvarez, G. Peluffo, L. Piacenza [et al.] // J. Biol. Chem. – 2011. – Vol. 286. – P. 6627–6640.

290. Investigation of abdomen surface deformation due to life excitation: implications for implant selection and orientation in laparoscopic ventral hernia repair [Text] / C. Szymczak, I. Lubowiecka, A. Tomaszewska [et al.] // Clin Biomech (Bristol, Avon).- 2012/ - Vol. 27(2)/ - P. 105-10.

291. In-vitro study of the cellular response of human fibroblasts cultured on alloplastic hernia meshes. Influence of mesh material and structure [Text] / C. Langer, P. Schwartz, P. Krause [et al.] // Chirurg. – 2005. – Sep., Vol. 76(9). – P. 876–885.

292. Iqbal, C.W. Long-term outcome of 254 complex incisional hernia repair using the modificated Rives-Stoppa technique [Text] / C.W. Iqbal, T.H. Pham // World J. Surg. – 2007. – Vol. 31. – P. 2398–2404.

293. Is biocompatibility affected by constant shear stress? comparison of three commercially available meshes in a rabbit model [Text] / G. Böhm, G. Steinau, E. Krähling [et al.] // Journal of Biomaterials Applications. – 2011. – Vol. 25, № 7. – P. 721–741.

294. Is there a risk of infertility after inguinal mesh repair? Experimental studies in the pig and the rabbit [Text] / C. Peiper, K. Junge, U. Klinge [et al.] // Hernia. – 2006. – Vol. 10(1). – P. 7–12.

295. Jaalouk, D.E. Mechanotransduction gone awry [Text] / D.E. Jaalouk, J. Lammerding // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2009. – Vol. 10. – P. 63–73.

296. Jessalyn, K. Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis [Text] / K. Jessalyn // Crit. Care. – 2013. – Vol. 17. – P. R249.

297. Johnson, E. Formation of the terminal complement complex on agarose beads: further evidence that vitronectin (complement S-protein) inhibits C9 polymerization [Text] / E. Johnson, V. Berge, K. Hogasen // Scand. J. Immunol. – 1994. – Vol. 39(3). – P. 281–285.

298. Kang, J.H. Fragmentation of human Cu, Zn–superoxide dismutase by peroxidative reaction [Text] / J.H. Kang, S.M. Kim // Mol. Cells. – 1997. – Vol. 7, № 4. – P. 553–558.

299. Klima, D.A. Quality of life following component separation versus standard open ventral hernia repair for large hernias [Text] / D.A. Klima, V.B. Tsirline, I. Belyansky // Surginnov. – 2014. – Vol. 21 (2). – P. 147–154.

300. Klinge, U. Hernia surgery: minimization of complications by selection of the «correct mesh» [Text] / U. Klinge, D. Weyhe // Chirurg. – 2014. – Feb., Vol. 85(2). – P. 105–111.

301. Klinge, U. Incisional hernia: open techniques [Text] / U. Klinge, J. Conze // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P. 1066–1072.

302. Köckerling, F. What do we know about titanized polypropylene meshes? An evidence-based review of the literature [Text] / F. Köckerling, C. Schug-Pass // Hernia. – 2014. – Aug., Vol. 18(4). – P. 445–457.

303. Kopp, R. Mechanism of Complement Activation During Extracorporeal Blood-Biomaterial Interaction: Effects of Heparin Coated and Uncoated Surfaces [Text] / R. Kopp, K. Mottaghy, M. Kirschfink // ASAIO Journal. – 2002. – Vol. 48. – P. 598–605.

304. Kovacs, E.J. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue [Text] / E.J. Kovacs // Immunol. Today. Jan. – 1991. – Vol. 12(1). – P. 17–23.

305. Kron, J.L. The measurement of intraabdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration [Text] / J.L. Kron, P.K. Harman, S.P. Nolan // Ann. Surg. – 1984. – Vol. 199(1). – P. 28–30.

306. Lake, S.P. Pore size and pore shape--but not mesh density--alter the mechanical strength of tissue ingrowth and host tissue response to synthetic mesh materials in a porcine model of ventral hernia repair [Text] / S.P. Lake, S.Ray, A.M. Zihni J. [et al.] // Mech Behav Biomed Mater.- 2015. Vol. 42/ - P. - 186-97.

307. Landino, F.E.I. Retromuscular prosthetic repair of incisional hernia in Crovella – Incisional hernia [Text] / F.E.I. Landino, V. Trapani // Springer Berlin. – 2008. – Vol. 6. – P. 133–144.

308. Laparoscopic repair of incisional hernias located on the abdominal borders: a retrospective critical review [Text] / G.C. Ferrari, A. Miranda, F. Sansonna [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech. – 2009. – Vol. 19(4). – P. 348–352.

309. Laparoscopic ventral hernia repair: postoperative antibiotics decrease incidence of seroma-related cellulitis [Text] / C. Edwards, J. Angstadt, O. Whipple [et al.] // Am. Surg. – 2005. – Nov., Vol. 71(11). – P. 931–935.

310. Lee, J. Laparoscopic vs open ventral hernia repair in the era of obesity [Text] / J. Lee, A. Mabardy, R. Kermani // Surg. – 2013. – Vol. 8. – P. 723–726.

311. Lieber, R.L. Cellular mechanisms of tissue fibrosis. Structural and functional consequences of skeletal muscle fibrosis [Text] / R.L. Lieber, S.R. Ward // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2013. – Vol. 305. – P. C241–C252.

312. Light, N. Characterization of muscle epimysium, perimysium and endomysium collagens [Text] / N. Light, A.E. Champion // Biochem. J. – 1984. – Vol. 219. – P. 1017–1026.

313. Local Macrophage Proliferation, Rather tha Recruitment from the Blood, Is a Signature of Th2 Inflammation [Text] / S.J. Jenkins, D. Ruckerl, P.C. Cook [et al.] // Science. – 2011. – Vol. 332, № 6035. – P. 1284–1288.

314. Localized immunosuppressive environment in the foreign body response to implanted biomaterials [Text] / D.M. Higgins, R.J. Basaraba, A.C. Hohnbaum [et al.] // Am. J. Pathol. – 2009. – Vol. 175, № 1. – P. 161–170.

315. López-Cano, M. Use of vacuum-assisted closure in open incisional hernia repair: a novel approach to prevent seroma formation [Text] / M. López-Cano, M. Armengol-Carrasco // Hernia. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 129–131.

316. Losartan improves adipose tissue-derived stem cell niche by inhibiting transforming growth factor-beta and fibrosis in skeletal muscle injury [Text] / J.K. Park, M.R. Ki, E.M. Lee [et al.] // Cell. Transplant. – 2012. – Vol. 21. – P. 2407–2424.

317. Lu, D.R. Effect of surface hydrophobicity on the conformational changes of adsorbed fibrinogen [Text] / D.R. Lu, K. Park // J. Colloid. Interfacial. Sci. – 1991. – Vol. 144. – P. 271–281.

318. Luttikhuizen, D.T. Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction [Text] / D.T. Luttikhuizen, M.C. Harmsen, M.J. Van Luyn // Tissue Eng. – 2006. – Vol. 12(7). – P. 1955–1970.

319. Lynn, A.D. Phenotypic changes in bone marrow derived murine macrophages cultured on PEG-based hydrogels and activated by lipopolysaccharide [Text] / A.D. Lynn, S.J. Bryant // Acta Biomater. – 2011. – Vol. 7, № 1. – P. 123–132.

320. Macarios, D. Complex ventral hernia repair using components separation with or without biologic mesh: a cost-utility analysis [Text] / D. Macarios, M. Franz, A.M. Dawidczyk // Ann. Plast. Surg. – 2014. – Vol. 72(5). – P. 610.

321. Macrophage differentiation and polarization on a decellularized pericardial biomaterial [Text] / M.B. Ariganello, D.T. Simionescu, R.S. Labowa [et al.] // Biomaterials. – 2011 – Vol. 32, № 2. – P. 439–449.

322. Macrophage phenotype as a predictor of constructive remodeling following the implantation of biologically derived surgical mesh materials [Text] / N. Brown, R. Londono, S. Tottey [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2012. – Vol. 8. – P. 978–987.

323. Macrophage phenotypes in the collagen-induced foreign body reaction in rats [Text] / S.M. Van Putten, D.T.A. Ploege, E.R. Popa [et al.] // Acta Biomaterialia. – 2013. – Vol. 9. – P. 6502–6510.

324. Macrophage polarization in response to ECM coated polypropylene mesh [Text] / M.T. Wolf, C.L. Dearth, C.A. Ranallo [et al.] // Biomaterials. – 2014. – Vol. 35. – P. 6838–6849.

325. Mahmoud Uslu, H.Y. Incisional hernia treatment with polypropilene graft: result of 10 years [Text] / H.Y. Mahmoud Uslu, A.B. Erkek // Hernia. – 2006. – Vol.10. – P. 380–384.

326. Martin, P. Inflammatory cells during wound repair: the good, the bad and the ugly [Text] / P. Martin, S.J. Leibovich // Trends Cell. Biol. – 2005. – Vol. 15(11). – P. 599–607.

327. Materials characterization and histological analysis of explanted polypropylene, PTFE, and PET hernia meshes from an individual patient [Text] / A.J. Wood, M.J. Cozad, D.A. Grant [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2013. – Apr., Vol. 24(4). – P. 1113–1122.

328. Materials characterization of explanted polypropylene, polyethylene terephthalate, and expanded polytetrafluoroethylene composites: spectral and thermal analysis [Text] / M.J. Cozad, D.A. Grant, S.L. Bachman [et al.] // J. Biomed. Mater Res. B Appl. Biomater. – 2010. – Vol. 94, № 2. – P. 455–462.

329. Matrix metalloproteinase-1 treatment of muscle fibrosis [Text] / J.L. Kaar, Y. Li, H.C. Blair [et al.] // Acta Biomater. – 2008. – Vol. 4. – P. 1411–1420.

330. McNelis, J. Abdominal compartment syndrome: clinical manifestations and predictive factors [Text] / J. McNelis, Corrado P. Marini, H.H. Simms // Curr. Opin. Crit. Care. – 2003. – Vol. 9, № 2. – P. 126–133.

331. Mechanisms of pathological scarring: role of myofibroblasts and current developments [Text] / V. Sarrazy, F. Billet, L. Micallef [et al.] // Wound Repair Regen. – 2011. – Vol. 19. – P. S10–S15.

332. Mechanotransduction gone awry [Text] / D.E. Jaalouk, J. Lammerding // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. – 2009. – Vol. 10. – P. 63–73.

333. Mesh biocompatibility: effects of cellular inflammation and tissue remodeling [Text] / K. Junge, M. Binnebosel, K.T. von Trotha [et al.] // Langenbecks Arch. Surg. – 2012. – Vol. 397(2). – P. 255–270.

334. Mesh implants in hernia repair. Inflammatory cell response in a rat model [Text] / R. Rosch, K. Junge, A. Schachtrupp [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2003. – May-Jun., Vol. 35(3). – P. 161–166.

335. Mesh implants: An overview of crucial mesh parameters [Text] / L.M. Zhu, P.Schuster, U. Klinge // World J. Gastrointest Surg. – 2015. – Oct. 27, Vol. 7(10). – P. 226–236.

336. Mesh migration into the esophageal wall after mesh hiatoplasty: comparison of two alloplastic materials [Text] / M. Jansen, J. Otto, P.L. Jansen [et al.] // Surg. Endosc. – 2007. – Vol. 21(12). – P. 2298–2303.

337. Meshes in hernia repair [Text] / Y.W. Novitsky, A.G. Harrell, W.W. Hope [et al.] // Surg. Technol. Int. – 2007. – Vol. 16. – P. 123–127.

338. Mesh-plasty for recurrent abdominal wall hernias – results [Text] / K.H. Vestweber, F. Lepique, F. Haaf [et al.] // Zentralbl Chir. – 1997. – Vol. 122. – P. 885–888.

339. Middleton, S. Muscle injuries [Text] / S. Middleton, J. Smith // Trauma. – 2007. – Vol. 9. – P. 5–11.

340. Molecular basis of biomaterial-mediated foreign body reactions [Text] / W.J. Hu, J.W. Eaton, T.P. Ugarova [et al.] // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 1231–1238.

341. Morales-Conde, S. Endoscopic surgeons' preferences for inguinal hernia repair: TEP, TAPP, or OPEN [Text] / S. Morales-Conde, M. Socas, A. Fingerhut // Surg. Endosc. – 2012. – Sep., Vol. 26(9). – P. 2639–2643.

342. More, P. In vitro NADH-oxidase, NADPH-oxidase and myeloperoxidase activity of macrophages after Tinospora cordifolia (guduchi) treatment [Text] / P. More, K. Pai // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 2012. – Vol. 34, №3. – P. 368–372.

343. Moreno-Egea, A. Randomized clinical trial of laparoscopic hernia repair comparing titanium-coated lightweightmesh and medium-weight composite mesh [Text] / A. Moreno-Egea, A. Carrillo-Alcaraz, V. Soria-Aledo // Surg. Endosc. – 2013. – Jan., Vol. 27(1). – P. 231–239.

344. Morphologic changes and methodological issues in the rabbit experimental model for diaphragmatic hernia [Text] / X.I. Roubliova, J.A. Deprest, J.M. Biard [et al.] // Histol. Histopathol. – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 1105–1116.

345. Morphologic correlation of functional abdominal wall mechanics after mesh implantation [Text] / B. Klosterhalfen, U. Klinge, U. Henze [et al.] // Langenbecks. Arch. Chir. – 1997. – Vol. 382, № 2. – P. 87–94.

346. Murray, P.J. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [Text] / P.J. Murray, T.A. Wynn // Nat. Rev. Immunol. – 2011. – Oct. 14., Vol. 11(11). – P. 723–737.

347. Muscle injuries: biology and treatment [Text] / T.A. Jarvinen, T.L. Jarvinen, M. Kaariainen [et al.] // Am. J. Sports Med. – 2005. – Vol. 33. – P. 745–764.

348. Muscle repair: platelet-rich plasma derivates as a bridge from spontaneity to intervention [Text] / M. Sanchez, E. Anitua, D. Delgado [et al.] // Injury. – 2014. – Vol. 45(Suppl. 4). – P. S7–S14.

349. Myocyte signaling in a leucocyte recruitment to the heart [Text] / A. Ghigo, I. Franco, F. Morello [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2014. – Vol. 102, № 2. – P.270–280.

350. Narendra Nath Basu Abdominal compartment syndrome [Text] / Narendra Nath Basu, Simon Cottam // Surgery jour. – 2006. – Vol. 8. – P. 260–262.

351. New concepts of IL-10-induced lung fibrosis: fibrocyte recruitment and M2activation in a CCL2/CCR2 axis [Text] / L. Sun, M.C. Louie, M. Kevin [et al.] // Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. – 2011. – Vol. 300. – P. L341–L353.

352. New experimental approach to study host tissue response to surgical mesh materials in vivo [Text] / M.W. Laschke, J.M. Haufel, H. Thorlacius [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. A. – 2005. – Vol. 74, № 4. – P. 696–704.

353. Newton, K. Signaling in innate immunity and inflammation [Text] / K. Newton, V.M. Dixit // Cold Spring. Harb. Prospect. Biol. – 2012. – Vol. 4.

354. Normal intraabdominal pressure in healthy adults [Text] / W.S. Cobb, J.M. Burns, K.W. Kercher [et al.] // J. Surg. Res. – 2005. – Vol. 129(2). – P. 231–235.

355. Normal skin wound and hypertrophic scar myofibroblasts have differential responses to apoptotic inductors [Text] / V. Moulin, S. Larochelle, C. Langlois [et al.] // J. Cell. Physiol. – 2003. – Vol. 198. – P. 350–358.

356. Novak, M.L. Macrophage activation and skeletal muscle healing following traumatic injury [Text] / M.L. Novak, E.M. Weinheimer-Haus, T.J. Koh // J. Pathol. – 2014. – Vol. 232. – P. 344–355.

357. Nyhus, L.M. Individualization of hernia repair: a new era [Text] / L.M. Nyhus // Surgery. – 1993. – Jul., Vol. 114(1). – P. 1–2.

358. Open intraperitoneal versus retromuscular mesh repair for umbilical hernias less than 3 cm diameter [Text] / F. Berrevoet, F. D'Hont, X. Rogiers [et al.] // Am. J. Surg. – 2011. – Jan., Vol. 201(1). – P. 85–90.

359. Open repair of ventral incisional hernias [Text] / D.H. Shell, J. De La Torre, P. Andrades [et al.] // Surg. Clin. North. Am. – 2008. – Vol. 88. – P. 61–83.

360. Open surgical procedures for incisional hernias [Electronic resource] / D.D. Hartog, Dur AHM, W.E. Tuinebreijer [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2008. – Issue 3. Art. No.: CD006438. – doi: 10.1002/14651858.CD006438.pub2. – Access mode: http://www.cochrane.org/CD006438/COLOCA_open-surgical-procedures-for-incisional-hernias, free. – Title screen (date of access 10.09.16).

361. Overexpression of osteoactivin protects skeletal muscle from severe degeneration caused by long-term denervation in mice [Text] / H. Furochi, S. Tamura, K. Takeshima [et al.] // J. Med. Invest. – 2007. – Vol. 54. – P. 248–254.

362. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, 2009 (March 2009). E.access: http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025

363. Paajanen, H. Operative treatment of massive ventral hernia using polypropilene mesh: a challenge for surgeon and anestheologist [Text] / H. Paajanen, H. Laine // Hernia.– 2005. – Vol. 9. – P. 62–67.

364. Park, A.E. Open repair of ventral incisional hernias [Text] / A.E. Park, S. Roth // Curr. Probl. Surg. – 2006. – Vol. 43. – P. 326–375.

365. Patient-related risk factors for recurrence after inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis of observational studies [Text] / J. Burcharth, H.C. Pommergaard, T. Bisgaard [et al.] // Surg. Innov. – 2015. – Jun., Vol. 22(3). – P. 303–317.

366. Pelosi, P. Effect of intra-abdominal pressure on respiratory mechanics [Text] / P. Pelosi, M. Quintel, M. L. Malbrain // Acta Clin. Belg. – 2007. – Vol. 1 – P.78–88.

367. Pereira-Lucena, C.G. Early and late postoperative inflammatory and collagen deposition responses in three different meshes: an experimental study in rats [Text] / C.G. Pereira-Lucena, N. R. Artigiani , G.J. De Lopes-Filho [et al.] // Hernia. – 2014/ - Vol. 18. - №4. – P. 563-70.

368. Perera, P.Y. The role of interleukin-15 in inflammation and immune responses to infection: implications for its therapeutic use [Text] / Perera, P.Y.,

Lichy J.H.,Waldmann T.A. [et al.] // Microbes Infect. – 2012/ Vol. - 14. - №3. – P. 247-61.

369. Plasma protein adsorption pattern on characterized ceramic biomaterials [Text] / A. Rosengren, E. Pavlovic, S. Oscarsson [et al.] // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23. – P. 1237–1247.

370. Polymeric meshes induce zonal regulation of matrix metalloproteinase-2 gene expression by macrophages and fibroblasts [Text] / P.L. Jansen, M. Kever, R. Rosch [et al.] // FASEB J. – 2007. – Vol. 21(4). – P. 1047–1057.

371. Polypropylene synthetic mesh modifies growth of human cells in vitro. An experimental study [Text] / M. Duchrow, U. Windhovel, T. Bethge [et al.] // Chirurg. – 2002. – Vol. 73, № 2. – P. 154–160.

372. Powell, BS. A technique for placement of a bioabsorbable prosthesis with fibrin glue fixation for reinforcement of the crural closure during hiatal hernia repair [Text] / Powell BS, Wandrey D, Voeller GR. // Hernia. – 2013. – Vol. 17. - №1. – P. 81-4.

373. Prevention of Hematomas and Seromas [Text] / J. Bullocks, B. Basu, P. Hsu, R. Singer // Semin Plast Surg. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 233–240.

374. Ramirez, O.M. Inception and evolution of the components separation technique: personal recollections [Text] / O.M. Ramirez // Clin. Plast. Surg. – 2006. – Vol. 33(2). – P. 241–246.

375. Randomized clinical trial comparing lightweight composite mesh with polyester or polypropylene mesh for incisional hernia repair [Text] / J. Conze, A.N. Kingsnorth, J.B. Flament [et al.] // Br. J. Surg. – 2005. – Vol. 92(12). – P.1488–1493.

376. Randomized clinical trial of suture repair, polypropylene mesh or autodermal hernioplasty for incisional hernia [Text] / M. Korenkov, S. Sauerland, M. Arndt [et al.] // Br. J. Surg. – 2002. – Vol. 89(1). – P. 50–56.

377. Ravi, A. Matrix metalloproteinases in inflammatory bowel disease: boon or a bane? [Text] / A. Ravi, P. Garg, S.V. Sitaraman // Inflamm Bowel Dis. – 2007. – Vol. 13(1). – P. 97–107.

378. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling [Text] / J.A. Tuxhorn, G.E. Ayala, M.J. Smith // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 2912–2923.

379. Read, R.C. Co-morbidity and interstitial herniation in the adult: an hypothesis [Text] / R.C. Read // Hernia. – 2007. – Vol. 11(1). – P. 5–8.

380. Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix? [Text] / H. Zheng, Z. Si, R. Kasperk [et al.] // World J. Surg. – 2002. – Vol. 26(4). – P. 401–408.

381. Regulation of skeletal muscle gene expression by p38 MAP kinases [Text] / F. Lluis, E. Perdiguero, A.R. Nebreda [et al.] // Trends Cell. Biol. – 2006. – Vol.16. – P. 36–44.

382. Regulatory interactions between muscle and the immune system during muscle regeneration [Text] / J.G. Tidball, S.A. Villalta // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298. – P. R1173–R1187.

383. Reilly, G.C. Intrinsic extracellular matrix properties regulate stem cell differentiation [Text] / G.C. Reilly, A.J. Engler // J. Biomech. – 2010. – Vol.43. – P. 55–62.

384. Relationship between tissue ingrowth and mesh contraction [Text] / R. Gonzalez, K. Fugate, D. McClusky [et al.] // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29(8). – P.1038–1043.

385. Relationship between tissue ingrowth and mesh contraction [Text] / R. Gonzalez, K. Fugate, E.M. Ritter [et al.] // World J. Surg. – 2005. – Vol. 29. – P. 1038–1043.

386. Repair of giant incisional hernias with polypropylene mesh: a retrospective study [Text] / J.R. San Pio, T.E. Damsgaard, O. Momsen [et al.] // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. Hand Surg. – 2003. – Vol. 37. – P. 102–106.

387. Repair of large midline incisional hernias with polypropylene mesh: comparison of three operative techniques [Text] / T.S. Vries Reilingh, D. van Geldere, B. Langenhorst [et al.] // Hernia. – 2004. – Vol. 8. – P. 56–59.

388. Retraction and fibroplasia in a polypropylene prosthesis: experimental study in rats [Text] / L. Zogbi, A.O. Portella, M.R. Trindade [et al.] // Hernia. – 2010. – Vol. 14. – P. 291–298.

389. Risk factors for chronic pain after open ventral hernia repair by underlay mesh placement [Text] / C. Gronnier, J.M. Wattier, H. Favre [et al.] // World J. Surg. – 2012. – Vol. 36. – P. 1548–1554.

390. Risk factors related to recurrence in inguinal hernia repair: a retrospective analysis [Text] / K. Junge, R. Rosch, U. Klinge [et al.] // Hernia. – 2006. – Vol. 10(4). – P. 309–315.

391. Rives-Stoppa procedure for repair of large incisional hernias: experience with 57 patients [Text] / J. Bauer [et al.] // Hernia. – 2002. – Sept., Vol. 6, Issue 3. – P.120–123.

392. Robi, K. Concerns about fibrosis development after scaffolded PRP therapy of muscle injuries: Commentary on an article by Sanchez et al.: ”Muscle repair: Platelet-rich plasma derivates as a bridge from spontaneity to intervention”[Text] / K. Robi, V. Matjaz // Injury. Internationl Journal of the Care of the Injury. – 2015. – Vol. 46, Issue 2. – P. 428.

393. Role of fibrinogen alpha and gamma chain sites in platelet aggregation [Text] / D.H. Farrell, P. Thiagarajan, D.W. Chung [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1992. – Vol. 89(22). – P. 10729–10732.

394. Sanborn, S. L. Endothelial cell formation of focal adhesions on hydrophilic plasma polymers [Text] / S.L. Sanborn, G.Murugesan, R. E. Marchant [et al.] // Biomaterials. – 2002. – Vol. 23 (1)/ - P. 1-8.

395. Sanders, D.L. Prosthetic mesh materials used in hernia surgery [Text] / D.L. Sanders, A.N. Kingsnorth // Expert. Rev. Med. Devices. – 2012. – Vol. 9(2). – P. 159–179.

396. Sanders, D.L. Prosthetic mesh materials used in hernia surgery [Text] / D.L. Sanders, A.N. Kingsnorth // Expert Rev. Med. Devices. – 2012. – Mar., Vol. 9(2). – P. 159–179.

397. Sanes, J.R. The basement membrane/basal lamina of skeletal muscle [Text] / J.R. Sanes // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278. – P. 12601–12604.

398. Schmedt, C.G. Comparison of endoscopic procedures vs Lichtenstein and other open mesh techniques for inguinal hernia repair: a meta-analysis of randomized controlled trials [Text] / C.G. Schmedt, S. Sauerland, R. Bittner // Surg. Endosc. – 2005. – Feb., Vol. 19(2). – P. 188–199.

399. Schmidt, D. Fetal bovine serum xenoproteins modulate human monocyte adhesion and protein release on biomaterials in vitro [Text] / D. Schmidt, E.J. Joyce, W.J. Kao // Acta Biomater. – 2011. – Vol. 7(2). – P. 515–525.

400. Schutte, R.J. Cytokine profiling using monocytes/macrophages cultured on common biomaterials with a range of surface chemistries [Text] / R.J. Schutte, A. Parisi-Amon, W.M. Reichert // J. Biomed. Mater. Res. – 2009. – Vol. 88, №1. – P. 28–39.

401. Seker, D. Long-term complications of mesh repairs for abdominal-wall hernias [Text] / D. Seker, H. Kulacoglu // J. Long Term Eff. Med. Implants. – 2011. – Vol. 21(3). – P. 205–218.

402. Serrano, A.L. Regulation and dysregulation of fibrosis in skeletal muscle [Text] / A.L. Serrano, P. Munoz-Canoves // Exp. Cell. Res. – 2010. – Vol.316. – P. 3050–3058.

403. Serum analyses for protein, albumin and IL-1-RA serve as reliable predictors for seroma formation after incisional hernia repair [Text] / C.D. Klink, M. Binnebösel, A.H. Lucas [et al.] // Hernia. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 69–73.

404. Sheppard, D. Transforming growth factor beta: a central modulator of pulmonary and airway inflammation and fibrosis [Text] / D. Sheppard // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2006. – Vol. 3. – P. 413–417.

405. Shrinking of polypropylene mesh in vivo: an experimental study in dogs [Text] / U. Klinge, B. Klosterhalfen, M. Muller [et al.] // Eur. J. Surg. – 1998. – Vol. 164(12). – P. 965–969.

406. Shulman, A.G. Patch or plug for groin hernia-which? [Text] / A.G. Shulman, P.K. Amid, I.L. Lichtenstein // Am. J. Surg. – 1994. – Mar., Vol. 167(3). – P.331–336.

407. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis [Text] / F. Le Grand, M.A. Rudnicki // Curr. Opin. Cell Biol. – 2007. – Vol. 19. – P. 628–633.

408. Snoek-van Beurden, P.A.M. Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors [Text] / P.A.M. Snoek-van Beurden, J.W. Von den Hoff // BioTechniques. – 2005. – Vol. 38. – № 1. – P.73–83.

409. Soehnlein, O. Mechanisms underlying neutrophil-mediated monocyte recruitment [Text] / O. Soehnlein, L. Lindbom, C. Weber // Blood. – 2009. – Vol. 114, № 21. – P. 4613–46231.

410. Sternschuss, G. Post-implantation alterations of polypropylene in the human [Text] / G. Sternschuss, D.R. Ostergard, H. Patel // J. Urol. – 2012. – Jul., Vol. 188(1). – P. 27–32.

411. Street, S.F. Sarcolemma: transmitter of active tension in frog skeletal muscle [Text] / S.F. Street, R.W. Ramsey // Science. – 1965. – Vol. 149. – P. 1379–1380.

412. Surface chemistry influence implant mediated host tissue responses [Text] / Sh. Kamath, Dh. Bhattacharyya, Ch. Padukudru [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2008. – Vol. 86(3). – P. 617–626.

413. Symeonidis, D. Open inguinal hernia repair with the use of polyglycolic acid/trimethylene carbonate mesh: gross and pathologic assessment of the inguinal area at reoperation for recurrence [Text] / D. Symeonidis, M. Efthimiou, G. Koukoulis [et al.] // Hernia.- 2013/- Vol. 17(6). P. - 791-4.

414. TAPP or TEP for Recurrent Inguinal Hernia? Population-Based Analysis of Prospective Data on 1309 Patients Undergoing Endoscopic Repair for Recurrent Inguinal Hernia [Text] / M. Gass, A. Scheiwiller, M. Sykora [et al.] // World J. Surg. – 2016. – Oct., Vol. 40(10). – P. 2348–2352.

415. Tatano, Y. Unique Macrophages different from M1/M2 macrophages inhibit T cell mitogenesis while upregulating Th17 polarization [Text] / Y. Tatano, T. Shimizu, H. Tomioka // Scientific reports. – 2014. – Vol. 4. – P. 41–46.

416. Th1/M1 conversion toTh2/M2 responses in models of inflammation lacking cell death stimulates maturation of monocyte precursors to fibroblasts [Text] / J. Trial, K.A. Cieslik, S.B. Haudek [et al.] // Front. Immun. – 2013. – Vol. 4. – P. 287.

417. The antiadipogenic effect of macrophage-conditioned medium depends on ERK1/2 activation [Text] / V.A. Constant, A. Gagnon, M. Yarmo [et al.] // Metabolism. – 2008. – Vol. 57. – P. 465–472.

418. The central role of wear debris in periprosthetic osteolysis [Text] / P.E. Purdue, P. Koulouvaris, B.J. Nestor [et al.] // HSSJ. – 2006. – Vol. 2. – P.102–111.

419. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization [Text] / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani [et al.] // Trends in Immunology. – 2004. – Vol. 25. – № 12. – P. 677-686.

420. The correlation between the adsorption of adhesive proteins and cell behaviour on hydroxyl-methyl mixed self-assembled monolayers [Text] / C.C. Barrias, M.C. Martins, G. Almeida-Porada [et al.] // Biomaterials. – 2009. – Vol. 30(3). – P. 307–316.

421. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation [Text] / N.T. Le, M. Xue, L.A. Castelnoble [et al.] // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12. – P.1475–1487.

422. The European hernia society groin hernia classification: simple and easy to remember [Text] / M. Miserez [et al.] // Hernia. – 2007. – Vol. 11(2). – P.113–116.

423. The human tissue–biomaterial interface: a role for PPARg-dependent glucocorticoid receptor activation in regulating the CD163+ M2 macrophage phenotype [Text] / S.L. Bullers, S.C. Baker, E. Ingham [et al.] // Tissue Engineering: Part A. – 2014. – Vol. 20, № 17/18. – P. 2390–2401.

424. The inflammatory response to skeletal muscle injury: illuminating complexities [Text] / C. Smith, M.J. Kruger, R.M. Smith [et al.] // Sports Med. – 2008. – Vol. 38. – P. 947–969.

425. The molecular regulation of muscle stem cell function [Text] / M.A. Rudnicki, F. Le Grand, I. McKinnell // Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 2008. – Vol. 73. – P. 323–331.

426. The recognition of adsorbed and denatured protein of different topographies by β2 integrins end effects on leukocyte adhesion and activation [Text] / T. Brevig, B. Holst, Z. Ademovic [et al.] // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P.3039–3053.

427. The relationship between collagen scaffold cross-linking agents and neutrophils in the foreign body reaction [Text] / O. Ye, M.C. Harmsen, M.J.A. van Luyn [et al.] // Biomaterials. – 2010. – Vol. 31. – P. 9192–9201.

428. The role of complement in biomaterial-induced inflammation [Text] / B. Nilsson, K.N. Ekdahl, T.E. Mollnes [et al.] // Mol. Immunol. – 2007. – Vol.44. – P.82–94.

429. The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds [Text] / K.L. Spiller, R.R. Anfang, K.J. Spiller [et al.] // Biomaterials. – 2014. – Vol. 35, № 15. – P. 4477–4488.

430. 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 [Text] / D. Weyhe, P. Hoffmann, O. Belyaev [et al.] // Regul Pept. – 2007. – Jan. 10, Vol. 138(1). – P. 10–14.

431. The shrinking rates of different meshes placed intraperitoneally: a long-term comparison of the TiMesh, VYPRO II, Sepramesh, and DynaMesh [Text] / A. Celik, E. Altinli, N. Koksal [et al.] // Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 130–134.

432. The αvβ1 integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis [Text] / N.I. Reed, H. Jo, C. Chen [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2015. – Vol. 7, Issue 288. – P. 288ra79.

433. Thevenot, P. Surface chemistry influence implant biocompatibility [Text] / P. Thevenot, W. Hu, L. Tang // Curr. Top. Med. Chem. – 2008. – Vol. 8(4). – P.270–280.

434. Tidball, J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair [Text] / J.G. Tidball // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2005. – Vol. 288. – P. R345–R353.

435. Titanium coating of a polypropylene mesh for hernia repair: effect on biocompatibility [Text] / K. Junge, R. Rosch, U. Klinge [et al.] // Hernia. – 2005. – May, Vol. 9(2). – P. 115–119.

436. Transabdominal pre-peritoneal mesh in inguinal hernia repair in elderly: end point of our experience [Text] / A.M. Ferrarese, S. Enrico, M. Solej [et al.] // BMC Surg. – 2013. – Vol. 13(2). – P. 24.

437. Transforming growth factor-beta suppresses tumor necrosis factor alpha-induced matrix metalloproteinase-9 expression in monocytes [Text] / G.G. Vaday, H. Schor, M.A. Rahat, N. Lahat [et al.] // J. Leukoc. Biol. – 2001. – Vol. 69. – P. 613–621.

438. Transforming growth factor-beta1 induces the differentiation of myogenic cells into fibrotic cells in injured skeletal muscle: a key event in muscle fibrogenesis [Text] / Y. Li, W. Foster, B.M. Deasy [et al.] // Am. J. Pathol. – 2004. – Vol. 164. – P. 1007–1019.

439. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) stimulates chemotactic response in mouse myogenic cells [Text] / Y. Torrente, E. El Fahime, N.J. Caron [et al.] // Cell Transplant. – 2003. – Vol. 12. – P. 91–100.

440. Unsworth, L.D. Polyethylene oxide surfaces of variable chain density by chemisorption of PEO-thiol on gold: Adsorption of proteins from plasma studied by radiolabelling and immunoblotting [Text] / L.D. Unsworth, H. Sheardown, J.L. Brash // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P. 5927–5933.

441. Udpa, N. Effects of chitosan coatings on polypropylene mesh for implantation in a rat abdominal wall model [Text] / N. Udpa, SR Iyer, R. Rajoria [Text] / Tissue Eng Part A. – 2013.- Vol. - 19(23-24). – P. 2713-23.

442. Visse, R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry [Text] / R. Visse, H. Nagase // Circ. Res. – 2003. – Vol. 92(8). – P. 827–839.

443. Vitronectin adsorption on surfaces visualized by tapping mode atomic force microscopy [Text] / H. Zhang, K. Bremmell, S. Kumar [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2004. – Vol. 68(3). – P. 479–488.

444. Vitronectin is A Critical Protein Adhesion Substrate for IL-4-induced Forein Body Giant Cell Formation [Text] / A.K. Mc Nally, J.A. Jones, S.R. Mac Ewan [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2008. – Vol. 86(2). – P. 535–543.

445. Wound administration of M2-polarized macrophages does not improve murine cutaneous healing responses [Electronic resource] / N. Jetten, N. Roumans, M.J. Gijbels [et al.] // PLOS ONE. – 2014. – Vol. 9, Issue 7. – doi: 10.1371/journal.pone.0102994. – Access mode: http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0102994, free. – Title screen (date of access 10.07.16).

446. Wynes, M.W. Induction of macrophage insulin-like grows factor-I expression by the Th2 cytokines IL-4 and IL-1 [Text] / M.W. Wynes, D.W. Riches // J. Immunol. – 2003. – Vol. 171. – P. 3550–3559.

447. Wynn, T.A Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis [Text] / T. Wynn, L. Barron // Semin. Liver Dis. – 2010. – Vol. 30. – P. 245–257.

448. Wynn, T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis [Text] / T.A. Wynn // J. Pathol. – 2008. – Vol. 214, № 2. – P. 199–210.

449. Wynn, T.A. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm [Text] / T.A. Wynn // Nat. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 4. – P. 583–594.

450. Wynn, T.A. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease [Text] / T.A. Wynn, T.R. Ramalingam // Nat. Med. – 2012. – Vol. 18. – P. 1028–1040.

451. Yu, Q. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis [Text] / Q. Yu, I. Stamenkovic // Genes Dev. – 2000. – Vol. 14(2). – P. 163–176.

452. Zambraski, E.J. Prevention and rehabilitation of musculoskeletal injuries during military operations and training [Text] / E.J. Zambraski, K.E. Yancosek // J. Strength Cond. Res. – 2012. – Vol. 26(Suppl. 2). – P. S101–S106.