

На правах рукописи

НЕТЯГА АНДРЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ

**Профилактика и лечение вентральных грыж с применением
отечественных полимерных эндопротезов
(экспериментально-клиническое исследование)**

3.1.9 – Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Курск – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Бежин Александр Иванович**

Официальные оппоненты:

Горский Виктор Александрович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры экспериментальной и клинической хирургии Медико-биологического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Белоконев Владимир Иванович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней детей и взрослых Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Самарцев Владимир Аркадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Защита состоится «__» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.015.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, <http://www.kurskmed.com>).

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Маль Галина Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Вентральные грыжи (ВГ) являются одним из распространенных хирургических заболеваний, которое встречается у 3-6% взрослого населения [Кириенко А.И. и др., 2016; Liang M.K. et al., 2017]. Сейчас стандартом хирургического лечения ВГ является принцип пластики «без натяжения» с применением различных эндопротезов [Егиев В.Н. и др., 2012; Белоконев В.И. и др., 2018; Mathes T. et al., 2016]. Технология эндопротезирования брюшной стенки с их использованием позволила существенно снизить вероятность рецидива грыжеобразования [Роткин Е.А. и др., 2014; Протасов А.В. и др., 2018; Черных В.Г. и др., 2022; Bringman S. et al., 2010]. В настоящее время существует достаточно большое количество эндопротезов, различающихся толщиной, структурой переплетения, химическим составом, физико-механическими, биосовместимыми и другими свойствами [Жуковский В.А., 2011; Klinge U. et al., 2012; Rastegarpour A. et al., 2016]. Однако большинство этих материалов импортного производства, что значительно затрудняет их широкое использование на территории Российской Федерации в современных экономических условиях и диктует необходимость развития импортозамещения.

Наиболее распространенным материалом является стандартный сетчатый полипропиленовый (ПП) эндопротез [Алишев О.Т. и др., 2013; Черных В.Г. и др., 2021; Rickert A. et al., 2012; Klosterhalfen B. et al., 1998]. Однако, как показывает клинический опыт, ПП эндопротезы имеют ряд недостатков. Установлено, что после имплантации они подвергаются деформации в тканях (сморщиваются), сокращаясь по площади, и могут мигрировать относительно области первоначальной имплантации [Tanprasert P. et al., 2022; Picchio M. et al., 2017; Chandrasinghe P. et al., 2020]. В некоторых случаях этому может способствовать избыточное образование грубой фиброзной ткани вокруг имплантата и формирование неэластичного «протезного апоневроза», представляющего собой комплекс, включающий эндопротез и вновь образованную соединительную ткань [Егиев В.Н., 2015; Жуковский В.А., 2011]. Последнее может приводить к нарушению функционального состояния брюшной стенки [Klinge U. et al., 2018]. Клинически такие патоморфологические изменения могут вызывать у пациентов хроническую боль, парестезии и ощущение «инородного тела» в области послеоперационного рубца [Черных В.Г. и др., 2022; Bringman S. et al., 2010; Klinge, U. et al., 2018], что способствует снижению физической активности и негативно влияет на качество жизни даже при отсутствии рецидива. Это заставляет обратить внимание на эндопротезы, изготовленные из других материалов, например, из поливинилиденфторида (ПВДФ), который хорошо зарекомендовал себя в качестве полимера для производства шовного материала [Седов В.М. и др., 2008; Birolini C. et al., 2022], а также на облегченные материалы (легкие и композитные), обладающие меньшей материалоемкостью по сравнению со стандартными аналогами, которые могут оказывать меньшее влияние на состояние мышечно-апоневротического слоя брюшной стенки.

Кроме того, окончательно нерешенным является вопрос способа расположения эндопротеза в тканях брюшной стенки при протезирующей герниопластике (onlay или sublay). Несмотря на все преимущества способа sublay, процент послеоперационных осложнений при его использовании остается достаточно высоким из-за большей травматичности [Горский В.А. и др., 2019; Paajanen H. et al., 2004; Rogmark P. et al., 2018]. Технические погрешности при его осуществлении могут привести к повреждению сосудисто-нервных образований и нарушению иннервации прямых мышц [Паршиков В.В. и др., 2018], что требует дальнейшего изучения с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Неоднозначным является и вопрос возможности эндопротезирования брюшной стенки в условиях инфицирования тканей. Известно, что это существенно увеличивает вероятность развития гнойно-воспалительных осложнений [Гостищев В.К., 2007; Холов Х.О. и др., 2021; Engelsman A.F. et al., 2010] и приводит к инфицированию самого материала, что зачастую может потребовать его удаления [Fawole A.S. et al., 2006; Jezupovs A. et al., 2006]. В связи с этим актуальным является экспериментальное изучение устойчивости к инфицированию известных эндопротезов, а также разработка и экспериментальное изучение новых с антибактериальными свойствами, количество которых на настоящее время невелико, а результаты их применения единичны [Плечев В.В. и др., 1999; Левчик Е.Ю. и др., 2000; Velitchkov N.C. et al., 1996].

Нерешенной проблемой герниологии является профилактика послеоперационных вентральных грыж (ПВГ). По данным литературы, в зависимости от вида оперативного вмешательства и наличия у пациентов факторов риска, ПВГ возникают в 3-50% случаев открытых операций на органах брюшной полости [Протасов А.В. и др., 2018; Белоконев В.И., 2005; Федоров В.Д. и др., 2000; Тимошин А.Д. и др., 2003; Eriksson A. et al., 2014; Bittner R. et al., 2014; Gignoux V. et al., 2021]. Основными направлениями профилактики ПВГ являются предупреждение осложнений раннего периода [Самарцев В.А. и др., 2020; El-Khadrawy O.H. et al, 2009; Kunishige T. A et al., 2013; Satterwhite, T. et al., 2012; Togo S. et al., 2008], стимуляция репаративных процессов в ране [Зимин Ю.И. и др., 2011; Мясников А.Д. и др., 2005] и оптимизация закрытия лапаротомной раны местными тканями [Семенов Г.М., 2008]. Однако эти направления не учитывают главный этиологический фактор грыжеобразования – анатоμο-функциональную недостаточность брюшной стенки, при которой использование местных тканей является нецелесообразным, а показания к применению для этих целей эндопротезов недостаточно обоснованы.

В связи с этим стоит считать, что существующие на сегодняшний день эндопротезы не лишены недостатков, а существующие подходы к их применению при профилактике и лечении ВГ требуют доработки и уточнения.

Степень разработанности темы. Не изучено влияние стандартных, легких и композитных эндопротезов на ткани переднего и боковых отделов

брюшной стенки после их имплантации и не раскрыты механизмы развития осложнений эндопротезирования в позднем послеоперационном периоде. Среди различных эндопротезов не выбран материал, наиболее адаптированный к анатомо-физиологическим особенностям брюшной стенки и способствующий повышению функционального результата герниопластики. В настоящее время нет эндопротеза, сочетающего в себе оптимальные биосовместимые и эластические свойства легких материалов и прочностные свойства стандартных, необходимые для противодействия внутрибрюшному давлению. Дискутабельным остается вопрос относительно способа размещения эндопротеза в тканях брюшной стенки (onlay или sublay) в зависимости от конкретной клинической ситуации и конституциональных особенностей пациента. Нет однозначного решения проблемы протезирующей герниопластики в инфицированных условиях как с использованием наиболее распространенных известных эндопротезов, так и с применением новых с антибактериальными свойствами. Требуют обоснования подходы к профилактике послеоперационных вентральных грыж путем превентивного эндопротезирования брюшной стенки при операциях на органах брюшной полости.

Цель исследования: на основании комплексной экспериментальной, топографо-анатомической и клинической оценки новых отечественных полимерных эндопротезов разработать показания и оптимизировать алгоритм их применения для профилактики и лечения вентральных грыж.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительное экспериментальное изучение биосовместимых свойств стандартных полипропиленовых эндопротезов Эсфил и Prolene и стандартного поливинилиденфторидного эндопротеза Унифлекс.

2. Провести сравнительное изучение биомеханических свойств протезных апоневрозов, формируемых после имплантации стандартных (Эсфил, Унифлекс), легкого (Эсфил) и композитного (Ultrapro) эндопротезов.

3. Изучить влияние стандартного и легкого эндопротезов Унифлекс, а также композитного эндопротеза Ultrapro на состояние мышечного слоя различных отделов брюшной стенки и на основании этого, с учетом их биомеханических и биосовместимых свойств, выбрать материал, наиболее адаптированный к ее анатомо-физиологическим параметрам.

4. На основе легкого эндопротеза разработать легкий усиленный эндопротез, обладающий повышенной прочностью в заданном направлении, и оценить в эксперименте его биомеханические и биосовместимые свойства в сравнении с легким аналогом.

5. На основании экспериментального исследования выраженности тканевой реакции, а также топографо-анатомического изучения особенностей иннервации переднего отдела брюшной стенки у людей с различными типами телосложения и формами живота оценить способы размещения эндопротеза при пластике срединных грыж.

6. Обосновать эффективность лечения пациентов со срединными вентральными грыжами с использованием легкого усиленного эндопротеза.

7. Разработать модель эндопротезирования брюшной стенки в инфицированных условиях и на ее основе изучить в эксперименте возможность применения полипропиленового эндопротеза Эсфил в условиях серозного воспаления.

8. Изучить антибактериальные и биосовместимые свойства нового эндопротеза Унифлекс Ag в инфицированных условиях.

9. На основании анализа факторов риска развития послеоперационных вентральных грыж разработать балльную систему определения показаний к превентивному эндопротезированию брюшной стенки и определить ее эффективность у пациентов после операций на органах брюшной полости.

Научная новизна:

1. При изучении стандартных эндопротезов впервые установлено, что наименее выраженные фиброзные изменения тканей брюшной стенки и формирование наиболее эластичного протезного апоневроза выявляются при имплантации поливинилиденфторидного эндопротеза Унифлекс.

2. Впервые изучены биосовместимые и биомеханические свойства (прочность и эластичность) протезных апоневрозов при имплантации легких и композитных эндопротезов. Доказано, что максимальной биосовместимостью и эластичностью протезного апоневроза обладают легкие эндопротезы.

3. Разработана методика определения соотношения мышечной и соединительной тканей брюшной стенки в различных ее отделах. Впервые установлено, что при имплантации стандартных, легких и композитных эндопротезов происходят атрофические и фиброзные изменения мышц различных отделов брюшной стенки, установлена взаимосвязь между биомеханическими свойствами протезного апоневроза и выраженностью этих изменений. Показано, что минимальны эти изменения у легкого поливинилиденфторидного эндопротеза Унифлекс.

4. Разработан и внедрен в клиническую практику легкий усиленный эндопротез (патент на полезную модель № 178129). Впервые изучены его биосовместимые и биомеханические свойства, показаны преимущества перед стандартными эндопротезами, доказана эффективность при лечении пациентов со срединными вентральными грыжами.

5. Впервые выделено 3 типа иннервации прямых мышц живота и изучена их взаимосвязь с типами телосложения и формами живота.

6. Разработана модель эндопротезирования брюшной стенки в инфицированных условиях. Экспериментально доказана возможность применения полипропиленового эндопротеза для герниопластики в условиях серозного воспаления.

7. Впервые изучены антибактериальные и биосовместимые свойства нового поливинилиденфторидного эндопротеза с покрытием из серебра Унифлекс Ag и показана его эффективность при имплантации в инфицированных условиях.

8. Разработан способ определения показаний для проведения превентивной пластики брюшной стенки (патент на изобретение № 2271154)

полипропиленовым эндопротезом, доказана его эффективность у пациентов при операциях на органах брюшной полости.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Разработанная методика определения соотношения мышечной и соединительной тканей брюшной стенки в различных ее отделах, позволяющая оценить выраженность атрофических и фиброзных изменений мышц, может быть использована при доклинической оценке биосовместимых свойств материалов для герниопластики.

2. Установлено, что при имплантации стандартных, легких и композитных эндопротезов происходят атрофические и фиброзные изменения мышц передних и боковых отделов брюшной стенки, установлена взаимосвязь между этими изменениями и биомеханическими свойствами. С этих позиций патогенетически обосновано применение легких эндопротезов при малых и стандартного поливинилиденфторидного эндопротеза при средних и больших вентральных грыжах.

3. Экспериментально доказано, что легкий усиленный эндопротез вызывает минимальную тканевую реакцию и обладает более высокими прочностными свойствами в заданном направлении. Патогенетически обосновано применение легкого усиленного эндопротеза при лечении пациентов со срединными вентральными грыжами. Его имплантация улучшает функциональное состояние брюшного пресса и качество жизни пациентов.

4. Выявлено, что задний (II) и задне-боковой (III) типы иннервации прямых мышц живота чаще всего встречаются у пациентов долихоморфного типа телосложения с расширяющейся вниз формой живота. На основании этого дана оценка вероятности повреждения конечных ветвей межреберных нервов при ретромускулярном способе расположения эндопротеза у таких пациентов.

5. Экспериментально доказано, что полипропиленовый эндопротез Эсфил обладает устойчивостью к инфицированию и не способствует задержке инфекции в ране. Патогенетически обосновано преимущество поливинилиденфторидного эндопротеза Унифлекс Ag при имплантации в инфицированных условиях. Результаты этих исследований имеют значение для дальнейшего использования в клинике при выборе материала для эндопротезирования брюшной стенки в инфицированных условиях.

6. Показано, что предложенный нами способ определения показаний и проведение на его основе превентивной пластики брюшной стенки является эффективным методом профилактики послеоперационных вентральных грыж после операций на органах брюшной полости.

Методология и методы исследования. Исследование состоит из экспериментальной и клинической частей. Исследования выполнялись в несколько этапов. В первую очередь проводилось экспериментальное изучение биосовместимости стандартных эндопротезов. Далее в сравнении со стандартными материалами были выбраны эндопротезы, адаптированные к анатомо-физиологическим параметрам брюшной стенки. Затем велась разработка и экспериментальная оценка легких усиленных эндопротезов (ЛУЭ),

экспериментальное и топографо-анатомическое обоснование выбора способа размещения эндопротеза в тканях брюшной стенки, а также изучение эффективности ЛУЭ при лечении пациентов со срединными ВГ. Параллельно проводилось экспериментальное изучение возможности эндопротезирования брюшной стенки в инфицированных условиях. В эксперименте была изучена эффективность эндопротезов с антибактериальными свойствами. Параллельно проводилась разработка и внедрение способа определения показаний к превентивной пластике брюшной стенки при операциях на органах брюшной полости с целью профилактики ПВГ.

В экспериментальной части исследования оценка результатов проводилась посредством макроскопического изучения раневых осложнений, гистологического, морфометрического исследований, биомеханических испытаний эндопротезов до имплантации в ткани и после в сформированных соединительнотканых капсулах. Кроме этого, в соответствии с задачами исследования использовали микробиологический, ионометрический и иммуногистохимический методы исследования.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее выраженными биосовместимыми свойствами обладает поливинилиденфторидный эндопротез Унифлекс. После его имплантации происходит более раннее купирование воспалительного процесса и более быстрое созревание соединительной ткани, выявляются наименее выраженные фиброзные изменения тканей брюшной стенки и формирование более эластичного протезного апоневроза. Это делает его материалом выбора среди стандартных эндопротезов для протезирующей пластики брюшной стенки у пациентов со средними и большими вентральными грыжами.

2. Имплантация стандартных и облегченных эндопротезов приводит к развитию атрофических изменений мышц брюшной стенки не только в области расположения материала, но и за ее пределами. Легкий поливинилиденфторидный эндопротез Унифлекс характеризовался наименее выраженными атрофическими изменениями мышц и наиболее выраженными биосовместимыми свойствами. За счет этого его применение позволит снизить вероятность ранних и поздних имплантат-ассоциированных осложнений после протезирующей герниопластики и сделает материалом выбора среди облегченных эндопротезов у пациентов с малыми вентральными грыжами.

3. Легкий усиленный эндопротез обладает большей разрывной нагрузкой в направлении усиленных зон и большей прочностью протезного апоневроза в сравнении с его легким аналогом, не уступая последнему в эластичности поперек усиленных зон и в биосовместимости. Его использование при лечении пациентов со срединными вентральными грыжами средних и больших размеров позволяет повысить сократительную способность мышц брюшной стенки и качество жизни пациентов.

4. Оптимальным способом размещения эндопротеза в тканях является методика *sublay*, при которой на ранних сроках отмечается менее выраженная тканевая реакция. Однако у пациентов долихоморфного типа телосложения с

расширяющейся вниз формой живота, у которых чаще всего встречается задний (II) и задне-боковой (III) типы иннервации прямых мышц живота, при ретромышечной пластике увеличивается риск развития осложнений, связанных с повреждением межреберных нервов.

5. При имплантации в инфицированных условиях полипропиленовый эндопротез Эсфил обладает устойчивостью к инфицированию и не способствует задержке инфекции в ране, однако наличие инфекции пролонгирует фазу воспаления в 4 раза. Поливинилиденфторидный эндопротез Унифлекс Ag обладает выраженными антибактериальными свойствами. При его использовании отмечается более быстрая элиминация инфекции из раны, более быстрое купирование воспалительных явлений и более раннее развитие репаративных процессов, что делает применение таких материалов эффективным способом борьбы с ранними и поздними осложнениями протезирующей герниопластики при лечении пациентов с неосложненными ущемленными, рецидивными и ПВГ.

6. Разработанная балльная система оценки факторов риска развития послеоперационных грыж позволяет объективно определять показания к эндопротезированию брюшной стенки. Внедрение ее в клиническую практику и выполнение на ее основе превентивного эндопротезирования позволяет снизить частоту послеоперационных грыж после операций на органах брюшной полости.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки и количеством исследуемых параметров. Для статистической обработки использовали адекватные поставленным задачам параметрические и непараметрические методы статистической обработки, корреляционный и факторный анализ. Проведение доклинических и клинических исследований осуществлялось с соблюдением принципов доказательной медицины.

Предварительная экспертиза работы была проведена 26.05.2023 г. на совместном заседании кафедр хирургических специальностей ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Диссертация рекомендована к защите. Основные результаты диссертационного исследования доложены на V Международной конференции «Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов» (24-25 января 2006 г., ГУ Институт хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, г. Москва); Научно-практической конференции с международным участием «Современные методы хирургического лечения вентральных грыж и эвентраций» (27-28 сентября 2006 г., г. Алушта); I Международной конференции «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии» (22-23 апреля 2008 г. ФГУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Росмедтехнологий, г. Москва); Всероссийской научной конференции с международным участием кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии «Актуальные вопросы оперативной хирургии и топографической анатомии», посвященной

100-летию со дня рождения Академика РАМН, профессора В.В. Кованова (26-26 июня 2009 г., ММА им. И.М. Сеченова, г. Москва); Научной конференции, посвященной 70-летию кафедры (госпитальной хирургии) хирургических болезней № 1 (27 октября 2009 г., КГМУ, г. Курск); Научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы хирургии» (7 октября 2011 г., КГМУ, г. Курск); VIII конференции «Актуальные вопросы герниологии» (1-2 ноября 2011 г., г. Москва); Международной научно-практической конференции «Медицинские импланты» (18-19 марта 2016 г., КГМУ, г. Курск); Международной научно-практической конференции «Хирургические импланты и изделия медицинского назначения», посвященной 85-летию кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова (20 июня 2023 г., КГМУ, г. Курск); заседании научно-практического общества хирургов Курской области (31 октября 2023 г., г. Курск), I Всероссийской научно-практической конференции «Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки», посвященной памяти профессора Иванова С.В. (29 ноября 2023 г., КГМУ, г. Курск).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации были использованы ООО «Линтекс» С-Петербург в подготовке документации при внесении изменений в регистрационное досье на серийно выпускаемое медицинское изделие «Эндопротезы-сетки полимерные для восстановительной хирургии «Линтекс», стерильные» для предоставления в Регистрационный орган Минздрава России. Результаты исследования внедрены в работу хирургического отделения ОБУЗ "КГКБСМП" г. Курска, используются в образовательном процессе кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, кафедры общей хирургии и анестезиологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ОГУ имени И.С. Тургенева», кафедры госпитальной хирургии Медицинского института НИУ «БелГУ», кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Личный вклад автора. Автором лично были выполнены все этапы диссертационного исследования: формулирование цели и задач, разработка дизайна и планирование работы, анализ актуальных отечественных и иностранных литературных данных и написание обзора литературы, проведение экспериментальных исследований и набор клинического материала, статистическая обработка, анализ и систематизация полученных результатов, обоснование установленных закономерностей с учетом современных тенденций герниологии, изложение выводов и практических рекомендаций, публикация результатов, а также определение дальнейших перспектив исследований в данном направлении хирургии.

Публикации. По теме диссертации опубликована 41 научная работа, в том числе 10 работ в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для опубликования результатов диссертационных исследований, 7 работ в журналах, индексируемых в международных базах цитирования Scopus, 1 монография.

Получен патент РФ на изобретение № 2271154 «Способ определения показаний для проведения превентивной пластики брюшной стенки» (опубликован 10.03.2006 г.), патент РФ на полезную модель № 178129 «Эндопротез сетчатый основывающийся усиленный для пластики вентральных грыж» (опубликован 23.03.2018 г.).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 299 страницах машинописного текста, состоит из введения, 10 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 255 литературных источников (165 – отечественных, 90 – зарубежных). Текст содержит 86 таблиц и 81 рисунок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации цели и задач исследования было проведено 6 блоков экспериментальных и топографо-анатомических и 2 блока клинических исследований (рисунок 1).

Для проведения сравнительного исследования были использованы восемь различных по химическому составу и физико-механическим свойствам вариантов отечественных и импортных сетчатых эндопротезов (таблица 1).

Таблица 1 – Общая характеристика изучаемых эндопротезов

Эндопротез	Производитель	Состав
Эсфил стандартный	ООО «Линтекс», С-Петербург	ПП мононити диаметром 0,12 мм
Унифлекс стандартный	ООО «Линтекс», С-Петербург	ПВДФ мононити диаметром 0,12 мм
Prolene	«Ethicon», USA	ПП мононити диаметром 0,12 мм
Эсфил легкий	ООО «Линтекс», С-Петербург	ПП мононити диаметром 0,09 мм
Унифлекс легкий	ООО «Линтекс», С-Петербург	ПВДФ мононити диаметром 0,09 мм
Ultrapro	«Johnson & Johnson», США	ПП мононити диаметром 0,12 мм, полигликапроновые (ПГК) волокна диаметром 0,15 мм
Легкий усиленный эндопротез (ЛУЭ)	ООО «Линтекс», С-Петербург	ПП мононити диаметром 0,09 мм (основная зона) и ПП мононити диаметром 0,12 мм (усиленная зона)
Унифлекс Ag	ООО «Линтекс», С-Петербург	ПВДФ мононити диаметром 0,12 мм с покрытием из серебра

Эксперименты на животных были выполнены в условиях операционного блока кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии и на базе НИИ экспериментальной медицины ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Проведение экспериментов соответствовало положениям, изложенным в

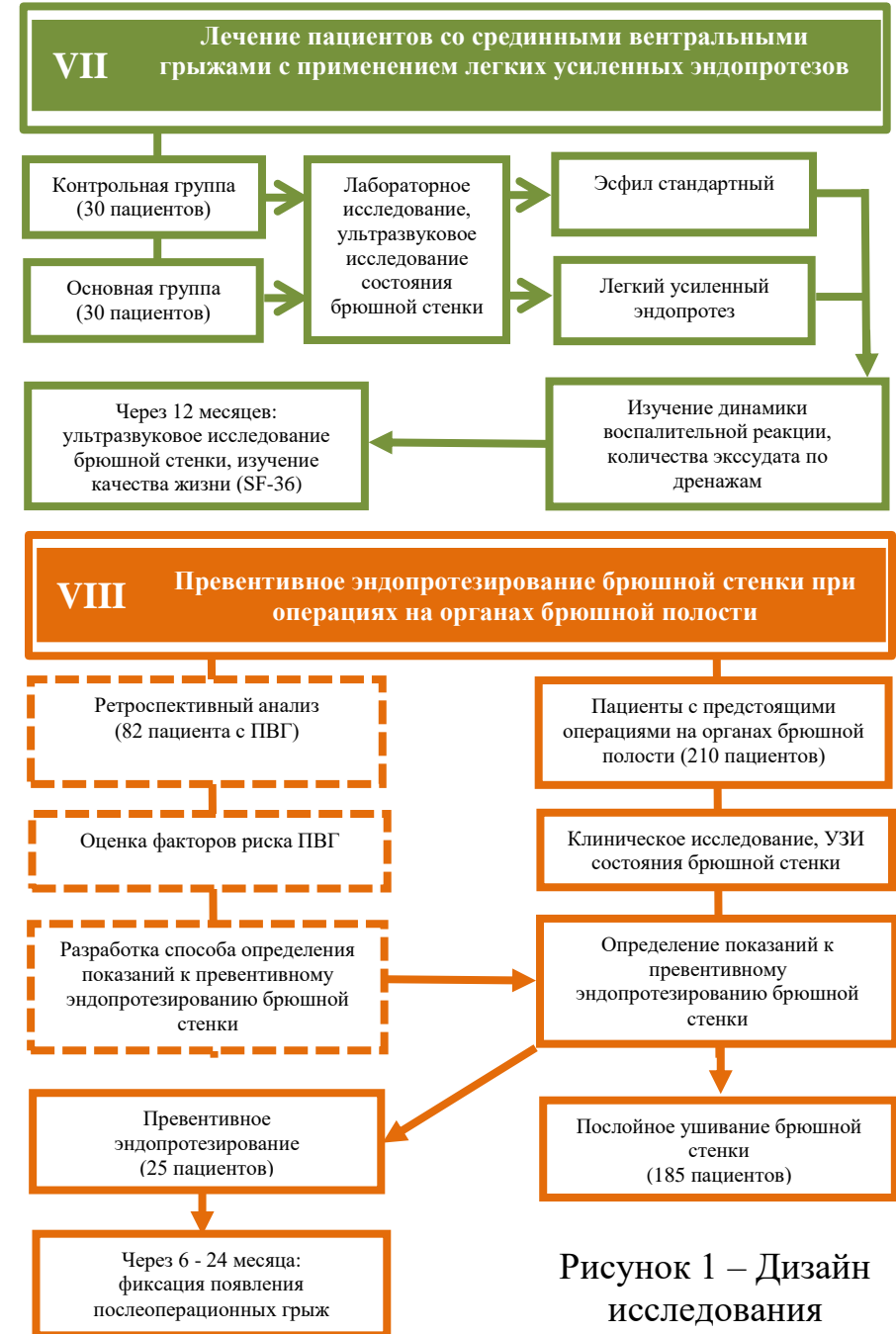
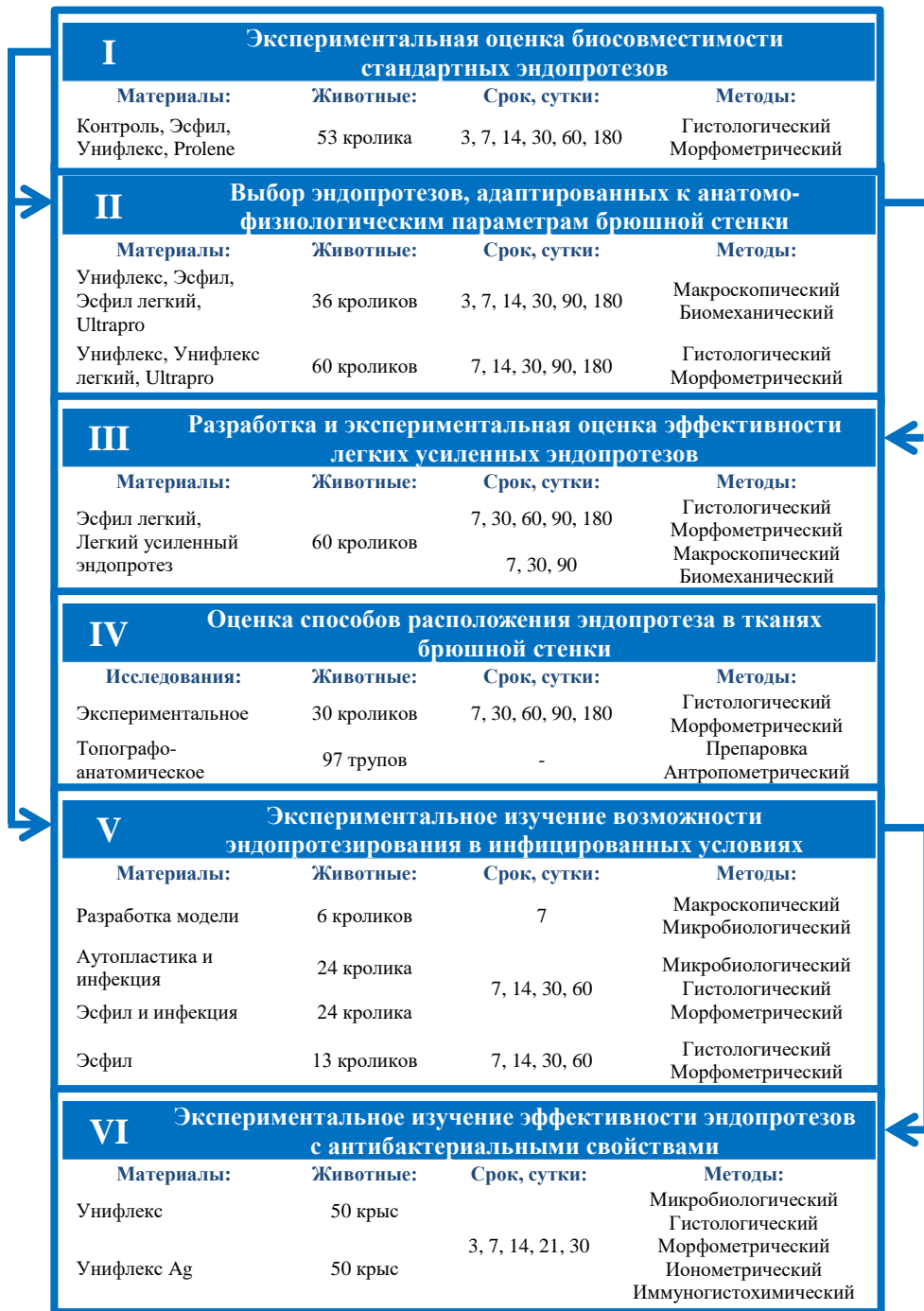


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург, Франция, 1986) и с соблюдением этических норм в рамках действующих нормативных актов, регулирующих этические аспекты проведения экспериментальных исследований.

Анестезиологическое пособие при выполнении операций на кроликах осуществлялось с использованием комбинации препаратов «Золетил 50» и «Ксила». Для проведения оперативных вмешательств на крысах применялся ингаляционный наркоз. Эксперименты проводились с соблюдением правил асептики и антисептики. Для моделирования аутопластического закрытия дефекта рассеченная белая линия живота ушивалась ПП мононитью 3/0 на атравматической игле. Имплантация изучаемых материалов проводилась в положении onlay и sublay. Для проведения морфологических исследований на кроликах применяли эндопротезы размерами 5,0x5,0 см, на крысах – 2,0x2,0 см, для биомеханических исследований – 5,0x10,0 см. Для моделирования инфицированных условий пластики перед ушиванием кожи и подкожной клетчатки в рану вводили тест-штаммы микроорганизмов: 5 млрд. культуру *St. aureus* 603 в 2 мл физиологического раствора (на кроликах) или 1 млрд. взвесь *St. aureus* 592 и *E. coli* в 1 мл физиологического раствора (на крысах). Во всех экспериментах послеоперационные раны не дренировали.

В послеоперационном периоде наблюдали за состоянием послеоперационных ран, фиксировали наличие осложнений. Для объективной оценки различий в течение раневого процесса, количества и структуры осложнений была использована разработанная нами балльная система оценки состояния послеоперационных ран. Так, отсутствие гиперемии, отека, флюктуации, экссудата оценивалось в 0 баллов, гиперемия и отечность в области раны – в 1 балл, скопление серозно-геморрагической жидкости в области имплантации эндопротеза – в 2 балла, наличие экссудата гнойного характера – в 3 балла, наличие свищей с гнойным отделяемым, расхождение краев раны и отторжение эндопротеза – в 4 балла.

Для оценки биосовместимых свойств изучаемых материалов производили гистологическое исследование по стандартной методике. Готовили срезы в плоскости перпендикулярной поверхности имплантата толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизон. В процессе исследования изучали выраженность патоморфологических изменений тканей вокруг эндопротезов. Для определения удельных долей элементов соединительной ткани (клеточного компонента, волокон, кровеносных сосудов и аморфного вещества) проводилось морфометрическое исследование с использованием полуавтоматического компьютерного анализа изображений по разработанной нами методике с использованием программы «ImageJ 1.35г». Результаты выражали в условных единицах (усл. ед.).

Для оценки течения раневого процесса при гистологическом исследовании проводили подсчет клеточных элементов воспалительного инфильтрата и клеток гистиоцитарного ряда по методике Г.Г. Автандилова.

Исходя из роли отдельных клеточных элементов в раневом процессе, вычисляли предложенный клеточный индекс (КИ), представляющий собой отношение клеток гистиоцитарного ряда (макрофагов, фибробластов и фиброцитов) к клеткам воспалительного инфильтрата (нейтрофилам, лимфоцитам и эозинофилам). Полученные значения выражали в усл. ед. При значении $КИ < 1$ делали вывод о преобладании воспалительных изменений, характерных для первой фазы течения раневого процесса по М.И. Кузину, при значении > 1 делали вывод о преобладании репаративных тенденций, характерных для второй фазы.

Кроме того, для морфометрической оценки выраженности воспалительных и репаративных изменений по разработанной методике определяли площадь инфильтрата и площадь капсулы вокруг эндопротеза с помощью программы Levenhuk TourView v.3.6.688. Для выявления особенностей течения раневого процесса изучали количество и функциональную активность гигантских клеток инородных тел (ГКИТ), которую оценивали на основании предложенного индекса ГКИТ (ГКИТ), представляющего собой произведение среднего количества ГКИТ на стандартную площадь среза и среднего количества их ядер. Для изучения пролиферативной активности фибробластов проводили иммуногистохимическое исследование с использованием моноклональных антител к белку Ki67, являющегося маркером пролиферирующих клеток, к антигенам крысы фирмы Santa Cruze (США). Для визуализации продуктов иммунной реакции использовали стрептавидин-биотиновый пероксидазный метод («Dako», LSAB+Kit, HRP), в качестве красящего соединения применяли раствор диаминобензидина («Dako», Ligid DAB+), ядра клеток окрашивали гематоксилином [Тотолян А.А. и др., 2002]. В процессе анализа вычисляли индекс пролиферации фибробластов (ИПФ), представляющий собой отношение клеток со специфически окрашенными ядрами к количеству всех фибробластов.

Для изучения выраженности фиброзных изменений брюшной стенки выявляли степень деформации (сморщивания) эндопротезов путем проведения планиметрического исследования по Поповой Л.Н. в модификации с использованием графического редактора, вычисляя процент уменьшения площади эндопротеза после его имплантации от исходной величины. Кроме этого, по разработанной методике определяли доли фиброзной и мышечной тканей на тотальных гистотопограммах переднебоковой брюшной стенки толщиной 20-30 мкм, которые окрашивали пикросириус красным. Содержимое гистотопограмм переводили в цифровое изображение, анализ проводили с использованием программы «ImageJ 1.35г». На различных этапах морфологические исследования были консультированы д.м.н., профессором А.А. Должиковым, д.м.н., профессором М.А. Затолокиной.

Для оценки влияния эндопротеза на состояние мышечно-апоневротических тканей по разработанной методике проводили определение соотношения мышечной и соединительной тканей в различных отделах

брюшной стенки: на уровне срединной линии, прямых мышц, переднебокового и заднебокового отделов (рисунок 2). Анализ препаратов проводили с использованием программы Видео-тест – Морфология 5.0., определяя толщину каждого мышечного и коллагенового волокна с последующим вычислением индекса коллагенизации (ИК), представляющего собой соотношение суммарной толщины коллагеновых волокон к мышечным. Данные исследования были консультированы к.м.н., доцентом Г.М. Нутфуллиной.

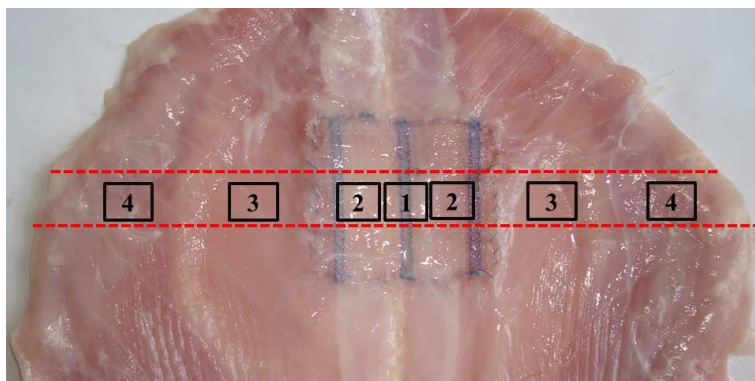


Рисунок 2 – Брюшная стенка кролика и схема выкраивания биоптата (пунктирная линия). Биоптат включал в себя: 1 – белую линию живота и медиальные края прямых мышц; 2 – прямую мышцу; 3 – переднебоковой отдел; 4 – заднебоковой отдел брюшной стенки

Для изучения возможности эндопротезирования брюшной стенки в инфицированных условиях проводилось микробиологическое исследование микробной обсемененности тканей по стандартной методике путем посева на плотную питательную среду и определения количества колониеобразующих единиц (КОЕ). На различных этапах микробиологические исследования были консультированы д.б.н., профессором Е.В. Шаталовой, к.м.н., доцентом Л.Г. Климовой.

Для изучения физико-механических свойств эндопротезов проводили их биомеханическое исследование как исходно, так и после имплантации в ткани в составе протезного апоневроза. Исследование проводили на разрывной электромеханической машине «Метротест» в соответствии с ГОСТ 8847–85. Для этого готовились биоптаты в виде полосок длиной не менее 5 см и шириной не менее 1 см. В процессе испытаний регистрировались удлинение полоски при стандартной нагрузке 16 Н и разрывная нагрузка. При этом считали, что первый показатель характеризовал эластические свойства эндопротеза (протезного апоневроза), а второй – его прочностные свойства. Испытания проводили как в направлении петельного ряда (усиленных зон в случае легкого усиленного эндопротеза), так и петельного столбика (перпендикулярно направлению усиленных зон). Биомеханические исследования консультировались д.т.н., профессором В.А. Жуковским.

Для определения концентрации ионов серебра в тканях брюшной стенки экспериментальных животных выполняли ионометрическое исследование на базе научно-исследовательской лаборатории экомониторинга Курского

государственного университета. Для этого использовали потенциометрический метод на иономере с помощью ионоселективного электрода.

Топографо-анатомическое исследование было выполнено на базе танатологического отделения ОБУЗ «БюроСМЭ» Курской области на 97 нефиксированных трупах людей обоего пола. Для изучения особенностей иннервации прямых мышц живота проводили препаровку их апоневротических влагалищ и иннервирующих их нервов, изучали взаимосвязь особенностей иннервации с типами телосложения по В.Н. Шевкуненко и формами живота по В.М. Жукову.

В исследовании, посвященном изучению клинической эффективности легких усиленных эндопротезов, приняли участие 60 пациентов, находившихся на лечении в хирургическом отделении ОБУЗ «КГКБСМП». В исследование были включены пациенты, имеющие неосложненные пупочные грыжи, грыжи белой линии живота и ПВГ срединной локализации средних и больших размеров. Из исследования исключались пациенты с малыми грыжами, с осложненными грыжами, а также больные с тяжелыми соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации.

На заключительном этапе операции всем пациентам выполнялась пластика дефекта брюшной стенки по методике onlay. В зависимости от используемого материала для пластики пациенты были разделены на 2 группы по 30 пациентов в каждой: контрольную, в которой использовался стандартный ПП эндопротез, и основную, где применялся ЛУЭ. Группы были однородны и сопоставимы между собой по полу, возрасту, видам и размерам грыж. В основной группе в процессе грыжесечения фиксацию ЛУЭ осуществляли таким образом, чтобы его усиленные зоны располагались перпендикулярно белой линии живота и направлению волокон прямых мышц для сохранения их сократительной способности и снижения нагрузки на белую линию в послеоперационном периоде.

В послеоперационном периоде для определения выраженности воспалительной реакции на имплантат в контрольной и опытной группе изучали динамику лейкоцитарной реакции, количество выделяемого экссудата по дренажным трубкам, фиксировали наличие местных и общих осложнений. Для оценки функционального состояния брюшной стенки проводили ее ультразвуковое исследование (УЗИ). Исследование проводили до операции и через 10-12 месяцев. Через 1 год после проведенного оперативного вмешательства оценивали качество жизни, для чего использовали опросник SF-36.

В исследовании, посвященном профилактике ПВГ методом превентивного эндопротезирования брюшной стенки после операций на органах брюшной полости, приняли участие 292 пациента, находившихся на лечении в хирургическом отделении ОБУЗ «КГКБСМП». В первую очередь на основании анализа литературы, а также результатов обследования 82 пациентов, оперированных по поводу больших и гигантских ПВГ, проводилась разработка способа определения показаний для проведения превентивной пластики брюшной стенки (патент РФ на изобретение

№ 2271154). Разработку осуществляли на основании анализа факторов риска развития ПВГ и частоты их встречаемости у исследуемых пациентов.

В дальнейшем разработанная система определения показаний к проведению превентивной пластики брюшной стенки была использована у 210 пациентов, которым были выполнены операции на органах брюшной полости. При поступлении больным выполнялось лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с основным заболеванием, а также клиническое и УЗИ анатомо-функционального состояния брюшной стенки. После этого в соответствии с разработанной системой определялись показания к проведению превентивной пластики брюшной стенки. Всем больным по поводу основного заболевания производилась срединная лапаротомия. По показаниям на заключительном этапе операции выполнялось превентивное эндопротезирование. Рану дренировали и послойно ушивали. Наблюдение за пациентами осуществляли в течение 0,5-2 лет после операции, фиксируя появление ПВГ.

Клинические исследования были проведены с соблюдением этических норм в рамках действующих нормативных актов, регулирующих их этические аспекты.

Методы статистической обработки данных. Все количественные показатели, полученные в результате исследований, были подвергнуты статистической обработке. В процессе обработки определяли среднюю по каждой исследуемой группе (M), ошибку средней (m), медиану (Me) и квартили ($p\ 0,25/p\ 0,75$). В каждом случае в первую очередь осуществлялась проверка нормальности распределения статистической выборки с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае, если нормальность была принята, достоверность разницы средних величин оценивали с использованием критерия Стьюдента, корреляционную зависимость с помощью коэффициента корреляции Пирсона. При выявлении отклонения нормальности распределения использовали непараметрические методы для двух независимых выборок с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционную зависимость оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. При интерпретации полученных результатов учитывались только достоверные отличия между группами исследования. При оценке значимости статистических различий использовали критический уровень 0,05, коэффициенты корреляции считали значимыми при $p < 0,05$. В некоторых случаях на этапе анализа для уменьшения количества полученных параметров и оптимизации интерпретации полученных результатов был использован факторный анализ. При проведении анализа взаимосвязанные между собой переменные объединялись в несколько макрофакторов и нормировались с ранжированием на 2 половины: от 0 до 50% и от 51 до 100%. В зависимости от направления корреляционной связи и влияния на ожидаемый конечный результат, осуществляли включение показателя в первую или во вторую половину и оценивали как положительный или отрицательный результат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальная оценка биосовместимости стандартных эндопротезов

Первой задачей исследования явилось проведение сравнительного экспериментального изучения биосовместимых свойств стандартных ПП эндопротезов Эсфил и Prolene и стандартного ПВДФ эндопротеза Унифлекс.

В послеоперационном периоде динамика изменений со стороны ран была сходной и характеризовалась последовательно сменяющимися гиперемией и отечностью, экссудативной реакцией в виде скопления серозно-геморрагической жидкости. Случаев нагноения с отторжением материала выявлено не было.

По данным гистологического исследования было установлено, что наиболее выраженными биосовместимыми свойствами обладает ПВДФ эндопротез Унифлекс. Морфометрическое исследование показало, что при его использовании доля воспалительного инфильтрата на 30-е сутки была в 2,8-3,2 раза меньше, а доля волокнистого компонента была в 1,1 раза больше в сравнении с ПП эндопротезами Эсфил и Prolene (рисунок 3). Это говорит о более раннем купировании воспалительного процесса и более быстром созревании соединительной ткани при его применении, что подтверждается данными литературы, указывающими на менее выраженную местную воспалительную реакцию при применении материалов из ПВДФ в сравнении с ПП [Иванов И.С., 2011; Иванов С.В., 2012].

Кроме этого, было установлено, что в сравнении с ПП эндопротезами Эсфил и Prolene имплантация эндопротеза Унифлекс приводила к менее выраженным в 1,2 раза фиброзным изменениям тканей брюшной стенки на уровнях срединной линии и прямых мышц живота (рисунок 4) и, как следствие, меньшей (в 1,7 и 1,6 раза соответственно) его деформации (сморщиванию) в тканях. Стоит отметить, что при сравнении отечественного ПП эндопротеза Эсфил с его импортным аналогом Prolene существенных различий выявлено не было.

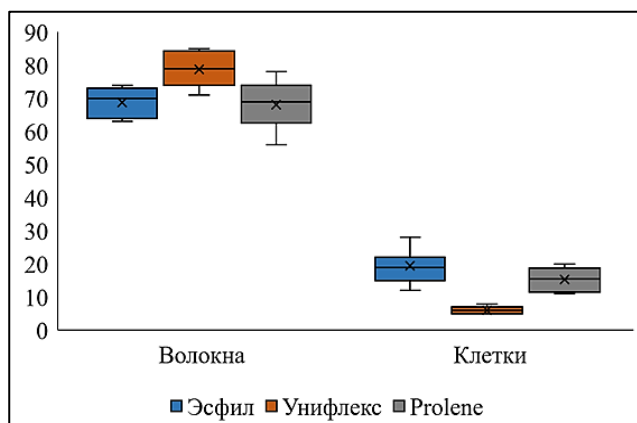


Рисунок 3 – Соотношение компонентов соединительной ткани на 30-е сутки при имплантации стандартных эндопротезов (усл. ед.), Me (p 0,25 / p 0,75)

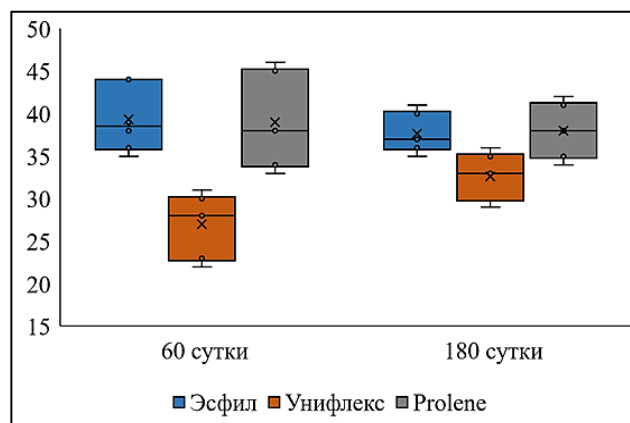


Рисунок 4 – Доли фиброзной ткани при имплантации стандартных эндопротезов (усл. ед.), Me (p 0,25 / p 0,75)

Полученные результаты подтверждаются данными литературы: авторы указывают, что ПВДФ более эластичен, чем ПП и не уступает последнему по прочности [Жуковский В.А., 2011; Birolini C. et al., 2022; Sánchez-Arteaga A. et al., 2021]. Это делает его перспективным в качестве основы для изготовления эндопротезов.

Выбор эндопротезов, адаптированных к анатомо-физиологическим параметрам брюшной стенки

Другим путем решения проблемы отрицательного влияния эндопротеза на состояние мышечно-апоневротических тканей брюшной стенки является использование легких эндопротезов (ЛЭ), изготовленных из нитей меньшего диаметра, а также композитных материалов, в структуре которых присутствует рассасывающаяся нить. Исходя из этого, второй задачей было проведение сравнительного изучения биомеханических свойств протезных апоневрозов, формируемых после имплантации стандартных (Эсфил, Унифлекс), легкого (Эсфил) и композитного (Ultrapro) эндопротезов.

В результате проведенного экспериментального исследования было показано, что наиболее равномерная капсула без излишней складчатости и выраженных утолщений была характерна для стандартного эндопротеза Унифлекс и ЛЭ Эсфил. Как следствие, при имплантации этих материалов степень деформации эндопротезов была меньше (рисунок 5). При биомеханических исследованиях эти эндопротезы характеризовались наибольшей эластичностью (удлинением при стандартной нагрузке в 16 Н) как исходно (до имплантации в ткани), так и в составе протезного апоневроза. К концу наблюдения при использовании стандартного ПВДФ эндопротеза Унифлекс удлинение было в 1,3 раза больше вдоль петельного ряда и в 1,5 раза больше вдоль петельного столбика в сравнении со стандартным ПП эндопротезом. При использовании ЛЭ в сравнении с его стандартным аналогом удлинение было в 1,1 раза и 2 раза больше при испытании вдоль петельного ряда и петельного столбика соответственно (рисунок 6). В то же время имплантация композитного эндопротеза Ultrapro сопровождалась формированием неравномерной за счет участков утолщения капсулы и более значительным сморщиванием материала. Определить эластические свойства этого материала как до, так и после имплантации в составе протезного апоневроза было невозможно, так как при используемой стандартной нагрузке вдоль петельного ряда происходил его разрыв.

Проведенный факторный анализ полученных показателей на 90-е сутки позволил объединить их в 2 макрофактора: «Вдоль петельного ряда» и «Вдоль петельного столбика». После ранжирования нормированных переменных в соответствии с макрофактором «Вдоль петельного столбика» в группу с положительным результатом входили 100% наблюдений отечественных эндопротезов Унифлекс стандартный и Эсфил легкий, а в соответствии с макрофактором «Вдоль петельного ряда» и по совокупности двух макрофакторов – 50% наблюдений при использовании этих материалов.

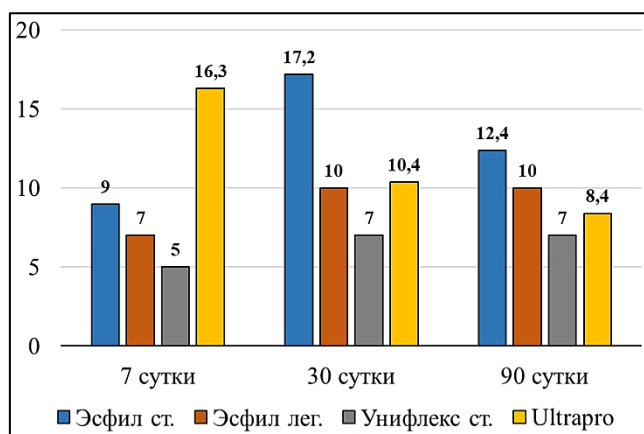


Рисунок 5 – Степень деформации эндопротезов при их имплантации (%)

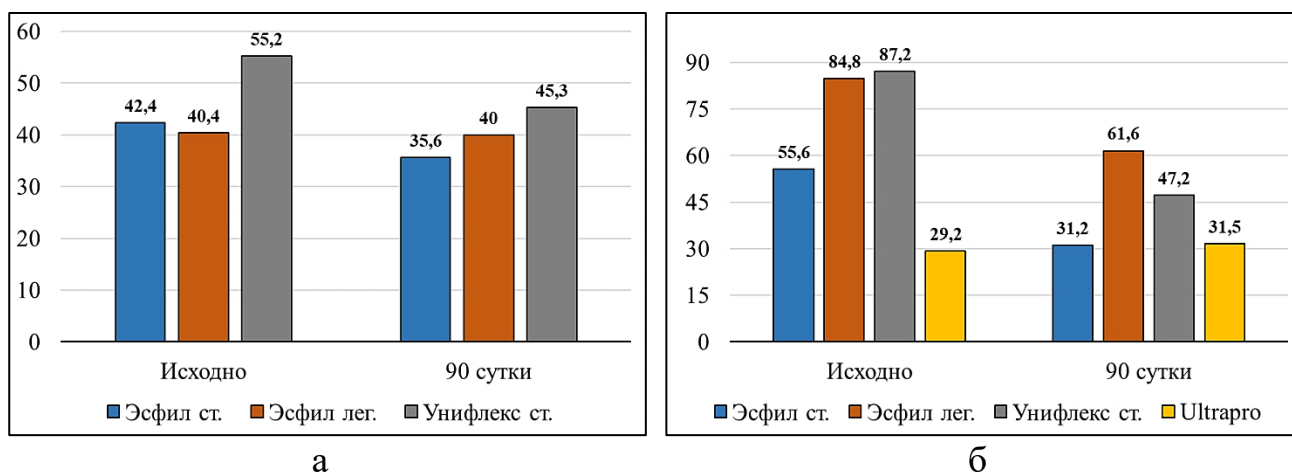


Рисунок 6 – Удлинение эндопротезов в условиях стандартной нагрузки при биомеханических исследованиях (%): а – вдоль петельного ряда, б – вдоль петельного столбика

Таким образом, проведенные исследования показали, что наиболее адаптированными к анатомо-физиологическим параметрам брюшной стенки являются отечественные ЛЭ Эсфил за счет сниженной материалоемкости и стандартный ПВДФ эндопротез Унифлекс из-за его большей эластичности и, как следствие, более адекватной интеграции в ткани брюшной стенки. Полученные результаты говорят о том, что имплантаты из ПВДФ являются материалами выбора среди стандартных эндопротезов, применение которых показано при средних и больших ВГ.

Дальнейшие исследования выявили, что данные свойства протезных апоневрозов оказывали влияние на состояние мышечного слоя брюшной стенки. Исходя из этого, следующей задачей было изучение влияния стандартного и ЛЭ Унифлекс, а также композитного эндопротеза Ultrapro на различные отделы брюшной стенки, и на основании этого выбор материала, наиболее адаптированного к ее анатомо-физиологическим параметрам.

В результате было доказано, что имплантация стандартных эндопротезов приводила к атрофическим изменениям мышц всей переднебоковой брюшной стенки: толщина мышечных волокон к 180 суткам была в 1,1-1,2 раза меньше на уровне прямых мышц и в 1,3-1,4 раза меньше в боковых отделах

относительно начала эксперимента. Наиболее адаптированными к анатомо-физиологическим параметрам брюшной стенки оказались легкие материалы, так как они вызывали минимальные атрофические и фиброзные изменения и тем самым оказывали минимальное негативное воздействие на мышечный слой брюшной стенки. К концу наблюдения толщина мышечных волокон в переднебоковых и заднебоковых отделах была в 1,2-1,4 раза больше в сравнении со стандартным аналогом (рисунок 7). Кроме этого было установлено, что при имплантации легкого материала отмечались менее выраженные фиброзные изменения мышц – к концу наблюдения ИК был в 1,7 раза меньше относительно стандартного аналога (рисунок 8).

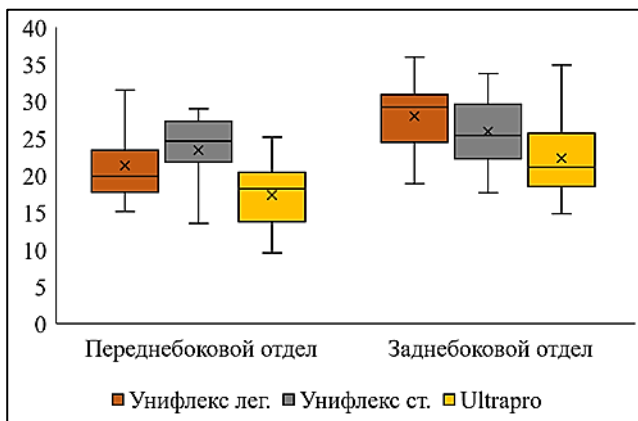


Рисунок 7 – Толщина мышечных волокон в различных отделах брюшной стенки после имплантации изучаемых эндопротезов на 180 сутки (мкм), Me (p 0,25/p 0,75)

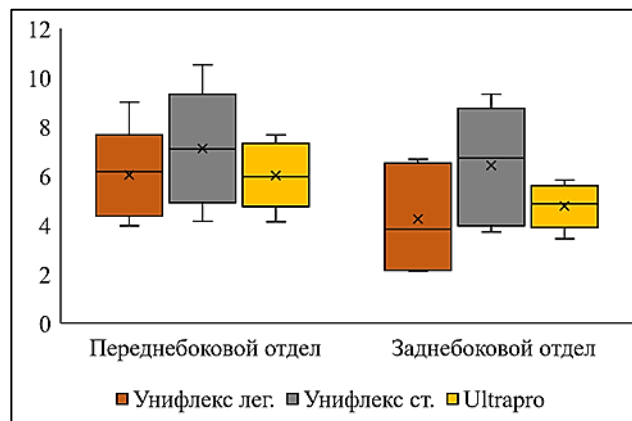


Рисунок 8 – Выраженность фиброзных изменений мышц брюшной стенки на 180 сутки (ИК) (усл. ед.), Me (p 0,25/p 0,75)

Известно, что облегченные материалы в сравнении со стандартными вызывают менее выраженную тканевую реакцию, что может существенно снизить вероятность появления имплантат-ассоциированных осложнений [Ануров М.В. и др., 2010; Ромашкин-Тиманов, М.В. и др., 2012; Cobb W.S. et al., 2005]. Однако, какой из облегченных материалов (легкий или композитный) обладает более выраженными биосовместимыми свойствами, достаточно не изучено.

При проведении экспериментального исследования было доказано, что отечественные ЛЭ в сравнении с композитными аналогами вызывали минимальную реакцию местных тканей. Морфометрическое исследование с вычислением предложенного КИ показало преимущество ЛЭ Унифлекс: на протяжении всего эксперимента показатели были в 1,3-2,2 раза большими в сравнении с композитным эндопротезом Ultrapro, что говорило о преобладании репаративных процессов над воспалительными изменениями в ране (рисунок 9).

Однако, как показали биомеханические исследования, легкие материалы обладали значительно меньшей прочностью как исходно, так и к окончанию срока наблюдения в сравнении со стандартными аналогами: разрывная нагрузка была в 1,6 раза меньше при измерении в направлении петельного ряда

и в 2,2 раза меньше вдоль петельного столбика (рисунок 10). Это подтверждается данными литературы, указывающими на то, что эндопротезирование этими материалами может сопровождаться высокой вероятностью рецидива заболевания [Rickert A. et al., 2012] в результате центрального разрыва ЛЭ [Petro C.C. et al., 2015; Zuvela M. et al., 2014; Lintin L.A. et al., 2014] или возникновения дефекта в месте фиксации по краю самого материала [Anurov M.V. et al., 2012; Tomaszewska A. et al., 2019]. С учетом этого, несмотря на наилучшие эластические и биосовместимые свойства, применение ЛЭ может быть целесообразно лишь у пациентов с малыми вентральными грыжами.

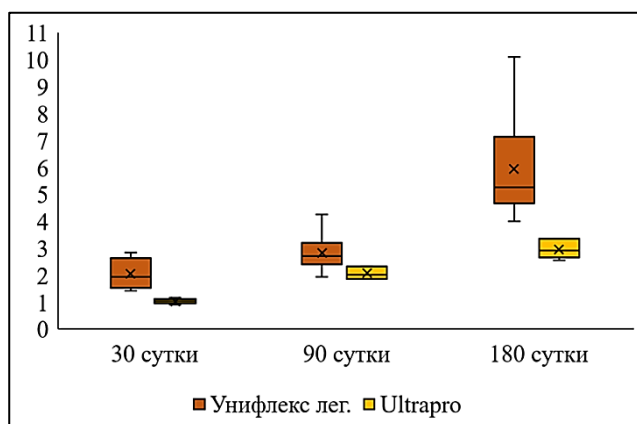


Рисунок 9 – Показатели КИ при имплантации легкого и композитного эндопротезов (усл. ед.),
Me (p 0,25/p 0,75)

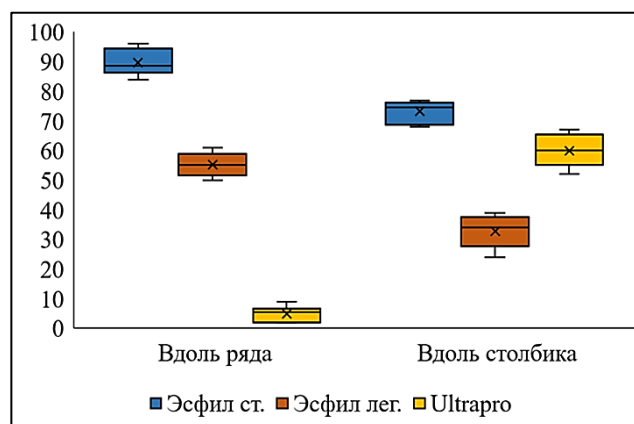


Рисунок 10 – Разрывная нагрузка (Н)

Разработка и экспериментальная оценка эффективности легких усиленных эндопротезов

Исходя из полученных результатов, актуальным является создание новых материалов, обладающих биосовместимыми и биомеханическими свойствами, характерными для легких материалов, и прочностными, не уступающими их стандартным аналогам. Для этого была поставлена задача на основе ЛЭ разработать легкий усиленный эндопротез (ЛУЭ), обладающий повышенной прочностью в заданном направлении, и оценить в эксперименте его биосовместимые свойства в сравнении с легким аналогом.

При разработке ЛУЭ исходили из того, что при ВГ мышцы брюшной стенки, расположенные в области грыжевого дефекта, утратив точку фиксации, теряют способность к нормальному сокращению и смещаются кнаружи под действием боковых мышц, сила которых направлена в поперечном к оси тела направлении [В.И. Белоконев и др., 2000, 2005]. Для устранения данных нарушений было предложено повысить прочность ЛЭ за счет формирования горизонтальных узких усиленных зон, предупреждающих смещение кнаружи прямых мышц живота и обеспечивающих надежную фиксацию боковых мышц при повышении внутрибрюшного давления. Структура основных зон была аналогична ЛЭ (патент на полезную модель № 178129). В то же время

предполагалось сохранить растяжимость (эластичность) материала в вертикальном направлении, необходимую для сохранения сократительной способности прямых мышц живота после эндопротезирования.

Биомеханическое исследование разработанного ЛУЭ показало, что этот материал в направлении усиленных зон, по сравнению с ЛЭ, обладает в 1,5 раза большей исходной прочностью, а после пребывания в тканях прочность протезного апоневроза в этом направлении была в 1,6 раза выше (рисунок 11). При этом было установлено сохранение эластичности протезного апоневроза в перпендикулярном к усиленным зонам направлении, что подтверждалось отсутствием отличий удлинения при стандартной нагрузке в сравнении с легким материалом (рисунок 12).

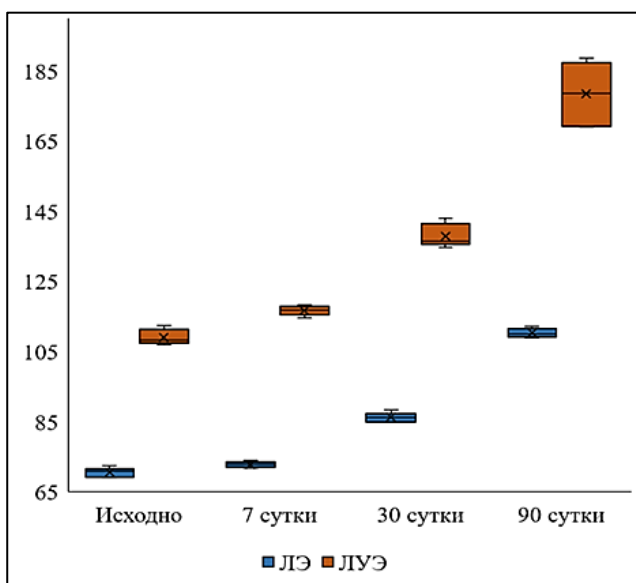


Рисунок 11 – Показатели разрывной нагрузки при измерении вдоль усиленных зон до и после имплантации в ткани (Н), Me (p 0,25 / p 0,75)

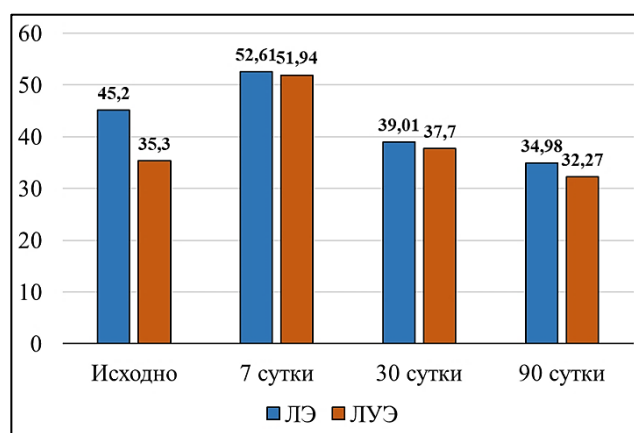


Рисунок 12 – Показатели удлинения при стандартной нагрузке при измерении поперек усиленных зон (%)

Проведенные гистологическое и морфометрическое исследования показали, что введение в структуру ЛЭ усиленных зон не оказывало отрицательного воздействия на биоинертные свойства материала в целом: выраженность и распространенность воспалительной реакции, площадь инфильтрации тканей, клеточный состав и КИ не имели достоверных отличий в сравнении с легким аналогом. Последнее может нивелировать вероятность появления имплантат-ассоциированных осложнений при применении этого материала в клинической практике.

Таким образом, разработанный ЛУЭ не уступал по прочностным свойствам в заданном направлении стандартному материалу, а по биосовместимым свойствам не отличался от легкого аналога. Эти свойства позволяют рекомендовать этот эндопротез в качестве материала выбора при герниопластике у пациентов со срединными грыжами средних и больших размеров.

Оценка способов расположения эндопротеза в тканях брюшной стенки

Помимо выбора эндопротеза актуальной является оценка способов его размещения при герниопластике (onlay или sublay). В настоящее время «золотым стандартом» является методика sublay: по данным многих авторов, при этом способе отмечается меньшая частота местных послеоперационных осложнений и рецидивов [Гогия Б.Ш., 2006; Деговцов Е.Н. и др., 2018; Имангазинов С.Б. и др., 2019]. Исходя из этого, следующей задачей явилось сравнение в эксперименте выраженности тканевой реакции при различных способах размещения ЛУЭ в тканях.

Исследования показали, что расположение ЛУЭ в положении onlay сопровождается более выраженной воспалительной инфильтрацией на ранних (до 60 суток) сроках эксперимента. Морфометрически на этих сроках показатели КИ были достоверно ниже, а величина клеточного инфильтрата – больше (рисунок 13). На поздних сроках (180 сутки) происходило завершение процессов ремоделирования соединительной ткани и выраженность тканевой реакции не зависела от варианта расположения протеза: достоверных различий в величинах КИ и площадей соединительнотканых капсул выявлено не было.

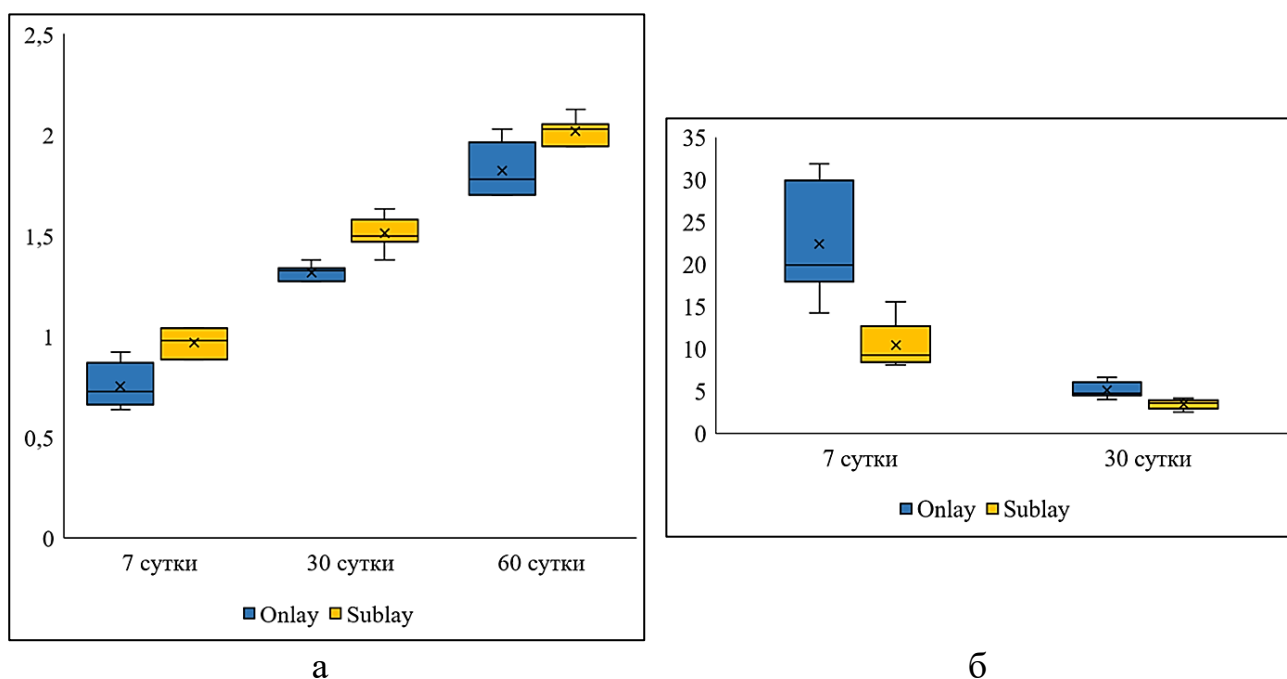


Рисунок 13 – Показатели КИ (усл. ед.) (а) и площади инфильтрата (мкм x 10³) (б) при сравнении различных способов размещения ЛУЭ в тканях, Me (p 0,25 / p 0,75)

Однако стоит учитывать, что методика sublay при ретромышкулярном размещении эндопротеза несет в себе риск развития осложнений, связанных с повреждением конечных ветвей межреберных нервов. Исходя из этого, следующей задачей исследования было изучение топографии ветвей межреберных нервов в области прямых мышц живота у людей с различными типами телосложения и формами живота.

Топографо-анатомическое исследование конечных ветвей межреберных нервов, проведенное на нефиксированных трупах, позволило выявить три типа иннервации прямых мышц. При I типе иннервации (боковом) ветви нервов проникали в апоневротическое влагалище и в прямую мышцу со стороны их латерального края, при II типе (заднем) – со стороны задней поверхности, проходя изначально между апоневротическими слоями задней стенки влагалища, при III типе (задне-боковом или смешанном) – как со стороны латерального края, так и со стороны задней поверхности. Вариантов проникновения конечных ветвей нервов со стороны передней поверхности прямой мышцы живота нами выявлено не было (рисунок 14).

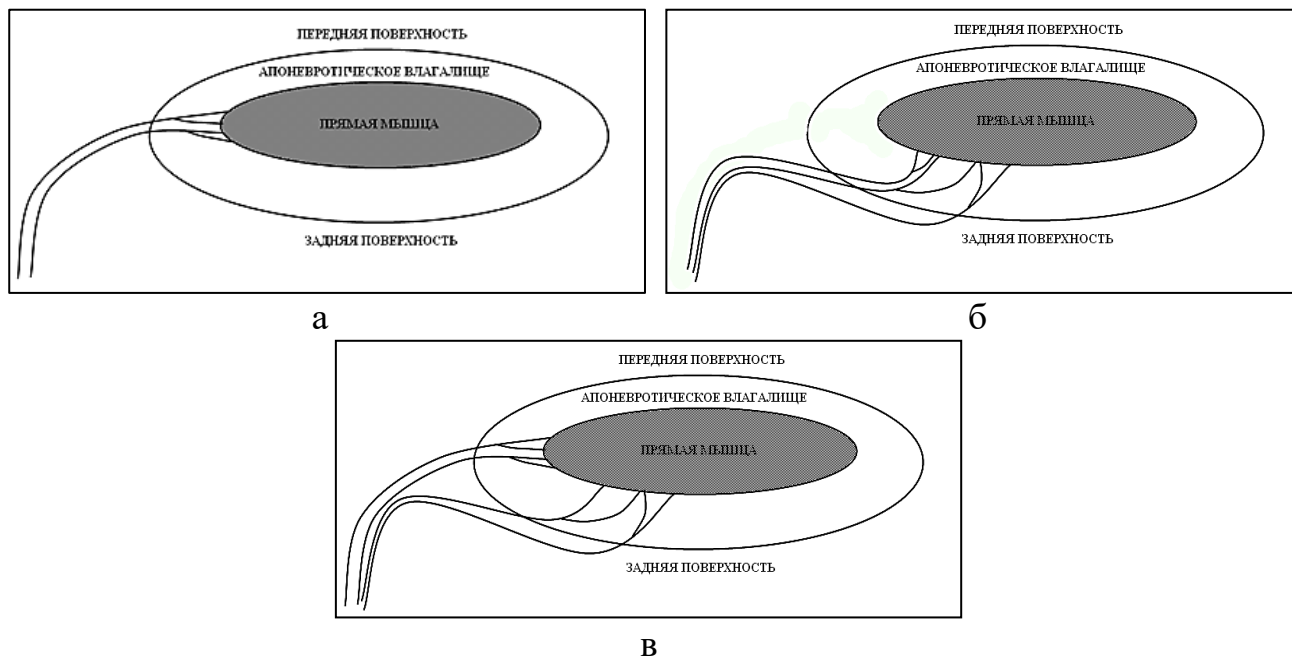


Рисунок 14 – Типы иннервации прямых мышц живота (схема):
а – I (боковой) тип, б – II (задний) тип, в – III (задне-боковой) тип

Анализ результатов показал, что у мужчин и женщин чаще встречался I (боковой) тип иннервации прямых мышц (58,9 и 43,9% соответственно). II (задний) и III (смешанный) типы иннервации, при которых вероятность повреждения межреберных нервов максимально велика, чаще всего встречались среди мужчин долихоморфного типа телосложения в 55,6% наблюдений и среди мужчин с расширяющейся вниз формой живота в 57,9% наблюдений (рисунок 15). При этом между типами иннервации и типами телосложения, между типами иннервации и формами живота была установлена статистически значимая прямая связь средней силы ($r=0,52$ и $0,57$ соответственно).

У женщин II и III типы иннервации чаще всего выявлялись также среди лиц долихоморфного типа телосложения (75,0%) и при расширяющейся вниз форме живота (72,0%) (рисунок 15). Коэффициент корреляции у женщин между типами иннервации и типами телосложения составил 0,63, между типами иннервации и формами живота – 0,66.

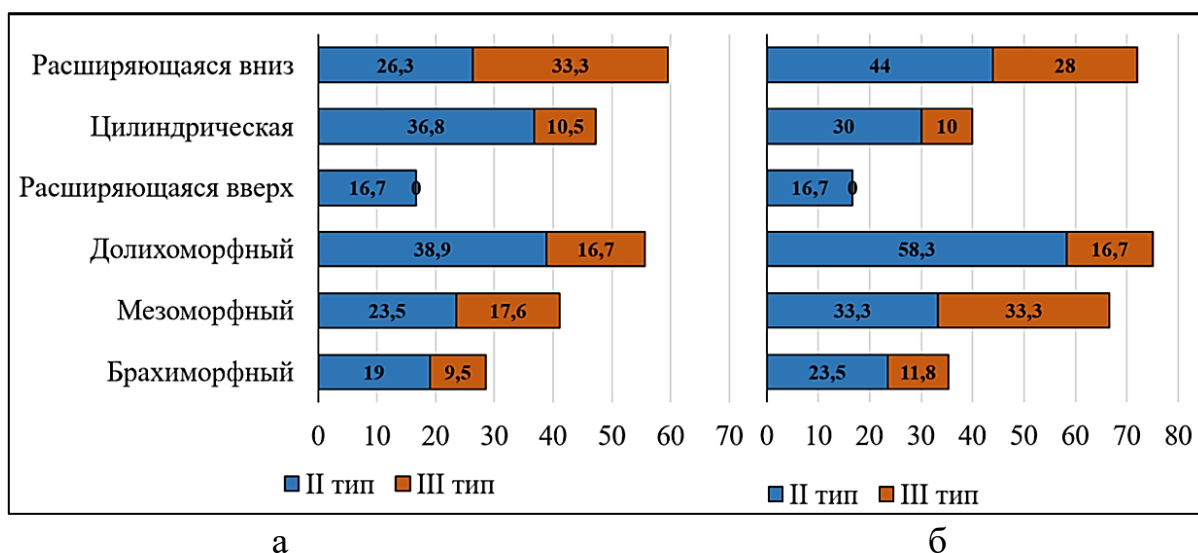


Рисунок 15 – Частота встречаемости II и III типов иннервации прямых мышц живота у мужчин (а) и женщин (б) в зависимости от конституциональных признаков (%)

Таким образом, было доказано, что при наличии II (заднего) и III (смешанного) типов иннервации прямых мышц у мужчин и женщин долихоморфного типа телосложения с расширяющейся вниз формой живота следует с осторожностью подходить к выполнению пластики по методу sublay.

Экспериментальное изучение возможности эндопротезирования брюшной стенки в инфицированных условиях

Как известно, немаловажным свойством эндопротезов является устойчивость к инфицированию [Жуковский В.А., 2011; Bringman S. et al., 2010]. Окончательно не установлено, какие материалы и в какой клинической ситуации можно использовать при инфицировании раны. По мнению некоторых авторов, эндопротез в инфицированной ране значительно ухудшает течение раневого процесса [Fawole A.S. et al., 2006; Jezupovs A. et al., 2006]. Другие указывают, что эндопротезирование в этих условиях является безопасным методом лечения, позволяющим осуществить пластику «без натяжения» [Morris M.P. et al., 2021].

С учетом этого была поставлена задача разработать модель эндопротезирования брюшной стенки в инфицированных условиях и на ее основе изучить в эксперименте возможность применения ПП эндопротеза Эсфил в условиях серозного воспаления. Разработку экспериментальной модели осуществляли путем подбора количества микробных тел (2 млрд., 5 млрд. и 20 млрд.), вводимых в операционную рану. В процессе разработки остановились на варианте введения 5 млрд. культуры бактерий *St. aureus* 603.

В результате проведенного исследования было доказано, что эндопротез Эсфил обладал устойчивостью к инфицированию и не препятствовал элиминации микробных тел. Так, в группах с моделированием аутопластики и эндопротезирования в инфицированных условиях динамика состояния

послеоперационных ран была сходной: на 3-и сутки раневое отделяемое у всех животных носило серозно-геморрагический характер, к 7-м суткам у 66,6% животных отмечалось нагноение и частичная несостоятельность кожных швов, к 14-м суткам – раны у всех животных зажили вторичным натяжением. Достоверных отличий не было и по результатам анализа балльной оценки состояния ран (рисунок 16). Несмотря на выявленные осложнения и отсутствие их лечения, ни в одном случае удаления эндопротеза не потребовалось. Микробиологическое исследование показало, что на протяжении всего периода наблюдения достоверного отличия количества КОЕ между группами с аутопластикой и эндопротезированием выявлено не было ($p>0,05$).

По данным гистологического и морфометрического исследований, при эндопротезировании в условиях инфицирования в тканях брюшной стенки развивается острая экссудативная воспалительная реакция, приводящая к удлинению I фазы раневого процесса в 4 раза. Так, в контрольной группе при эндопротезировании в асептических условиях начало II фазы ($КИ>1$) соответствовало 7 суткам, а при аутопластике и эндопротезировании в инфицированных условиях – только к 30 суткам (рисунок 17). На более поздних сроках (60 сутки) наличие инфекции в ране не влияло на течение раневого процесса, о чем свидетельствовало отсутствие достоверных отличий в показателях КИ между всеми изучаемыми группами.

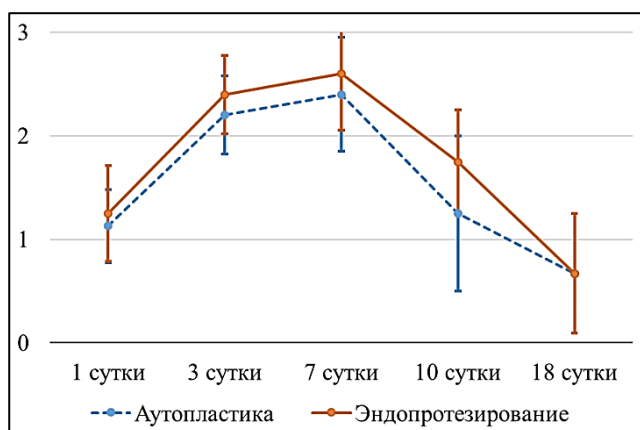


Рисунок 16 – Динамика состояния ран после аутопластики и эндопротезирования в инфицированных условиях (баллы), $M\pm\delta$ ($p>0,05$)

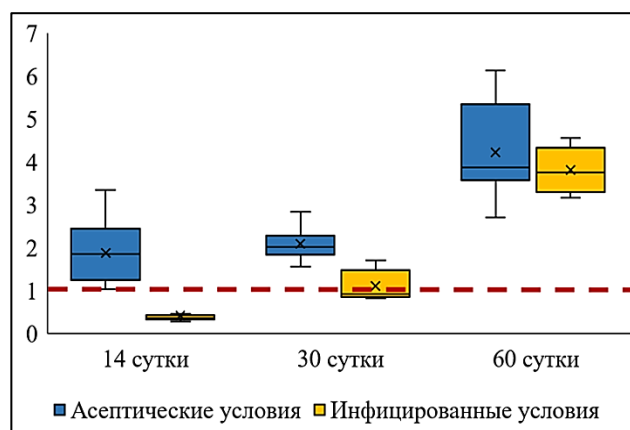


Рисунок 17 – Показатели КИ после эндопротезирования в асептических и инфицированных условиях, (усл. ед.), Me ($p 0,25 / p 0,75$)

Таким образом, экспериментально была доказана возможность эндопротезирования брюшной стенки отечественным ПП эндопротезом Эсфил у пациентов с ВГ в условиях серозного воспаления, которые могут иметь место в тканях при послеоперационных, рецидивных или ущемленных грыжах.

Экспериментальное изучение эффективности использования эндопротеза с антибактериальными свойствами в инфицированных условиях

Полученные результаты объяснимы: эндопротез Эсфил изготовлен из ПП мононитей, не имеющих в своей структуре пор, и поэтому не подвергающихся инфицированию [Жуковский В.А., 2011; Totten C. et al., 2019; Birolini C. et al., 2020]. Однако это свойство мононитей не препятствует колонизации их поверхности микрофлорой. Микрофлора формирует микробные сообщества (колонии), имеющие в своей структуре помимо микробных тел внеклеточный матрикс и дополнительные внешние оболочки (внеклеточную мембрану), защищающую колонию от окружающей среды. Микрофлора становится недоступной для воздействия на нее как антибактериальными препаратами, так и факторами клеточного и гуморального иммунитета [Петухова И.Н. и др., 2017; Самарцев В.А. и др., 2020; Percival S.L., 2014; Mulla S. et al., 2016]. Одним из вариантов решения этого практического вопроса является придание самим нитям эндопротезов антибактериальных свойств, что позволит изначально предупреждать или значительно сдерживать колонизацию поверхности и оказывать воздействие на биопленку изнутри [Жуковский В.А., 2005]. Придать антибактериальные свойства материалам можно путем нанесения на их поверхность покрытия из серебра. Известно, что ионы серебра обладают бактерицидным действием и не оказывают токсического воздействия на ткани организма [Насурова М.А., 2013; Рахманин Ю.А. и др., 2014]. Исходя из этого, следующей задачей исследования явилось изучение антибактериальных и биосовместимых свойств нового эндопротеза Унифлекс Ag в инфицированных условиях.

В процессе исследования было установлено наличие выраженных антибактериальных свойств эндопротеза Унифлекс Ag, способствующих снижению количества раневых осложнений (нагноения ран выявлялись у 30% животных контрольной группы при имплантации эндопротеза Унифлекс без антибактериального покрытия, в опытной группе нагноений не было). При его использовании определялась более быстрая в 1,5 раза элиминация инфекции: микробная обсемененность ран определялась до 14 суток наблюдения, а в контрольной группе – до 21 суток и была в 15,6-22,2 и в 2,9-5,5 раза меньше в отношении *E. coli* и *St. aureus* соответственно. За счет этого происходило более быстрое купирование воспалительных изменений и более раннее развитие репаративных процессов в ране. Начиная с 7 суток наблюдения, при имплантации эндопротеза Унифлекс Ag отмечались достоверно большие в 1,1-1,6 раза показатели КИ, а также достоверно большее в 1,2-1,6 раза количество фибробластов и фиброцитов в тканях возле нитей эндопротеза (рисунок 18).

На основании иммуногистохимического исследования доказано, что на протяжении всего эксперимента ИПФ был выше, чем в контрольной группе в 1,4-2,8 раза, оставаясь достаточно высоким до 30 суток (рисунок 19). Это говорит о более быстрой колонизации поверхности нитей эндопротеза активными фибробластами, препятствуя образованию биопленки и исключая возможность инфицирования материала.

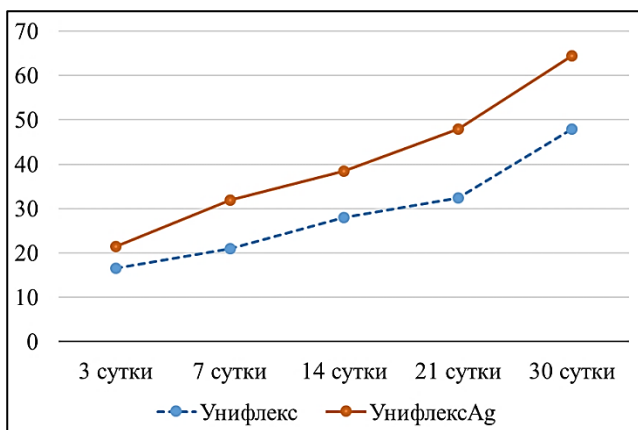


Рисунок 18 – Динамика количества фибробластов и фиброцитов в тканях около нитей эндопротезов при имплантации в инфицированных условиях (%)

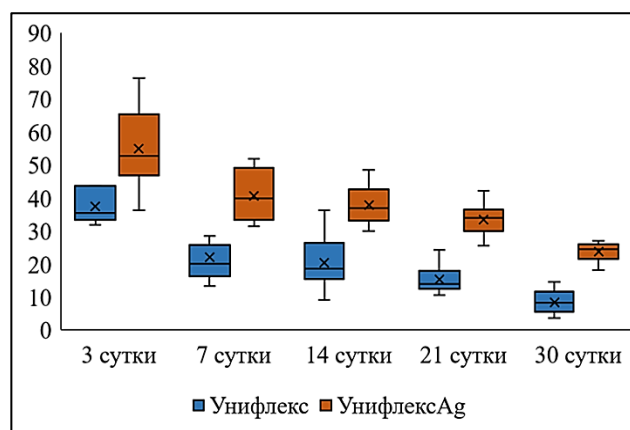


Рисунок 19 – Динамика ИПФ в тканях около нитей эндопротезов при имплантации в инфицированных условиях (усл. ед.), Me (p 0,25 / p 0,75)

С использованием методов ионетрии было установлено, что антибактериальный эффект эндопротеза Унифлекс Ag был обусловлен диффузией ионов серебра в ткани. Активная диффузия ионов серебра отмечалась с 3 и до 14 суток. Параллельно выявлялся активный фагоцитоз макрофагами частиц серебра, попавших в ткани. Как следствие этого, происходило формирование множества ГКИТ и повышение их активности, о чем свидетельствует динамика ИГКИТ (рисунок 20).

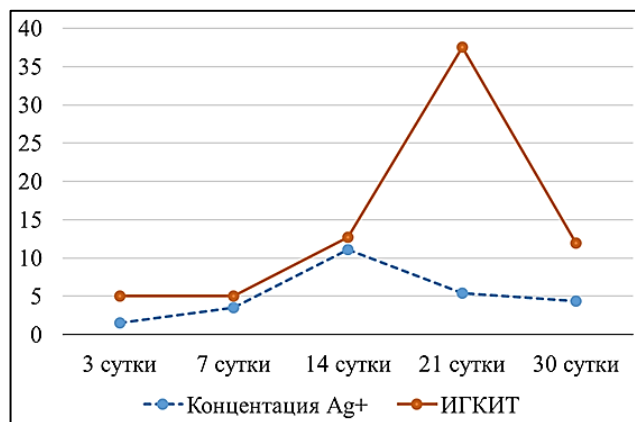


Рисунок 20 – Динамика показателей концентрации ионов Ag⁺ (мкг/г x 10³) и ИГКИТ в тканях при имплантации в инфицированных условиях (усл. ед.)

Было доказано, что за счет подавления микрофлоры в ране уменьшалась выраженность воспалительной реакции: площадь воспалительно-клеточного инфильтрата была меньше в 1,4-2,0 раза. В итоге, синтез фибробластами коллагена и других элементов экстрацеллюлярного матрикса приводил к более быстрой изоляции синтетического материала от окружающих инфицированных тканей путем формирования большей по площади в 1,3-1,4 раза соединительнотканной капсулы.

Следовательно, полученные данные указывают на то, что использование антибактериальных эндопротезов для герниопластики, таких как Унифлекс Ag, может быть эффективным способом борьбы с ранними и поздними

осложнениями при лечении пациентов с ущемленными, рецидивными и ПВГ в условиях инфицирования тканей. Сам ПВДФ эндопротез с антибактериальными свойствами является перспективным материалом для дальнейшего изучения возможности применения в клинической практике.

Лечение пациентов со срединными вентральными грыжами с применением легких усиленных эндопротезов

С учетом ранее полученных экспериментальных данных, была поставлена задача оценить эффективность использования ЛУЭ (основная группа) при лечении пациентов со срединными ВГ в сравнении с применением стандартного ПП эндопротеза (контрольная группа).

В результате впервые было показано, что введение в состав ЛУЭ усиленных зон не влияет на выраженность воспалительных изменений и не увеличивает вероятность появления имплантат-ассоциированных осложнений. Так, течение воспалительной реакции у пациентов контрольной и основной групп было идентичным: достоверных отличий в динамике лейкоцитарной реакции, характере и объеме выделяемой из раны жидкости, а также количестве и характере местных и общих осложнений выявлено не было.

Для оценки функционального состояния брюшной стенки проводили ее УЗИ. Результаты показали, что у пациентов обеих групп до операции отмечались выраженные изменения тканей брюшной стенки: истончение кожи и подкожно-жировой клетчатки, истончение апоневротических образований брюшной стенки, расширение белой линии живота и прямых мышц наряду с их истончением и, как следствие, уменьшением степени их утолщения от исходной величины при напряжении. Такие же изменения были характерны и для мышечно-апоневротического слоя боковой брюшной стенки. Во всех отделах мышечный слой был неоднородной структуры с пониженной эхогенностью. Спустя 10-12 месяцев после герниопластики у пациентов основной и контрольной групп происходило восстановление параметров брюшной стенки, о чем свидетельствовало уменьшение ширины белой линии живота в 1,6 в контрольной и в 1,7 раза в основной группах, ширины прямых мышц живота и ширины спигелевой линии в 1,2 раза в контрольной и в 1,3 раза в основной группах. Наряду с этим в основной группе по сравнению с контрольной происходило увеличение на 8,1% толщины прямых и на 4,6% толщины боковых мышц живота, что приводило к увеличению их сократимости на 14,6 и 7,5% соответственно (рисунок 21).

В результате восстановления анатомо-физиологических показателей брюшной стенки у больных основной группы улучшалось качество жизни, изученное через 1 год после проведенного оперативного вмешательства. В соответствии с опросником SF-36 физический фактор (PF), общее ощущение здоровья (GH) и интегральный показатель физического компонента здоровья (PH) были выше на 15,6, 13,7 и 7,6% соответственно (рисунок 22).

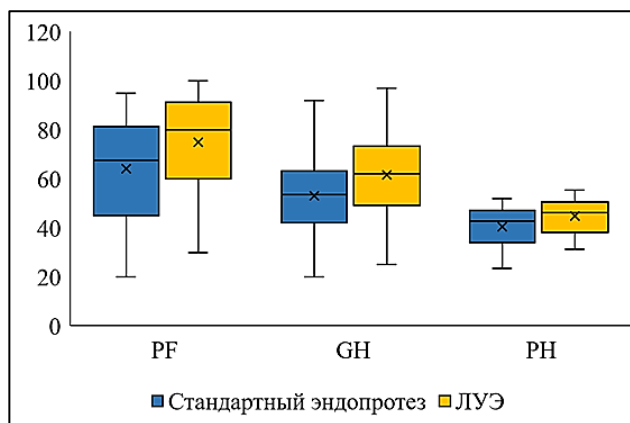
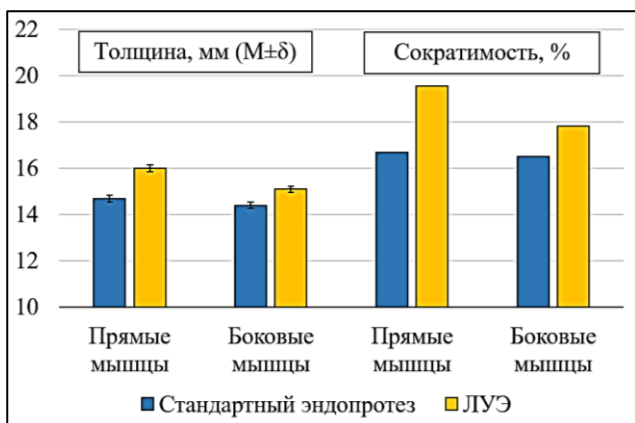


Рисунок 21 – Толщина и степень утолщения (сократимость) мышц по данным УЗИ у пациентов основной и контрольной групп через 10-12 месяцев после герниопластики

Рисунок 22 – Показатели качества жизни пациентов основной и контрольной групп через 1 год после герниопластики (баллы), Me (p 0,25 / p 0,75)

Проведенный корреляционный анализ показал прямую статистически значимую связь умеренной силы между физическим фактором (PF) и физическим компонентом здоровья (РН) с ультразвуковыми параметрами брюшной стенки (таблица 2). Наличие корреляционной связи и ее положительный характер позволяет предположить, что повышение качества жизни связано с восстановлением сократительной способности мышечного слоя брюшной стенки после эндопротезирования ЛУЭ.

Таблица 2 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между показателями качества жизни и ультразвуковыми параметрами брюшной стенки, r (p<0,05).

Ультразвуковые параметры	Показатели качества жизни	
	PF	RN
Толщина прямых мышц живота	0,628	0,470
Толщина мышц боковой брюшной стенки	0,581	0,546
Степень утолщения прямых мышц при напряжении	0,678	0,542
Степень утолщения боковых мышц при напряжении	0,646	0,478

Таким образом, проведенное исследование показало преимущества отечественного ЛУЭ перед его стандартным аналогом, что позволяет рекомендовать данный материал для герниопластики у пациентов со срединными ВГ средних и больших размеров.

Превентивное эндопротезирование брюшной стенки при операциях на органах брюшной полости

Помимо лечения грыж живота, актуальным является разработка способов профилактики ПВГ, при этом патогенетически оправданной является методика превентивного эндопротезирования брюшной стенки при операциях на органах

брюшной полости [Ташкинов Н.В. и др., 2014; Федосеев А.В. и др., 2019; Caro A. et al., 2014; Deruydt M. et al., 2021]. С учетом этого следующей задачей явилась разработка балльной системы определения показаний к превентивному эндопротезированию брюшной стенки и определение на ее основе эффективности превентивного эндопротезирования у пациентов после операций на органах брюшной полости.

При разработке способа определения показаний для проведения превентивной пластики брюшной стенки (патент РФ на изобретение № 2271154) были проанализированы результаты обследования 82 пациентов с хирургической патологией органов брюшной полости, у которых выявлялись факторы риска ПВГ, такие как анатомо-функциональная недостаточность брюшной стенки, ожирение 2-3 степени, возраст, способствующий грыжеобразованию (40 лет и старше), сопутствующая патология дыхательной системы, физическая нагрузка в повседневной жизни, склонность к хроническим запорам и наличие аденомы предстательной железы. Наиболее часто встречающимся фактором была анатомо-функциональная недостаточность брюшной стенки (68,3%), которая имела прямую корреляционную связь с наличием ожирения ($r=0,662$), а также обратную корреляционную связь с другими факторами (коэффициент корреляции от $-0,572$ до $-0,748$), что говорит о ведущей роли этих факторов при отсутствии выраженной анатомо-функциональной недостаточности брюшной стенки. С учетом количественной оценки каждого фактора риска, а также его вклада в общее негативное воздействие, нами была разработана балльная шкала: при сумме баллов от 0 до 5 превентивная пластика была не показана, при наличии 6-10 баллов определялись относительные показания, а 11-21 балл – абсолютные.

Разработанная система была использована у 210 пациентов, которым были выполнены операции на органах брюшной полости. При обследовании пациентов у 127 (60,5%) сумма баллов составила от 0 до 5, при которой превентивная пластика была не показана, а у 58 (27,6%) сумма баллов составила от 6 до 10, при которой определялись относительные показания к проведению превентивной пластики. В этих случаях операции на органах брюшной полости были закончены путем послойного ушивания брюшной стенки. У 25 (11,9%) пациентов сумма баллов составила от 11 до 21, что являлось абсолютным показанием для проведения эндопротезирования брюшной стенки. Всем этим пациентам на заключительном этапе операций на органах брюшной полости было проведено превентивное эндопротезирование отечественным стандартным ПП эндопротезом Эсфил.

При наблюдении за больными в сроки от 0,5 до 2 лет после оперативного вмешательства было зафиксировано 2 случая образования ПВГ, что составило 0,9% от общего количества больных. На момент поступления у данных пациентов были определены относительные показания к проведению превентивной пластики и эндопротезирование им выполнено не было. Исходя из этого, при выявлении относительных показаний, считаем необходимым

проводить тщательную интраоперационную оценку состояния мышечно-апоневротических тканей и на основании этого решать вопрос о необходимости проведения превентивной пластики.

Таким образом, проведенные экспериментальные, топографо-анатомические и клинические исследования позволили разработать показания и оптимизировать алгоритм применения отечественных полимерных эндопротезов для профилактики и лечения ВГ.

При малых грыжах с шириной грыжевых ворот до 4 см (W1) целесообразным является эндопротезирование брюшной стенки ЛЭ. В качестве такого материала можно использовать отечественный легкий ПВДФ эндопротез Унифлекс, поскольку его применение уменьшает вероятность развития имплантат-ассоциированных осложнений и сохраняет функциональное состояние брюшной стенки.

При средних (W2) и больших грыжах (W3) с шириной грыжевых ворот от 4 до 10 и более 10 см соответственно целесообразно использование более прочных эндопротезов (стандартных). При срединных грыжах (M) оптимальным материалом является ЛУЭ, обладающий достаточными прочностными свойствами, не уступающими стандартным аналогам, и в то же время биосовместимыми и биомеханическими, свойственными ЛЭ. При боковых грыжах среди стандартных материалов предпочтение стоит отдавать отечественному ПВДФ эндопротезу Унифлекс, обладающему более высокой эластичностью, способствующей максимальному сохранению функционального состояния брюшной стенки.

При рецидивных и ПВГ, а также неосложненных ущемленных грыжах, в случае наличия очагов инфекции в тканях, допустимо использование ПИ эндопротеза Эсфил, поскольку была доказана его устойчивость к инфицированию. Однако в данных ситуациях более целесообразно использование эндопротезов с антибактериальными свойствами, которые за счет более быстрой элиминации инфекции активизируют репаративные процессы в ране.

Общепринято, что «золотым стандартом» размещения эндопротеза в тканях является методика sublay, в частности задняя сепарационная пластика (TAR). Однако к такому способу необходимо относиться с осторожностью у пациентов долихоморфного типа телосложения с расширяющейся вниз формой живота, у которых чаще всего встречаются задний (II) и задне-боковой (III) типы иннервации прямых мышц живота. В этих случаях при ретромускулярной пластике увеличивается риск развития осложнений, связанных с повреждением межреберных нервов.

Кроме этого, проведенные исследования показали эффективность профилактики ПВГ превентивным эндопротезированием брюшной стенки на заключительном этапе операций на органах брюшной полости. Оценка целесообразности проведения превентивного эндопротезирования может быть

основана на анализе факторов риска развития послеоперационной грыжи с использованием предложенной балльной системы.

Использование положений данного алгоритма в клинической практике позволило повысить качество жизни пациентов со срединными ВГ (физический фактор, общее ощущение здоровья и интегральный показатель физического компонента здоровья увеличились на 15,6, 13,7 и 7,6% соответственно), а выполнение превентивного эндопротезирования позволило снизить частоту появления ПВГ после операций на органах брюшной полости с 3-50% до 0,9.

Выводы

1. Наиболее выраженными биосовместимыми свойствами среди стандартных эндопротезов обладал поливинилиденфторидный эндопротез Унифлекс. В сравнении с полипропиленовыми эндопротезами Эсфил и Prolene его имплантация сопровождалась более ранним купированием воспалительного процесса (доля воспалительного инфильтрата была в 2,8-3,2 раза меньше), более быстрым созреванием соединительной ткани (доля волокнистого компонента была в 1,1 раза больше), меньшей деформацией (в 1,7 и 1,6 раза соответственно) и менее выраженными в 1,2 раза фиброзными изменениями тканей брюшной стенки в области его имплантации.

2. В сравнении со стандартным эндопротезом Эсфил наибольшими эластическими свойствами протезных апоневрозов обладали стандартный эндопротез Унифлекс (удлинение при стандартной нагрузке было в 1,3-1,5 раза больше) и легкий эндопротез Эсфил (удлинение было в 1,1-2,0 раза больше). Наименьшими прочностными свойствами протезного апоневроза обладал легкий эндопротез Эсфил (разрывная нагрузка была в 1,6-2,2 раза меньше в сравнении с его стандартным аналогом).

3. Наиболее адаптированным к анатомо-физиологическим параметрам брюшной стенки был легкий эндопротез Унифлекс. Его имплантация сопровождалась менее выраженными атрофическими и фиброзными изменениями мышц брюшной стенки (толщина мышечных волокон на уровне прямых мышц была в 1,4 раза, в переднебоковом и заднебоковом отделах – в 1,1-1,2 раза больше, индекс коллагенизации мышц был в 1,5 раза меньше в сравнении со стандартным аналогом), а также менее выраженной тканевой реакцией на имплантат (показатели клеточного индекса были в 1,4-2,2 раза больше в сравнении с композитным материалом Ultrapro).

4. Легкий усиленный эндопротез обладал в 2,3 раза большей исходной разрывной нагрузкой в направлении усиленных зон. Его имплантация позволяла в 1,6 раза повысить прочность протезного апоневроза в этом направлении, сохранив эластичность в поперечном к усиленным зонам направлении, что подтверждалось отсутствием достоверных отличий по этому параметру в сравнении с легким аналогом.

5. Введение в структуру легкого эндопротеза усиленных зон не оказывало отрицательного воздействия на биоинертные свойства легкого усиленного эндопротеза в целом: по выраженности и распространенности воспалительной реакции, по клеточному составу и клеточному индексу, площади инфильтрации

тканей и выраженности фиброзных изменений он не имел достоверных отличий от легкого аналога.

6. Имплантация легкого усиленного эндопротеза в положении onlay, в сравнении с его с положением sublay, сопровождалась более выраженной воспалительной инфильтрацией на ранних (до 60 суток) сроках эксперимента (клеточный индекс был в 1,1-1,3 раза ниже). На поздних сроках (180 сутки) реакция тканей на имплантацию обоих материалов не зависела от варианта расположения протеза (достоверные отличия в клеточном составе и клеточном индексе отсутствовали).

7. Боковой (I) тип иннервации прямых мышц у мужчин встречался в 58,9%, у женщин – в 43,9% случаев. Задний (II) и задне-боковой (III) типы иннервации, при которых повышается вероятность риска повреждения конечных ветвей межреберных нервов при ретромускулярном способе размещения эндопротеза, чаще всего встречались среди мужчин и женщин долихоморфного типа телосложения (55,6 и 75,0% соответственно) с расширяющейся вниз формой живота (57,9 и 72,0% соответственно).

8. Использование легкого усиленного эндопротеза в сравнении со стандартным материалом при лечении пациентов со срединными вентральными грыжами средних и больших размеров позволило увеличить на 4,6-8,1% толщину и на 7,5-14,6% сократительную способность мышц брюшной стенки и, как следствие, повысить качество жизни пациентов за счет увеличения физического фактора, общего ощущения здоровья и интегрального показателя физического компонента здоровья на 15,6, 13,7 и 7,6% соответственно.

9. Полипропиленовый эндопротез Эсфил при имплантации в условиях серозного воспаления в тканях обладал устойчивостью к инфицированию и не способствовал задержке инфекции в ране: в сравнении с моделированием аутопластики в инфицированных условиях достоверных отличий в течение раневого процесса, а также количества КОЕ в тканях выявлено не было.

10. В сравнении с эндопротезированием в асептических условиях имплантация полипропиленового эндопротеза Эсфил в инфицированных условиях на ранних сроках (до 30 суток) сопровождалась острой экссудативной воспалительной реакцией и приводила к пролонгированию фазы воспаления в 4 раза. На поздних сроках эксперимента (60 сутки) инфицированные условия не оказывали влияния на течение раневого процесса, что подтверждалось отсутствием достоверных отличий в клеточном составе соединительной ткани и в значениях клеточных индексов.

11. Эндопротез Унифлекс Ag обладал выраженными антибактериальными свойствами за счет диффузии ионов серебра в ткани. При его использовании отмечалась более быстрая в 1,5 раза элиминация инфекции из раны, а микробная обсемененность ран *E. coli* и *St. aureus* была в 15,6-22,2 и в 2,9-5,5 раза меньше.

12. Имплантация эндопротеза Унифлекс Ag в инфицированных условиях способствовала более быстрому купированию воспалительных явлений и более раннему развитию репаративных процессов в ране за счет меньшей

в 1,4-2,0 площади воспалительно-клеточного инфильтрата, больших показателей клеточного индекса (в 1,1-1,6 раза), площади соединительнотканной капсулы (в 1,3-1,4 раза) и пролиферативной активности фибробластов (в 1,4-2,8 раза) в сравнении с эндопротезом Унифлекс.

13. Разработанная балльная система оценки факторов риска послеоперационных грыж позволяет объективно определять показания к эндопротезированию брюшной стенки. Внедрение ее в клиническую практику и выполнение на ее основе превентивного эндопротезирования при операциях на органах брюшной полости позволило снизить частоту появления послеоперационных грыж до 0,9%.

Практические рекомендации

1. Для профилактики послеоперационных грыж после операций на органах брюшной полости целесообразно применять превентивное эндопротезирование брюшной стенки. Оценка целесообразности его проведения должна быть основана на количественной оценке факторов риска развития послеоперационной грыжи с использованием разработанной нами балльной системы. При сумме баллов от 0 до 5 превентивная пластика не показана, оперативное вмешательство заканчивается послойным ушиванием брюшной стенки. При сумме баллов от 6 до 10 выявляются относительные показания, а от 11 до 21 – абсолютные показания к превентивному эндопротезированию. При относительных показаниях необходима тщательная интраоперационная оценка состояния мышечно-апоневротических тканей.

2. Для уменьшения вероятности развития имплантат-ассоциированных осложнений и сохранения функционального состояния брюшной стенки после герниопластики при лечении малых грыж (W1) следует использовать легкий ПВДФ эндопротез Унифлекс, при срединных грыжах (M) средних (W2) и больших размеров (W3) – легкий усиленный эндопротез, при боковых грыжах (L) средних и больших размеров (W2, W3) – стандартный поливинилиденфторидный эндопротез Унифлекс.

3. При рецидивных и послеоперационных грыжах, а также неосложненных ущемленных грыжах, в случае наличия очагов инфекции в тканях, допустимым является использование полипропиленового эндопротеза Эсфил. Для ускорения элиминации инфекции и активизации репаративных процессов целесообразно использование эндопротезов с антибактериальными свойствами.

4. При ретромулярном способе расположения эндопротеза в тканях (sublay) необходимо учитывать риск повреждения конечных ветвей межреберных нервов, иннервирующих прямые мышцы живота у пациентов долихоморфного типа телосложения с расширяющейся вниз формой живота.

5. При проведении доклинических исследований эндопротезов для герниопластики для оценки выраженности тканевой реакции наряду со стандартным гистологическим и морфометрическим исследованиями необходимо проводить изучение функциональной активности фибробластов и

гигантских клеток инородных тел вместе с биомеханическими испытаниями прочностных и эластических свойств протезных апоневрозов. Для оценки будущего функционального результата герниопластики необходимо изучать выраженность атрофических и фиброзных изменений мышц брюшной стенки в различных ее отделах.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Методология проведения экспериментального исследования является основой для разработки новых эндопротезов с позиций их влияния на анатомо-физиологическое состояние брюшной стенки. Используя результаты экспериментального и клинического изучения легкого усиленного эндопротеза, перспективным является разработка и создание материала, адаптированного к анатомо-физиологическим параметрам боковых отделов брюшной стенки, использование которого позволит улучшить результаты лечения боковых грыж живота. Кроме этого, целесообразным является экспериментальное и клиническое изучение отечественных полимерных эндопротезов при выполнении лапароскопической герниопластики, проведение клинического исследования применения нового эндопротеза Унифлекс Ag у пациентов с рецидивными, послеоперационными и ущемленными грыжами, а также совершенствование методики определения показаний к превентивному эндопротезированию брюшной стенки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

- 1. Биомеханические свойства легких синтетических материалов для герниопластики (экспериментальное исследование) / Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга, Ю.Ю. Блинков [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2018. – Т. 11, № 3. – С. 154-160.**
2. Валуйская, Н.М. Результаты клинических испытаний полипропиленового эндопротеза при пластике брюшной стенки / Н.М. Валуйская, Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы V Международной конференции (Москва, 24-25 января 2006 г.). – Москва, 2006. – С. 83-85.
- 3. Влияние различных видов эндопротезов для герниопластики на состояние мышц различных отделов брюшной стенки (экспериментальное исследование) / А.А. Нетяга, А.О. Парфенов, Г.М. Нутфуллина, В.А. Жуковский // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 4. – С. 26–32.**
4. Возможность использования эндопротезов на основе ПВДФ мононитей при лечении наружных грыж живота и эвентраций / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, А.А. Должиков // Современные методы хирургического лечения вентральных грыж живота и эвентраций : материалы Научно-практической конференции с международным участием (Алушта, 27-28 сентября 2006 г.). – Алушта, 2006. – С. 143-145.

5. **Герниопластика без натяжения полипропиленовым эндопротезом «Эсфил» у больных с ущемленными грыжами живота больших и гигантских размеров / Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга, Н.М. Валуйская [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – № 6. – С. 38-41.**
6. **Изучение антимикробной активности новых сетчатых эндопротезов с покрытием наночастицами серебра / Е.С. Мишина, Л.Г. Климова, А.А. Нетяга, М.А. Затолокина // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 307-310.**
7. **Легкие или композитные эндопротезы для герниопластики: выбор материала на основании экспериментального изучения их биосовместимых свойств / А.А. Нетяга, А.О. Парфенов, Г.М. Нутфуллина, В.А. Жуковский // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/111-10712/> (дата обращения: 15.11.2023).**
8. **Мишина, Е.С. Закономерности структурной организации соединительной ткани передней брюшной стенки при имплантации новых эндопротезов с нанесением ионов серебра / Е.С. Мишина, М.А. Затолокина, А.А. Нетяга // Медицинские импланты : материалы Международной научно-практической конференции (Курск, 18-19 марта 2016 г.). – Курск, 2016. – С. 79.**
9. **Нетяга, А.А. Концепция лечения и профилактики наружных грыж живота с использованием отечественных эндопротезов / А.А. Нетяга, А.И. Бежин // Актуальные вопросы оперативной хирургии и топографической анатомии : материалы Всероссийской конференции с международным участием кафедр оперативной хирургии и топографической анатомии (Москва, 25-26 июня 2009 г.). – Москва, 2009. – С. 64-67.**
10. **Нетяга, А.А. Опыт кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии имени профессора А.Д. Мясникова в изучении эндопротезов для пластики брюшной стенки / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, В.А. Жуковский // Медицинские импланты : материалы Международной научно-практической конференции (Курск, 18-19 марта 2016 г.). – Курск, 2016. – С. 82-83.**
11. **Нетяга, А.А. Поздние морфофункциональные изменения после эндопротезирования брюшной стенки в эксперименте / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, А.О. Парфенов // Актуальные вопросы хирургии : материалы Межобластной научной конференции, посвященной 70-летию кафедры (госпитальной хирургии) хирургических болезней № 1 (Курск, 27 октября 2009 г.). – Курск, 2009. – С. 34-36.**
12. **Нетяга, А.А. Сравнительное экспериментальное исследование биомеханических свойств стандартных, легких и композитных эндопротезов для пластики брюшной стенки после их имплантации / А.А. Нетяга, А.О. Парфенов, В.А. Жуковский // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9, Ч. 5. – С. 875-880.**
13. **Новый подход к лечению вентральных грыж срединной локализации / Б.С. Суковатых, П.М. Назаренко, Ю.Ю. Полевой, Ю.Ю. Блинков,**

А.А. Нетяга [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2020. – Т. XIII, № 1. – С. 10-16.

14. Особенности ведения инфицированных ран с имплантированным полипропиленовым эндопротезом у больных с ущемленными вентральными грыжами / Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга, Н.М. Валуйская, В.А. Жуковский // Новые технологии в хирургии : материалы Международного хирургического конгресса (Ростов-на-Дону, 5-7 октября 2005 г.). – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 437-438.

15. Особенности иннервации прямых мышц у людей с различными типами телосложения / А.А. Скипидарников, А.И. Бежин, А.А. Нетяга, А.Н. Скипидарникова // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – № 1. – С. 21-26.

16. Особенности тканевой реакции брюшной стенки на имплантацию легкого усиленного эндопротеза для герниопластики в зависимости от варианта его расположения / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, А.А. Нетяга [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2018. – № 1. – С. 84-93.

17. Отечественные полимерные эндопротезы в профилактике и лечении вентральной грыжи / Б.С. Суковатых, В.А. Жуковский, Т.С. Филиппенко, А.А. Нетяга [и др.]. – Санкт-Петербург : Эскулап, 2019. – 150 с.

18. Оценка биосовместимости эндопротезов с позиции выраженности фиброзных изменений в местах имплантации (экспериментальное исследование) / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, Б.С. Суковатых, В.А. Жуковский // Актуальные вопросы герниологии : материалы 8-й конференции (Москва, 1-2 ноября, 2011 г.). – Москва, 2011. – С.149-151.

19. Перспективы использования эндопротезов на основе ПВДФ-мононитей в реконструктивно-восстановительной хирургии брюшной стенки / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, А.А. Должиков [и др.] // Новые технологии в военно-полевой хирургии и хирургии повреждений мирного времени : материалы Международной конференции (Санкт-Петербург, 26-28 октября 2006 г.). – Санкт-Петербург, 2006. – С. 108-109.

20. Показания и результаты превентивного эндопротезирования брюшной стенки во время операций на органах брюшной полости и забрюшинного пространства / Б.С. Суковатых, Н.М. Валуйская, А.А. Нетяга [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2011. – № 4. – С. 84-88.

21. Показания к превентивному эндопротезированию брюшной стенки во время операций на органах брюшной полости / Н.М. Валуйская, Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга, В.А. Жуковский // Новые технологии в хирургии: матер. Международного хирургического конгресса (Ростов-на-Дону, 5-7 октября 2005 г.). – Ростов-на-Дону, 2005. – С. 391-392.

22. Превентивная пластика брюшной стенки эндопротезом «Эсфил» при операциях на органах брюшной полости / Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга,

Н.М. Валуйская, В.А. Жуковский // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2006. – № 3. – С. 61-67.

23. Применения легких усиленных эндопротезов при лечении пациентов с вентральными грыжами средних и больших размеров / Ю.Ю. Полевой, А.Л. Альянов, Ю.Ю. Блинков, А.А. Нетяга // Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки : сборник научных трудов по материалам I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Иванова С.В. (Курск, 29 ноября 2023 г.). – Курск, 2023. – С. 66-67.

24. Профилактика послеоперационных вентральных грыж при помощи полипропиленового эндопротеза / Б.С. Суковатых, Н.М. Валуйская, А.А. Нетяга [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 9. – С. 46-50.

25. Разработка модели создания инфицированных условий в экспериментальной герниопластике / Е.С. Мишина, Л.Г. Климова, А.А. Нетяга, М.А. Затолокина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 5, прил. № 46. – С. 106.

26. Реактивные изменения соединительной ткани передней брюшной стенки в раннем послеоперационном периоде при использовании опытных образцов сетчатых эндопротезов с антибактериальным покрытием / Е.С. Мишина, М.А. Затолокина, А.А. Нетяга [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=18056> (дата обращения: 15.11.2023).

27. Реактивные изменения тучных клеток и их корреляционная взаимосвязь с клетками фиброцитарного ряда / Е.С. Мишина, М.А. Затолокина, А.А. Нетяга, Л.Г. Климова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 57-60.

28. Результаты морфологического изучения облегченных эндопротезов для пластики брюшной стенки / А.А. Нетяга, А.О. Парфенов, М.А. Затолокина [и др.] // Журнал теоретической и практической медицины. – 2011. – Т. 9. – С. 208-210.

29. Результаты экспериментального исследования полипропиленового эндопротеза при пластике брюшной стенки в инфицированных условиях / А.А. Нетяга, Б.С. Суковатых, Н.М. Валуйская, В.А. Жуковский // Современные подходы к разработке и клиническому применению эффективных перевязочных средств, шовных материалов и полимерных имплантатов : материалы V Международной конференции (Москва, 24-25 января 2006 г.). – Москва, 2006. – С. 83-85.

30. Результаты электронно-микроскопического изучения состава нитей эндопротезов с покрытием из серебра и динамики изменения количества серебра в тканях передней брюшной стенки при эндопротезировании передней брюшной стенки / Е.С. Мишина, М.А. Затолокина, А.А. Нетяга [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24222> (дата обращения: 15.11.2023).

31. Современные полимерные материалы в пластической хирургии послеоперационных и рецидивных вентральных грыж / Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга, В.А. Жуковский [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2006. – № 1. – С. 73-79.
32. Сравнительное изучение способов расположения эндопротеза для герниопластики в тканях брюшной стенки / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, Ю.Ю. Полевой, А.А. Скипидарников // Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки : сборник научных трудов по материалам I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Иванова С.В. (Курск, 29 ноября 2023 г.). – Курск, 2023. – С. 123-125.
33. Сравнительное экспериментальное изучение легких и композитных эндопротезов для пластики брюшной стенки / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, А.О. Парфенов [и др.] // Актуальные вопросы хирургии : материалы научно-практической конференции с международным участием (Курск, 7 октября 2011 г.). – Курск, 2011. – С. 27.
- 34. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование легких и легких усиленных эндопротезов для герниопластики / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Полевой, А.А. Нетяга [и др.] // Новости хирургии. – 2018. – Т. 26, № 4. – С. 402-411.**
35. Функциональный подход в грыжесечении при срединных вентральных грыжах / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, Ю.Ю. Полевой, В.А. Жуковский // Современные тенденции в герниологии : тезисы VI Всероссийского Съезда герниологов (Санкт-Петербург, 9-10 июня 2023 г.). – Санкт-Петербург, 2023. – С. 82-85.
36. Экспериментальное изучение отечественных эндопротезов для герниопластики / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, Ю.Ю. Полевой [и др.] // Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами вентральной стенки : сборник научных трудов по материалам I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Иванова С.В. (Курск, 29 ноября 2023 г.). – Курск, 2023. – С.118-122.
37. Экспериментальное изучение эффективности легких усиленных эндопротезов для пластики брюшной стенки / Ю.Ю. Полевой, А.А. Нетяга, Ю.Ю. Блинков [и др.] // Экспериментальная и клиническая хирургия: проблемы и решения : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Курск, 29 ноября-3 декабря 2016 г.). – Курск, 2016. – С. 155-156.
38. Экспериментальное обоснование возможности применения эндопротезов на основе ПВДФ-мононитей для пластики брюшной стенки / А.А. Нетяга, А.И. Бежин, Р.В. Плотников, В.А. Жуковский // Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии : материалы I Международной конференции (Москва, 22-23 апреля 2008 г.). – Москва, 2008 – С. 24-25.

- 39. Экспериментальное обоснование и клиническое применение отечественного эндопротеза «Эсфил» для пластики брюшной стенки / Б.С. Суковатых, А.И. Бежин, А.А. Нетяга [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2004. – № 6. – С. 47-50.**
40. Экспериментальное обоснование применения легкого усиленного эндопротеза для герниопластики / Ю.Ю. Полевой, А.А. Нетяга, Ю.Ю. Блинков, М.А. Затолокина // Университетская наука: взгляд в будущее : сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 83-летию Курского государственного медицинского университета (Курск, 2 февраля 2018 г.) : в 2 томах. – Курск, 2018. – Т. I. – С. 291-295.
41. Экспериментально-клиническая оценка применения эндопротеза на основе поливинилиденфторидных монопнитей для пластики брюшной стенки / Б.С. Суковатых, А.А. Нетяга, А.И. Бежин [и др.] // Анналы хирургии. – 2009. – № 4. – С. 45-49.
- 42. Эффективность легких усиленных эндопротезов при лечении пациентов с вентральными грыжами средних и больших размеров / Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, А.А. Нетяга [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – № 7. – С. 39-44.**
- 43. Патент № 2271154 Российская Федерация, МПК А61В 10/00 (2006/01). Способ определения показаний для проведения превентивной пластики брюшной стенки : № 2004118184/14 : заявл. 15.06.2004 : опубл. 10.03.2006 / Валуйская Н.М., Нетяга А.А., Суковатых Б.С. [и др.]. – 8 с.**
- 44. Патент № 178129 Российская Федерация, МПК А61В 17/00 (2006.01). Эндопротез сетчатый основывающийся усиленный для пластики вентральных грыж : № 2017123708 : заявл. 04.07.2012 : опубл. 23.03.2018 / Жуковский В.А., Филипенко Т.С., Воронин К.Н., Б.С. Суковатых, Ю.Ю. Блинков, А.А. Нетяга [и др.]. – 8 с.**

Список использованных сокращений

- ВГ – вентральная грыжа
ГКИТ – гигантские клетки инородных тел
ИГКИТ – индекс гигантских клеток инородных тел
ИК – индекс коллагенизации
ИПФ – индекс пролиферации фибробластов
КИ – клеточный индекс
КОЕ – колониеобразующие единицы
ЛУЭ – легкий усиленный эндопротез
ЛЭ – легкий эндопротез
ПВГ – послеоперационная вентральная грыжа
ПВДФ – поливинилиденфторид
ПП – полипропилен
УЗИ – ультразвуковое исследование
усл. ед. – условные единицы
ТАР – задняя сепарационная пластика

Лицензия ЛР № 020862 от 30.04.99 г.
Сдано в набор 21.02.2024 г. Подписано в печать 22.02.2024 г.
Формат 30x42¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Rom.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 2,0.
Тираж 100 экз. Заказ № «А».

Издательство Курского государственного медицинского университета
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3

