

**ПОНОМАРЕВА**

**Юлия Вячеславовна**

**ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ С ПОЗИЦИИ  
МОРФОЛОГИИ РЕГЕНЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ**

14.01.17 – Хирургия

14.03.02 – Патологическая анатомия

**Автореферат**

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва, 2018

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации**

**Научные консультанты:**

Белоконев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор  
Волова Лариса Теодоровна, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Эттингер Александр Павлович**, доктор медицинских наук, профессор, кафедра организации биомедицинских исследований медико-биологического факультета, отдел экспериментальной хирургии НИИ трансляционной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедры, заведующий отделом

**Гогия Бадри Шотаевич**, доктор медицинских наук, профессор, отделение герниологии и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Институт хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель отделения

**Михалева Людмила Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, лаборатория клинической морфологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт морфологии человека», руководитель лаборатории, главный патологоанатом Департамента здравоохранения города Москвы

**Ведущая организация:** Федеральное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г. в «\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.027.02, ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Абрикосовский переулок. д.2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, ГСП-1, Абрикосовский переулок, д. 2 и на сайте [www.med.ru](http://www.med.ru)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
д.м.н.

Годжелло Элина Алексеевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** В структуре хирургических заболеваний пациенты с грыжами занимают доминирующее положение. Этому способствуют генетические факторы, предопределяющие конституциональные и анатомические особенности передней брюшной стенки (ПБС), организацию и метаболизм соединительной ткани, и хирургическое лечение острых заболеваний органов брюшной полости, направленное на снижение числа осложнений и неблагоприятных исходов (Эттингер А.П., 2009; Касумьян С.А. и соавт., 2011; Klinge, U., 2005; Faylona J.M., 2017).

Новым этапом в лечении грыж ПБС стало развитие технологий протезирующей пластики, которые были ассоциированы с понятием ненатяжной (Сажин В.П. и соавт., 2009; Аверьянов, М.Ю. и соавт, 2011; Паршиков В.В., Логинов В.И., 2016; Novitsky Y.W. et al., 2007; Klinge U, Weyhe D., 2014; Bessa S.S. et al., 2015). При этом, единственным способом клинического мониторинга ненатяжной пластики остается значение внутрибрюшного давления. Первые положительные результаты таких операций, были настолько убедительны, что, казалось, найден путь, который позволит решить проблему лечения больных с грыжами ПБС.

Однако по мере расширения показаний к использованию протезирующих способов закрытий дефектов, увеличения сроков наблюдения за больными, стали выявляться осложнения, нередко, требующие повторного выполнения операции (Аббасзаде Т.Н., Анисимов А. Ю., 2013; Галимов О.В. и соавт., 2013; Черепанин А.И. и соавт., 2017; Калдаров А.Р. и соавт., 2017; Vlatnik, J.A., 2012; Seker D., Kulacoglu H., 2012).

Другой необходимой составляющей в лечении пациентов с грыжами является биосовместимость протеза, определяемая как способность встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта.

Детальное изучение свойств протезов было начато, практически параллельно с их клиническим применением, при этом значительная доля результатов этих исследований нашла отражение в зарубежной литературе (Böhm G. Et al., 2011; Junge K. et al., 2012; Pereira-Lucena C.G. et al., 2014).

В герниологии, как ни в одном из разделов хирургии, были предложены и предлагаются новые способы лечения заболевания. В настоящее время эффективность способа должна определяться возможностью выполнения реконструкции ПБС, а не ее коррекцией, при этом технические приемы операций должны согласовываться с индуцируемым клеточным и тканевым ответом на них в сочетании с применяемым протезом. Для решения такой проблемы необходимо проведение клинического анализа и экспериментальных исследований, направленных на углубленную оценку известных и новых способов операций и с использованием протезирующих материалов.

Также, назрела необходимость в создании теоретической и практической базы для возможности создания нового поколения биосовместимых протезирующих материалов с экспериментальной и клинической их оценкой, с учетом имеющихся сведений об адаптационных, воспалительных и деструктивных изменений в тканях ПБС при грыжах, а также под влиянием синтетического материала и неизбежной нагрузки в мышечных элементах при выполнении ими своих функций.

### **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 персонализированного 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 ПБС, 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 персонализированного 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 паховой грыже 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 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.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Материалы и методы исследования.** Исследование состоит из трех разделов: клинического, клинико-морфологического и экспериментального и выполнено на основании положительного заключения локального этического комитета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (протокол №151 от 26.11.2014г).

По дизайну *клинический раздел* работы представляет собой мультицентровое спланированное ретроспективно-проспективное исследование с группами исторического контроля. Проведен анализ результатов лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами (ПВГ, n=730), паховыми грыжами (ПГ, n=461), рецидивными послеоперационными вентральными грыжами (РПВГ, n=108), рецидивными паховыми грыжами (РПГ, n=184). Распределение пациентов с ПВГ в группах произведено по полу и возрасту (ВОЗ, 2017), по локализации (Muysoms F.E. et al., 2009), размеру грыжевых ворот (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000), исходному анестезиологическому риску по шкале ASA (Anon B., 1963), а с РПВГ, также по числу рецидивов (Chevrel J.P., Rath A.M., 2000). Пациенты с ПГ были распределены по полу, возрасту (ВОЗ, 2017), типу грыжи (Nyhus L.M., 1993), исходному

анестезиологическому риску по шкале ASA (Anon B., 1963), а пациенты с РПГ по кратности рецидива (Nyhus L.M., 1993).

Анализ результатов лечения больных с ПВГ проводили по группам. Группу А (n=159), составили пациенты, у которых закрытие грыжевых ворот произведено с использованием собственных тканей; группу В (n=306) – у которых грыжевые ворота были сшиты край в край с последующим протезированием ПБС; группу С (n=265) – у которых пластика грыжевых ворот выполнена вариантами комбинированного способа.

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 развился после ушивания грыжевых ворот и протезирования ПБС; 3 группа (n=16) – рецидив грыжи после пластики комбинированным способом. Применение в группах различных способов пластики РПВГ потребовало выделение подгрупп: 1А – (n=20) – с повторным применением аутотканей; 1В – (n=19) – протезирование с сшиванием грыжевых ворот; 1С – (n=14) – протезирование вариантами комбинированного способа; 2В (n=18) – повторное протезирование с сшиванием грыжевых ворот; 2С (n=21) – повторное протезирование вариантами комбинированного способа.

Критерием исключения из групп были: возраст пациентов 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 и сочетанные грыжи (срединные и боковые) грыжи ПБС.

В группах были оценены непосредственные (до 1 месяца) и отдаленные результаты лечения (от 6 месяцев до 15 лет) на системном и локальном (послеоперационная рана) уровнях.

В зависимости от способа пластики пахового канала все больные с ПГ (n=461) были разделены на группы:  $U_0$  (n=141) – пластика аутотканями;  $U_1$  (n=206) –

вариантами комбинированного способа, в том числе с реконструкцией паховой связки;  $U_2$  (n=114) – пластика способом Лихтенштейна.

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 способами Лихтенштейна и трансабдоминальной преперитонеальной паховой герниопластики (ТАРР). 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) – пластика вариантами комбинированного способа, в том числе с реконструкцией паховой связки.

Критерием исключения пациентов с ПГ и РПГ из групп исследования были: возраст до 18 лет; наличие ущемленной грыжи; отсутствие полноты анамнестических данных и данных физикальных методов исследования; бесшовные способы имплантации протеза; двусторонние паховые грыжи.

Проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с ПГ и РПГ на системном и локальном (послеоперационная рана) уровнях.

У всех больных в качестве протезирующего материала были применены стандартные полипропиленовые протезы различных фирм.

**Клинико-морфологический раздел** основан на анализе биоптатов 283 больных с грыжами различных локализаций. Исследованы биоптаты прямых мышц живота пациентов с ПВГ (n=86). Контролем служили биоптаты (n=23), полученные в ходе секционного исследования трупов, с рубцами после лапаротомических доступов.

Исследованы биоптаты пациентов с РПВГ (n=52). Среди них: 21 случай – фрагменты рубца и прямых мышц после пластики грыжевых ворот аутотканями; 18 случаев – фрагменты прямых мышц и протезирующего материала после ушивания грыжевых ворот и протезирования; 3 случая - фрагменты прямых мышц и протезирующего материала после комбинированных способов пластики.

Также, у 12 (группа  $S_1$ ) пациентов, у которых после протезирующей пластики развилась серома, были получены образцы крови для определения уровня хемокина

CCL2. Группу S<sub>2</sub> (n=12) составили пациенты после протезирования ПБС без осложнений послеоперационного периода. Группу S<sub>0</sub> составили пациенты (n=12), оперированные с применением лапаротомического доступа по поводу другой плановой хирургической патологии. В 9 случаях, когда потребовалось оперативное лечение серомы, были получены биоптаты стенок этого образования с целью их патоморфологического исследования.

Исследованы биоптаты 84 больных с ПГ, представленные косыми мышцами и паховой связкой. Контролем служили идентичные фрагменты тканей, полученные в ходе секционного исследования трупов больных без паховых грыж (n=29).

При патоморфологическом исследовании биоптатов 61 больного с РПГ были выделены: 31 случай – фрагменты внутренней косой и поперечной мышц, а также паховой связки после пластики грыжи местными тканями; 30 случаев – фрагменты тканей из тех же зон и протезирующий материал после пластик способами Лихтенштейна, комбинированным, TAPP.

Критерием исключения из групп анализа были пациенты: моложе 50 лет и старше 70 лет; с патологией эндокринной системы; системными и аутоиммунными заболеваниями.

*Экспериментальный раздел* выполнен на молекулярном, клеточном, тканевом и организменных уровнях. При этом 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).

В *первой серии экспериментов* изучена первая стадия патогенеза, отражающая взаимодействие протезирующего материала при его имплантации в ткани с белками (пептидами). В ходе качественного и количественного протеомного анализа поверхностей различных протезов установлены белки, инициирующие миграцию, адгезию определенных популяций клеток, их последующее взаимодействие и направление тканевого ответа. Во *второй серии экспериментов* проведено изучение морфо-функциональных показателей культуры фибробластов в присутствии

протезов *in vitro*. В *третьей и четвертой сериях* проведено изучение *in vivo* и *in vitro* морфо-функциональных показателей макрофагов – основных клеток, инициирующих развитие и определяющих закономерности течения и исход реакции на инородное тело при имплантации титановых и полипропиленовых протезов в ткани, а также, установлены механизмы оксидации полипропиленовых протезов. В *пятой серии* изучена динамика развития и исход воспалительной реакции на полипропиленовые, титановые и полиэстеровые с фторполимерным покрытием протезы при их свободной имплантации *in vivo*. Объяснены механизмы развития свищей. В *шестой серии* проведена комплексная патоморфологическая оценка мышц ПБС *in vivo* в динамике при моделировании грыжи. В *седьмой серии* в динамике *in vivo* изучены закономерности морфологических изменений в мышцах ПБС, воспалительная реакция окружающих тканей и ее исход при имплантации полипропиленовых, титановых и полиэстеровых с фторполимерным покрытием протезов с натяжением. Установлены возможные механизмы рецидивов грыж. В *восьмой серии* на примере основных приемов комбинированного способа изучены особенности течения регенеративных процессов при имплантации полипропиленовых, титановых и полиэстеровых с фторполимерным покрытием протезов в условиях грыжи *in vivo*.

### **Аппаратура и методы исследований**

*Клинический раздел.* У больных с грыжами диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза, данных физикального и инструментального методов исследования. Всем больным проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ПБС и органов брюшной полости. Операции выполняли под эндотрахеальным наркозом, перидуральной и спинальной анестезиями, а также путем их комбинации. У больных без внутрибрюшного этапа проводили предоперационную антибиотикофилактику, а с внутрибрюшным этапом – антибиотикотерапию.

Независимо от локализации ПВГ и РПВГ техника грыжесечений включала следующие этапы: обработка операционного поля; выполнение разметки; доступ к грыжевому мешку окаймляющими разрезами с иссечением послеоперационного рубца; вскрытие грыжевого мешка. При пластике ПВГ у больных группы С

применены два варианта комбинированного способа, заключающиеся в сохранении целостности грыжевых ворот, рассечении передних листков влагалищ прямых мышц живота, их разворот на 180<sup>0</sup>, сшивание медиальных краев, подшивание протеза к латеральным краям. При ПВГ, сопровождающихся значительной атрофией прямых мышц, требующей широкой (до спигелевой линии) мобилизации переднего листка влагалищ прямых мышц живота пластику выполняли при помощи двух протезов, размещенных друг над другом (патент РФ 2546927 от 05.03.2013).

При лечении больных с РПВГ после аутопластических способов применяли те же варианты комбинированного способа, которые использовали при ПВГ. При РПВГ после протезирующих способов лечения, 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). При этом, целостность грыжевых ворот не нарушали, установленный ранее протез сохраняли и использовали его в качестве пластического материала. Все операции завершали ушиванием раны и вакуумным дренированием по Редону.

При оперативном лечении ПГ выполняли следующие этапы: 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. Для пластики ПГ в группе U<sub>1</sub> применен вариант комбинированного способа, основанный на способе Лихтенштейна, но отличия заключались в том, что при формировании окна Кукса протез рассекали в поперечном направлении и, после проведения материала через семенной канатик его края сшивали между собой, а над протезом сшивали края апоневроза таким образом, чтобы семенной канатик был расположен в подкожно-жировой клетчатке (ПЖК).

При лечении больных с РПГ после аутопластических способов использовали тот же вариант пластики пахового канала, что и для больных с ПГ. По показаниям пластику пахового канала дополняли реконструкцией паховой связки. У больных с РПГ после протезирующих способов были применены те же подходы при пластике пахового канала, что и у пациентов с ПГ, при этом ранее имплантированный протез не иссекали, а использовали его в качестве пластического материала (патент РФ



2445002 от 08.06.2009). Все операции завершали ушиванием раны и вакуумным дренированием по Редону.

**Клинико-морфологический раздел.** Биоматериал, полученный интраоперационно от больных с грыжами различных локализаций, фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным солевым буфером (ФСБ). Фиксацию образцов осуществляли в спиртах восходящей крепости, после чего заливали в парафин. Гистологические срезы готовили серийно толщиной 5 – 6 мкм на микротоме Sakura Accu-Cut SRM200 (Sakura Finetek, Япония). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином; пикрофуксином по Ван Гизон; крезиловым фиолетовым; железным гематоксилином Гейденгайна.

При морфометрическом анализе прямых/боковых мышц живота определяли: толщину мышечных волокон (мкм); относительные площади мышечной, жировой и соединительной тканей (%); относительное число основных клеточных популяций, в грануле инородного тела (макрофаги, лимфоциты, нейтрофильные лейкоциты, фибробласты) на единицу площади; абсолютное число гигантских клеток инородных тел (ГКИТ) и ядер в их составе. Морфометрический анализ проводили с использованием аппаратного комплекса, состоящего из микроскопа Nikon Alphaphot-2 YS2-H и видеокамеры КСС-31 OPD с программным обеспечением «Морфология 5.2». (ООО «Видеотест», Россия).

**Экспериментальный раздел.** В первой серии экспериментов проведена инкубация плазмы больных с грыжами и условно здоровых доноров на поверхности полипропиленовых, титанового и полиэстерового с фторполимерным покрытием протезов. Спектр адсорбированных белков на поверхности протезов установлен на основании их молекулярных масс (кДа) по данным электрофореза. Качественный и количественный анализ адсорбированных белков проведен на базе НИЛ "Омиксные технологии" Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО КФУ на хроматографе Dionex Ultimate 3000 с использованием колонки AcclaimPerMap C18, 2 мкм, 100 Å, 75 мкм×15 см (Thermo Scientific). В качестве детектора использован масс-спектрометр maXis Impact (Bruker, Германия), оснащенный источником ионов CaptiveSpray. Для получения масс-листов, масс-спектры обрабатывали в программе

DataAnalysis 4.1 с использованием предустановленного скрипта для анализа продолжительных хроматограмм. По масс-листам идентифицировали белки с помощью программы Mascot 2.4.0. Представленность белков в образце оценивали в программе MultiQuant 3.0.2 по площади пиков MRM-переходов.

Во *второй серии экспериментов* образцы полипропиленовых, титановых и полиэстеровых с фторполимерным покрытием протезов были помещены на монослой дермальных фибробластов 7 пассажа, которые совместно инкубировали в стандартных условиях. В динамике оценивали морфологию клеток и их функциональные показатели: IA (%) – индекс адгезии; IP – индекс пролиферации; TD – время удвоения. Через 3 суток оценивали активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в культуре клеток и культуральной среде. На 7 сутки клетки монослоя окрашивали трипановым синим и суданом IV, а предварительно фиксированные 96% спиртом - гематоксилином Майера.

В *третьей и четвертой сериях экспериментов* произведена имплантация тестируемых материалов в брюшную полость крысам (n=46; n=29). Для этого, предварительно, была разработана экспериментальная модель (патент РФ на изобретение 2605821 от 06.07.2015). В брюшную полость крыс первой группы были установлены фрагменты стандартных полипропиленовых протезов: Эсфил (ЗАО Линтекс, Россия) и Optomesh Thinlight (Tricomed, Польша). Животным второй группы аналогичным образом были установлены протезы на основе титана - Титановый шелк (НПФ Темп, Россия). Контролем служили интактные животные (n=6), которым проводили перитонеальный лаваж петель кишок с последующей аспирацией содержимого. В третьей серии экспериментов, после снятия 0.25% раствором трипсина с ЭДТА («Invitrogen») и окраски адгезированных к протезам клеток азур-эозином по Романовскому, определяли соотношение различных популяций клеток (%), активность миелопероксидазы (МПО) наборами ДАБ + субстрат - хромоген («Дако») с докрасиванием ядер метиленовым синим после фиксации клеток в парах формалина. Через 52 часа в среде измеряли содержание оксида азота (NO) спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса с калибровкой по конечному метаболиту  $\text{NO}_2^-$ . 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, Швейцария) 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.

В четвертой серии экспериментов в мазках полученных клеток выявляли активность неспецифической эстеразы моноцитов/макрофагов набором Диахим-цитостейн – нэ (Абрис) в реакции с  $\alpha$ -нафтилацетатом (Sigma-Aldrich). В лизате определяли активность неспецифической эстеразы спектрофотометрически с о-нитрофенилбутиратом в качестве субстрата (Sigma-Aldrich), согласно протоколу (Esterase-CSRД). Количество ДНК определяли аналогично третьей серии эксперимента. 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). Для проявления зимограммы гели инкубировали, окрашивали Кумасси G-250 и дифференцировали 7,5% раствором уксусной кислоты, содержащей 0,5% этанола. Идентификацию полос осуществляли по их молекулярным массам. Денситометрию зимограмм выполняли с помощью программного комплекса ImageJ. Активность металлопротеаз перитонеального экссудата у экспериментальных животных определяли аналогичным способом.

Содержание интерлейкинов (Ил): Ил-1 $\beta$ , Ил-6, Ил-10 в среде определяли методом ИФА (eBioscience: Rat IL-1 $\beta$  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 ридере Multiscan FC (Thermo scientific).

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

*В пятой серии экспериментов* крысам (n=54) в гипогастральной области по средней линии проводили разрез кожи и в краниальном направлении через сформированный подкожный тоннель имплантировали образцы (протезирующих материалов (1x1см) на сроки 30, 90, 180 суток. Контролем служили животные с ложной операцией без имплантации образца протеза.

*В шестой серии экспериментов* крысам моделировали грыжу, для этого рассекали ткани ПБС по белой линии живота без нарушения целостности париетальной брюшины, после чего ушивали только кожу (группа D<sub>+</sub>, n=14). У 12 животных (группа D<sub>0</sub>, n=12) проводили рассечение только кожи с последующим ее ушиванием. Сроки эксперимента составили 30, 90, 180 суток.

*В седьмой серии экспериментов* у крыс (группа N<sub>1</sub>, n=24) рассекали кожу ПБС по средней линии и имплантировали один из протезирующих материалов (N<sub>1</sub>- Э – Эсфил; N<sub>1</sub> – ОТ - Optomesh Thinlight; N<sub>1</sub>- Ti - Титановый шелк; N<sub>1</sub>- Ф – Фторэкс). В группе крыс N<sub>2</sub> (n=24) рассекали ткани ПБС по средней линии, а затем их сшивали в виде дубликатуры. В группе N<sub>3</sub> (n=24) формирование дубликатуры дополняли имплантацией протеза (N<sub>3</sub> – Э – Эсфил; N<sub>3</sub> – ОТ - Optomesh Thinlight; N<sub>3</sub> - Ti - Титановый шелк; N<sub>3</sub>- Ф – Фторэкс). Срок эксперимента составил 30, 90, 180 суток.

*В восьмой серии экспериментов* у крыс моделировали грыжу (n=72), а затем выполняли пластику дефекта ПБС путем сшивания его краев (группа D<sub>1</sub>, n=24); сшивания край в край с имплантацией протеза onlay (D<sub>2</sub>-Э-Эсфил; D<sub>2</sub>-ОТ – Optomesh Thinlight; D<sub>2</sub>-Ti - Титановый шелк; D<sub>2</sub>-Ф – Фторэкс); комбинированного способа (D<sub>3</sub>-Э-Эсфил; D<sub>3</sub>-ОТ – Optomesh Thinlight; D<sub>3</sub>-Ti - Титановый шелк; D<sub>3</sub>-Ф – Фторэкс). Срок эксперимента составил 30, 90, 180 суток.

По окончании экспериментов пятой-восьмой серий получали фрагменты прямых и боковых мышц живота, в том числе, содержащих имплантированный протез, фиксировали в 10% нейтральном формалине с ФСБ. Фиксацию образцов осуществляли в спиртах восходящей крепости, после чего заливали в парафин.

Гистологические срезы готовили серийно толщиной 5 – 6 мкм на микротоме Sakura Accu-Cut SRM200 (Sakura, Finetek, Япония). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, крезильным фиолетовым. Морфометрический анализ проводили с использованием аппаратного комплекса, состоящего из микроскопа Nikon Alphaphot-2 YS2-H и видеокамеры КСС-31 OPD с программным обеспечением «Морфология 5.2». (ООО Видеотест, Россия). В мышцах определяли относительные плотности: мышечной, соединительной и жировой тканей (%), толщину мышечных волокон (мкм). В гранулемах инородного тела: ее толщину (мкм); число ГКИТ; число ядер в ГКИТ; соотношение основных популяций клеток (%): макрофаги, лимфоциты, фибробласты, нейтрофильные лейкоциты.

Во всех сериях экспериментов изучены следующие протезирующие материалы: Эсфил (ЗАО Линтекс, Россия); Optomesh Thinlight (Tricomed, Польша); Титановый шелк (НПФ Темп, Россия); Фторэкс (ЗАО Линтекс, Россия).

**Статистические методы.** При проведении статистических расчетов, использовали пакет программ: Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS 11.5 Statistics. При проверке статистических гипотез пороговый уровень значимости  $\alpha$  составил 0,05.

При оценке сопоставимости двух и более групп клинического исследования несвязанных совокупностей применяли Критерий  $\chi^2$  Пирсона. При оценке результатов лечения в клинике рассчитывали 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 необходимо лечить.

Проверку на нормальность распределения выборок проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. При сравнении двух несвязанных совокупностей и нормальном распределении применяли t-критерий Стьюдента. При сравнении трех несвязанных совокупностей и нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони. При сравнении трех и более несвязанных совокупностей и нормальном распределении применяли однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующими попарными сравнениями по

критериям Даннета, Шефе и Тьюки в зависимости от гомогенности дисперсий в сравниваемых группах. При сравнении двух несвязанных совокупностей и ненормальном распределении применяли непараметрические методы с определением U-критерия Манна-Уитни.

### Результаты исследований

**Клинический раздел.** 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 было грыж М5, а в группе А – М1. Большинство пациентов 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 (С vs В - 120/45,3% vs 109/35,6%).

В группе А при пластике грыжевых ворот способами Мейо, Сапезко и Напалкова не возникло технических трудностей. При этом объективных интраоперационных данных о повышении внутрибрюшного давления не получено. В группе В ушивание грыжевых ворот 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 – по второму варианту. У 9/3,3% пациентов, вследствие значительной атрофии прямых мышц, выполнен вариант комбинированной пластики двумя протезами.

В послеоперационном периоде в группах имели место раневые осложнения (А vs В vs С): длительная экссудация (3/1,9% vs 9/2,9% vs 5/1,9%); серома (0/0,0% vs 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 ПЖК (0/0,0% vs 8/2,6% vs 5/1,9%).

Основные системные осложнения в группах (А vs В vs С) 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 по шкале ASA.

Среди поздних осложнений в группах (А vs В vs С) 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%)

Сравнительный анализ эффективности рассмотренных способов пластики грыжевых ворот при ПВГ показал, что в целом, протезирующие способы лечения ПВГ, включающие этап сшивания грыжевых ворот эффективнее, чем аутопластические (даже при грыжах W1) способы, так как позволяют снижать риски развития раневых ( $\chi^2=3,7$ ;  $p=0,05$ ) и системных ( $\chi^2=9,71$ ;  $p=0,002$ ) осложнений. При этом, в отдаленные сроки различия в полученных результатах нивелируются ( $\chi^2=2,06$ ;  $p=0,151$ ).

Рассмотренные варианты комбинированного способа пластики грыжевых ворот при ПВГ позволили достоверно снизить риски развития не только раневых ( $\chi^2=10,5$ ;  $p=0,001$ ) и системных ( $\chi^2=6,2$ ;  $p=0,013$ ) осложнений, но и рецидивов ( $\chi^2=9,28$ ;  $p=0,002$ ).

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 M1 и M5, а группе 2 – M5; 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 Сапезко; у – 19 протезирующими способами с сшиванием грыжевых ворот; у 14 – вариантами комбинированного способа.

Повторное применение аутоканей 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.

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; гематома 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 (подгруппа 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 из 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.

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 (COP (1B vs 1C)=84,9% (95% ДИ -5,9-97,9),  $\chi^2$ 4,42, p=0,036. COP (2B vs 2C)=78,6% (95% ДИ 11,6-94,8  $\chi^2$  = 4,5, p=0,034) и рецидивов (COP (1B vs 1C)=79,1% (95% ДИ - 21,8-94,4);  $\chi^2$ =7,47; p=0,06. COP (2B vs 2C)=91,4% (95% ДИ – 39,2-98,8);  $\chi^2$ =9,97; p=0,002) независимо причины развития РПВГ, т.е. способа, предшествующего его развитию.

Группы пациентов с **ПГ** были сопоставимы по возрасту ( $P_{0-1}$ =0,410;  $P_{0-2}$ =0,279;  $P_{1-2}$ =0,587) и полу ( $\chi^2$ =0,135, p=0,935). Однако, значимые отличия имели место по типам грыжи ( $\chi^2$ =56,94, p<0,001) и исходному физическому состоянию по шкале ASA ( $\chi^2$ =15,48, p=0,017), при этом группа  $U_1$  была клинически тяжелее групп  $U_2$  и  $U_0$ .

После пластики пахового канала различными способами в группах ( $U_0$  vs  $U_1$  vs  $U_2$ ) выявлены раневые осложнения: 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 ( $U_0$  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, они позволили улучшить результаты лечения пациентов, снизив относительный риск раневых осложнений (COP ( $U_1$  vs  $U_2$ )=76,6% (95% ДИ 54,4-88,0;  $\chi^2$ =20,22, p=0,001); и поздних осложнений, в том числе рецидивов COP ( $U_1$  vs  $U_2$ )=66,8% (95% ДИ 10,9- 87,6;  $\chi^2$ =4,14, p=0,042).

Анализируемые группы пациентов с **РПГ** были сопоставимы по полу ( $p_{1-2}$ =0,631), 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).

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.

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.

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.

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 ( $p>0,05$ ).

**Клинико-морфологический раздел.** Патоморфологический анализ тканей ПБС у больных с **ПВГ** различных локализаций, размеров и длительностью грыжевыпадения от 6 до 24 месяцев показал, что в прямых мышцах живота имеет место развитие процессов атрофии мышечных волокон с вакуольным замещением 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 ограничивается составляющими элементами грыжи, а распространяется на интактные мышцы ПБС.

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, отеком межклеточного вещества, воспалительными инфильтратами, с последующим замещением зоны альтерации грануляционной тканью.

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 отмечено разрастание фиброзной ткани с очагами дезорганизации коллагеновых волокон, инфильтратами из клеток воспаления, большая часть из которых была представлена макрофагами. Выявленные изменения были характерны не только по линии рецидива, но и в отдаленных зонах.

У пациентов с *ПГ* изменения в косых мышцах были такими же, как у больных с ПВГ в прямых мышцах. В паховой связке изменения были различными: от отека, единичных локусов набухания, разволокнения коллагеновых волокон до дезорганизации соединительной ткани с перифокальной воспалительной реакцией и вакатным замещением жировой и грануляционной тканями. Степень этих изменений прогрессивно нарастала от I к IIIВ типу грыжи по L. M. Nyhus (1993).

У пациентов с *РПГ* 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 чередованием очагов грануляционной ткани.

После способа Лихтенштейна изменения в паховой связке были различными от разволокнения коллагеновых волокон с незначительной воспалительной реакцией до дезорганизации соединительной ткани с перифокальной воспалительной реакцией за счет макрофагов, лимфоцитов с примесью плазматиков. Зоны альтерации и воспалительной реакции в паховой связке сочетались интенсивным разрастанием фиброзной ткани, которая являлась причиной срастания протеза и семенного канатика с деформацией элементов последнего.

**Серомы.** По данным исследования тканевых элементов сером установлено, 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 внутрисосудистых микротромбов. В дальнейшем, полость серомы заполнялась грануляционной тканью, на фоне продолжающегося продуктивного воспаления.

Исследование хемокина CCL2 в сыворотке крови пациентов не позволило в динамике выявить значимых его отличий его концентрации. Исследование CCL2 позволили выявить значимые отличия в его концентрации к 9 суткам у пациентов с серомами (рис. 1).

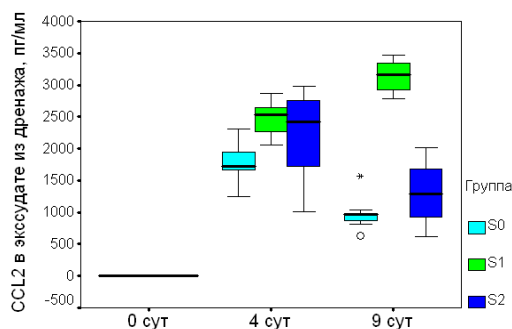


Рис. 1. Динамика изменения хемокина CCL2 в экссудате пациентов

## Результаты экспериментальных исследований

**Результаты первой серии экспериментов.** Адсорбция белков является первой стадией взаимодействия поверхности протезирующего материала при его имплантации в ткани. Адсорбирующиеся белки определяют пути взаимодействия протеза с тканями, поэтому их возможно рассматривать в качестве маркеров биосовместимости.

Проведенный качественный анализ показал, что независимо от состава и свойств, анализируемые материалы необратимо адсорбировали на своей поверхности более 60 белков. Результаты количественного анализа выявили, что в пуле адгезированных белков максимально представлены: витронектин, фибриноген  $\alpha$  цепь, альбумин, IgG, а также компоненты C1s и C1q системы комплемента, являющихся лигандами витронектина. Витронектин является белком, содержащим RGD-последовательности, поэтому его конформационные изменения связаны со способностью презентировать клеткам адгезивные эпитопы для интегринов,

определяя адгезию макрофагов и высокий процент их слияния с формированием гигантских клеток инородных тел.

**Результаты второй серии экспериментов.** Исследование биосовместимости протезирующих материалов *in vitro* является обязательной процедурой оценки материалов на доклиническом этапе, позволяя оценить, прежде всего, потенциальные цитотоксичные свойства материала. На постмаркетинговом этапе, для объяснения неудовлетворительных результатов применения протезов в клинике, необходимо проведение углубленной оценки с использованием альтернативных моделей, которыми являются культуры клеток, с комплексным исследованием их морфо-функциональных показателей.

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 происходило в более поздние сроки ( $IP_{168ч}=1,2$ ;  $IP_{168ч}$  контроль=1,2), однако это не приводило к достижению контрольной плотности монослоя ( $N_{168ч}=1200,2\pm 60,5$  клеток/мм<sup>2</sup>;  $N_{168ч}$  контроль= 1671,4±79,8 клеток/мм<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ).

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 5 суток происходило значимое торможение пролиферативной активности клеток ( $IP_{120ч}=1,4$ ;  $IP_{120ч}$  контроль=1,5.  $N_{120ч}=1065,4\pm 25,5$  клеток/мм<sup>2</sup>;  $N_{120ч}$  контроль=1071,5±33,6 клеток/мм<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ).

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.  $N_{168ч}=2462,6\pm 68,5$  клеток/мм<sup>2</sup>;  $N_{168ч}$  контроль=1671,4±79,8 клеток/мм<sup>2</sup>,  $p<0,05$ ) с образованием второго и третьего слоя клеток на поверхности волокон.

Данные ЛДГ теста подтвердили отсутствие цитотоксичности для всех исследуемых материалов ( $p < 0,05$ ).

**Результаты третьей серии экспериментов.** Макрофаги и ГКИТ - главные клетки, опосредующие реакцию на имплантируемый материал. Преобладание какого-либо из фенотипов макрофагов (M1-провоспалительный; M2 – регенеративный) предопределяют последующий сценарий - продуктивное воспаление или фиброз. Для достижения удовлетворительных результатов лечения больных с грыжами необходима интеграция протеза, а это может быть достигнуто сдвигом поляризации макрофагов от M1 фенотипа к M2.

Популяции клеток, снятые с поверхностей титановых и полипропиленовых протезов по данным положительной реакции на неспецифическую эстеразу, с характерным для моноцитарных линий диффузным распределением фермента в цитоплазме, были идентифицированы как макрофаги. Среднее содержание которых составило 84,6% и 86,8% (резидентных - 64,1%,  $p < 0,01$ ) соответственно. С поверхности материала Фторэкс было получено 92% мононуклеаров, 8% прочих клеток. Мононуклеары были мелкими, округленными с шаровидными ядрами. Активность неспецифической эстеразы была незначительной.

Резидентные макрофаги - НСТ - отрицательны, активность МПО выявлена в единичных клетках, многоядерных клеток нет. Число макрофагов, содержащих более одного ядра - 1.27% на полипропиленовых протезах, 0.67% - на титановых ( $p < 0,01$ ). Клетки обладали высокой митотической активностью. Во многих делящихся клетках выявили активность МПО. Доля НСТ-позитивных (генерирующих супероксид-ион  $O_2^{\bullet-}$ ), макрофагов, среди мононуклеаров на полипропиленовых образцах значительно выше, чем на титановых ( $p < 0,01$ ). Относительное количество макрофагов с МПО активностью было больше на полипропиленовых образцах, чем на титановых.

Фиксированные на тестируемых материалах макрофаги являлись продуцентами NO. Этот показатель демонстрировал высокую индивидуальную вариабельность на обеих поверхностях (полипропиленовые - 1,8 – 15,9 нГ-экв $NO_2^-$ /мкг ДНК; титановые – 2,4 - 29,1 нГ-экв $NO_2^-$ /мкг ДНК,  $p > 0,05$ ).



Продуцируемые макрофагами радикалы  $\bullet\text{NO}$  и  $\text{O}_2\bullet^-$  не обладают высокой окислительной активностью, однако катализируемая экстраклеточной супероксиддисмутазой (СОД), основным источником которой в тканях являются фибробласты, реакция дисмутации приводит к образованию из супероксида перекиси водорода. В присутствии иона  $\text{NO}_2^-$  - конечного продукта метаболизма оксида азота, МПО макрофагов катализирует образование из перекиси водорода мощный оксидант - пероксинитрит -  $\text{ONOO}^-$  и  $\bullet\text{NO}_2$ . СОД, кроме того, в ходе пероксидазной реакции генерирует вторичный радикал кислорода  $\text{OH}\bullet^-$ , также обладающий сильными окислительными свойствами.

Таким образом, при взаимодействии с исследуемыми протезирующими материалами *in vivo*, адгезирующиеся к их поверхности макрофаги обладали признаками М1 фенотипа. Возникшие вследствие респираторного взрыва активные формы кислорода и азота повреждали не только белковые и липидные компоненты клеток, но и являлись причиной оксидативного повреждения волокон полипропиленовых протезов, что было подтверждено при исследовании фрагментов эксплантированных протезов у пациентов с рецидивными грыжами.

**Результаты четвертой серии экспериментов** показали, что содержание интерлейкина 6 (Ил-6) в средах культивирования фрагментов тестируемых материалов с адгезированными макрофагами оказалось ниже или на уровне порога чувствительности используемого метода. Содержание Ил-1  $\beta$  и Ил-10 в среде инкубации макрофагов, адгезированных на поверхности как титанового, так и полипропиленового протезов, варьировало в широких пределах, при этом уровень секреции Ил-10 (Эсфил:  $16,8 \pm 7,2$  пкг/ $10^6$  клеток. Титановый шелк:  $52,0 \pm 20,1$  пкг/ $10^6$  клеток. Optomesh:  $23,1 \pm 11,6$  пкг/ $10^6$  клеток) значительно превалировал над уровнем секреции Ил-1 $\beta$  ( $1,84 \pm 0,98$  пкг/ $10^6$  клеток. Optomesh:  $1,28 \pm 0,45$  пкг/ $10^6$  клеток,  $p < 0,05$ ). Высокая индивидуальная вариабельность секреции Ил-10 и Ил-1 $\beta$  макрофагами, адгезированными на поверхности протезов, возможно, связана с генетическим полиморфизмом и может быть причиной различной выраженности воспалительного ответа на протезы, изготовленных даже из одного вида материала.

Согласно данным полученных зимограмм наиболее выраженной была фракция про-MMP-9 и ее активная форма MMP-9. Однако соотношение активной MMP-9 не отличалось для макрофагов, адгезированных на всех трех поверхностях ( $10,78 \pm 2,73\%$  - Optomesh;  $11,43 \pm 2,10\%$  - Титановый шелк и  $14,32 \pm 3,82\%$  - Эсфил,  $p > 0,05$ ). MMP-9 является профиброгенным фактором, поскольку обеспечивает процессинг латентной формы TGF- $\beta$ , переводя его в активную форму, инициирующую рост соединительной ткани. Повышенный уровень синтеза про-MMP-9 макрофагами на поверхности протеза Эсфил может указывать на более интенсивный фибриллогенез в зоне протезирования этим материалом.

**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. При этом отмечено характерное изменение соотношения различных популяций клеток в динамике, образующих гранулему инородного тела, прежде всего, ГКИТ, макрофагов и лимфоцитов (рис. 2).

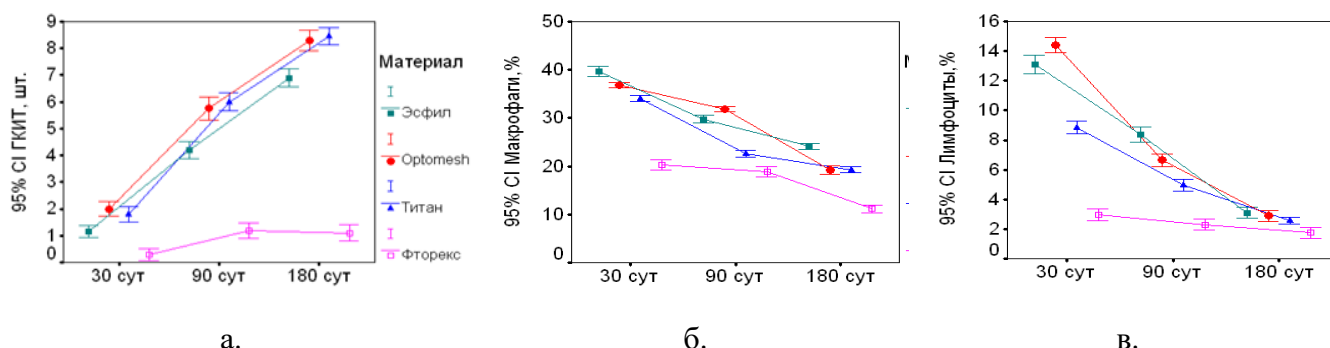


Рис. 2. Динамика изменения содержания ГКИТ (а), макрофагов (б), лимфоцитов (в) в гранулеме при имплантации различных протезов *in vivo*.

К 180 суткам при имплантации полипропиленовых и титанового протеза уменьшалось число макрофагов ( $p < 0,001$ ) и лимфоцитов ( $p < 0,001$ ) в гранулемах, при этом количество ГКИТ ( $p < 0,001$ ) и ядер в них прогрессивно нарастало.

При имплантации протеза Фторэкс у 2/3 животных были выявлены свищи. Волокна этого материала, даже в 180 суткам были окружены тонкой прослойкой грануляционной ткани по границе которой располагался клеточно-тканевой детрит, инфильтрированный нейтрофильными лейкоцитами.

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

Таким образом, именно образование жировой ткани индуцируется в мышцах при формировании грыжи. Индукторами этого процесса являются макрофаги, действующие через воспалительные медиаторы на пролиферацию популяции фиброзно-адипозных клеток. Однако, активность этих клеток может подавляться за счет физических факторов, главным из которых является сократительная способность мышц.

**В седьмой серии экспериментов** установлено, что локальное натяжение оказывает разное влияние на мышцы 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 ( $88,50 \pm 0,49\%$  -  $72,95 \pm 0,46\%$  -  $56,15 \pm 0,59\%$ ,  $p_{30-90-180} < 0,001$ ); жировой ( $2,95 \pm 0,37\%$  -  $17,30 \pm 0,47\%$  -  $31,50 \pm 0,50\%$ ,  $p_{30-90-180} < 0,001$ ); соединительной ( $8,55 \pm 0,22\%$  -  $9,75 \pm 0,27\%$  -  $12,35 \pm 0,36\%$ ,  $p_{30-90} = 0,013$ ;  $p_{90-180} < 0,001$ ), то есть преобладали процессы липоматоза. В боковых мышцах, испытывающих значительную нагрузку и натяжение (группа  $N_2$ ) относительные плотности тканей (30-90-180 суток) изменялись следующим образом: мышечной ( $85,95 \pm 0,38\%$  -  $79,79 \pm 0,39\%$  -  $72,26 \pm 0,42\%$ ,  $p_{30-90-180} < 0,001$ ); жировой ( $2,06 \pm 0,25\%$  -  $3,50 \pm 0,22\%$  -  $4,94 \pm 0,19\%$ ,  $p_{30-90-180} < 0,001$ ); соединительной ( $12,00 \pm 0,31\%$  -  $17,00 \pm 0,29\%$  -  $23,10 \pm 0,29\%$ ,  $p_{30-90-180} < 0,001$ ), то есть

преобладало разрастание соединительной ткани, прежде всего грануляционной, на фоне продуктивного воспаления.

Имплантация протеза в условиях натяжения тканей ПБС (группа N<sub>3</sub>) к 180 суткам эксперимента приводила к снижению относительной плотности жировой ткани прямых мышц (N<sub>2</sub> vs N<sub>3</sub> - 31,50±0,50% vs 29,70±0,47%, p=0,007) и увеличению незрелой соединительной ткани (N<sub>2</sub> vs N<sub>3</sub> - 12,35±0,36% vs 14,32±0,32%, p<0,001). В боковых мышцах те же тенденции по содержанию жировой ткани (N<sub>2</sub> vs N<sub>3</sub> - 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<sub>3</sub> показал увеличение числа макрофагов (p<0,001), лимфоцитов (p<0,001) и снижение числа ГКИТ (p<0,001) и обратные тенденции в группе N<sub>1</sub>, где протезы были имплантированы свободно (рис. 3). Такая динамика отмечена не только для полипропиленовых протезов, но и титановых.

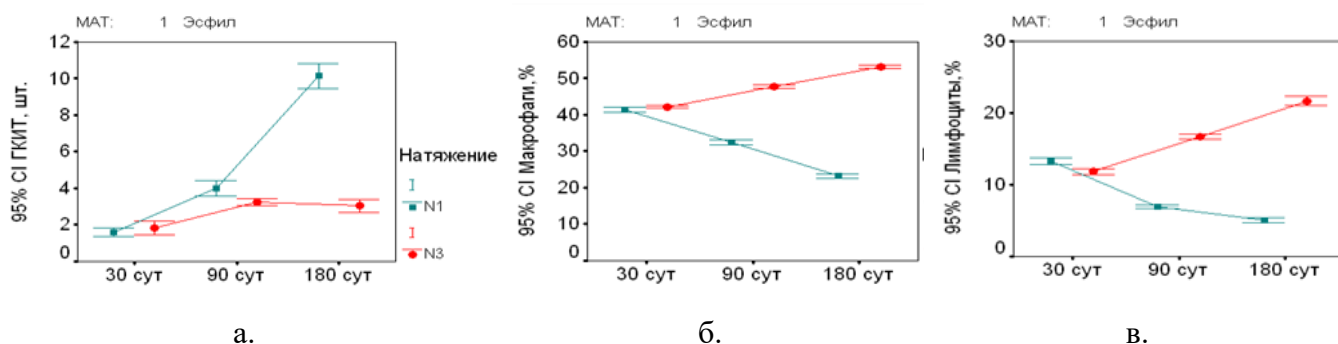


Рис. 3. Динамика изменения содержания ГКИТ (а), макрофагов (б), лимфоцитов (в) в гранулеме на примере протеза Эсфил при имплантации с натяжением in vivo.

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 анализ результатов *восьмой серии экспериментов* в группах D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> показал, что у животных после закрытия дефекта ПБС комбинированным способом (группа D<sub>3</sub>) к 180 суткам в прямых мышцах относительная плотность

мышечной ( $D_2$  vs  $D_3$  -  $57,20 \pm 0,70\%$  vs  $67,65 \pm 0,57\%$ ,  $p < 0,001$ ) и жировой ( $D_2$  vs  $D_3$  -  $13,45 \pm 0,55\%$  vs  $15,20 \pm 0,28\%$ ,  $p = 0,031$ ) тканей повышалась, а соединительной снижалась ( $D_2$  vs  $D_3$  -  $29,35 \pm 0,42\%$  vs  $17,15 \pm 0,39\%$ ,  $p < 0,001$ ).

В боковых мышцах отмечены те же тенденции в соотношениях между мышечной ( $D_2$  vs  $D_3$  -  $77,05 \pm 0,39\%$  vs  $87,80 \pm 0,57\%$ ,  $p < 0,001$ ) и соединительной ( $D_2$  vs  $D_3$  -  $20,55 \pm 0,41\%$  vs  $9,40 \pm 0,49\%$ ,  $p < 0,001$ ) тканями, за исключением жировой ткани ( $D_2$  vs  $D_3$  -  $2,40 \pm 0,17\%$  vs  $2,80 \pm 0,16\%$ ,  $p = 0,164$ ), значимого увеличения которой не происходило. К 180 суткам пластики грыжи комбинированным способом 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  $D_2$ , 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 без натяжения, способствуют репарации мышц ПБС путем субституции и интеграции протеза после разрешения продуктивного воспаления, как в мышцах, так и вокруг волокон протезирующего материала.

## Выводы

1. Протезирующие способы пластики у больных со срединными послеоперационными вентральными грыжами, включающие в себя этап сшивания 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 вентральной 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 моноклеарных 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  $\alpha$  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-1 $\beta$  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 сшивания грыжевых ворот, даже если получены объективные интраоперационные и послеоперационные клинические данные, свидетельствующие об отсутствии натяжения.

2. Грыжевые ворота могут быть сшиты 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.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Пономарева, Ю.В. Тактика лечения больных с боковыми и поясничными грыжами живота / Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконев // Сборник научных трудов, посвященных 130-летию ММУ «ГКБ им. Н.И. Пирогова». - Самара, 2005. - С. 267-269.

2. Пономарева, Ю.В. Особенности пластики боковых и переднебоковых грыж живота комбинированным способом / Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконев // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов». – Москва, 2006. - С. 211-212.

3. Пономарева, Ю.В. Осложнения, возникающие после пластики переднебоковых и боковых послеоперационных грыж и принципы их профилактики / Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконев // Материалы VI межобластной научно-практической конференции хирургов «Ошибки, опасности и осложнения в хирургии». - Бугуруслан, 2006. - С. 122 - 124.

4. Пономарева, Ю.В. Сравнительная характеристика полипропиленовых имплантатов по реакции культуры клеток дермальных фибробластов / Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова, В.И. Белоконев, В.В. Россинская // Материалы научно-практической конференции «Современные методы хирургического лечения вентральных грыж и эвентраций». – Алушта - 2006. - С. 46-47.

5. Пономарева, Ю.В. Синтетические имплантаты и реакция культуры клеток дермальных фибробластов на них / Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова, В.И. Белоконев, В.В. Россинская // Материалы III научно-практической конференции «Сучасні способи хірургічного лікування гриж живота». – Киев. - 2006. - С. 106-108.
6. Белоконев, В.И. Тенденции в оказании помощи больным с грыжами за период 1995 - 2005 годы в Самарской области / В.И. Белоконев, В.В. Замятин, С.Ю. Пушкин, З.В. Ковалева, А.А. Сувильников, Ю.В. Пономарева, Д.А. Заводчиков // Герниология. – 2006. – 4(12). – С. 12-22.
7. Белоконев, В.И. Принципы дифференциальной диагностики боковых грыж и релаксаций передней брюшной стенки и тактика их лечения / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, Ю.А. Вострецов // Сборник научных статей «Вестник герниологии». Выпуск II – Москва. - 2006. - С. 43 - 45.
8. Белоконев, В.И. Особенности пластики боковых и переднебоковых грыж живота комбинированным способом / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева // Герниология - 2006. – № 1. - С.8 - 9.
9. Белоконев, В.И. Дифференциальная диагностика и тактика лечения боковых грыж и релаксаций переднебоковой стенки живота / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, Ю.А. Вострецов // Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы герниологии» - Москва, 2006. – С.62 - 63.
10. Белоконев, В.И. Лечение больной с гигантской грыжей, перенесшей эпизод тромбоза легочной артерии / В.И. Белоконев, Ю.А. Вострецов, Ю.В. Пономарева, А.А. Терехин, Г.А. Лосева, О.Н. Мелентьева // Герниология - 2006. - № 2 (10). - С.25 - 28.
11. Белоконев, В.И. Compartment syndrome у больной с гигантской послеоперационной вентральной грыжей и способ его устранения / В.И. Белоконев, И.М. Есмейкин, З.В. Ковалева, Ю.В. Пономарева, А.Е. Чаплыгин, А.Е. Петров // Герниология - 2006. - № 2 (10). - С.29 - 33.
12. Пономарева, Ю.В. Особенности переднебоковых и боковых послеоперационных вентральных грыж и требования, предъявляемые к имплантатам при пластике / Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконев, В.В. Россинская // Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Новые технологии в хирургии грыж». – Саратов, 2006. – С. 26 – 29.
13. Белоконев, В.И. Обоснование комбинированной пластики грыжевых ворот способами on lay – in lay / В.И. Белоконев, А.В. Вавилов, З.В. Ковалева, Ю.В. Пономарева, С.А. Катков, О.Н. Мелентьева // Материалы (приложение к журналу «Проблемы клинической медицины») всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы флебологии Распространенный перитонит» - Барнаул, 2007. – С. 188.
14. Белоконев, В.И. Особенности пластики грыж у больных, оперированных по поводу патологии желудочно-кишечного тракта переднебоковыми и боковыми доступами / В.И. Белоконев,

Ю.В. Пономарева // Материалы VII съезда научного общества гастроэнтерологов России (приложение №1 к журналу «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология»). – Москва, 2007. – С. 324 – 325.

15. Белоконев, В.И. Связь послеоперационной вентральной грыжи с развитием желчнокаменной болезни / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева О.Н. Мелентьева // материалы VII съезда научного общества гастроэнтерологов России (приложение №1 к журналу «Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология»). – Москва. - 2007. – С. 325 – 326.

16. Белоконев, В.И. Послеоперационная вентральная грыжа // В.И. Белоконев, Т.А. Федорина, З.В. Ковалева, С.Ю. Пушкин, А.В. Вавилов, А.А. Супильников, С.В. Нагапетян, Ю.А. Вострецов, Ю.В. Пономарева // Учебно-методическое пособие. Самара. - 2007. – 278 с.

17. Пушкин, С.Ю. Симультантные операции у больных с грыжами и их результаты / С.Ю. Пушкин, В.И. Белоконев, З.В. Ковалева, Ю.В. Пономарева // Материалы VII межобластной научно-практической конференции хирургов «Актуальные вопросы хирургии». – Бугуруслан. - 2007. – С.102-104.

18. Белоконев, В.И. Характер и патогенез морфологических изменений в тканях передней брюшной стенки у больных с паховой грыжей / В.И. Белоконев, Т.А. Федорина, А.А. Супильников, А.В. Вавилов, З.В. Ковалева, Ю.В. Пономарева // Вестник Самарского государственного университета. – 2007. - №9/2 (59). – С. 258 – 271.

19. Белоконев, В.И. Комплексное лечение больных с послеоперационной вентральной грыжей / В.И. Белоконев, З.В. Ковалева, А.В. Вавилов, С.Ю. Пушкин, Ю.В. Пономарева, О.Н. Мелентьева // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 2008. - №2. – С. 42 – 47.

20. Белоконев, В.И. Патогенез паховой грыжи и обоснованность применения ненапряжных способов пластики при ее лечении / В.И. Белоконев, Т.А. Федорина, Д.А. Заводчиков, Ю.В. Пономарева // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2008. - №3. - С. 49 – 54.

21. Белоконев, В.И. Обоснование выбора синтетического имплантата у больных с послеоперационными вентральными грыжами боковых локализаций / В.И. Белоконев, Л.Т. Волова, Ю.В. Пономарева, В.В. Россинская, Д.А. Заводчиков // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2008. – Т.3 - №2 (1). – С. 105 – 107.

22. Пушкин, С.Ю. Обоснование выбора шовного материала у больных с вентральной грыжей/ С.Ю. Пушкин, В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, Д.А. Заводчиков // Альманах Института хирургии имени А.В. Вишневского. – 2008. – Т.3 - №2 (1). – С. 38 – 39.

23. Белоконев, В.И. Технология профилактики раневых осложнений после вентропластики / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, Д.А. Заводчиков, А.Г. Житлов, А.В. Жирков // Герниология. – 2008. - №3 (19). – С. 10.

24. Волова, Л.Т. Метод клеточного мониторинга – как инновация в тестировании синтетических имплантатов для герниопластики / Л.Т. Волова, Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконев, В.В. Россинская, А.В. Вавилов // *Материалы Всероссийской конференции «Инновационные технологии в трансплантации органов, тканей и клеток»*. - Самара, 2008. – С. 211 – 212.

25. Волова, Л.Т. Морфологическая оценка синтетических имплантатов, используемых для протезирования переднебоковой стенки живота / Л.Т. Волова, Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконев // *Материалы II Международной конференции «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии»*. – Москва. – 2010. - С. 106 – 107.

26. Пушкин, С.Ю. Современные принципы лечения больных с боковыми переднебоковыми грыжами живота/ С.Ю. Пушкин, В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2010. – Т. 169, №2. – С. 96 – 98.

**27. Белоконев, В.И. Лечение больных с вентральными грыжами – достижения, проблемы и перспективы / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, З.В. Ковалева, О.Н. Мелентьева, Ю.В. Пономарева, О.И. Кочетков, А.Н. Чаплыгин // *Хирургия Таджикистана*. – 2010. - №1. – С. 43 – 48.**

**28. Белоконев, В.И. Патогенетическое обоснование ненапряжного комбинированного способа пластики при паховой грыже / В.И. Белоконев, Т.А. Федорина, Д.А. Заводчиков, В.П. Афанасенко, Ю.В. Пономарева, С.А. Катков // *Хирург*. 2010.- № 3. - С. 22-27.**

29. Пушкин, С.Ю. Современные принципы лечения больных с боковыми переднебоковыми грыжами живота / С.Ю. Пушкин, В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* – 2010. – Т. 169. - №2. – С. 96 – 98.

30. Белоконев, В.И. Клинико-морфологическое обоснование выбора способа операции у больных с послеоперационными передне-боковыми и боковыми грыжами живота / В.И. Белоконев, Л.Т. Волова, Ю.В. Пономарева, А.В. Вавилов // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2011. - №9. – С.60 – 63.

31. Zakharov, V.P. Application of confocal laser microscopy for monitoring mesh implants in herniology / V.P. Zakharov, V.I. Belokonev, I.A. Bratchenko, P.E. Timchenko, Yu.V. Ponomareva, A.V. Vavilov, L.T. Volova // *Quantum Electronics*. – 2011. – Vol 41. – P. 318-323.

32. Пономарева, Ю.В. Результаты тестирования синтетических имплантатов для герниопластики на культурах клеток фибробластов человека / Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова, В.И. Белоконев, В.В. Россинская, М.Н. Милякова // *Материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием: «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии»*. – Уфа. – 2012. – С. 181 – 182.

33. Пономарева, Ю.В. Новые результаты тестирования синтетических имплантатов, применяемых в герниологии / Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова, В.И. Белоконев, В.В. Россинская,

М.Н. Милякова // Материалы III Международной конференции «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии». – Москва. – 2012. – С. 109 – 111.

**34. Пономарева, Ю.В. Значение для клинической практики тестирования на культурах клеток имплантатов с напылением гидроксиапатита / Ю.В. Пономарева, А.Ю. Розенбаум // Аспирантский вестник Поволжья. 2012. - №5 – 6. С. 288 – 290.**

**35. Волова, Л.Т. Значимость использования клеточных технологий на доклиническом этапе оценки медицинских инновационных продуктов / Л.Т. Волова, В.В. Россинская, Ю.В. Пономарева, И.Ф. Нефедова, А.Ю. Шароватова // Морфология. - 2012 – Т. – 141. - №3 - С.40.**

36. Волова, Л.Т. О преимуществах культуры клеток фибробластов человека при оценке эндопротезов для герниопластики / Л.Т. Волова, Ю.В. Пономарева // Медицинский академический журнал. Материалы II Всероссийской научной конференции молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» - 2012. - С. 481 – 483.

37. Волова, Л.Т. Значение тестирования на культуре клеток для выявления малотоксического эффекта средств медицинского назначения / Л.Т. Волова Л.Т., Ю.В. Пономарева, А.Ю. Розенбаум // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2012. №3 С. 48 – 51.

**38. Белоконев, В.И. Варианты операций у пациентов с рецидивной паховой грыжей после протезирующей герниопластики / В.И. Белоконев, А.Б. Насибян, Ю.В. Пономарева // Новости хирургии. - 2013. - Т. 21 - №4. - С. 33 – 39.**

**39. Волова, Л.Т. Морфологические основы причин рецидивов у больных с послеоперационной вентральной грыжей / Л.Т. Волова, Ю.В. Пономарева, В.И. Белоконев, М.Г. Гуляев // Фундаментальные исследования. - 2013. - №9(2). - С. 263 – 266.**

**40. Сарбаева, Н.Н. Активация перитонеальных макрофагов крысы на поверхности эндопротезов, применяемых для герниопластики / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова // Технологии живых систем. - 2013. - Т.10, №8. – С. 84 – 89.**

41. Белоконев, В.И. Классификация причин рецидивных грыж живота у больных после протезирующих герниопластик / В.И. Белоконев, А.П. Бабаев, Ю.В. Пономарева, А.Б. Насибян, М.Г. Гуляев // Ургентная и реконструктивно-восстановительная хирургия. – 2013. – № 6. – С. 205–209.

**42. Белоконев, В.И. Возможные предикторы и морфологические аспекты развития серомы после пластики грыжи передней брюшной стенки / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, С.Ю. Пушкин, О.Н. Мелентьева, М.Г. Гуляев // Новости хирургии. - 2014. - Т. 22, № 6. - С. 665-670.**

43. Белоконев, В.И. Морфофункциональные изменения в тканях при формировании жидкостных образований в подкожной клетчатке у пациентов после грыжесечения / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, Ю.В. Пономарева, Ю.А. Вострецов, А.П. Бабаев, Т.В. Ларина, М.Г. Гуляев // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». - Ленинск-Кузнецкий - 2014. – С. 115–116.

44. Белоконев, В.И. Причины рецидива грыжи после протезирующей герниопластики / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, А.Б. Насибян, Ю.А. Вострецов, З.В. Ковалева, А.П. Бабаев, О.Н. Мелентьева, М.Г. Гуляев // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». - Ленинск-Кузнецкий - 2014. – С. 112–113.

45. Белоконев, В.И. Хирургическое лечение сложной бедренной грыжи / В.И. Белоконев, А.В. Жаров, А.П. Бабаев, Ю.В. Пономарева, А.В. Вавилов // Материалы XVIII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: интеграция специальностей». - Ленинск-Кузнецкий - 2014 - С. 114 – 115.

**46. Пономарева, Ю.В. Альтернативная модель оценки биосовместимости синтетических полипропиленовых эндопротезов для герниопластики / Ю.В. Пономарева // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. - Т.17, № 3(2) - С. 247-256.**

47. Белоконев, В.И. Грыжи живота: современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / В.И. Белоконев, С.Ю. Пушкин, З.В. Ковалева, Ю.В. Пономарева, О.Н. Мелентьева // Учебное пособие. – Москва. – 2015. - 184 с.

48. Белоконев, В.И. Выбор способа операции у больных с рецидивными вентральными грыжами / В.И. Белоконев, М.Г. Гуляев, Ю.В. Пономарева, С.Ю. Пушкин, О.Н. Мелентьева // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы герниологии». – Москва. – 2015. - С 14 – 15.

49. Белоконев, В.И. Особенности причин рецидивов вентральных грыж после пластик аутопластическими и протезирующими способами / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, М.Г. Гуляев, Д.Б. Грачев // Материалы XII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы герниологии». – Москва. – 2015. - С 16 – 17.

50. Жаров, А.В. Способы операций у больных с бедренной грыжей / Жаров А.В., Пономарева Ю.В. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» - Пенза. – 2015. – С. 145-146.

51. Белоконев, В.И. Лечение больных с рецидивными вентральными грыжами / В.И. Белоконев, М.Г. Гуляев, Ю.В. Пономарева, А.Н. Чаплыгин, О.Г. Борисова // Материалы

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» - Пенза. – 2015. – С. 66 – 67.

52. Белоконов, В.И. Проблемы при лечении больных с послеоперационными вентральными грыжами, противоречия в подходах выбора способа пластики и пути их решения / В.И. Белоконов, С.Ю. Пушкин, Ю.В. Пономарева, З.В. Ковалева, М.Г. Гуляев, Н.Э. Галстян, В.М. Губский, О.Г. Борисова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» - Пенза. – 2015. – С. 72 – 78.

53. Sarbaeva, N.N. Sources of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Tissue Microenvironment of Hernioplasty Materials / N.N. Sarbaeva, J.V. Ponomareva, M.N. Milyakova, O.V. Gribkova // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2016. – 161, №5 – P. 711-714.

54. Сарбаева, Н.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами (обзор литературы) / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Милякова // *Гены и клетки*. – 2016. – Т. 11, №1 – С. 9 – 17.

55. Сарбаева, Н.Н. Источники активных форм кислорода и азота в тканевом микроокружении материалов для герниопластики / Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева, М.Н. Милякова, О.В. Грибкова // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2016. - Т. 161. - № 5. С. 656 – 666.

56. Пономарева, Ю.В. Роль фактора натяжения в биосовместимости протезирующих материалов для герниопластики / Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова, В.И. Белоконов // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. – 2016. - №4 (24). – С. 66-72.

57. Милякова, М.Н. Функциональные особенности макрофагов при взаимодействии с имплантатами для герниопластики / М.Н. Милякова, Ю.В. Пономарева, О.В. Грибкова, Н.Н. Сарбаева, Л.В. Лимарева, В.В. Богуш // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 3; URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24856> (дата обращения: 28.06.2016).

58. Пономарева, Ю.В. Спектр и потенциальная роль необратимо адсорбированных белков на поверхности искусственных имплантируемых материалов / Пономарева Ю.В., Лимарева Л.В., Милякова М.Н. // *Биомедицинская химия*. - 2017. – Т. 63(5). – С. 392-396.

59. Белоконов, В.И. Нерешенные проблемы в герниологии / В.И. Белоконов, Ю.В. Пономарева, З.В. Ковалева, В.А. Кашкаров, В.М. Губский // Материалы II Всероссийского съезда герниологов. - Москва. – 2017- С. - 13.

60. Белоконов, В.И. Открытые протезирующие способы герниопластики при лечении пациентов с вентральными грыжами / В.И. Белоконов, Ю.В. Пономарева, С.Ю. Пушкин, З.В. Ковалева, О.Н. Мелентьева // Материалы II Всероссийского съезда герниологов. - Москва. – 2017. - С. 14.

61. Пономарева, Ю.В. Причины и проблемы оксидативного повреждения полипропиленовых протезов для герниопластики / Ю.В. Пономарева, Л.Т. Волова, В.И. Белоконев // Материалы II Всероссийского съезда герниологов. – Москва – 2017 - С. - 75.

62. Ponomareva, J.V. The range and potential contribution of irreversibly adsorbed proteins on the surface of artificial implants / J.V. Ponomareva, L.V. Limareva, M.N. Milyakova // Biomeditsinskaya khimiya. - 2017. – Vol. 63(5). – P. 392 – 396.

### **Патенты на изобретения**

63. Белоконев, В.И. Способ лечения паховых и бедренных грыж / В.И. Белоконев, А.В. Вавилов, А.В. Жаров, А.Г., Ю.В. Пономарева, А.Г. Нагога // Патент РФ на изобретение №2445002 от 08.06.2009.г.

64. Белоконев, В.И. Способ герниопластики при послеоперационных вентральных грыжах / В.И. Белоконев, А.П. Бабаев, А.Г. Житлов, Ю.В. Пономарева // Патент РФ на изобретение №2546927 от 05.03.2013г.

65. Белоконев, В.И. Способ оперативного лечения рецидива послеоперационной вентральной грыжи (варианты) // В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, З.В. Ковалева, О.Н. Мелентьева // Патент РФ на изобретение №124298 от 22.06.2015г.

66. Белоконев, В.И. Способ оперативного лечения частичного рецидива послеоперационной вентральной грыжи / В.И. Белоконев, Ю.В. Пономарева, З.В. Ковалева, О.Н. Мелентьева, Д.Б. Грачев // Патент РФ на изобретение №126575 от 02.07.2015г.

67. Сарбаева, Н.Н. Способ оценки биосовместимости имплантируемых изделий // Н.Н. Сарбаева, Ю.В. Пономарева // Патент РФ на изобретение №127172 от 06.07.2015г.