

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ПОНОМАРЕВА ИРИНА ВЛАДИМИРОВНА

**Определение показаний для использования коллагенстимулирующих
имплантатов с учетом морфологических характеристик
соединительной ткани
(клинико-экспериментальное исследование)**

3.1.9 Хирургия

1.5.22 Клеточная биология (медицинские науки)

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
кандидат медицинских наук,
доцент **А.В. Цуканов**
доктор медицинских наук,
профессор **М.А. Затолокина**

Курск – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....4

Введение.....5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Этиология, патогенез пупочной грыжи и грыжи белой линии живота в аспекте структурно-функциональной организации соединительной ткани.....16

1.2 Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани.....22

1.3 Взаимосвязь конечных продуктов гликирования с грыжами передней брюшной стенки.....25

1.4 Дооперационные методы диагностики вентральных грыж.....28

1.5 Современное состояние проблемы хирургического лечения пациентов с пупочными грыжами и грыжами белой линии живота.....29

1.6 Обзор имплантатов, используемых при хирургическом лечении пупочных грыж и грыж белой линии живота.....35

1.7 Механизмы действия витамина С, декспантенола и рутина на процесс коллагенстимуляции у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.....43

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы клинического исследования.....46

2.2 Методы клинического исследования.....47

2.3 Материалы экспериментального исследования.....53

2.4 Методы экспериментального исследования.....54

2.5 Статистический анализ.....55

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние факторов риска на образование грыж передней брюшной стенки и оценка структурных изменений соединительной ткани.....58

3.2 Анализ факторов риска и корреляционные зависимости при грыжах передней брюшной стенки.....66

3.3 Определение математической значимости этиологических факторов возникновения грыж у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.....74

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта.....80

4.2 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота.....82

4.3 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата.....94

4.4 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом103

4.5 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения двухкомпонентной полипропиленовой сетки с полимолочной кислотой113

4.6 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата с покрытием витамином С.....122

Заключение.....131

Перспективы дальнейшей разработки темы.....149

Выводы.....150

Практические рекомендации.....152

Список литературы.....153

Список сокращений

- АФ – аутофлюоресценция
- БАК – биохимический анализ крови
- ГПБС – грыжи передней брюшной стенки
- ДСТ – дисплазия соединительной ткани
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ГКИТ – гигантские клетки инородных тел
- ГМК – гигантские многоядерные клетки
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ – индекс массы тела
- КПП – конечные продукты гликирования
- КТ - компьютерная томография
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- мРНК-матричная рибонуклеиновая кислота
- СК – соотношению коллагенов I и III типов
- ОАК - общий анализ крови
- ЭКГ – электрокардиография
- ЭхоКГ – эхокардиография
- ROC – рабочая характеристика приёмника

ВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема хирургического лечения грыж передней брюшной стенки не теряет своей актуальности и в настоящее время. Грыжи передней брюшной стенки (ГПБС) встречаются у 2–4% населения. После плановых операций частота развития грыж передней брюшной стенки может достигать 31,5%, тогда как после экстренных лапаротомий этот показатель составляет 68,4% [1, 2,30,40,45].

Факторами риска образования грыж передней брюшной стенки являются тяжелая физическая работа и хронический кашель, повышающие внутрибрюшное давление и увеличивающие нагрузку на брюшную стенку, ожирение, курение, влияющее на качество соединительной ткани, а также генетические факторы, предрасполагающие к несостоятельности соединительной ткани. Дополнительно: сахарный диабет и возрастные изменения, которые связаны с нарушением метаболизма коллагена, такими как дисплазия соединительной ткани (ДСТ) и накопление конечных продуктов гликирования (КПГ)- могут ослаблять соединительную ткань, делая её менее прочной и эластичной [43].

При этом не у всех пациентов с вышеперечисленными факторами риска развивается грыжа передней брюшной стенки, что, вероятно, связано с отсутствием нарушений метаболизма коллагена или дисплазии соединительной ткани, проявляющейся дефектами синтеза и структурной организацией коллагена, в свою очередь снижающей прочность и эластичность соединительной ткани. Пациенты с ДСТ имеют врожденные генетически обусловленные нарушения, приводящие к тому, что соединительная ткань становится более подверженной к растяжению и повреждению под воздействием механических нагрузок, что значительно увеличивает риск развития грыж передней брюшной стенки [46].

Другим фактором, который оказывает влияние на синтез и структуру коллагена, является длительное накопление конечных продуктов

гликирования, замедляющих протекающие реакции и вызывающие внутриклеточные повреждения, приводящие к структурно-функциональной модификации белков, повреждению ДНК и образованию межбелковых сшивок, снижая эластичность тканей. КПП являются результатом неферментативной реакции между сахарами и белками, липидами или нуклеиновыми кислотами, которые накапливаются в тканях с возрастом и при различных патологических состояниях, изменяют структуру и функцию коллагена, что приводит к утрате прочности и эластичности соединительной ткани, повышает ее уязвимость к механическим нагрузкам и способствует образованию грыж. Анализ КПП с использованием индекса аутофлуоресценции кожи позволяет неинвазивно оценивать уровень накопления КПП в тканях. Анализатор КПП является важным инструментом в диагностике и мониторинге состояния соединительной ткани, особенно у пациентов с нарушением коллагенового обмена [28,39].

Изменения структурных белков соединительной ткани (коллагена, эластина) вследствие ДСТ и накопления КПП повышают вероятность образования грыж, так как «слабая» соединительная ткань не может эффективно выдерживать нагрузки [12,79,84].

В хирургическом лечении грыж передней брюшной стенки применяются современные синтетические имплантаты, в том числе обладающие коллагенстимулирующим действием. Однако процент рецидива грыж остается высоким и достигает 16%. Поэтому поиск совершенного имплантата, включая использование коллагенстимулирующих материалов, является актуальной задачей.

За рубежом имплантаты с коллагенстимулирующими покрытиями имеют высокую стоимость, что делает их недоступными для отечественных потребителей. Обязательный учет особенностей метаболизма коллагена у пациентов с ДСТ и высоким уровнем КПП при создании отечественных коллагенстимулирующих имплантатов послужил основой для выбора их покрытий. В качестве покрытий для таких имплантатов, обладающих

коллагенстимулирующими свойствами и улучшающих качество и прочность соединительной ткани, были выбраны аскорбиновая кислота, декспантенол и рутин.

Отечественное производство таких имплантатов, способствующих синтезу коллагена, позволит снизить зависимость от импортных материалов, уменьшить затраты и обеспечить доступность высококачественных медицинских изделий для широкого круга пациентов [67]. Однако их применение должно быть строго обосновано, поскольку нарушения метаболизма коллагена встречаются не у всех пациентов. Назначение таких имплантатов целесообразно лишь при подтвержденных дефектах синтеза коллагена, выявленных диагностическими исследованиями, что позволяет минимизировать необоснованное применение и обеспечить максимальную эффективность терапии у пациентов.

Таким образом, исследование роли КППГ и ДСТ у пациентов с грыжами передней брюшной стенки, а также разработка и внедрение отечественных коллагенстимулирующих имплантатов являются актуальными направлениями в современной медицине.

Степень разработанности темы исследования

Исследования, посвящённые изучению факторов риска развития ГПБС, является крайне актуальными, а сама тема недостаточно изученной в современном научном мире. Несмотря на проведенные исследования, касающиеся патогенетических механизмов дисфункции соединительной ткани, в частности нарушений коллагеногенеза, их роль в развитии грыжевого дефекта требует дальнейшего анализа.

Выявленные корреляционные связи между нарушением синтеза коллагена I и III типов и развитием ДСТ, что увеличивает риск возникновения грыж, в контексте профилактики и лечения изучены недостаточно. Дополнительную значимость в исследованиях приобретает использование таких маркеров, как повышенный индекс аутофлуоресценции кожи и накопление КППГ, оказывающих влияние на прочность

соединительной ткани. Тем не менее, роль индекса аутофлуоресценции кожи как предиктора риска грыжевой патологии, а также степень влияния выраженности ДСТ на риск развития грыж остаются малоизученными. В связи с этим, разработка модели применения коллагеностимулирующих имплантатов у пациентов с нарушениями коллагеногенеза является важным шагом в совершенствовании хирургического лечения и профилактики. Такая модель не только улучшит исходы лечения, но и снизит вероятность рецидивов грыжевой болезни, что подчеркивает её актуальность и научную новизну.

Цель исследования – на основании морфологического исследования оптимизировать показания к применению коллагеностимулирующих имплантатов при операциях у пациентов с грыжами передней брюшной стенки и без грыж.

Задачи исследования:

1. Определить взаимосвязь индекса аутофлуоресценции кожи с риском возникновения грыж передней брюшной стенки на основе изучения этиологических факторов.
2. Провести математический анализ значимости этиологических факторов возникновения грыж у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.
3. Разработать модель применения коллагеностимулирующих имплантатов на основе анализа фактора рисков.
4. Разработать имплантаты на основе полипропиленовой сетки с нанесением коллагеностимулирующих покрытий: витамин С, декспантенол и витамин С + рутин.
5. Изучить и сравнить в условиях эксперимента степень выраженности реактивных изменений соединительной ткани, окружающей имплантаты с коллагеностимулирующими покрытиями.

6. На основе изученных морфологических изменений в соединительной ткани, окружающей отечественный имплантат, определить наиболее оптимальное покрытие, обладающее коллагенстимулирующим эффектом.

Научная новизна

Впервые выявлена взаимосвязь индекса аутофлюоресценции кожи с диагнозом грыжи на основе изучения этиологических факторов грыж передней брюшной стенки.

Впервые было выявлено, что неинвазивное измерение конечных продуктов гликирования превосходит биопсию кожи в диагностической значимости у пациентов с грыжей передней брюшной стенки. Это подтверждено корреляционным анализом и анализом receiver operating characteristic - операционная характеристика приёмника (ROC).

Впервые были разработаны и доклинически изучены покрытия с коллагенстимулирующим эффектом на отечественные имплантаты, подтвержденные патентом РФ на изобретение № 2756357 от 29 сентября 2021 года.

Впервые разработаны отечественные полипропиленовые имплантаты с коллагенстимулирующим покрытием и проведен комплексный морфологический анализ их взаимодействия с окружающей соединительной тканью.

Впервые в экспериментальном исследовании на основе морфологических изменений соединительной ткани доказана эффективность применения разработанных покрытий имплантатов с коллагенстимулирующим эффектом и определены наиболее оптимальные из них.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты экспериментального исследования подтверждают практическую значимость применения новых коллагенстимулирующих покрытий имплантатов, способствующих активации процессов синтеза коллагена. Этот подход представляет собой важный шаг в направлении

импортозамещения, поскольку он уменьшает зависимость медицинской практики от импортных материалов и технологий.

Исследование взаимосвязи индекса аутофлюоресценции кожи с диагнозом ГПБС способствует раннему выявлению риска развития грыжи, подбору оптимального имплантата для хирургического лечения.

Практическая значимость модели для герниопластики с использованием коллагенстимулирующих имплантатов заключается в том, что данная модель позволяет оптимизировать процесс диагностики и выбора имплантата для оперативного лечения пациентов, основываясь на таких критериях как: индивидуальные факторы риска (такие как ДСТ), индекс аутофлюоресценции кожи, возраст пациента, индекс массы тела, данные анамнеза, о наследственности и рецидивах (что позволяет более точно определить предрасположенность к грыжам и подобрать наиболее подходящие имплантаты). Это улучшает персонализацию лечения, повышает его эффективность и снижает риск рецидива грыжи.

Методология и методы исследования

В клинической части работы выполнено гистологическое исследование биопсийных препаратов кожи пациентов с грыжами передней брюшной стенки и без грыж, определен индекс аутофлюоресценции кожи, а так же изучены фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани у этих пациентов.

Исследование индекса аутофлюоресценции кожи проводили неинвазивно с помощью анализатора конечных продуктов гликирования. Изменение проводили в области средней трети внутренней поверхности обеих предплечий (Анализатор конечных продуктов гликирования AGE Reader. Diagnostics Technologies, 2018). Оценка выраженности степени дисплазии определялась с помощью критериев Т.Ю. Смольновой (2003 г.). У всех пациентов из первой и второй группы проводилась интраоперационная биопсия кожи с изготовлением гистологических срезов, которые окрашивали пикросириусом красным. В дальнейшем, с использованием поляризационных

фильтров проводили идентификацию коллагеновых волокна I и III типов и микрофотографирование с целью определения индекса соотношения коллагена I и III типов.

В экспериментальной части работы в область передней брюшной стенки были имплантированы отечественные имплантаты с коллагенстимулирующим покрытием (декспантенол, витамина С, рутин) и две группы сравнения (полипропиленовый имплантат, двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой). Эксперимент выполнен на крысах - самцах породы Wistar с последующим гистологическим исследованием участков передней брюшной стенки с имплантатами, размерами 1,0 x 1,0 см. Полученный биоматериал фиксировали 10% раствором нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике, изготавливали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином (с целью обзорного изучения структурных изменений соединительной ткани окружающей имплантат), по методу Ван Гизон и Маллори (с целью изучения морфологических особенностей коллагеновых волокон). Животные выводились из эксперимента на 7, 10, 30, 60, 90 сутки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методами вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических критериев (STATISTICA-10), а также программы Microsoft Excel. Нормальность распределения данных проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Корреляционные связи оценивались с использованием коэффициента корреляции, а значимость различий — по уровню p . Для оценки значимости выявленных факторов риска возникновения грыж использовался ROC-анализ. Вероятность формирования грыж оценивалась на основе расчёта шансов.

Положения, выносимые на защиту

1. Анализ этиологических факторов развития грыж передней брюшной стенки выявил высокую патогенетическую значимость дисплазии

соединительной ткани и индекса аутофлуоресценции кожи, который может быть использована в качестве неинвазивного метода диагностики риска возникновения ГПБС.

2. Разработанная модель, основанная на изучении значимости этиологических факторов, оптимизирует показания к использованию коллагенстимулирующих имплантатов у пациентов с грыжей передней брюшной стенки и без грыж.

3. Разработанные имплантаты с коллагенстимулирующим покрытием на основе витамина С и декспантенола, успешно демонстрируют высокую эффективность в стимуляции синтеза коллагена, являющегося «структурным медиатором» в регуляции дифференцировки на клеточном и тканевом уровнях.

4. В основе выявленных морфологических закономерностей лежит ответ клеточного и волокнистого компонентов соединительной ткани, выражающийся формированием воспалительной реакции и сопровождающийся пролиферацией и дифференцировкой фибробластов, приводящей к ускоренной внеклеточной сборке коллагеновых фибрилл и ремоделированию соединительной ткани.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность полученных результатов, сформулированных выводов и положений диссертационной работы определены строгим соответствием протоколам исследования и принципам биоэтики, соблюдением процедур получения, регистрации и учета исходных данных, стандартизацией условий взятия биоматериала для гистологического исследования. Так же, использованием лабораторных животных, приобретенных в сертифицированных питомниках, достаточным количеством обследуемых, их рандомизацией, формированием групп сравнения, адекватным морфологическим методом исследования, методами параметрического и непараметрического статистического анализа.

Материалы диссертации были представлены и доложены на: VIII

Межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука» (Тверь, 2020 г.); 86-й Дистанционной международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2021 г.); XV Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков «СОВА – 2021» (Курск, 2021 г.); V Всероссийском съезде герниологов «Герниология в эпоху высоких технологий» (Москва, 2021 г.); 87-й Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Молодежная наука и современность» (Курск, 2022 г.); III съезде хирургов ПФО (Нижний Новгород, 2022 г.); I Всероссийской научно-практической конференции памяти профессора Иванова С.В. (Курск, 2023 г.).

Апробация работы состоялась 13.06.2024 года на совместном заседании кафедр Курского государственного медицинского университета: хирургических болезней № 1, кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии А.Д. Мясникова, кафедры общей хирургии, кафедры хирургических болезней ИНО.

Реализация и внедрение результатов исследования

Материалы диссертации внедрены и используются в научной работе и педагогическом процессе на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии им. А.Д. Мясникова ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на кафедре госпитальной хирургии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», а также на кафедре анатомии, оперативной хирургии и медицины катастроф Медицинского института ФГБОУ ВО «Орловского государственного университета им. И.С. Тургенева».

Личный вклад автора

В рамках достижения поставленной цели и решения задач, автор разработал план и дизайн экспериментального исследования, провел анализ современной отечественной и зарубежной литературы, и на основе этого написал литературный обзор. Автором лично выполнены клиническая (обследование 137 пациентов) и экспериментальная части исследования (введение имплантата 125 лабораторным животным). Под руководством опытных специалистов, автор участвовал в разработке имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием, а также проводил гистологическое исследование и оценку полученных результатов и их статистическую обработку. Автором написаны все статьи и тезисы по теме диссертации, а также рукописи диссертации и автореферата.

С учетом степени вовлеченности, можно отметить, что доля автора в сборе информации по теме диссертации составила 100%, а в анализе и обобщении результатов работы – 95%. Эти процентные соотношения подчеркивают активное и самостоятельное участие автора на каждом этапе исследования, что является заслугой в обеспечении научной новизны и оригинальности работы.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.9. Хирургия, области исследований «Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику» и паспорту научной специальности 1.5.22 Клеточная биология (медицинские науки) области исследований: «Изучение закономерностей цито- и гистогенеза, клеточной дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации тканей, а также, регуляции этих процессов» и «Исследование адаптации тканевых элементов к действию различных биологических, физических, химических и других факторов».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе в том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1 работа в журнале, индексируемом в международных базах цитирования Scopus и Web of Science для опубликования основных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата наук, 5 публикаций в сборниках материалов всероссийских научных конференций. Получен патент РФ на изобретение №2756357 от 29.09.2021 г. («Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта»).

Объем и структура диссертации

Структура диссертации и ее оформление соответствуют действующим нормативным документам. Диссертационная работа изложена на 164 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, из которых 61 отечественных и 29 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 39 рисунков, включая макрофотографии, микрофотографии и диаграммы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиология, патогенез пупочной грыжи и грыжи белой линии живота в аспекте структурно-функциональной организации соединительной ткани

Пупочная грыжа — это вентральная грыжа, расположенная на уровне пупка или рядом с ним. Классификация грыж брюшной стенки Европейского общества грыж определяет пупочную грыжу как грыжу, расположенную от 3 см выше до 3 см ниже пупка. Это второй по распространенности тип грыжи у взрослого человека после паховой грыжи. И частота их встречаемости по данным различных авторов колеблется от 7,2% до 45,5%, составляя в среднем 17,5%. Чаще встречается у женщин, но в целом пупочные грыжи у мужчин чаще всего присутствуют в ущемлении, тогда как у женщин чаще встречается бессимптомная вправляемая грыжа [22,26,34].

По обобщенным данным разных работ пупочные грыжи малого и среднего размера встречаются в 61,2-73,7% случаев, с чем и связано их частое ущемление, которое в среднем достигает 30,3%. При этом интересно и то, что почти у 40,4% пациентов с пупочной грыжей имеется несколько дополнительных дефектов белой линии живота ниже и выше пупочного кольца [7,35,36].

Грыжи белой линии живота составляют 11% от всех грыж передней брюшной стенки и в 70% случаев выявляются у пациентов старше 50 лет [17].

Причин для возникновения данных патологий большое количество. В некоторых исследованиях показано влияние отягощенного семейного анамнеза по грыжам на развитие пупочной грыжи и грыжи белой линии живота. В среднем вероятность образования пупочных грыж у лиц, имеющих отягощенный семейный анамнез, составила 14%.

Основная причина развития пупочных грыж — врожденная предрасположенность в виде дефекта анатомического строения пупочного кольца, недоразвития или отсутствия пупочной фасции.

Большую роль в образовании пупочной грыжи и грыжи белой линии живота играет повышенное внутрибрюшное давление, причинами которого могут стать: заболевания дыхательной системы, сопровождающиеся сильным кашлем; диастаз прямых мышц живота; ожирение; врожденная слабость соединительной ткани; резкое похудание; парез кишечника, затрудненное мочеиспускание, хронические запоры, беременность и роды в анамнезе, асцит и др. [44,55,66].

В последние годы, с увеличением числа людей с ожирением, пожилых людей, а также пожилых людей с саркопеническим ожирением, наблюдается рост частоты диастаза в этих группах населения. Соответственно, его клиническое значение должно быть переоценено, поскольку истончение и растяжение белой линии является значительным фактором риска фактического развития срединных грыж (пупочной, грыж белой линии живота) [58].

Ряд авторов считают, что в формировании пупочной грыжи и грыжи белой линии живота значительную роль играет состояние соединительной ткани больного, а именно уделяется внимание метаболизму и структуре белков внеклеточного матрикса [11, 16].

Внеклеточный матрикс состоит из фибриллярных белков, которые включают в свой состав коллагены различных типов, а также эластин и адгезивные белки. К адгезивным белкам относят витронектин, фибронектин, тромбоспондин, протогликан [14]. Основу внеклеточного матрикса составляет коллаген. В настоящее время выделено 29 типов коллагена. Коллаген выполняет следующие функции: опорную, участие в формировании микро- и макроархитектоники ткани. Также коллаген участвует в таком важном процессе, как пре- и постнатальной дифференцировки, регенерации и старения клеток соединительной ткани.

Фибриллярная молекула коллагена синтезируется фибробластами и другими клетками соединительной ткани. Учитывая «скульптурную» роль фибробластов, направленную на построение экстрацеллюлярного матрикса

соединительной ткани, следует отметить, что в условиях репарации (данный процесс наблюдается при пупочных грыжах и грыжах белой линии живота), они активно вступают в стадию дифференцировки. Форма таких дифференцированных репаративных фибробластов варьирует от округлой до уплощенной с несколькими отростками различной длины. Поверхностный рельеф фибробластов образован складками в виде чешуек и располагаются такие клетки на поверхности ранее образованных коллагеновых фибрилл и волокон. Необходимость в быстром закрытии тканевого дефекта при репарации приводит к преобладанию коллагенов III типа и отсутствию органоспецифичности в создаваемой волокнистой основе.

Следует также отметить, что механическое напряжение в соединительной ткани, возникающее при грыжевой болезни, способствует миграции фибробластов и активной сборке волокон экстрацеллюлярного матрикса, так называемых «волокон напряжения». При этом ориентация клеток и новообразованных волокон идет по линиям напряжения. Завершающим этапом такого ремоделирования является перестройка сети коллагеновых волокон и изменение матрикса соединительной ткани.

Также одним из важных процессов, происходящим в соединительной ткани, является внутриклеточная реакция гидроксирования, приводящая к образованию гидроксизина и гидроксипролина, которые необходимы как для формирования, так и для стабильности молекулы коллагена, которая состоит из трех полипептидных нитей, собранных в тройную спираль. Молекула коллагена собирается в коллагеновые фибриллы и волокна во внеклеточном пространстве. Лизилоксидаза опосредует образование прочных ковалентных связей между остатками лизина и гидролизина. Этот внеклеточный процесс сшивания обеспечивает прочность и стабильность коллагенового волокна [11].

Типы коллагена I и III являются двумя основными фибриллярными коллагенами, участвующими в регенерации, в частности в заживлении ран. Коллаген I типа — это сильный коллаген, широко распространенный в

организме человека, включая фасции, кожу, связки и волокна тканей. Коллаген типа III доминирует на ранней стадии заживления раны, тогда как тип I - коллаген зрелой раны/рубца [70].

Метаболизм коллагена у пациентов с грыжей изменяется на трех уровнях: снижается соотношение коллагена типа I, III и увеличивается распад коллагена. Взаимосвязь между этими тремя факторами до конца не установлена. Однако, по-видимому, наблюдается снижение синтеза коллагена фибробластами, снижение гидроксирования, снижение соединения, вызывающее ускоренное разрушение коллагена.

Исследования образцов кожи и фасций у пациентов с грыжей показали значительное снижение соотношения коллагена типа I, III и матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) проколлагена типа I, III по сравнению с контролем. Снижение коэффициента было обусловлено увеличением количества коллагена III типа у пациентов с грыжей. Тем не менее, одно из этих исследований также проанализировало соотношение коллагена типа I, III в поперечной фасции тех же пациентов и обнаружило, что это соотношение значительно не уменьшилось. Образцы апоневроза белой линии живота от всех типов вентральных грыж сравнивали с контролем и показали меньшее количество коллагена I типа, тогда как не было никакой разницы в количестве коллагена III типа в двух группах [30,31].

Метаболизм коллагена зависит от возраста: с возрастом синтез коллагена снижается, что приводит к уменьшению прочности и эластичности тканей. Пожилой возраст, мужской пол и курение связаны с нарушением заживления ран. В пожилом возрасте заживление ран замедляется из-за ухудшения клеточной функции и снижения синтеза коллагена. Мужской пол ассоциируется с меньшей скоростью заживления ран по сравнению с женским, вероятно, из-за различий в гормональном фоне. Курение негативно влияет на заживление ран, так как уменьшает синтез коллагена и увеличивает его распад. Курильщики имеют более высокий риск развития как

послеоперационных, так и рецидивирующих паховых грыж, что, вероятно, связано с уменьшением синтеза и увеличением распада коллагена [73].

В то же время отдельные авторы считают образование грыжи как проявление ДСТ. ДСТ — это генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани, приводящие к нарушению формообразования органов и систем, имеющих прогрессирующее течение [29,87]. У пациентов с дисплазией соединительной ткани нарушаются функциональные свойства соединительнотканного каркаса передней брюшной стенки и поперечной фасции живота, снижается сопротивляемость его к изменениям внутрибрюшного давления, что, как следствие, ведет к грыжеобразованию [21,47,56].

Проблема синтеза структурных белков соединительной ткани объясняется рядом причин. Так как коллаген является основным белком соединительной ткани, одна из главных причин нарушения коллаген образования заключается в том, что в генах, которые контролируют синтез различных элементов соединительной ткани, происходят мутации. Эти мутирующие гены способны индуцировать развитие широкого спектра патологических изменений в организме [23,54]. На молекулярном уровне выявляется дисбаланс ферментативного и белкового обмена с повышенной активностью лизилоксидазы и трансглутаминазы, нарушение функции рибонуклеиновой кислоты. Такое нарушение может привести к дисбалансу макро- и микроэлементов. Особая роль отводится магнию. Так, дифференциация и распад магния приводит к замедлению синтеза всех структурных молекул, а также протеогликанов, глюкозаминогликанов, коллагена и эластина [87].

Последней из основных причин нарушения коллаген образования является снижение гидроксирования остатков пролина и коллагена на внутриклеточном этапе синтезирования коллагена. Помимо нарушения гидроксирования происходит нарушение активности ферментов

лизилоксидазы в экстрацеллюлярной фазе синтеза коллагена. Такие нарушения могут привести к формированию дефектного коллагена [62,70,79,85]. Также с коллагенами важную роль имеют белки, эластин и ламинин. Главная функция ламинина заключается в способности связывать клетки и модулировать их. Также ламинин может влиять на рост, дифференцировку и подвижность клеток. Этот белок играет роль адгезивного белка для различных эпителиальных и мезенхимальных клеток [20]. Эластиновые волокна придают эластичность внеклеточному матриксу и соединительной ткани. Основным компонентом эластиновых волокон является эластин, который составляет 50%. Эластин представляет собой 1 ген ELN, который находится на 7 хромосоме. Мутация данного гена приводит к стенозу аорты и других артерий, а также к образованию дисплазий соединительной ткани и вентральной грыжи в результате чрезмерного количества клеток гладкой и мышечной ткани [20]. Таким образом, данные белки входящий в состав внеклеточного матрикса позволяет предположить молекулярный механизм возникновения дисплазии соединительной ткани. Также к дисплазии соединительной ткани могут привести такие процессы, как дисбаланс, аномальные пролиферация ткани, деградация коллагенов, дефекты в структурных генах или аномалии в различных модификация. При этом в патогенетических механизмах могут участвовать различные соединительнотканые белки. Причем в одних случаях ведущая роль принадлежит неколлагеновым, а в другом случае – коллагеновым.

Это представляет большой интерес в изучении маркеров ДСТ у людей с пупочной грыжей и грыжей белой линии живота. Длительное время считалось, что эти признаки проявляются в детском и юношеском возрасте и носят врожденный характер. Однако по мере накопления результатов исследований пришло понимание, что ДСТ имеет место во всех возрастных группах и с возрастом частота ее увеличивается. В процессе роста и развития организма накапливаются дефекты в системе соединительной ткани: белках внеклеточного матрикса, ферментных системах, клетках и др. [14].

1.2 Диагностика и лечение дисплазии соединительной ткани

Важным аспектом дисплазии соединительной ткани является постановка диагноза. Для того, чтобы правильно и безошибочно поставить диагноз, определить локализацию и распространенность, провести дифференциальную диагностику между другими заболеваниями, а также выявить у пациента сопутствующие заболевания и определить возможные осложнения у пациента, нужно провести корректную дооперационную диагностику. Также дооперационная диагностика важна для назначения правильной и эффективной лечебной тактики.

Диагностика дисплазии соединительной ткани основывается на клинических, генеалогических, лабораторно-инструментальных и молекулярно-генетических исследованиях. Дифференцированная и недифференцированная патология соединительной ткани может проявляться диспластическими изменениями в одном или даже в нескольких органах [13,18,26].

Клиническое обследование включает в себя уточнение жалоб пациента, изучение наследственного и семейного анамнеза, комплексные фенотипические и физикальные обследование не только данного пациента, но и членов его семьи. Фенотипические проявления условно можно разделить на группы в зависимости от органов и систем, которые были вовлечены в диспластический процесс. К основным группам фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани можно отнести [19]:

- 1) Костно-суставные изменения;
- 2) Изменение кожи и мышц;
- 3) Признаки сердечно-сосудистой недостаточности;
- 4) Признаки нарушения органов зрения;
- 5) Признаки нарушения бронхолегочной системы;
- 6) Признаки нарушения мочевыделительной системы;
- 7) Признаки нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- 8) Признаки анемии;

9) Признаки нарушения нервной системы.

Все перечисленные признаки не являются строго специфичными для дисплазии соединительной ткани и нуждаются в клинической оценке, а также для проведения дифференциально-диагностического ряда.

К лабораторным и инструментальным методам относят:

1) Общий анализ крови (ОАК) (ускорение скорости оседания эритроцитов, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, гипохромная анемия);

2) Общий анализ мочи (возможно присутствие белка, а также бактерии);

3) Биохимический анализ крови (БАК) (важно посмотреть показатель белкового, липидного, углеводного обмена, содержание микро- и макроэлементов, показатели метаболизма соединительной ткани);

4) Электрокардиография (ЭКГ);

5) Эхокардиография (оценить показатели диастолической функции);

6) Также рекомендуется выполнить абдоминальное ультразвуковое исследование, чтобы можно было увидеть деструкцию соединительной ткани;

7) Рентгенографию органов грудной клетки (выявить патологические очаги).

Диагностическую и прогностическую ценность имеет биохимический показатель оксипролина или гидроксипролина в моче и крови, а также сульфатированных и суммарных гликозаминогликанов. Так, уровень свободного гидроксипролина служит маркером процессов деструкции коллагена, а пептидосвязанный гидроксипролин отражает процесс распада и биосинтеза коллагена [23].

Данные исследования входят в клинический минимум для предположения о дисплазии соединительной ткани. Для точно поставленного диагноза нужно провести углубленное исследование, которое включает в себя следующие методы диагностики [21,29,32]:

1) Ультразвуковое дуплексное картирование (экстра- и интракраниальных сегментов церебральных артерий с функциональными пробами);

2) Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости, а также КТ брюшной полости;

3) Бодиплетизмография (позволяет исследовать структуру общей емкости легких и бронхиальное сопротивление, то есть дает возможность определять те параметры, которые нельзя получить при проведении спирометрии, в том числе функциональную остаточную емкость легких);

4) Фибробронхоскопия (исследования при помощи эндоскопа, который позволяет детально рассмотреть, в каком состоянии находятся дыхательные пути);

5) Фиброколоноскопия (медицинский эндоскопический диагностический метод, во время которого врач осматривает и оценивает состояние внутренней поверхности толстой кишки при помощи эндоскопа);

6) Исследование предсердно-натрийуретического пептида;

7) Молекулярно-генетические исследования.

Самым эффективным и наиболее главным методом лечения дисплазии соединительной ткани является коллагенстимуляция. Терапия коллагенстимулирующими препаратами достаточно эффективна. Назначение микроэлементов — это основа медикаментозной терапии в лечении пациентов с ДСТ с целью стимуляции коллагенообразования. В стимуляции образования коллагена играют роль такие микроэлементы, как медь, цинк, магний [56]. Препараты, содержащие магний, заслуживают особого внимания, так как участвуют во внутри и внеклеточном созревании коллагена и других структурных элементах [26]. На основе многолетних клинических наблюдений был сделан вывод о безопасности и эффективности препаратов магния (Магнерот и Магне В6) в плане уменьшения вегетативной дисрегуляции и клинических проявлений ДСТ. С целью стабилизации коллагена и эластина пациентам с ДСТ необходимо назначать 1% раствор

сульфата меди — 10 капель на прием 3 раза в день продолжительностью до 4 недель [32]. Цинк активирует ферменты (матриксные металлопротеиназы), которые способствуют образованию фагоцитов и усиливают активность макрофагов, вследствие чего фибробласты поступают в пораженную область, восполняя дефицит гиалуроновой кислоты, которая относится к гликозамингликанам, формирующим аморфное вещество соединительной ткани [32]. Также используют аскорбиновую кислоту, следующие группы витамина В - В1, В2, В3, В6, антиоксиданты и антигипоксанты [14,25,32,56,57].

В лечении пациентов с ДСТ целесообразно проводить комплексную метаболическую терапию:

- 1) коррекция нарушений синтеза и катаболизма гликозаминогликанов (хондроитина сульфат);
- 2) стабилизация минерального обмена (витамин D2 и его активные формы, препараты кальция);
- 3) коррекция уровня свободных аминокислот крови (метионин, глутаминовая кислота, глицин);
- 4) улучшение биоэнергетического состояния организма (Мексикор, Милдронат, Лецитин, Лимонтар) [32].

1.3 Взаимосвязь конечных продуктов гликирования с грыжами передней брюшной стенки

Ещё одним из признанных факторов “старения” соединительной ткани, а также фактором развития и осложнения многих дегенеративных заболеваний являются конечные продукты КПГ, которые образуются в ходе необратимых реакций окисления, дегидрирования, циклической конденсации продуктов раннего гликирования, получившие название неферментативного гликозилирования [25,39]. КПГ накапливаются в тканях и органах, ухудшая их функции, и вызывают возраст зависимые заболевания. КПГ затормаживают протекающие реакции, вызывают внутриклеточное повреждение – модифицируют структуру и функцию белков, повреждают

ДНК и в ходе гликации образуют межбелковые сшивки, которые связывают белки. Учитывая, что коллаген - один из наиболее распространенных белков внеклеточного матрикса кожи и апоневроза, потеря свойств коллагена, вследствие появления межбелковых сшивок, делает их стянутыми, что приводит к потере эластичности и каркасной функции [8,84].

Впервые взаимосвязь конечных продуктов гликирования с грыжами передней брюшной стенки была выявлена в 2017 году коллективом авторов из Нидерландов. В этом исследовании сравнивалась аутофлюоресценция кожи (АФ) у 23 пациентов с послеоперационными вентральными грыжами и 17 пациентов без грыж. В исследовании была обнаружена разница индекса аутофлюоресценции кожи между исследуемыми пациентами [65]. Уровни конечных продуктов гликирования могут предоставлять информацию о существующих повреждениях при хронических заболеваниях, и измерение этих уровней может позволить ранее идентифицировать модификации заболеваний, давая возможность исследовать, обращать вспять и/или замедлять процесс ускоренного старения тканей.

Методы идентификации и количественной оценки конечных продуктов гликирования (КПГ) в биологических образцах включают инструментальные методы и иммунохимические методы. Инструментальные методы включают следующее: спектрофлуориметр, высокоэффективная жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ВЭЖХ/МС), газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), жидкостная хроматография в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), ВЭЖХ с флуоресцентным обнаружением и метод, основанный на жидкостной хроматографии сверхвысокого давления. Иммунохимические методы в основном представляют собой иммуноферментный анализ и вестерн-блоттинг, используя антитела, специфичные для определенных структур КПГ [63,86]. Сложные и дорогостоящие лабораторные методы, такие как масс-спектрометрия и газовая и/или жидкостная хроматография, обеспечивают исключительную чувствительность и специфичность для

обнаружения и количественной оценки конкретных КПП, но существует потребность в высококвалифицированном персонале и высоких затратах, и по этим причинам эти методы испытывают трудности в широком использовании.

Для оценки уровня КПП в тканях необходимы биопсии, а взятие биопсии является инвазивной процедурой и не может быть выполнено в больших масштабах. Анализатор конечных продуктов гликирования (Diagn Optics Technologies BV, Гронинген, Нидерланды) был разработан для неинвазивной оценки КПП в коже человека как отражение системной нагрузки КПП у отдельных лиц. Этот инструмент оценивает аутофлуоресценцию кожи, используя флуоресцентные свойства, которыми обладают несколько КПП. Однако существует ряд факторов, влияющих на оценку с помощью AGE Reader. Например, диета, статус курения, физическая активность, тип кожи, функция почек и хроническое воспаление. Поэтому при использовании измерения AGE Reader у человека следует учитывать как гликемию, так и другие факторы; в клинических условиях и для принятия решений о клинической помощи [64].

AGE Reader SU содержит лампу UV-A, которая излучает свет с пиковой длиной волны 360-370 нм. Свет, отраженный и излучаемый в диапазоне 300–600 нм от кожи, измеряется в этой исследовательской версии встроенным спектрометром с использованием УФ-стекловолокна. В более поздней, более удобной версии анализатора, спектрометр был заменен набором фотодиодов с пиковой чувствительностью для разных длин волн, что позволило использовать прибор автономно и уменьшить его общий размер, что облегчило практическое использование. АФ измеряется на ладонной стороне предплечья. Следует позаботиться о том, чтобы выполнить это измерение в области с нормальной кожей с минимальным воздействием солнечного света. Первоначально измерения аутофлуоресценции не рассматривались для анализа, если уровень УФ-отражения составлял <10%. После внедрения более сложного и проверенного программного обеспечения

для цветокоррекции кожи этот предел был снижен до 6%. Эта адаптация потенциально позволила использовать аутофлюоресценцию кожи в более широкой группе лиц с более темным цветом кожи. Чтобы скорректировать различия в поглощении света, аутофлюоресценция рассчитывается как отношение излучаемой флуоресценции (420–600 нм) к отраженному свету возбуждения (300–420 нм). Аутофлюоресценция выражается в произвольных единицах [86].

1.4 Дооперационные методы диагностики вентральных грыж

Дооперационные методы диагностики вентральных грыж представляют собой важный инструмент для хирургов при планировании и проведении оперативного лечения. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и ограничения, и выбор оптимального подхода должен основываться на индивидуальных особенностях пациента и характеристиках грыжевого выпячивания.

Рентгенологические методы: при ущемленной грыже передней брюшной стенки рентгенография может быть полезной, хотя она обычно не является первичным методом диагностики из-за своей ограниченной чувствительности к мягким тканям. Однако она может использоваться в дополнение к другим методам диагностики для выявления ущемления грыжи и оценки состояния органов в случае их возможного повреждения.

КТ представляет собой более точный метод дооперационной диагностики вентральных грыж. Он позволяет получить трехмерное изображение грыжевого выпячивания с высоким разрешением, что позволяет хирургам точно определить его размеры, местоположение и взаимодействие с окружающими тканями. КТ особенно полезна при диагностике сложных и множественных грыж [54,90].

Магнитно-резонансная томография (МРТ): МРТ является высокочувствительным методом диагностики вентральных грыж, основанным на использовании магнитных полей и радиоволн. Этот метод обладает высокой специфичностью и позволяет детально изучить мягкие

ткани, включая мышцы, сухожилия и органы вблизи грыжи. МРТ часто используется для уточнения диагноза и планирования оперативного вмешательства.

Ультразвуковая диагностика: ультразвуковая диагностика может быть полезным методом для предварительной оценки вентральных грыж, особенно у пациентов с определенными медицинскими противопоказаниями к проведению КТ или МРТ. Этот метод позволяет визуализировать мягкие ткани в реальном времени и оценить характеристики грыжевого выпячивания [59,69].

Говоря о диагностике аномалии соединительной ткани, можно выполнить дополнительный скрининг экспрессии матриксных металлопротеиназ (ММП) и их уровней в крови. Повышенная активность ферментов, участвующих в деградации коллагена, которая осуществляется ММП, может быть возможной причиной слабости соединительной ткани. Учитывая аномалии ММП, описанных у пациентов с грыжей, такие технологии могут включать введение ингибиторов ММП. Это было оценено у пациентов с раком, артритом, но исследований на пациентах с грыжей не проводилось [88]. Поэтому данный метод может еще больше стратифицировать пациентов и позволить выбрать из них тех, кому могут быть полезны дополнительные методы профилактики и лечения грыжи.

Генетическое исследование также потенциально полезно для стратификации риска, учитывая известные аномалии в экспрессии генов коллагена. Однако эти разработки далеки от клинического применения [75].

Одним из методов диагностики риска развития вентральных грыж на догоспитальном этапе является биопсия кожи, которая позволяет определить количество коллагеновых волокон I и III типов, их соотношение, количество межволоконных пространств, а также плотность соединительной ткани [4].

1.5 Современное состояние проблемы хирургического лечения пациентов с пупочными грыжами и грыжами белой линии живота

Различают два основных подхода к хирургической коррекции пупочных грыж: натяжные и ненатяжные методы. Среди натяжных методов выделяются пластика по Мейо и Сапежко. В группе ненатяжных методов можно выделить IPOM чреспупочным доступом, лапароскопическую IPOM, IPOM+, eTEP-RS, eTEP-TAR, MILOS, EMILOS, SCOLA, а также открытые варианты Sublay, Inlay, Onlay - пластики с использованием синтетических материалов или ксенобиотиков. Некоторые методики предусматривают одномоментное устранение как грыжи, так и диастаза прямых мышц живота.

Для IPOM и eTEP разработаны роботизированные аналоги. Пупочные грыжи часто сочетаются с диастазом прямых мышц живота. Выбор метода герниопластики зависит от размеров грыжевых ворот, состояния апоневроза, наличия ущемления, степени ишемии поражённого органа, а также от интраабдоминальной гипертензии. Практические аспекты, такие как техническая осуществимость, доступность материалов, опыт хирурга и наличие сопутствующих патологий пациента, также оказывают влияние на выбор метода [9,26,61].

При ущемлении грыжи особое внимание уделяется выбору метода операции. В исследовании Костина и коллег (2010 г.) выявлено, что натяжная пластика сопровождается меньшим числом осложнений в раннем послеоперационном периоде, но чаще возникают рецидивы. Курыгин и соавторы (2018 г.) предлагают использовать лапароскопическую герниопластику IPOM и IPOM+ при ущемлённых пупочных грыжах больших размеров в сочетании с ожирением [22,55,76].

Методика IPOM (Intra Peritoneal Onlay Mesh) чреспупочным доступом считается целесообразной при грыжевых воротах размером до 2 см, согласно алгоритму лечения, предложенному Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES) в 2016 году [83].

Согласно методике, предложенной Köckerling и соавторами в 2018 году, операция начинается с разреза по коже вдоль линии, раскрывающей стенку грыжевого мешка и предоставляющей доступ в брюшную полость.

Размер протеза выбирается так, чтобы его заход за пределы дефекта составлял не менее 5 см. Протез устанавливается интраперитонеально, при этом необходимо обеспечить его защиту от контакта с кишкой, используя большой сальник. Фиксация протеза выполняется вдоль периметра мышечно-апоневротического контура грыжевых ворот, а грыжевой мешок затем ушивается [55,76]. Существует модификация этой методики, известная как «десквамация брюшины» и «перитонеодез». Ее целью является увеличение прочности сращения апоневроза и сетки. Путем разрушения мезотелия с брюшинной поверхности листков грыжевого мешка и области грыжевых ворот достигается улучшение сращения. Листки грыжевого мешка ушиваются над фиксированным протезом так, чтобы их дезэпителизованная сторона примыкала к поверхности протеза. Экссудат, выделяющийся на участке травмы брюшины, пронизывается нитями фибрина, образуя фибринные спайки, которые затем в ранние сроки превращаются в прочные сращения между соединенными поверхностями. По завершении пластики протез находится между брюшиной грыжевого мешка и большим сальником, что предотвращает развитие послеоперационных осложнений и способствует более эффективному заживлению раны [9,35].

Возможные осложнения при ИРОМ-пластике связаны с взаимодействием сетки с кишкой, образованием спаек, хронической болью, хронической серомой и рецидивом. Экспериментальные и клинические данные указывают на развитие кишечной непроходимости и свищей после применения эндопротезов из различных материалов [24].

Исследования о формировании спаек при разных методах фиксации имплантата выявили, что рассасывающиеся трансфасциальные швы уменьшают количество спаек относительно титановых фиксаторов. Сравнение нерассасывающихся и рассасывающихся швов не показало существенных различий, но рассасывающаяся степлерная фиксация увеличивает число спаек. Использование цианакрилатного клея снижает количество спаек по сравнению с трансфасциальными швами, в то время как

фибриновый клей может быть альтернативой при фиксации имплантатов в случае небольших грыж [55].

Хроническая боль, возникающая после операции, зависит от размера имплантата и метода его фиксации. Фиксация должна быть достаточно прочной, чтобы предотвратить смещение имплантата, уменьшить риск хронической боли и предотвратить образование хронической серомы. Использование только лигатур для фиксации сетки увеличивает продолжительность операции, вероятность инфекции и хронической боли, не снижая частоту рецидивов [55].

При пупочной грыже метод «двойной короны» с фиксацией протеза двумя кольцами кнопок может быть использован, но он сопровождается увеличением частоты хронической боли и образования серомы. Фиксация швами снижает частоту сером, в то время как кнопки обеспечивают более короткую операцию и меньшую вероятность хронической боли [55,81].

Исследования о выраженности боли после IPOM с использованием кнопок показали, что количество кнопок становится значимым фактором лишь через 12 недель после операции, связывая боль с реакцией на имплантат. Хроническая боль после IPOM больше коррелирует с размерами протеза, а не с числом фиксаторов [55].

Невропатическая боль может возникнуть при попадании рассасывающегося или постоянного фиксатора в крупный нерв. Однако, согласно некоторым исследованиям, использование рассасывающихся фиксаторов не оказывает влияния на риск хронической боли, но увеличивает вероятность рецидива [55].

В передовых мировых клиниках активно применяются роботизированные варианты лапароскопической пластики вентральных грыж, такие как rTAPP и rTEP-RM. Некоторые исследователи высказывают мнение о превосходстве rTAPP и rTEP-RM над rIPOM из-за более низкой частоты ранних послеоперационных осложнений. Однако Prabhu A. S. (2020) подчеркивает, что сравнение групп пациентов, прооперированных разными

методами, может быть предвзятым, и требуется дополнительное исследование.

Лапароскопическая IPOM (Intra Peritoneal Onlay Mesh) и IPOM+ являются эффективными методами, особенно в соответствии с алгоритмом лечения вентральных грыж, предложенным SAGES в 2016 году. Эти методы целесообразны при грыжевых воротах различных размеров, включая сопутствующее ожирение и ущемлённые пупочные грыжи [55,83].

IPOM+: введение троакара, диагностическая лапароскопия, адгезиолизис, отделение грыжевого мешка, оценка размеров дефекта, выбор размера сетки с захождением за края дефекта на 3–5 см, иссечение лоскута брюшины, ушивание грыжевых ворот, установка и фиксация сетки к апоневрозу с защитой от контакта с кишкой.

eTEP-RS (Extended Totally Extra Peritoneal — Rives Stoppa): эффективен при грыжевых воротах 7–8 см, а также 5–6 см с диастазом прямых мышц живота. Преимущества в возможности устранения нескольких вентральных грыж в одной операции.

Методика eTEP-TAR (Extended Totally ExtraPeritoneal — Transversus Abdominis muscle Release), согласно алгоритму лечения вентральных грыж от SAGES (2016), рекомендуется при грыжевых воротах размером 9–12 см. Дополнительные критерии, предложенные Zahiri и коллегами, включают натяжение заднего листка апоневроза, узкое ретромускулярное пространство (меньше 5 см) и сложности с сопоставлением диастаза прямых мышц.

Краткое описание методики eTEP-TAR (по Novitsky и др., 2012): осуществляется доступ в ретромускулярное пространство с применением crossover, подразумевающего попеременное расположение троакаров. Далее проводится задняя сепарационная пластика с пересечением поперечных мышц. Задний листок влагалища прямой мышцы живота разрезается в проекции поперечной мышцы, которая пересекается на всем протяжении. Этот подход, устраняя функцию поперечной мышцы, увеличивает объем брюшной полости [55]. Ранее использовавшийся метод по Carbonell также

предусматривает заднюю сепарационную пластику, но некоторые исследования указывают на его травмирующий эффект на сосудисто-нервные пучки.

При наличии выраженного диастаза прямых мышц часто используются открытые операции с передней сепарационной пластикой, например, по Ramirez. Этот метод, несмотря на некоторые положительные результаты, может сопровождаться осложнениями, такими как хроническая боль, некроз и нагноение раны, а также высокой частотой рецидивов.

Важно отметить, что существует роботизированный вариант операции TAR — rTARUP (robotic Trans Abdominal Retromuscular Umbilical Prosthetic hernia repair), который применяется при троакарных и пупочных грыжах размером до 4 см без диастаза прямых мышц.

MILOS, EMILOS (Endoscopic MIni/ Less Open Sublay) - в 2017 году Reinbold W. представил метод EMILOS, рекомендуемый для первичных и послеоперационных грыж с диастазом прямых мышц. В 2019 году исследование Reinbold и коллег расширило область применения методики на случаи пупочных и эпигастральных грыж с грыжевыми воротами более 1,5 см, даже без диастаза прямых мышц.

Краткое описание методики включает поперечный разрез кожи для первичных грыж и разрез вдоль рубца для послеоперационных. Грыжевой мешок изолируется, и производится вход в ретромускулярное пространство. Основное различие между методами MILOS и EMILOS заключается в том, что MILOS включает диссекцию ретромускулярного пространства эндоскопическими инструментами без карбоперитонеума, тогда как EMILOS включает диссекцию с карбоперитонеумом под контролем эндоскопической камеры. Ретромускулярные пространства объединяются с обеих сторон, и при необходимости проводится диссекция снизу вверх с установкой троакаров. Грыжевой мешок вправляется, а сетка устанавливается с фиксацией или без [55].

Более подробная методика EMILOS описана Mitura K. (2020). Исследования показывают снижение инфекционных осложнений, экономии затрат и риска перфорации кишки по сравнению с другими методами, такими как Sublay и IPOM. Сравнение результатов MILOS и EMILOS показало уменьшение времени операции и размера устанавливаемой сетки в MILOS [55].

SCOLA (Sub Cutaneous Onlay Laparoscopic Approach) - Sanders D. L. и Kingsnorth A. N. в 2012 году рекомендовали методику SCOLA для грыжевых ворот размером более 7 см в сочетании с диастазом прямых мышц живота. Кратко, метод включает разрез кожи около 2 см вдоль средней линии на 3 см выше лонного сочленения или по рубцу, установку троакаров и разделение пространства между подкожной клетчаткой и апоневрозом. Пупок отсекается от основания, диастаз прямых мышц и грыжевые ворота ушиваются, а сетка фиксируется по методу Onlay.

1.6 Обзор имплантатов, используемых при хирургическом лечении пупочных грыж и грыж белой линии живота

Задача имплантата – ликвидировать грыжевой дефект, не вызывая при этом инфицирования раны, ощущения «инородного тела», болевого синдрома и рецидива грыжи. Поэтому производители постоянно модифицируют имплантаты, чтобы добиться оптимальных результатов при герниопластике. Они используют различные материалы и их комбинации, изменяют плотность, размер пор, удельный вес, плетение и способы крепления к тканям, тем самым изменяя физико-химические свойства имплантата [33,34].

Основными требованиями к имплантатам являются сохранение механической прочности и эластичности после протезирования. Также процессы биодеградации имплантата не должны приводить к его смещению и изменению размера [37,47,49].

Не менее важной является проблема биосовместимости имплантатов. Понятие биосовместимости включает отсутствие воспалительных и

аллергических реакций, реакций сенсibilизации и отторжения имплантата. Однако при протезировании на имплантат первыми реагируют иммунные клетки, которые запускают развитие воспалительной реакции с образованием гранулемы. Длительность формирования фиброзной ткани и заживления раны зависит от выбранного материала [65].

Хотя использование сетчатых протезов стало золотым стандартом из-за заметного снижения частоты рецидивов по сравнению с первичным швом, нельзя игнорировать потенциально проблематичные физиологические взаимодействия между протезом и тканями хозяина. Внедрение чужеродного протезного материала в организм человека быстро сопровождается систематической реакцией на инородное тело, активируемой иммунной системой хозяина. Следовательно, пластика грыж синтетическими имплантатами может проявляться в виде серьезных проблем, таких как образование серомы, усадка или инкапсуляция сетки, деградация ткани и хроническая боль. В настоящее время наиболее распространенными вариантами лечения герниопластики являются использование протезных биоматериалов (рассасывающихся, нерассасывающихся, композитных, покрытых, импрегнированных), ксенотрансплантатов и аллотрансплантатов [34,41,47,53,60,76,78].

Обычно используемые синтетические нерассасывающиеся биоматериалы, такие как полипропилен, полиэтилентерефталат и политетрафторэтилен, являются основными в большинстве используемых имплантатов. С момента своего появления в начале 1960-х годов полипропилен остается наиболее часто используемым синтетическим биоматериалом для герниопластики. Хотя все вышеупомянутые материалы легко доступны в клинических условиях из-за их предполагаемой биосовместимости и инертности, некоторые исследования предполагают, что эти материалы могут активировать определенные гистопатологические процессы и иммунные реакции при имплантации [74].

Ключевым преимуществом использования полипропиленовых сеток для герниопластики является способность тканей организма проникать в протез и интегрироваться в него. Однако склонность полипропилена к образованию спаек с висцеральными органами и тканями остается одним из его основных недостатков. С другой стороны, сетки из политетрафторэтилена полезны для предотвращения висцеральных спаек, хотя они не могут способствовать достаточному прорастанию париетальной ткани хозяина. Наконец, полиэтилентерефталат-сетки (ПЭТ-сетки) ценны благодаря своим превосходным гистологическим свойствам, сильному врастанию тканей и прилеганию к брюшной стенке.

ПЭТ-сетки оказались более биосовместимыми, с менее выраженной воспалительной реакцией, чем полипропиленовые. Тем не менее, долгосрочная стабильность и восприимчивость к инфекции остаются насущными проблемами в отношении использования сеток из чистого полиэстера в качестве протезов для пластики грыжи [66,79].

Полностью рассасывающиеся сетки были разработаны для создания имплантатов, способных выполнять свои функции, при этом сводя к минимуму влияние инородного материала для организма. Они способны снизить иммунный ответ на инородное тело, в отличие от не рассасывающихся сеток. В целом, использование рассасывающихся имплантатов для герниопластики имеет ряд преимуществ по сравнению с постоянными. В частности, постоянные имплантаты могут действовать как место для размножения бактерий, что увеличивает риск инфекций после имплантации. Недостатком рассасывающихся сеток является то, что они разлагаются в течение одного-трех месяцев, поэтому связаны с высокой частотой рецидивов. Кроме того, исследования показывают, что использование нерассасывающихся сеток у детей может препятствовать нормальному росту тканей. Наконец, нерассасывающиеся сетки связаны с повышенным риском образования свищей, хронической боли и общего ограничения физических движений [52,71,74].

Сетчатые имплантаты биологического происхождения были в значительной степени разработаны для условий открытой брюшной полости с высоким риском контаминации. По сути, биологические протезы представляют собой внеклеточные матрицы, полученные из децеллюляризованных живых тканей, которые предназначены для работы в качестве активных каркасов, позволяющих нативным клеткам заселять имплантат, активируя процесс ремоделирования. В отличие от синтетических имплантатов, биологические материалы, используемые для герниопластики, со временем могут сильно васкуляризоваться. В результате эти материалы способствуют синтезу коллагена в организме хозяина и росту ткани по мере их медленного разложения. Конечным результатом является формирование функциональной новой ткани, которая обеспечивает прочность и целостность локализованных дефектов. Биологические протезы можно классифицировать по их происхождению: ксеногенные (животные) или аллогенные (группные бесклеточные дермальные матриксы) [67,68].

В целом, биологические имплантаты для пластики грыжи выгодны тем, что они содержат плотную сеть коллагена, а также несколько биоактивных сигналов и факторов роста. Эти сигналы, которые включают протеогликан, эластин и гиалуронан, наряду с физической конструкцией самого матрикса, могут способствовать впечатляющему ремоделированию тканей и заживлению ран у пациентов с грыжами. Имплантаты, содержащие коллаген 1 типа (коллаген кожи крупного рогатого скота и свиньи), обладают защитными для раны свойствами, которые предотвращают потерю жидкости, отек, способствуют ангиогенезу, созреванию грануляционной ткани, миграции и пролиферации фибробластов, а также биосинтезу собственного коллагена [65].

В связи с появлением не натяжной герниопластики с применением синтетических имплантатов стало возможным решение некоторых вопросов герниологии: значительно снизилась частота рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде [77]. Однако в раннем послеоперационном

периоде увеличилось количество осложнений, связанных с нагноением послеоперационной раны. Это приводит к увеличению количества дней стационарного лечения, потребности в антибактериальной терапии и, как следствие, увеличению цены лечения.

По данным литературы, раневые осложнения наблюдаются как при использовании различных типов имплантатов (полипропилен, политетрафторэтилен), так и при методах для различных локализаций в тканях. Наиболее частыми осложнениями являются серомы, инфильтраты, расхождение раны, длительные экссудация из раны, реже - нагноение, некроз кожного края, инфаркт подкожной клетчатки, свищ, гранулема [16,42,82]. Частота раневых осложнений после пластики сетчатого протеза по Ю.Р. Мирзабекян, С.Р. Добровольский (2008 г.) – 67%; Т. Уайт и соавт. (1998 г.) - 44%; Дж. МакГриви и др. (2003) - 21%; А. Базаева, И.А. Цверова (2011 г.) - 12 %. Частота воспалительных раневых осложнений, по данным разных авторов, достигает впечатляющие цифры - 20,9 - 49,2% [11]. Для большой вентральной грыжи при диссекции тканей передней брюшной стенки и обширной операционной травме в сочетании с наличием инородного тела (аллопластика), частота сером при предбрюшинном и подапоневротическим расположении нерассасывающегося синтетического имплантата достигает 6,9 - 17%, а при супраапоневротическим варианте от 21,3 до 31,8%.

В настоящее время существует множество способов профилактики и лечения сером: интраоперационные меры профилактики (закрытие «свободных пространств» над апоневрозом), различные виды дренирования, ранние перевязки, пункции, зондирование, антибактериальная терапия, физиотерапия. Эти многочисленные формы лечения имеют свои особенности и недостатки и свидетельствуют об отсутствии единого эффективного метода профилактики и лечение данного осложнения.

По мнению А.Б. Ларичева и др. (2012 г.), появление инфильтрата в раневой области вызвано местной воспалительной реакцией организма асептического характера на протез как на инородное тело.

Биологические и синтетические рассасывающиеся протезы доступны для реконструктивных операций для восстановления передней стенки брюшной полости при возникновении вентральных грыж. Их основными преимуществами являются слабовыраженный иммунный ответ на имплантат, одномоментность операции вследствие отсутствия необходимости удаления имплантированного материала и постепенная деградация в организме хозяина, что приводит к образованию новой ткани. Для оценки включения коллагеновых биопротезов и синтетических рассасывающихся протезов в ткани хозяина было проведено исследование, в ходе которого были созданы частичные дефекты в брюшной стенке 72 новозеландских кроликов и устранены с помощью коллагеновых биопротезов Tutomesh и Strattice или синтетического протеза Bio-A. Участок передней брюшной стенки в области имплантации собирали для световой микроскопии, экспрессии генов и белков коллагена, ответа макрофагов и биомеханической устойчивости через 14, 30, 90 и 180 дней после имплантации. В результате исследования было определено, что Tutomesh и Bio-A постепенно инфильтрировались тканями хозяина и почти полностью разлагались через 180 дней после имплантации [55]. Напротив, Strattice демонстрировал инкапсуляцию материала, отсутствие деградации протеза и низкую инфильтрацию клеток в более ранние моменты времени, тогда как в более поздние сроки исследования внутри сетки можно было наблюдать отложение коллагена. В краткосрочной перспективе Bio-A продемонстрировал более высокий уровень экспрессии мРНК коллагена I и III типа по сравнению с двумя другими биологическими протезами, которые показали два пика более высокой экспрессии через 14 и 90 дней. Экспрессия коллагена III была однородной на протяжении всего исследования, а отложение коллагена I было более очевидным в Strattice. Реакция макрофагов со временем уменьшалась в биосетках. Однако в синтетической сетке он оставался высоким и однородным до 90 дней.

На основании проведенного исследования пришли к выводу, что на инфильтрацию тканей пластинчатых рассасывающихся протезов влияет

структура и состав сетки. Синтетический протез демонстрировал отчетливую картину включения тканей и более выраженный ответ макрофагов, чем биологические протезы. Из всех ламинарных рассасывающихся биоматериалов, протестированных в этом исследовании, Strattice продемонстрировал оптимальные уровни интеграции и деградации.

Таким образом, коллаген содержащие имплантаты являются перспективным направлением хирургии, обусловлено это тем, что их биосовместимость с тканями организма человека приводит к рассасыванию, не оказывает токсического, канцерогенного действия, не обладает иммуногенными свойствами, а также включает в себя некоторые характеристики синтетических имплантатов (прочность, эластичность, способность к формированию различных структур и др.), адаптированные для клеточной адгезии и культивирования *invitro*.

На современном этапе использование эндопротезов с покрытием, в основу которого входит вещество, оказывающее влияние на процесс коллагенообразования и ускоряющее процесс ранозаживления, является наиболее перспективным.

Еще одним из направлений в создании имплантатов является разработка покрытий уже известных материалов. Полипропиленовая эндопротез-сетка «Эсфил» стандартный с нанопокрытием из оксидов титана/ванадия толщиной 18 нм на подложке из оксида алюминия толщиной 10 нм существенно улучшала биосовместимость (гистосовместимость) эндопротеза и его барьерные и функциональные свойства. Улучшение биосовместимости способствовало уменьшению реакции окружающих сетку тканей, препятствовало клеточной, в первую очередь, эозинофильной клеточной реакции, развитию гранулем инородного тела и грубой рубцовой ткани. Нанопленка из оксидов титана/ванадия с подложкой из оксида алюминия способствовала более раннему развитию волокнистой соединительной ткани с формированием сети мелких тонкостенных кровеносных сосудов и полей волокнистой ткани с большим количеством

коллагеновых волокон, без деформации окружающих тканей, а также проявляла бактерицидные свойства. Также нанопленка, обладая противовоспалительными свойствами, способствовала минимизации воспалительной реакции вокруг имплантата, что препятствовало образованию спаек [49].

В другом исследовании оценивали клеточные и тканевые реакции на полипропиленовый сетчатый эндопротез, модифицированный раствором поликапролактона методом электроспиннинга. Был сделан вывод, что данный эндопротез может использоваться для стимуляции миграции фибробластов и усиления местного синтеза коллагена, ускорения процессов репаративной регенерации у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [8].

Сгенерированная сетка с использованием полимолочной кислоты, нагруженной факторами роста фибробластов, для ингибирования воспалительных реакций, улучшала экспрессию коллагена и регулировала связанные с иммунитетом цитокины [66].

Подводя итоги, следует отметить, что несмотря на доступность имплантатов, они по-прежнему имеют множество ограничений, и не существует идеального имплантата, способного предотвратить побочные эффекты. Многочисленные конструктивные характеристики, включая материал, размер пор, структуру нити и вес имплантата, имеют решающее значение для успеха герниопластики. По сравнению с синтетическими сетками, биологические сетки более биосовместимы и вызывают меньшую воспалительную реакцию со стороны организма, но они связаны с большим количеством рецидивов грыжи из-за их более низкой механической прочности по сравнению с синтетическими сетками. В идеале полностью биоразлагаемые материалы, обладающие совершенной биосовместимостью с организмом человека, станут обычным явлением в будущем; однако для этого требуется разработка новых покрытий материалов, способных

сохранять необходимую механическую прочность при деградации и способствовать прорастанию тканей и коллагенстимуляции [80].

Основные недостатки современных имплантатов для герниопластики включают риск инфицирования, ощущения «инородного тела», болевого синдрома и рецидивов грыжи. Синтетические нерассасывающиеся материалы, такие как полипропилен, полиэтилентерефталат и политетрафторэтилен, склонны к образованию спаек с висцеральными органами и тканями, воспалительным реакциям и долгосрочной нестабильности. Полностью рассасывающиеся сетки часто приводят к частым рецидивам из-за быстрой деградации, а также могут препятствовать нормальному росту тканей у детей. Биологические имплантаты, хотя и более биосовместимы, имеют низкую механическую прочность, что также увеличивает риск рецидивов. Дополнительные проблемы включают серомы, инфильтраты, расхождение раны и другие осложнения послеоперационного периода. В целом, ни один из доступных типов имплантатов не является идеальным, и все они обладают значительными ограничениями, требующими дальнейших исследований и улучшений [88].

1.7 Механизмы действия витамина С, декспантенола и рутина на процесс коллагенстимуляции у пациентов с грыжами передней брюшной стенки

ГПБС представляют собой серьезную проблему здравоохранения, требующую эффективных методов лечения и профилактики. Важным аспектом успешного лечения является восстановление прочности и эластичности соединительной ткани, что может достигаться путем стимуляции синтеза коллагена. В этой главе рассматривается механизм коллагенстимуляции при использовании коллагенстимулирующих препаратов у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Коллаген является основным структурным белком соединительной ткани, обеспечивающим её прочность и эластичность. Он синтезируется фибробластами и проходит сложный процесс созревания, включающий

гидроксилирование пролина и лизина, формирование тройной спирали и образование ковалентных сшивок. Нарушение этих процессов ведет к ослаблению коллагеновых волокон, что является одной из причин формирования грыж передней брюшной стенки.

Коллагенстимулирующие имплантаты предназначены для улучшения качества соединительной ткани за счет стимуляции синтеза и стабилизации коллагеновых волокон. В их состав включаются вещества, способствующие активации фибробластов и улучшению процессов коллагеногенеза. Наиболее перспективными агентами для этих целей являются витамин С, декспантенол и рутин [15].

Витамин С является необходимым кофактором для ферментов пролил- и лизилгидроксилазы, которые катализируют гидроксилирование пролина и лизина в проколлагене. Эти гидроксильные группы необходимы для стабилизации тройной спирали коллагена путем формирования водородных связей. Недостаток витамина С приводит к недостаточному гидроксилированию, что вызывает слабость и нестабильность коллагеновых волокон. Применение имплантатов, покрытых витамином С, способствует улучшению синтеза и организации коллагеновых волокон, увеличивая прочность и эластичность тканей у пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Декспантенол, метаболизирующийся в организме до пантотеновой кислоты (компонента коэнзима А), участвует в многочисленных метаболических процессах, включая синтез жирных кислот, углеводов и белков. Декспантенол стимулирует пролиферацию фибробластов и увеличивает синтез коллагена, ускоряя процессы эпителизации и заживления ран. Применение декспантенола способствует уменьшению воспалительных реакций и формированию прочного и эластичного рубца, что особенно важно для пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

Рутин, биофлавоноид с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, защищает коллагеновые волокна от повреждений, вызванных

свободными радикалами, и способствует стабилизации коллагеновой структуры. Он улучшает микроциркуляцию и снижает проницаемость капилляров, способствуя лучшему питанию и оксигенации тканей. Применение рутин-содержащих имплантатов может снизить воспалительные реакции и улучшить структурную целостность соединительной ткани, что является ключевым аспектом в лечении грыж передней брюшной стенки.

Коллагенстимулирующие агенты, такие как витамин С, декспантенол и рутин, действуют на различных уровнях биохимических и клеточных процессов, обеспечивая комплексное воздействие на соединительную ткань. Витамин С улучшает гидроксилирование и стабилизацию тройной спирали коллагена, декспантенол стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, а рутин защищает коллагеновые волокна и улучшает микроциркуляцию [32]. В совокупности эти эффекты способствуют усилению синтеза и стабилизации коллагеновых волокон, что ведет к повышению прочности и эластичности тканей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы клинического исследования

В клиническую часть исследования вошли 137 пациентов в возрасте от 21 до 75 лет, проходивших лечение в хирургическом отделении ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» г. Курска по поводу грыжи белой линии живота/пупочной грыжи и желчнокаменной болезни. Пациенты были разделены на 2 группы (контрольную и основную): I группа (контрольная) – пациенты без грыж (n=68), II группа (основная) – пациенты с пупочной грыжей и грыжей белой линии живота в диагнозе (n=69) (таблица 1).

В таблице № 1 представлено распределение больных по индексу аутофлюоресценции кожи, полу, ИМТ, глюкозе крови, грыже в анамнезе, грыже в анамнезе у родственников, возрасту, факту курения и тяжелой физической работы

Таблица 1

Клиника – анамнестическая характеристика пациентов

		1 группа (n = 68)	2 группа (n = 69)
Пол	Мужчины	22	19
	женщины	46	50
ИМТ	15 – 25	18	2
	25 – 30	25	20
	30 – 35	12	18
	35 – 40	7	17
	40 – 65	6	11
Глюкоза крови	≤ 5,5	39	55
	> 5,5	29	14
Грыжа в анамнезе	Есть	0	27
	Нет	68	42
Грыжа в анамнезе у родственников	Есть	13	30
	Нет	55	39
Возраст	20 – 29	9	3
	30 – 39	3	6
	40 – 49	17	15
	50 – 59	11	12
	60 – 69	4	12
	70 – 79	24	21

курение		2	1
тяжелая физическая работа		3	4
запоры		2	4

У данных пациентов выполнялся сбор анамнеза по этиологическим факторам риска развития грыж передней брюшной стенки. В качестве факторов риска развития грыж передней брюшной стенки оценивали: пол, возраст, наличие грыжи другой локализации (бедренная, паховая) в анамнезе, хронические заболевания, отягощенную наследственность по грыжам, наличие варикозного расширения вен, синдрома артериальной гипертензии, хронической гипотензии, факт курения, наличие арахнодактилии, деформаций грудной клетки, запоры, тяжелая физическая работа, деформаций позвоночника, протрузий вертлужных впадин, плоскостопия, диафрагмальных грыж, варикоцеле, оценивали состояние кожи (растяжимость, атрофические стрии, келоидные рубцы), соотношение коллагенов I и III типов (поляризационная микроскопия), избыточная масса тела или ожирение, уровень глюкозы крови, индекс аутофлюоресценции кожи, степень выраженности дисплазии соединительной ткани.

2.2 Методы клинического исследования

Методика обследования заключалась в сборе анамнеза, объективного осмотра (включая расчет индекса массы тела (ИМТ)), проведении лабораторно-инструментального исследования: глюкоза крови и гликированный гемоглобин как критерий исключения сахарного диабета. Все больные были предупреждены об участии в клиническом исследовании и заборе у них биологического материала (венозной крови), об этом они давали информационное согласие.

ИМТ (индекс Кетле) – это отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах.

Степень выраженности дисплазии соединительной ткани оценивали по критериям Т.Ю. Смольновой (2003 г.):

Малые признаки оценивались по 1 баллу [26]:

1. Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела
2. Отсутствие стрий на коже переднебрюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды
3. Нарушение рефракции в возрасте до 40 лет
4. Мышечная гипотония и низкие показатели манометрии.
5. Уплотнение свода стопы
6. Склонность к легкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей
7. Кровоточивость в послеродовом периоде
8. Вегетососудистые дисфункции
9. Нарушения сердечного ритма и проводимости (ЭКГ)

Большие признаки оценивались по 2 балла:

1. Сколиоз, кифоз, кифосколиоз.
2. Плоскостопие 2-3-й степени
3. Эластоз кожи
4. Гиперподвижность суставов, склонность к вывихам, растяжение связочного аппарата суставов
6. Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям.

Тонзиллэктомия

7. Варикозная болезнь, геморрой
8. Дискинезия желчных путей
9. Нарушение эвакуационной функции ЖКТ
10. Угроза преждевременных родов на сроке 32–35 нед. Беременности, преждевременные роды
11. Быстрые и стремительные роды в анамнезе с гипотоническим кровотечением в 3-м периоде родов и без него

Тяжелые проявления и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов оценивались по 3 балла [26]:

1. Грыжи
2. Спланхноптоз
3. Варикозная болезнь и геморрой (оперативное лечение)
4. Привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов
5. Нарушения моторной функции ЖКТ, подтвержденное лабораторными методами исследования (R-логические, R-скопические)
6. Дивертикулы, долихосигма
7. Поливалентная аллергия, тяжелая анафилактическая реакция [26,81, 119].

Для определения фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани использовали специальную анкету. При физикальном осмотре пациентов с грыжами передней брюшной стенки определяли следующие фенотипические признаки соединительнотканной дисплазии: наличие признаков дисплазии со стороны костно-мышечной системы, включающее килевидную и воронкообразную деформацию грудной клетки, кифоз, сколиоз, гиперлордоз, Х и О – образную деформацию нижних конечностей, оценивали при общем осмотре.

Наличие продольного плоскостопия оценивали путем расчета подометрического индекса Фридлянда (ИФ). ИФ рассчитывали по формуле: $ИФ = Н / L * 100$, где Н – высота стопы – вертикаль от верхней точки поверхности ладьевидной кости до пола (см); L – длина стопы – расстояние от кончика I пальца до задней поверхности пяточной кости (см). ИФ в пределах от 29–31 – вариант нормального свода стопы. При индексе ниже 27 диагностировали плоскостопие. Наличие поперечного плоскостопия оценивали по наличию «натоптышей» на подошвенной поверхности стопы и hallux valgus – отклонение головки I плюсневой кости кнаружи на 15 градусов и более. Для определения гипермобильности суставов и степени ее выраженности использовали критерии R. Beighton (Beighton R., Crahame R., Bird H., 1990) [48]. Проводили 5 тестов с обеих сторон:

- возможность пассивного дорсального сгибания V пястно-фалангового сустава на 90 градусов;
- пассивное ладонное сгибание I пальца до ладонной поверхности предплечья;
- переразгибание локтевых суставов более 10 градусов;
- переразгибание коленных суставов более 10 градусов;
- касание пола ладонями при наклоне вперед при фиксированных коленных суставах. Каждый признак оценивали в 1 балл. Значение менее 3 баллов считали вариантом нормы, значения от 3 до 5 баллов гипермобильность расценивали как умеренную, значения от 6 до 9 баллов – выраженную [6].

Наличие гиперэластичности кожи определяли по высоте кожных складок в области локтевых отростков, ключиц и тыла кистей. Если высота складок превышала 3 см, то диагностировали гиперэластичность кожи [6].

Высокое или готическое небо диагностировали при осмотре пациента.

Наличие арахнодактилии, как одного из главных маркеров ДСТ, определяли по тесту «запястья» и «большого пальца». Если большой палец кисти укладывается поперек кисти и выступает за ее ульнарный край, то тест «большого пальца» считается положительным. Если, охватывая запястье мизинцем и большим пальцем, дистальные фаланги этих пальцев накладываются друг на друга, то тест «запястья» – положительный [6,82, 119].

Долихостеномелию – непропорционально длинные конечности, диагностировали путем вычисления индексов «длина кисти /рост»> 11% и «длина стопы/рост»> 15%.

Варикозное расширение вен нижних конечностей, миопию выявляли при сборе анамнеза, осмотре пациентов и анализе амбулаторных карт.

Малые аномалии развития или стигмы дизэмбриогенеза, как наиболее часто выявляемые: приросшие мочки ушей, слабость мышц живота, передняя диастема – щель между зубами, патологический прикус, hallux valgus,

«натоптыши» на подошвенной поверхности стоп, легкое образование гематом, выявляли при общем осмотре и сборе анамнеза [6].

Легкая степень дисплазии соединительной ткани диагностируется при наличии двух главных признаков, средняя – 3 главных и 2–3 второстепенных или 3-4 главных и 1-2 второстепенных. Тяжелая степень определяется при наличии 5 главных и 3 второстепенных признаков.

При сумме баллов до 9 у пациентов диагностировалась ДСТ легкой степени тяжести (маловыраженная), от 10 до 16 баллов — средней степени тяжести (умеренно выраженная), от 17 и выше — тяжелой степени (выраженная) [26].

ИМТ определялся по индексу Кетле, интерпретация значений: 16 и менее – выраженный дефицит массы тела, 16 - 18,5 – недостаточная масса тела (дефицит), 18,5 - 25 – норма, 25 - 30 – избыточная масса тела (предожирение), 30 - 35 – ожирение I степени, 35 - 40 – ожирение II степени, 40 и более – ожирение III степени. Первые три группы интерпретации значений были объединены в одну, так как, в исследование не было пациентов с дефицитом массы тела [26].

Индекс аутофлюоресценции кожи измеряли при помощи анализатора конечных продуктов гликирования - в настоящее время единственное диагностическое устройство, которое неинвазивно измеряет содержание КПП в тканях. В основе действия прибора лежит метод флюоресценции в ультрафиолетовом свете. Индекс аутофлюоресценции кожи показывал степень накопления конечных продуктов гликирования

Анализатор КПП (Анализатор конечных продуктов гликирования AGE Reader. Diagnostics Technologies, 2018) является современным диагностическим устройством, позволяющим неинвазивно измерять содержание конечных продуктов гликирования в тканях. Конечные продукты представляют собой сложные молекулы, которые образуются в результате реакции глюкозы с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами, что может приводить к нарушению их функций и является одним из маркеров

старения и различных хронических заболеваний. Основой действия анализатора КПП является метод флюоресценции в ультрафиолетовом свете. Конечные продукты гликирования обладают свойством аутофлюоресценции, то есть они могут поглощать свет определенной длины волны и затем излучать свет с большей длиной волны. Это явление используется для их количественного определения в тканях. Прибор направляет ультрафиолетовый свет (длиной волны около 370 нм) на кожу пациента. Конечные продукты гликирования в коже поглощают этот свет и излучают свет с большей длиной волны (около 440 нм). Интенсивность излучаемого света пропорциональна концентрации конечных продуктов гликирования в тканях. Детекторы прибора фиксируют эту интенсивность и переводят её в цифровое значение, которое и является индексом аутофлюоресценции кожи. Процедура измерения с использованием анализатора КПП проста и занимает всего несколько минут: пациент удобно располагается в кресле, важно, чтобы участок кожи, на котором будет проводиться измерение (обычно это внутренняя поверхность предплечья), был чистым и сухим. Оператор включает прибор и прижимает его к коже пациента, и начинается измерение. Ультрафиолетовый свет направляется на кожу, и детекторы фиксируют излучаемую флюоресценцию. Весь процесс занимает всего несколько секунд. Полученные данные автоматически обрабатываются прибором, и на экране отображается индекс аутофлюоресценции кожи, который отражает степень накопления конечных продуктов гликирования в тканях. Метод обладает рядом преимуществ: неинвазивность, быстрота, точность. Процедура не требует проколов, забора крови или других инвазивных действий, что делает её безопасной и безболезненной для пациента. Все измерения занимают всего несколько минут, а результаты доступны сразу после процедуры. Метод позволяет получить точные и воспроизводимые данные о концентрации конечных продуктов гликирования в коже. Индекс аутофлюоресценции кожи используется для оценки риска и прогрессирования различных хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и

хроническая почечная недостаточность. Поскольку накопление конечных продуктов гликирования связано с процессами старения и повреждением белков, данный метод также используется для мониторинга состояния пациентов и оценки эффективности проводимого лечения [21].

Соотношение коллагенов I и III типов определяли при помощи поляризационной микроскопии. В стерильных условиях над грыжевым выпячиванием у больных основной группы и по краю операционной раны у больных контрольной группы проводили биопсию кожи размерами 1,0 x1,0 см, полученный биоматериал помещали в 10% раствор нейтрального формалина, заливали в парафин по стандартной методике и изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм, которые окрашивали Sirius Red. Количество каждого типа коллагена определяли путем анализа цветовой гаммы после окраски Sirius Red в поляризационном свете при помощи микроскопа Altamı Polar 2. Микрофотографии были получены с помощью цифровой окулярной камеры Altamı 3 Mpx. На микрофотографиях посредством обработки графическими алгоритмами получали процентное и доленое соотношение пикселей различных цветов (красный цвет – коллаген I типа, зеленый – коллаген III типа). Далее вычисляли отношение площади, занимаемой волокнами одного цвета к волокнам другого цвета. Все вычисления проводили с помощью программы AltamıStudio 3.0 и ImageJ 1,46h.

2.3 Материалы экспериментального исследования

На базе кафедры фармацевтической технологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России были выполнены исследования по разработке и нанесению покрытий с коллагенстимулирующим эффектом на полипропиленовые имплантаты отечественного производства. По результатам проведенной работы был получен патент на изобретение № 2756357 от 29.09.2021 г. «Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта».

Экспериментальная часть исследования была выполнена на базе научно-исследовательского центра с экспериментально-биологической

клиникой ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России на 125 крысах-самцах линии Wistar. На проведение эксперимента было получено разрешение регионального этического комитета № 3 от 12.03.2019 г. В процессе эксперимента использовались 5 синтетических сетчатых имплантатов: полипропиленовый имплантат, двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой, полипропиленовый имплантат с покрытием витамина С + рутином, полипропиленовый имплантат с покрытием декспантенол, полипропиленовый имплантат с покрытием витамином С. После нанесения покрытий имплантаты были простерилизованы на базе ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» в бактериологической лаборатории.

Масса веществ, нанесённых на полипропиленовый имплантат, сохранялась неизменной после покрытия и сушки, что было подтверждено путем взвешивания имплантата до и после нанесения покрытия. Этот метод позволяет достоверно оценить стабильность нанесённого покрытия.

2.4 Методы экспериментального исследования

После нанесения покрытий имплантаты были простерилизованы в бактериологической лаборатории ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница». Экспериментальные животные были разделены на 5 групп, по 25 животных в каждой. Имплантаты различного типа имплантировались в асептических условиях с использованием масочного эфирного наркоза. Имплантаты размещали подкожно в передней брюшной стенке без фиксации. Раны ушивались непрерывным полипропиленовым швом. Животных выводили из эксперимента с соблюдением всех этических норм, принятых Советом Европы (г. Страсбург, Франция, 1986), путем декапитации под эфирным наркозом на 7, 10, 30, 60 и 90 сутки. Биоматериал фиксировали в 10% растворе формалина, заливали в парафин, изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизон и Маллори. Световую микроскопию осуществляли с использованием

микроскопа Levenhuk C320. При морфометрическом исследовании измеряли выраженность слоев соединительнотканной капсулы, степень зрелости коллагеновых волокон, площадь инфильтрата и качественно-количественный состав клеточного компонента.

2.5 Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических (рассчитывали средние арифметические, стандартные отклонения и средние ошибки средних) и непараметрических методов (проверка нормальности распределения данных с помощью теста Колмогорова-Смирнова при уровне значимости $p > 0,05$) описательной статистики [89].

После проведения лабораторно-инструментального обследования пациентов выполнялась статистическая обработка количественных данных с использованием приложения STATISTICA-10, а также программы Microsoft Excel. Проверка нулевой гипотезы и нормальность распределения переменных значимых факторов риска осуществлялась на основе расчета асимптотической значимости с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Выбор данного метода был обусловлен общим количеством пациентов (более 50) [5]. Результат проверки нормальности распределения данных основывается на величине асимптотической значимости, превышающей 0,05. Это позволило использовать в дальнейшем исследовании параметрические методы описательной статистики, например корреляционный анализ.

Степень связи между переменными можно исследовать, проведя корреляционный анализ. В клинической части исследования он показывает наличие связи и ее степень между факторами [27]. Интерпретация коэффициента корреляции производилась исходя из уровня силы связи: $r > 0,01 \leq 0,29$ – слабая положительная связь, $r > 0,30 \leq 0,5$ – умеренная положительная связь, $r > 0,5 \leq 0,7$ – связь значительная, $r > 0,70 \leq 1,00$ – сильная положительная связь, $r > -0,01 \leq -0,29$ – слабая отрицательная связь, $r > -0,30 \leq -$

0,5 – умеренная отрицательная связь, $r > -0,5 \leq -0,7$ – связь значительная, $r > -0,70 \leq -1,00$ – сильная отрицательная связь.

Также при интерпретации р-уровня коэффициента корреляции важным являлся не только сам факт значимости, но и ее уровень. Традиционно р-уровень корреляции дифференцируется на три уровня: - $p \leq 0,05 > 0,01$ – низкая статистическая значимость, - $p \leq 0,01 > 0,001$ – средней силы статистическая значимость, - $p \leq 0,001$ – высокая статистическая значимость.

Для оценки значимости выявленных факторов риска возникновения грыж использовался ROC-анализ. ROC-анализ позволяет выявить факторы, влияющие на точность предсказаний модели. Были построены ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic – операционная характеристика приёмника) и рассчитаны площади под каждой из них (AUC – Area Under Curve). AUC показывает, насколько хорошо каждый фактор предсказывает наличие грыжи и какой из них оказывает наибольшее влияние на риск ее возникновения. Для значимого фактора величина площади AUC должна быть выше 0,5 [6]. Чем больше площадь под ROC –кривой, тем выше качество метода:

- 1) До 0,6 – неудовлетворительная
- 2) 0,6–0,7 – удовлетворительная
- 3) 0,7–0,8 – средняя
- 4) 0,8–0,9 – хорошая
- 5) 0,9–1 – высокая

Оценку вероятности образования грыж возможно исследовать на основе вычисления шансов. Что и было выполнено далее в исследовании. Шансы были оценены с использованием статистического анализа данных исследуемых факторов (пол, возраст, ИМТ, соотношение коллагенов I и III типов, индекс аутофлуоресценции кожи, глюкоза крови, грыжа у родственников, грыжа в анамнезе). Шансы были рассчитаны в виде отношения вероятности наступления события к его не наступлению.

Также для анализа использовались доверительные интервалы. Это позволяло делать выводы о существовании или отсутствии достоверно

значимых отличий в исследуемых группах. Для величин, подчиняющихся нормальному закону распределения, также рассчитывали среднее значение (M) и ошибку среднего значения (m).

Выражаю искреннюю благодарность кандидату педагогических наук, доценту кафедры физики, информатики и математики ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Горюшкину Е. И., за неоценимую помощь в статистической обработке данных. Эти результаты стали стимулом для разработки имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием. В рамках сотрудничества с кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Панкрушевой Т. А., кандидата фармацевтических наук, доцента Чекмаревой М. С., были разработаны имплантаты с покрытиями, включающими витамин С + рутин, декспантенол и витамин С.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Влияние факторов риска на образование грыж передней брюшной стенки и оценка структурных изменений соединительной ткани

В этой главе будут описаны проведенные исследования и анализ факторов риска, таких как возраст, пол, ИМТ, соотношение коллагенов I и III типов, индекс аутофлуоресценции кожи, степень выраженности ДСТ, уровень глюкозы крови, наличие грыж у родственников и в анамнезе, факта курения, тяжелой физической работы, запоров. Анализ этих факторов необходим для выявления причинно-следственных связей между ними и развитием ГПБС.

Для комплексного анализа и выявления значимых факторов риска, способствующих развитию грыж передней брюшной в исследуемых группах, были изучены: средний возраст пациентов - без грыжи составил $54,5 \pm 2,55$ года, а с грыжей – $56,1 \pm 1,83$ года; пол: среди обследованных пациентов было 41 мужчина (29,93%) и 96 женщин (70,07%); уровень глюкозы крови: $\leq 5,5$ ммоль/л наблюдался у 39 человек (57,35%) в группе без грыж и у 55 человек (79,71%) в группе с грыжами, что указывает на более высокую частоту нормогликемии среди пациентов с грыжами. Повышение уровня глюкозы $> 5,5$ ммоль/л отмечалось у 29 человек (42,65%) из группы без грыж и у 14 человек (20,29%) в группе с грыжами. Для пациентов второй группы с повышенным уровнем глюкозы был проведен анализ на гликированный гемоглобин, и у всех обследованных результат составил менее 6,0%, что свидетельствует об отсутствии сахарного диабета.

При анализе анамнестических данных было установлено, что во второй группе пациентов грыжа передней брюшной стенки в анамнезе была зарегистрирована у 27 (39,13%) человек, в то время как у 42 (60,87%) человек такие данные отсутствовали. В первой группе среди родственников пациентов грыжа передней брюшной стенки была обнаружена у 13 (19,12%) человек, тогда как у 55 (80,88%) человек данного заболевания не выявлено. В

то же время во второй группе среди родственников грыжа передней брюшной стенки была диагностирована у 30 (43,48%) человек, в то время как у 39 (56,52%) человек наличие грыжи не отмечалось. Эти результаты указывают на более высокую частоту выявления ГПБС в анамнезе у пациентов во второй группе по сравнению с первой группой, а также на значительное преобладание случая грыжи среди родственников во второй группе.

Результаты оценки ИМТ у пациентов из первой и второй групп: уровень ИМТ 15–25, соответствующий нормальному весу, наблюдался у 18 человек (26,47%) в первой группе и у 2 человек (2,9%) во второй группе. Уровень ИМТ 25–30, свидетельствующий о избыточном весе (предожирение), выявлен у 25 человек (38,24%) в первой группе и у 20 человек (28,99%) во второй группе. Уровень ИМТ 30–35, характеризующий ожирение I степени, наблюдался у 12 человек (17,65%) в первой группе и у 18 человек (26,09%) во второй группе. Уровень ИМТ 35–40, указывающий на ожирение II степени, выявлен у 7 человек (10,29%) в первой группе и у 17 человек (24,64%) во второй группе. Уровень ИМТ 40 и более, свидетельствующий об ожирении III степени (морбидное ожирение), наблюдался у 6 человек (8,82%) в первой группе и у 11 человек (15,94%) во второй группе. Таким образом, данные по ИМТ показывают, что во второй группе пациентов отмечается более высокий процент лиц с избыточным весом и ожирением по сравнению с первой группой, где преобладает нормальное распределение весовых категорий.

Среднее значение индекса аутофлюоресценции кожи в первой группе составило $1,4 \pm 0,60$, в то время как во второй группе данный показатель был значительно выше и равнялся $2,6 \pm 0,46$ (таблица 2).

Таблица 2

Распределение больных по индексу аутофлюоресценции кожи

	1 группа (n = 68)	2 группа (n = 69)
Индекс аутофлюоресценции кожи	1,4±0,60	2,6±0,46*

«*» - различия достоверны, $p < 0,05$ при сравнении групп.

Полученные результаты демонстрируют статистически значимое увеличение уровня аутофлюоресценции кожи у пациентов с грыжей передней брюшной стенки по сравнению с пациентами без данной патологии. Этот факт свидетельствует о патофизиологических изменениях в тканях у пациентов с грыжей, которые проявляются в повышенной аутофлюоресценции кожи. Таким образом, измерение индекса аутофлюоресценции кожи может являться полезным неинвазивным инструментом для диагностики и оценки риска развития грыж передней брюшной стенки, дополняя традиционные методы диагностики.

Сравнение фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (ДСТ) между пациентами двух групп показывает выраженные различия в частоте проявлений (Таблица 3)

Таблица 3

Частота встречаемости критериев оценки степени выраженности дисплазии соединительной ткани

Критерии дисплазии соединительной ткани	1 группа (n = 68)	2 группа (n = 69)
Астенический тип телосложения или недостаточная масса тела	2 (2.94 %)	6 (8.7 %)
Отсутствие стрий на коже переднебрюшной стенки у женщин, имевших в анамнезе роды	4 (5.88 %)	16 (23.19 %)
Уплотнение свода стопы	3 (4.41 %)	20 (28.99 %)
Склонность к легкому образованию синяков, повышенная кровоточивость тканей	7 (10.29 %)	32 (46.38 %)
Кровоточивость в послеродовом периоде	2 (2.94 %)	6 (8.7 %)
Вегетососудистые дисфункции	1 (1.47 %)	2 (2.9 %)

Нарушения сердечного ритма и проводимости (ЭКГ)	11 (16.18 %)	24 (34.78 %)
Плоскостопие 2-3-й степени	2 (2.94 %)	6 (8.7 %)
Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям. Тонзилэктомия	8 (11.76 %)	10 (14.49 %)
Варикозная болезнь, геморрой	16 (23.53 %)	16 (23.19 %)
Пролапс гениталий и грыжи у родственников первой линии	4 (5.88 %)	4 (5.8 %)
Грыжи	0	69 (100 %)
Варикозная болезнь и геморрой (оперативное лечение)	2 (2.94 %)	2 (2.9 %)
Привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов	2 (2.94 %)	2 (2.9 %)
Дивертикулы, долихосигма	2 (2.94 %)	2 (2.9 %)
Поливалентная аллергия, тяжелая анафилактическая реакция	4 (5.8 %)	4 (5.8 %)

Пациенты во 2 группе демонстрируют значительно более высокие показатели по астеническому типу телосложения, отсутствию стрий, уплощению свода стопы, склонности к образованию синяков и повышенной кровоточивости тканей по сравнению с пациентами в 1 группе. В то время как вегетососудистые дисфункции и кровоточивость в послеродовом периоде встречаются редко в обеих группах, нарушения сердечного ритма и проводимости, а также плоскостопие 2-3-й степени более выражены во 2 группе. Склонность к аллергическим реакциям и простудным заболеваниям несколько выше во 2 группе, но варикозная болезнь и геморрой, как и случаи их оперативного лечения, встречаются в равной степени в обеих группах. Привычные вывихи суставов, дивертикулы и поливалентная аллергия встречаются с аналогичной частотой в обеих группах. Имеются различия встречаемости отдельных фенотипических признаков у пациентов 1 и 2 группы. Это свидетельствует о том, что у пациентов во 2 группе наблюдается более выраженная и широкая клиническая картина ДСТ по сравнению с 1 группой.

Таких фенотипических признаков как: нарушение рефракции в возрасте до 40 лет, мышечная гипотония и низкие показатели манометрии. сколиоз, кифоз, кифосколиоз, эластоз кожи, гиперподвижность суставов,

склонность к вывихам, растяжение связочного аппарата суставов, дискинезия желчных путей, нарушение эвакуационной функции ЖКТ угроза преждевременных родов на сроке 32-35 недель беременности, преждевременные роды, быстрые и стремительные роды в анамнезе с гипотоническим кровотечением в 3-м периоде родов и без него, спланхноптоз, нарушения моторной функции ЖКТ, подтвержденное лабораторными методами исследования (R-логические, R-скопические)- выявлено не было у пациентов 1 и 2 группы. Грыж не было только у пациентов 1 группы [16].

Далее в исследовании был выполнен расчет степени выраженности дисплазии соединительной ткани по методике Т. Ю. Смольновой (2003 г.).

Таблица 4

Степень выраженности дисплазии соединительной ткани
у пациентов 1 и 2 группы

	Легкая степень тяжести ДСТ	Средняя степень тяжести ДСТ	Тяжелая степень тяжести ДСТ
1 группа (n = 68)	12	0	0
2 группа (n = 69)	32	24	13

По результатам у 56 (82,35%) пациентов 1 группы не было выявлено признаков дисплазии соединительной ткани. В этой группе только у 12 (17,65%) пациентов была установлена легкая степень дисплазии соединительной ткани. В 2 группе распределение по степеням дисплазии соединительной ткани было следующим: легкая степень выявлена у 32 (46,38%) пациентов, средняя степень — у 24 (34,78%) пациентов, и тяжелая степень — у 13 (18,8%) пациентов. Эти результаты указывают на то, что пациенты 2 группы имеют значительно более выраженные признаки дисплазии соединительной ткани по сравнению с пациентами 1 группы, что может свидетельствовать о более высоком уровне предрасположенности к нарушениям в соединительной ткани у второй группы (таблица 4). В контексте диагностики грыж передней брюшной стенки эти данные имеют

важное значение. ДСТ особенно в более тяжелых формах способствует ослаблению структурной целостности соединительных тканей, включая ткани брюшной стенки, что увеличивает риск развития грыж. Таким образом, выраженность дисплазии соединительной ткани может служить важным предиктором предрасположенности к грыжам передней брюшной стенки.

Для оценки влияния соотношения коллагенов I и III типов на развитие пупочной грыжи и грыжи белой линии живота были проведены гистологические исследования с использованием поляризационной микроскопии. Анализ был направлен на определение процентного содержания коллагенов I и III типов в образцах кожи у пациентов с указанными типами грыж (таблица 5).

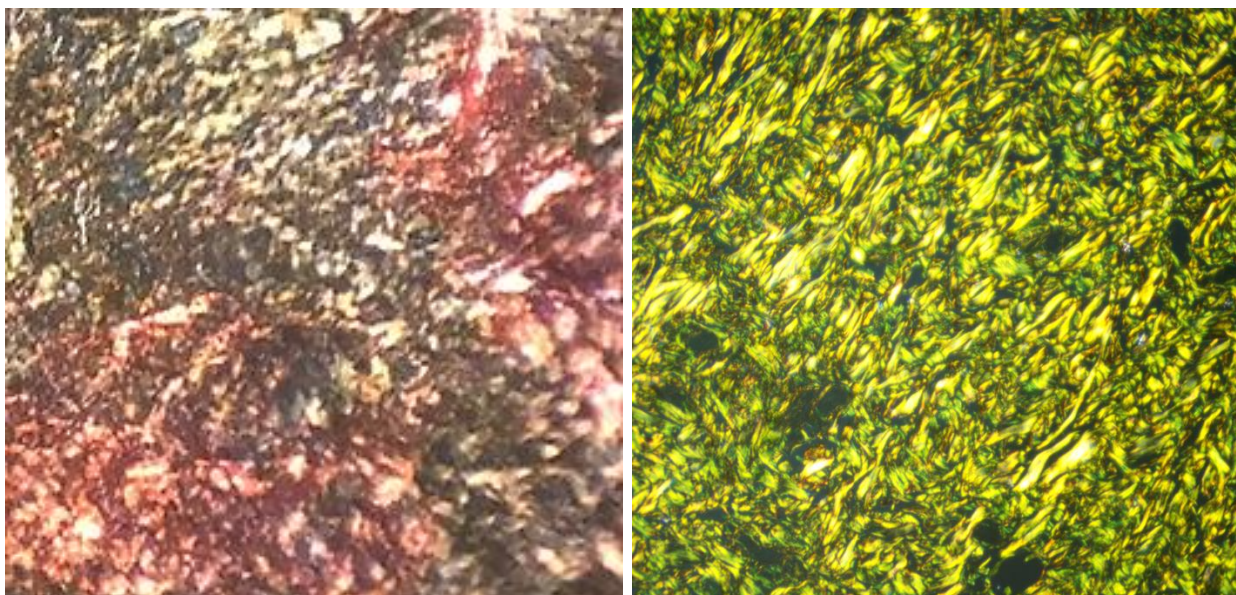
Таблица 5

Соотношение коллагена I и III типов в коже у больных 1 и 2 групп

Группы больных	Коллаген I типа (%)	Коллаген III типа (%)	Соотношение коллагена I и III типов
1 группа (n = 68)	84,37±6,76	15,62±6,76*	6,34±2,86
2 группа (n = 69)	28,02±6,96 ⁰	71,98±6,96* ⁰	2,81±1,28 ⁰

«*» - различия достоверны, $p < 0,05$ для сравнения коллагена I и III типов в группах, «0» - различия достоверны, $p < 0,05$ сравнения между группами.

При анализе гистологических срезов кожи у пациентов первой группы было установлено, что среднее содержание коллагена I типа составляет 84,37±6,76, в то время как содержание коллагена III типа равно 15,62±6,76* (рисунок 1). Эти результаты демонстрируют значительное преобладание коллагена I типа над коллагеном III типа в образцах кожи данной группы, что может иметь важное значение для понимания их структурных характеристик и потенциального влияния на развитие грыж.



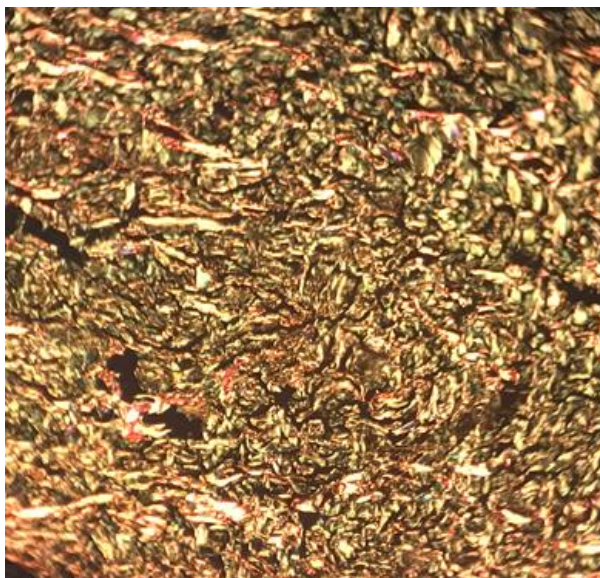
А

Б

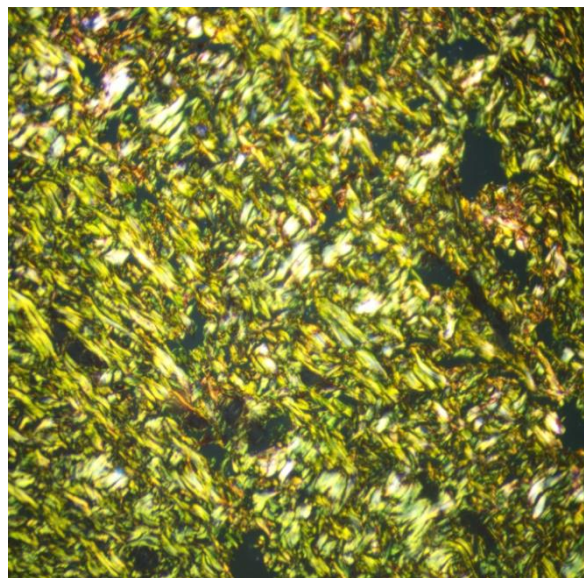
Рисунок 1 – Микрофотография участка кожи пациента без пупочной грыжи и грыжи белой линии живота (А) и стрыжей (Б). Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. Объектив X400.

Анализ гистологических срезов кожи у пациентов первой группы показал, что соотношение коллагена I типа к коллагену III типа составляет $6,34 \pm 2,86$, что соответствует красным и оранжевым оттенкам на поляризационных микроскопических изображениях. Вторая группа пациентов продемонстрировала иное распределение типов коллагена: среднее содержание коллагена I типа составило $28,02 \pm 6,96^0$, в то время как содержание коллагена III типа в 3 раза было большим и достигло $71,98 \pm 6,96^{*0}$. Эти данные отражают значительное преобладание коллагена III типа над коллагеном I типа во второй группе и подчеркивают различия в соотношении коллагенов между группами. Также косвенно свидетельствует о несостоятельности коллагеногенеза и преобладании молодого, незрелого коллагена, что в свою очередь приводит к слабости передней брюшной стенки и образованию грыж с большей долей вероятности. Данное предположение основано на отличиях в строении коллагенов I и III типов, которое заключается в том, что молекула коллагена III типа содержит дисульфидные поперечные связи, является гомотримером и построена из $\alpha 1$

(III) полипептидных цепей, центральные спирализованные домены которых на 9 остатков длиннее домена коллагена III типа.



А



Б

Рисунок 2 – Микрофотография участка кожи пациента 40 и 69 лет. Поляризационная микроскопия. Окраска Sirius Red. Объектив X400.

В спектре поляризационной микроскопии наблюдается преобладание зеленого цвета, что является характерным для коллагена III типа (рисунок 2). Среднее соотношение коллагена III типа к коллагену I типа в образцах кожи составляет $2,81 \pm 1,28^0$. Это свидетельствует о преобладании коллагена III типа над коллагеном I типа в исследованных образцах.

Таким образом, у пациентов с пупочной грыжей и грыжей белой линии живота наблюдается значительное снижение содержания коллагена I типа в гистологических образцах кожи по сравнению с пациентами без грыж. Эти результаты указывают на изменения в структуре соединительной ткани, связанные с предрасположенностью к грыжевым образованиям, и подчеркивают роль коллагена I типа в поддержании целостности и прочности тканей. Снижение уровня коллагена I типа связано с изменениями, происходящими в соединительной ткани, которые приводят к развитию грыж.

3.2 Анализ факторов риска и корреляционные зависимости при грыжах передней брюшной стенки

После проведения обследования пациентов было установлено, что такие этиологические факторы, как наличие дивертикулов кишечника, долихосигма, пролапс гениталий, привычные вывихи суставов и тяжелые аллергические реакции (например, анафилактический шок), курение, запоры, тяжелый физический труд встречались в единичных случаях. В связи с этим, для минимизации влияния редких переменных на результаты анализа, данные факторы были исключены из дальнейшего исследования, поскольку их малое количество не позволяло провести достоверную статистическую оценку их влияния на риск развития грыж передней брюшной стенки.

Для проверки гипотезы о нормальности распределения исследуемых количественных факторов риска использовали одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова для расчета асимптотической значимости.

При получении асимптотической значимости больше 0,05 распределение было расценено как нормальное. Это означало, что при проведении статистического анализа данных, если полученное значение асимптотической значимости оказалось больше 0,05, то распределение этих данных соответствует нормальному распределению. Нормальное распределение характеризуется следующим: значения признака сосредоточены вокруг среднего значения и распределены симметрично относительно него. В таких факторах как возраст, ИМТ, уровень глюкозы, индекс аутофлюоресценции кожи, соотношение коллагенов I и III типов было выявлено нормальное распределение асимптотической значимости, что дало возможность для проведения дальнейшего статистического анализа этих количественных переменных (таблица 6)

Таблица 6

Асимптотическая значимость для переменных, поддающихся нормальному распределению

Переменная	Тип	Асимптотическая значимость
Индекс аутофлуоресценции кожи	Количественная	0,440
Возраст	Количественная	0,327
ИМТ	Количественная	0,520
Соотношение коллагенов I и III типов	Количественная	0,066
Глюкоза крови	Количественная	0,282

Далее в исследовании рассчитывался доверительный интервал количественных переменных. Расчет границ 95% доверительного интервала переменных позволяет определить диапазон, в котором с вероятностью 95% будет находиться истинное значение исследуемой переменной. Если доверительный интервал не включает 1, т. е. нижняя и верхняя границы выше или ниже 1, то это позволяет сделать вывод о статистической значимости между фактором и исходом (контролем) при $p < 0,05$. В противном случае делается вывод об отсутствии статистически значимых связей между фактором и исходом (контролем). Как видим из таблицы 7, по сравниваемым показателям, кроме возраста, перекрытия доверительных интервалов у пациентов с грыжами и без – не наблюдалось. Значит, в обеих группах имеются различия по индексу аутофлуоресценции кожи, ИМТ, соотношению коллагенов I и III типов, глюкозе. Это указывает, что у пациентов с грыжами имеются статистически значимые отличия по данным показателям.

Таблица 7

Описательная статистика факторов риска для пациентов с пупочной грыжей/грыжей белой линии живота и без них

Переменная	1 группа (n = 68)	2 группа (n = 69)
	Доверительный интервал	Доверительный интервал

Возраст	54,5±2,55	56,1±1,83
Глюкоза	5,14±0,22	5,5±0,19
Индекс аутофлюоресценции кожи	1,92±0,08	2,61±0,08
Соотношение коллагенов I и III типов	3,73±0,53	1,55±0,19
ИМТ	31,46±1,51	35,13±1,01

Для проверки связи между различными факторами риска и образованием пупочной грыжи и грыжи белой линии живота использовали корреляционный анализ. Коэффициент корреляции определяет направленность и силу вероятностной взаимосвязи не только факторов риска с образованием пупочной грыжи/грыжи белой линии живота, но и связь факторов риска между собой. При помощи корреляционного анализа обнаружили зависимость между факторами риска развития пупочной грыжи и грыжи белой линии живота. На диаграмме наглядно представлены отношения между коррелирующими переменными (рисунок 3).

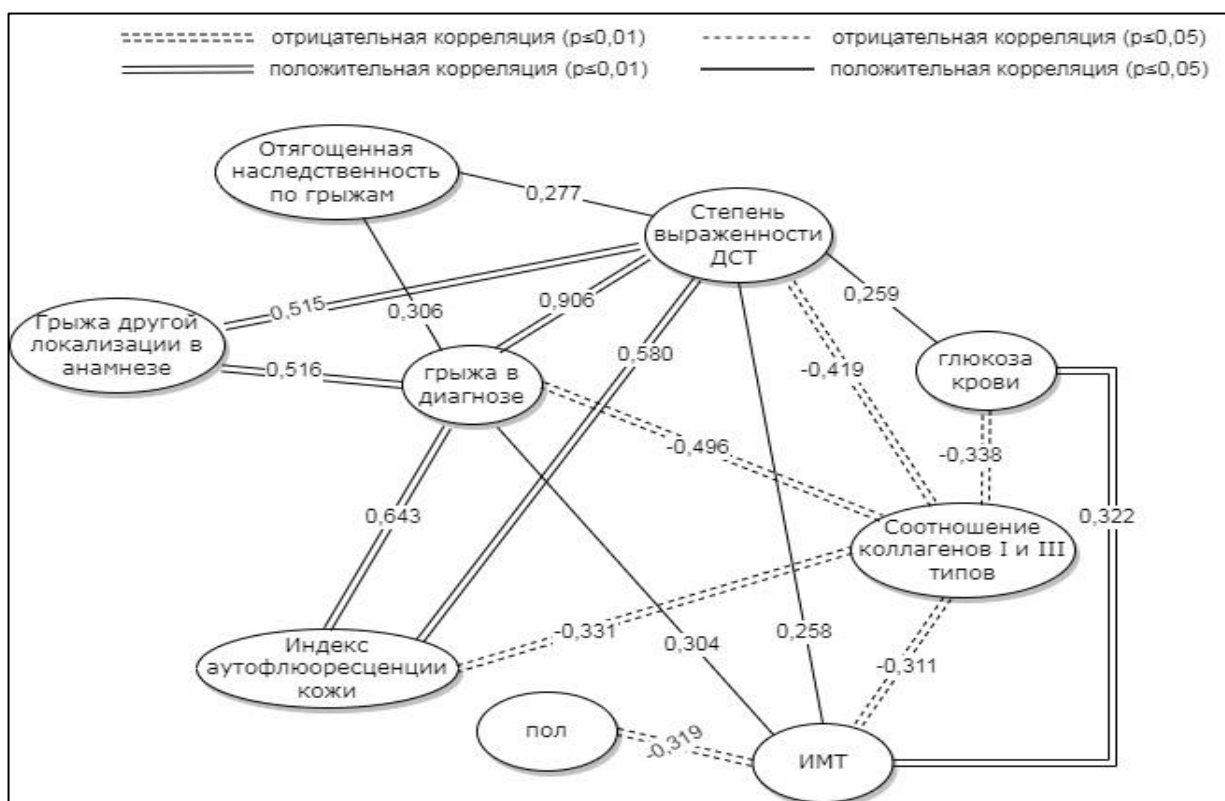


Рисунок 3 – Диаграмма, отражающая силу и направление корреляционной связи между изучаемыми признаками.

Корреляционный анализ выявил статистически значимую умеренную положительную связь наличия грыжи у пациента с ИМТ ($r=0,304$), а также с наличием грыжи у родственников ($r=0,306$). Это свидетельствует о том, что у пациентов с грыжами может наблюдаться отягощенная наследственность по грыжам, что соответствует мировым исследованиям [83].

В исследовании выявлена сильная положительная корреляционная зависимость между наличием грыжи и степенью выраженности ДСТ ($r=0,906$) и значительная положительная связь с индексом аутофлюоресценции кожи ($r=0,643$). Это говорит о том, что накопление КПП, измеряемое в коже с помощью аутофлюоресценции, имеет значительную связь, превосходящую другие факторы, кроме дисплазии соединительной ткани. Также значительная положительная связь наблюдается между наличием грыжи в диагнозе и грыжей другой локализации в анамнезе ($r=0,516$), что указывает на высокий риск рецидива грыж. Выявлена статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная взаимосвязь между наличием грыжи и соотношением коллагенов I и III типов ($r=-0,496$). Статистически значимых корреляционных связей между полом, возрастом, уровнем глюкозы и грыжи в диагнозе не было выявлено (таблица 8).

Таблица 8

Корреляционная зависимость переменных по отношению к пупочной грыже/грыже белой линии живота в диагнозе

Грыжа в диагнозе	
Пол	0,03
Возраст	0,053
Индекс аутофлюоресценции кожи	0,643 (корреляция значима на уровне 0,01)
ИМТ	0,304 (корреляция значима на уровне 0,05)
Соотношение коллагенов I и III типов	-0,496 (корреляция значима на уровне 0,01)
Глюкоза крови	0,195
Отягощенная наследственность по	0,306 (корреляция значима на уровне 0,05)

грыжам	
Грыжа другой локализации в анамнезе	0,516 (корреляция значима на уровне 0,01)
Степень выраженности ДСТ	0,906 (корреляция значима на уровне 0,01)

Статистически значимая умеренная отрицательная корреляционная зависимость наблюдалась между ИМТ и полом ($r=-0,319$), соотношением коллагена I и III типов ($r=-0,311$). Статистически значимая умеренная положительная корреляционная взаимосвязь наблюдалась между ИМТ и грыжей в диагнозе ($r=0,304$), а также с уровнем глюкозы в крови ($r=0,322$). Также выявлена слабая положительная связь между ИМТ и степенью выраженности дисплазии соединительной ткани ($r=0,258$) (таблица.9).

Таблица 9

Корреляционная зависимость переменных по отношению к индексу массы тела

	ИМТ
Пол	-0,319 (корреляция значима на уровне 0,01)
Возраст	0
Индекс аутофлюоресценции кожи	0,131
Грыжа в диагнозе	0,304 (корреляция значима на уровне 0,05)
Соотношение коллагенов I и III типов	-0,311 (корреляция значима на уровне 0,01)
Глюкоза крови	0,322 (корреляция значима на уровне 0,01)
Отягощенная наследственность по грыжам	-0,154
Грыжа другой локализации в анамнезе	-0,074
Степень выраженности ДСТ	0,258 (корреляция значима на уровне 0,05)

Соотношение коллагенов I и III типов показало статистически значимую умеренную отрицательную связь с индексом аутофлюоресценции кожи ($r=-0,331$), наличием грыжи в диагнозе ($r=-0,496$), ИМТ ($r=-0,311$), уровнем глюкозы крови ($r=-0,338$), степенью выраженности дисплазии

соединительной ткани по Т.Ю. Смольновой (2003 г.) ($r=-0,419$). То есть, чем меньше соотношение коллагенов I и III типов, тем выше индекс аутофлюоресценции кожи, более выражена степень дисплазии и выше вероятность образования грыж (таблица 10).

Таблица 10

Корреляционная зависимость переменных по отношению к соотношению коллагенов I и III типов

Соотношение коллагенов I и III типов	
Пол	0,114
Возраст	0,001
Индекс аутофлюоресценции кожи	-0,331 (корреляция значима на уровне 0,01)
Грыжа в диагнозе	-0,496 (корреляция значима на уровне 0,01)
ИМТ	-0,311 (корреляция значима на уровне 0,01)
Глюкоза крови	-0,338 (корреляция значима на уровне 0,01)
Отягощенная наследственность по грыжам	-0,145
Грыжа другой локализации в анамнезе	-0,215
Степень выраженности ДСТ	-0,419 (корреляция значима на уровне 0,01)

Дальнейший анализ выявил статистически значимую значительную положительную связь дисплазии соединительной ткани с индексом аутофлюоресценции кожи ($r=0,580$) с наличием в анамнезе грыжи у пациента ($r=0,515$). Слабая сила положительной корреляции наблюдалась при взаимосвязи дисплазии соединительной ткани с ИМТ ($r=0,258$), уровнем глюкозы крови ($r=0,259$), с грыжей у родственников ($r=0,277$). Сильная положительная связь наблюдается между дисплазией соединительной ткани и грыжей в диагнозе ($r=0,906$), это доказывает, что пациенты с грыжами имеет дисплазию соединительной ткани. Статистически значимая отрицательная умеренная корреляционная взаимосвязь была выявлена между степенью выраженности дисплазии соединительной ткани и соотношением коллагенов I и III типов ($r=-0,419$). То есть, чем больше выражена степень

дисплазии соединительной ткани, тем ниже соотношение коллагена типа I и III, что приводит к ухудшению качества коллагена (таблица 11).

Таблица 11

Корреляционная зависимость переменных по отношению к степени выраженности дисплазии соединительной ткани

Степень выраженности ДСТ	
Пол	0,009
Возраст	0,09
Индекс аутофлюоресценции кожи	0,580 (корреляция значима на уровне 0,01)
ИМТ	0,258 (корреляция значима на уровне 0,05)
Соотношение коллагенов I и III типов	-0,419 (корреляция значима на уровне 0,01)
Глюкоза крови	0,259 (корреляция значима на уровне 0,05)
Отягощенная наследственность по грыжам	0,277 (корреляция значима на уровне 0,05)
Грыжа другой локализации в анамнезе	0,515 (корреляция значима на уровне 0,01)
Грыжа в диагнозе	0,906 (корреляция значима на уровне 0,01)

В исследовании была определена статистически значимая значительная положительная корреляционная взаимосвязь индекса аутофлюоресценции кожи со степенью выраженности дисплазии соединительной ткани ($r=0,580$) и наличием грыжи в диагнозе ($r=0,643$) (Табл.12). Выявлена статистически значимая умеренная отрицательная корреляционная взаимосвязь индекса аутофлюоресценции кожи и соотношения коллагенов I и III типов ($r=-0,331$). У пациентов с высоким содержанием конечных продуктов гликирования, измеренным в коже с помощью аутофлюоресценции, наблюдаются признаки дисплазии соединительной ткани и сниженное соотношение коллагенов I и III типов.

Таблица 12

Корреляционная зависимость переменных по отношению к индексу аутофлюоресценции кожи

Индекс аутофлюоресценции кожи

Пол	-0,026
Возраст	0,135
Степень выраженности ДСТ	0,580 (корреляция значима на уровне 0,01)
ИМТ	0,131
Соотношение коллагенов I и III типов	-0,331 (корреляция значима на уровне 0,01)
Глюкоза крови	0,033
Отягощенная наследственность	0,217
Грыжа другой локализации в анамнезе	0,188
Грыжа в диагнозе	0,643 (корреляция значима на уровне 0,01)

Исследование выявленных корреляционных связей между дисплазией соединительной ткани, индексом автофлуоресценции кожи и грыжами передней брюшной стенки подчеркивают значительные связи ($r > 0,5 \leq 0,7$ – связь значительная) между этими факторами в контексте развития грыж. Накопление конечных продуктов гликирования, вызванное появлением межбелковых сшивок, приводит к повреждению коллагена, что снижает каркасную прочность передней брюшной стенки и способствует формированию грыж. Поэтому выявленная значительная связь этого показателя с ГПБС показывает, что он является фактором риска, как ДСТ и СК. Исследование СК, такие как микроскопия в поляризованном свете гистологических препаратов, хотя и предоставляют информацию о процентном соотношении коллагенов I и III типов, однако требуют инвазивных процедур, что делает их менее удобными для рутинного применения.

В отличие от оценки фенотипических признаков ДСТ, индекс автофлуоресценции кожи предоставляет объективные количественные данные, отражающие изменения коллагена, которые могут быть использованы в ранней диагностике ГПБС. В совокупности индекс автофлуоресценции кожи демонстрирует большую корреляционную связь по сравнению с этим методом, что доказывает преимущество неинвазивного метода оценки нарушения коллагена и связи его с риском развития грыж.

3.3 Определение математической значимости этиологических факторов возникновения грыж у пациентов с грыжами передней брюшной стенки

Для оценки диагностической значимости факторов формирования пупочной грыжи и грыжи белой линии живота был проведен анализ ROC-кривой (рисунок 4).

Таблица 13 демонстрирует значимость различных переменных при оценке факторов риска развития пупочной грыжи и грыжи белой линии живота с использованием ROC-анализа. В результате индекс аутофлуоресценции кожи показал высокую значимость ($AUC = 0,873$) среди других факторов. Также высокие значения были отмечены для наличия грыжи другой локализации в анамнезе ($AUC = 0,724$) и отягощенной наследственности по грыжам ($AUC = 0,650$), что подтверждает их значимость как факторов риска для ГПБС. Наибольшая площадь под ROC-кривой наблюдалась для степени выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ), что доказывает значимость врожденных нарушений коллагена у пациентов с ГПБС. В то же время, пол ($AUC = 0,511$), возраст ($AUC = 0,531$) и соотношение коллагенов I и III типов ($AUC = 0,212$) имели более низкие значения, что свидетельствует об их менее значимой роли в диагностике указанных состояний. Полученные результаты подчеркивают значимость индекса аутофлуоресценции кожи и степени выраженности дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития ГПБС как врожденного и приобретенного нарушения коллагена, на основе которых можно выставить показания к коррекции этих нарушений. Также эти данные показывают преимущество неинвазивных методов оценки нарушений коллагена перед биопсией.

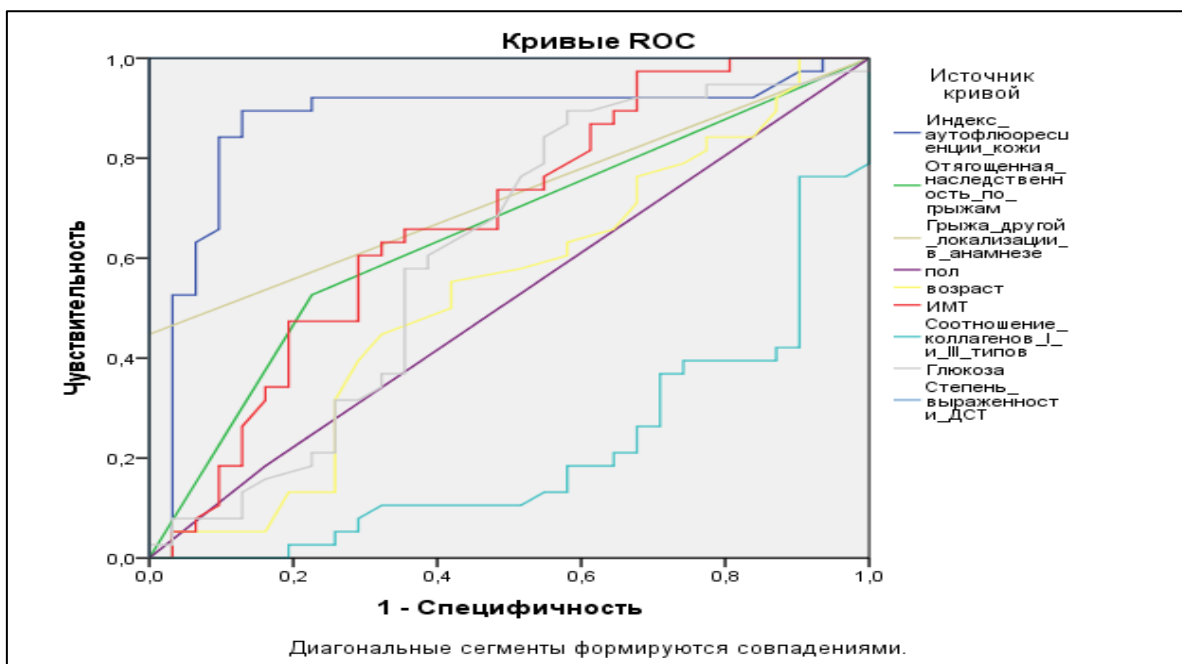


Рисунок 4 – Данные ROC анализа.

Таблица 13

Площадь ROC-кривых по отношению к пупочной грыже/грыже белой линии живота в диагнозе

Грыжа в диагнозе	
Пол	0,511
Возраст	0,531
Индекс аутофлюоресценции кожи	0,873
ИМТ	0,676
Соотношение коллагенов I и III типов	0,212
Глюкоза крови	0,613
Отягощенная наследственность по грыжам	0,650
Грыжа другой локализации в анамнезе	0,724
Степень выраженности ДСТ	0,998

Далее в рамках данного исследования были рассчитаны шансы развития грыж передней брюшной стенки для определения влияния различных факторов риска на вероятность формирования данной патологии.

При анализе различных исследуемых показателей риска грыжеобразования шансы появления грыж были выше (таблица 14):

у женщин по сравнению с мужчинами;

у пациентов, имеющих отягощённую наследственность по грыжеобразованию;

у пациентов с высокими значениями ИМТ;

у пациентов с высоким уровнем сахара в крови;

у пациентов старших возрастных групп;

с увеличением показателя индекс аутофлюоресценции кожи.

Расчет шансов для степени выраженности дисплазии соединительной ткани не мог быть осуществлен в виду отсутствия пациентов в контрольной группе со средней и тяжелой степенью дисплазии ткани. Однако при моделировании ситуации, когда имеются пациенты средней и тяжелой степени в контрольной группе, расчет показывает кратное увеличения шансов риска развития ГПБС.

Шансы появления ГПБС у пациента- женщины с грыжей был в 1,26 выше, чем пациента- мужчины.

Из рассмотренных 6 возрастных групп, было отмечено постепенное увеличение шансов развития ГПБС до 49 лет. Однако уже начиная с 50 лет шанс увеличивался до 9,0 с последующим постепенным увеличением.

Шанс появления ГПБС возрастает с увеличением ИМТ. Так, в группе ИМТ 35–40, что соответствует ожирению второй степени, был более высокий шанс встретить пациента с грыжей по сравнению с пациентом с избыточной массой тела ИМТ (15 -25) в 14,57.

Шанс появления грыжи при наличии грыж у родственников увеличивался в 3,25. Шанс фактора грыжи в анамнезе оценить не представлялось возможным из-за отсутствия их в контрольной группе.

Шанс встретить пациента с грыжей возрастает при увеличении индекса аутофлюоресценции кожи. При увеличении индекс аутофлюоресценции кожи больше 2.6, шанс встретить пациента с грыжей увеличивался в 5,6.

Кроме того, шансы образования грыжи увеличиваются при повышении уровня глюкозы крови выше 5,5 ммоль/л в 1,06 соответственно.

Стоит отметить незначительное увеличение шанса 0,22, которое отмечалось у пациентов с низким соотношением коллагена I и III типа, которое практически не изменялось с увеличением соотношения.

Таким образом, шанс образования грыжи возрастает с выявлением в анамнезе грыжи у родственников и с увеличением возраста, ИМТ, индекса аутофлюоресценции кожи, степени дисплазии соединительной ткани, сахара крови. Также следует отметить минимальный шанс развития ГПБС в нашем исследовании при низком соотношения коллагена I и III типа, что вновь доказывает диагностическую значимость исследования степени выраженности ДСТ и индекса аутофлюоресценции кожи.

Таблица 14

Максимальные значения шансов появления грыжи
передней брюшной стенки

Признак	Значение шанса
Пол (мужчина)	1,26
Возраст (50–59 лет)	9,0
ИМТ (35–40)	14,57
Индекс аутофлюоресценции кожи (>2.6)	5,60
СК (<4)	0,22
Уровень глюкозы (>5.5 ммоль/л)	1,06
Грыжа у родственников	3,25

Учитывая все полученные результаты в исследовании, можно сказать, что врожденные и приобретенные нарушения коллагеногенеза играют ключевую роль в формировании слабости соединительной ткани, что значительно увеличивает риск развития грыж передней брюшной стенки. Эти нарушения, характеризующиеся изменением структуры и функции коллагеновых волокон, приводят к ослаблению прочности тканей, что особенно выражено у пациентов с дисплазией соединительной ткани. В связи с этим возникает необходимость разработки эффективных методов коррекции данных

нарушений, направленных на стимуляцию синтеза коллагена и укрепление соединительной ткани. На основе результатов корреляционного анализа, ROC-анализа и анализа шансов развития ГПБС была разработана модель, в которой определены показания для коррекции нарушений коллагена с помощью имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием.

Основываясь на анализе полученных результатов, в данной модели (рисунок 5) ДСТ и индекс аутофлуоресценции кожи отнесены к категории «больших» признаков, обладающих высокой диагностической значимостью, так как они показали значительную связь и значимость с повышенным риском развития грыж и обеспечивали высокую вероятность развития ГПБС. Остальные параметры, такие как возраст, ИМТ, наличие грыж в анамнезе, грыж у родственников, рассматриваются как «малые» признаки, так как они имели менее выраженную диагностическую значимость в сравнении с ДСТ и индексом аутофлуоресценции кожи. Поэтому их использование в диагностике и прогнозировании имеет вспомогательный характер и менее критично для точного определения необходимости применения коллагенстимулирующих имплантатов.

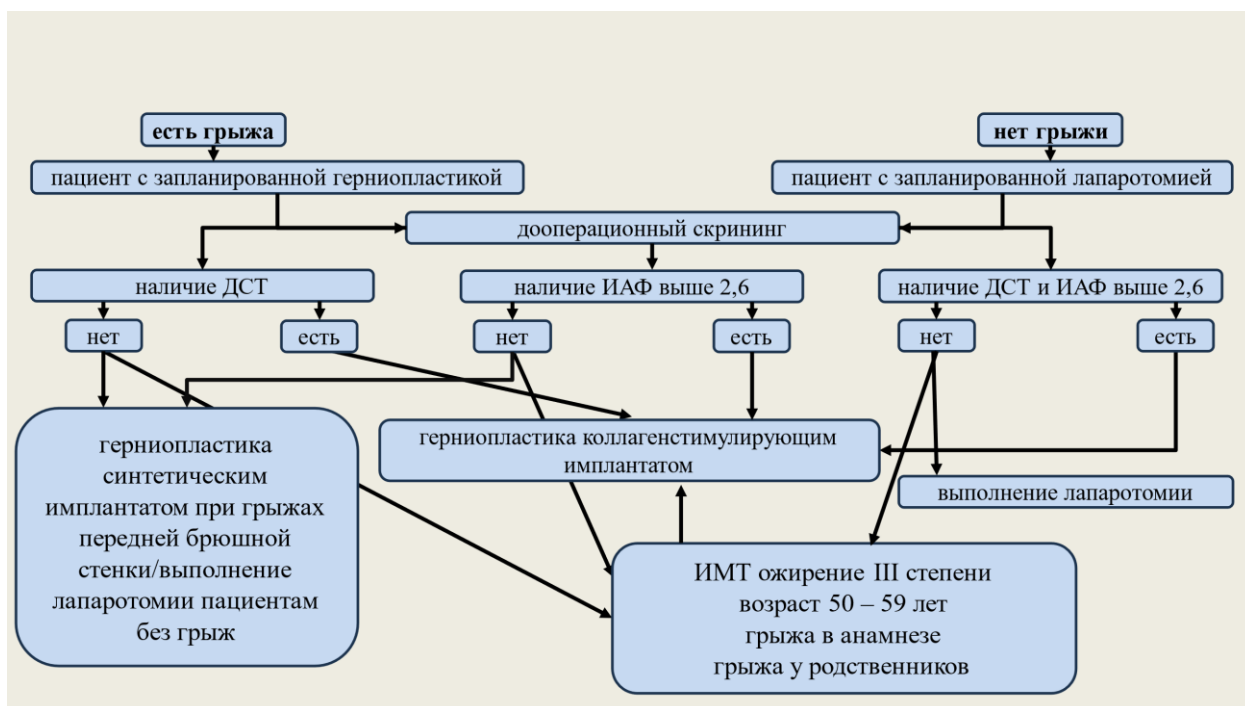


Рисунок 5 – модель применения имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием с учетом математического анализа факторов риска возникновения грыж передней брюшной стенки.

Согласно разработанной модели рекомендуется применение коллагенстимулирующего имплантата при наличии дисплазии соединительной ткани или повышенного индекса аутофлюоресценции кожи (> 2.6), а также при сочетании этих двух признаков. Случай наличия у пациента только «малых» признаков тоже является показанием к применению коллагенстимулирующего имплантата. При отсутствии у пациента малых и больших признаков рекомендовано выполнение герниопластики синтетическим имплантатом при ГПБС или выполнение лапаротомии пациентам без грыж. Этот подход позволяет индивидуализировать рекомендации по применению коллагенстимулирующих покрытий, учитывая основные факторы риска, что может способствовать оптимизации лечения и снижению вероятности рецидивов ГПБС.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

4.1 Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта.

Современная хирургия грыж передней брюшной стенки сталкивается с рядом проблем, связанных с рецидивами и воспалительными осложнениями, возникающими при использовании синтетических имплантатов. Несмотря на достижения в разработке и применении этих имплантатов, процент рецидивов грыж остаётся значительным, а воспалительные реакции на синтетические материалы могут приводить к осложнениям, снижая эффективность хирургического вмешательства. В связи с этим актуальным является разработка новых методов, направленных на улучшение взаимодействия имплантатов с тканями пациента и снижение частоты воспалительных осложнений.

В этой связи разработан способ покрытия синтетического имплантата, целью которого является достижение коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта. Новый метод включает использование метилцеллюлозы декспантенола, рутина и аскорбиновой кислоты, что позволяет значительно улучшить свойства покрытия имплантата и его взаимодействие с тканями пациента.

Описание способа. Способ покрытия синтетического имплантата включает несколько ключевых этапов, которые способствуют получению покрытия с коллагенстимулирующими и противовоспалительными свойствами.

1. Подготовка растворов: Очищенная вода комнатной температуры (20°-25°С) используется в объёме 97 массовых долей, которые делятся на две равные части по 48,5 массовых долей каждая. В одной части воды (48,5 массовых долей) растворяют 2 массовых доли порошка метилцеллюлозы в горячей воде (80-90°С). Полученный раствор оставляют на 2 часа для набухания и растворения полимера.

Во второй части воды растворяют 1 массовую долю препарата, обладающего коллагенстимулирующим действием. Полученный раствор затем добавляют к раствору метилцеллюлозы, перемешивают и оставляют на 5 часов для деаэрации.

2. Нанесение покрытия. После деаэрации полученный раствор выливают в чашку Петри, где помещают синтетический имплантат для иммобилизации на 1 час. После иммобилизации имплантат с покрытием вынимают из чашки Петри и сушат на гладкой стеклянной поверхности при температуре 20-25°C до остаточной влажности 10% в течение 4-5 часов [38].

3. Упаковка и стерилизация. Высушенный имплантат помещают в упаковку и стерилизуют, что обеспечивает стерильность и готовность к медицинскому применению.

Характеристика компонентов, используемых для нанесения покрытия:

1. Декспантенол (R-2,4-дигидрокси-N-(3-гидроксипропил)-3,3-диметилбутанамид) представляет собой производное пантотеновой кислоты, обладающее противовоспалительным эффектом и способствующее регенерации тканей. Он легко растворим в воде и имеет способность увеличивать прочность коллагеновых волокон;

2. Аскорбиновая кислота представляет собой водорастворимый витамин, который играет ключевую роль в синтезе коллагена, антиоксидантной защите и поддержке иммунной функции. Она необходима для образования и стабилизации коллагеновых волокон, что обеспечивает прочность и упругость соединительных тканей, а также защищает клетки от повреждений, вызванных свободными радикалами;

Витамин С способствует заживлению ран и улучшает состояние кожи, а его недостаток может привести к различным заболеваниям, связанным с нарушением синтеза коллагена.

3. Рутин представляет собой растительный флавоноид, обладающий мощными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. Он способствует укреплению капилляров и сосудов, улучшая их проницаемость

и устойчивость, а также помогает предотвратить их ломкость. Рутин играет важную роль в поддержании здоровья соединительных тканей и может способствовать улучшению циркуляции крови и снижению воспалительных процессов. Одним из свойств является усиление эффекта аскорбиновой кислоты. Его использование в медицинских и косметических препаратах направлено на укрепление сосудистой стенки и улучшение состояния кожи.

4. Метилцеллюлоза — это простой эфир целлюлозы, обладающий хорошими адгезионными свойствами и не вызывающий токсичности. Он используется для создания гелевой основы, которая помогает в нанесении покрытия и обеспечении его адгезии к имплантату.

5. Очищенная вода используется для растворения компонентов, обеспечивая необходимую среду для подготовки растворов.

Результатом данного этапа работы явилось получение патента РФ на изобретение № 2756357 от 29 сентября 2021 года [42].

Внедрение данного метода в практическую хирургию может значительно повысить качество герниопластики и снизить риск осложнений, связанных с использованием синтетических имплантатов.

Далее было проведено гистологическое исследование с целью изучения степени выраженности реактивных изменений волокнистого и клеточного компонентов соединительной ткани, окружающей отечественный имплантат с нанесенным покрытием, обладающим коллагенстимулирующим эффектом. Результаты морфологического этапа представлены в следующей главе.

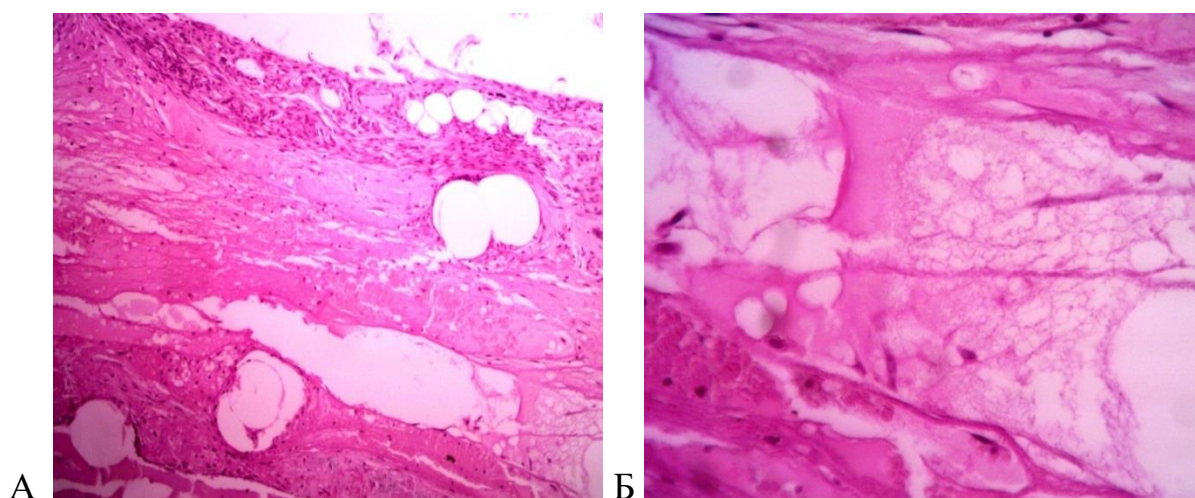
4. 2 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота.

При микроскопическом изучении гистологических препаратов – «Срез передней брюшной стенки в области имплантации имплантата», окрашенных гематоксилином и эозином по методу Маллори и по методу Ван Гизон, было выявлено, что на всех сроках выведения животных из эксперимента была сохранена архитектоника тканей, находящихся над протезом.

На 7 –е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата в окружающих тканях наблюдался выраженный интерстициальный отек с хорошо визуализируемыми нитями фибрина в непосредственной близости к нитям протеза (рисунок 6), определялись значительной площади круглоклеточные инфильтраты.

Анализ качественного состава инфильтрата показал, что в поле зрения преобладают преимущественно макрофаги (рисунок 6 А, Б) и клетки воспалительного ряда, что вполне сопоставимо с данными литературы об особенностях течения раневого процесса, т.е. данная картина свидетельствует о преобладании первой фазы. Относительно сосудов микроциркуляторного русла следует отметить наличие капилляростаза и микротромбозов в мелких кровеносных сосудах.

На некотором расстоянии от нитей имплантата определяются единичные, небольших размеров гигантские многоядерные клетки (ГМК) и тучные клетки, находящиеся в стадии дегрануляции (рисунок 7 В).



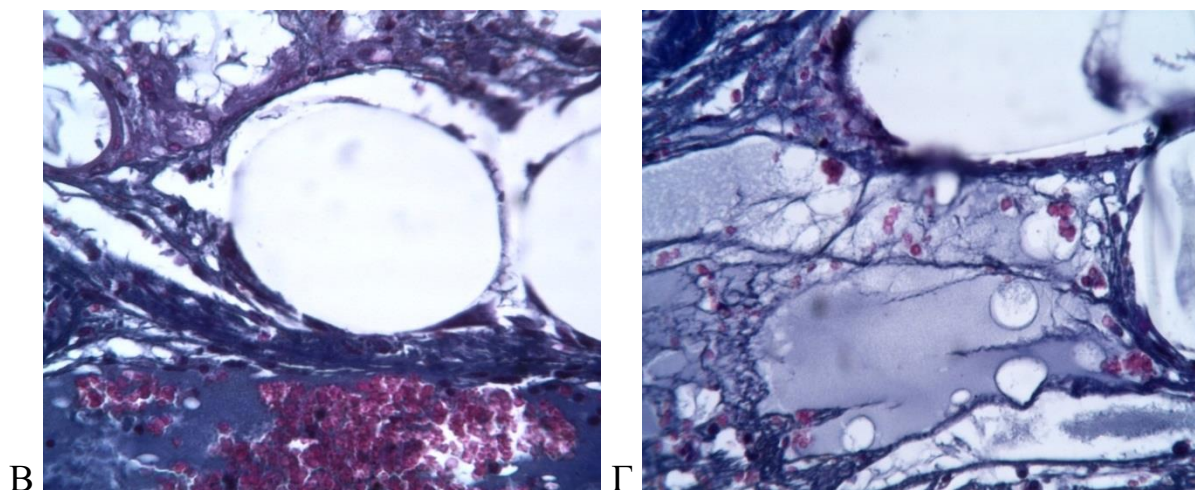


Рисунок 6 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота на 7 – е сутки. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), по методу Маллори (В, Г). Ув. х 200 (А), х 400 (Б, В, Г).

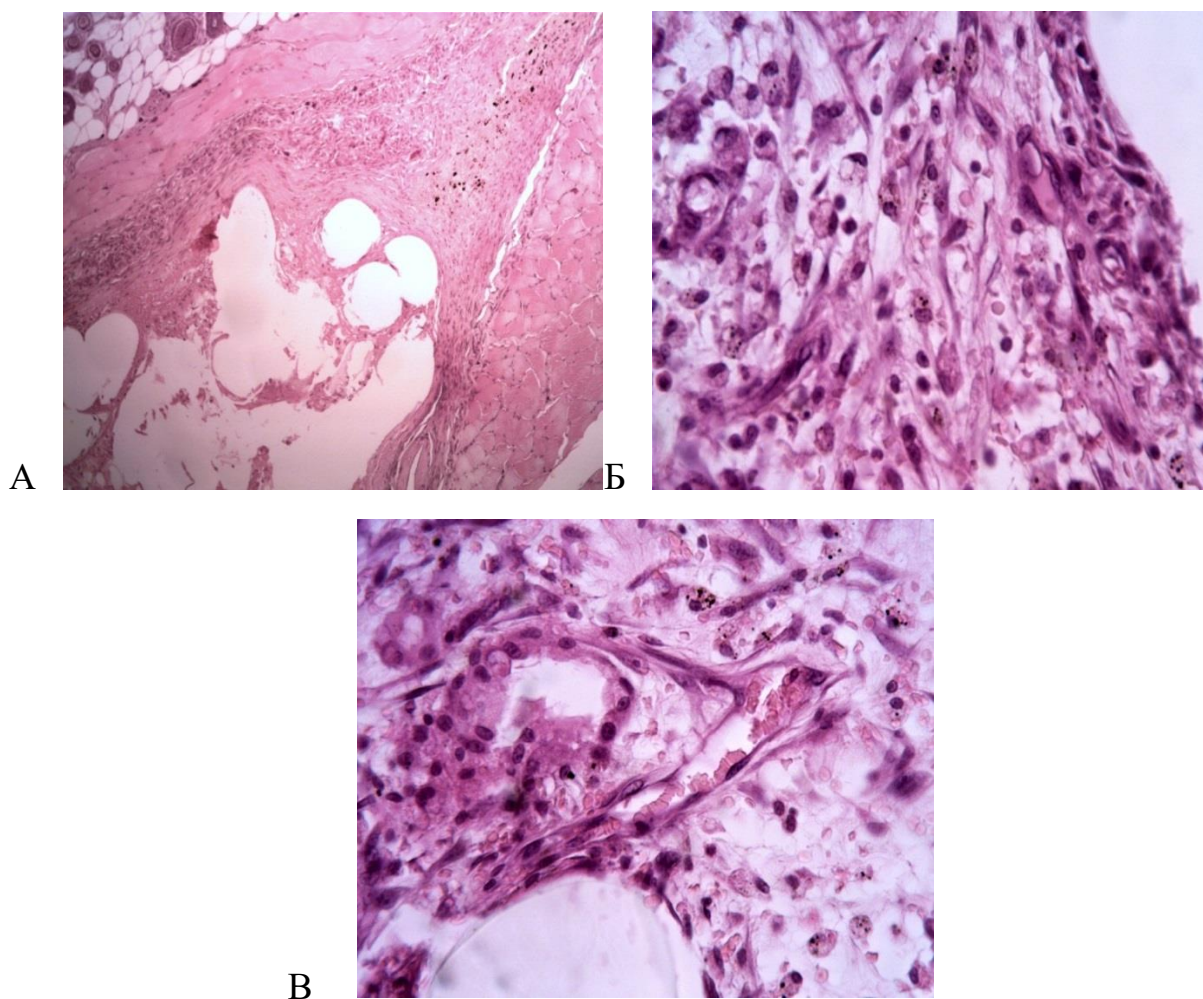


Рисунок 7 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин +

аскорбиновая кислота на 7 – е сутки. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. x 200 (А), x 400 (Б, В).

На 10 –е сутки эксперимента вокруг имплантата визуализировались начальные этапы организации коллагеновых волокон, приводящие к образованию соединительнотканной капсулы, имеющей разную толщину на всем протяжении (рисунок 8 А). При изучении структурной организации новообразованной соединительнотканной капсулы следует отметить наличие гетерогенности в ее строении, проявляющейся не только неплотным прилеганием коллагеновых волокон друг к другу, но и наличием между ними обширных локальных участков, основным содержимым которых являются лимфоциты, моноциты, фибробласты и фиброциты (рисунок 8 Б). Также следует отметить, что от еще недостаточно сформированного волокнистого слоя капсулы, содержащего зрелые коллагеновые волокна, отходят соединительнотканные волокна, окрашивающиеся менее оксифильно (при окраске по методу Ван Гизон), что косвенно свидетельствует об их недостаточной степени зрелости (рисунок 8 Б). Данные волокна участвуют в образовании так называемых трабекул, которые врастают между пучками нитей имплантата или его отдельными нитями (рисунок 9 А, Б).

Следует также отметить, что на данном сроке наблюдается полная интеграция перипротезной капсулы в соединительную ткань эпимизия, о чем свидетельствует отсутствие возможности определения границы между волокнистым слоем капсулы и фасциями окружающих мышц.

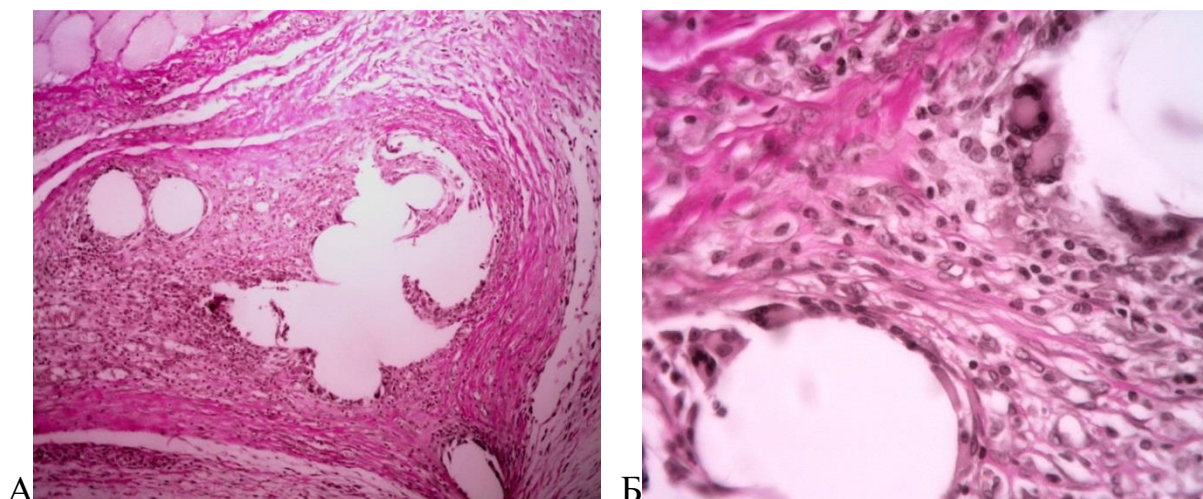
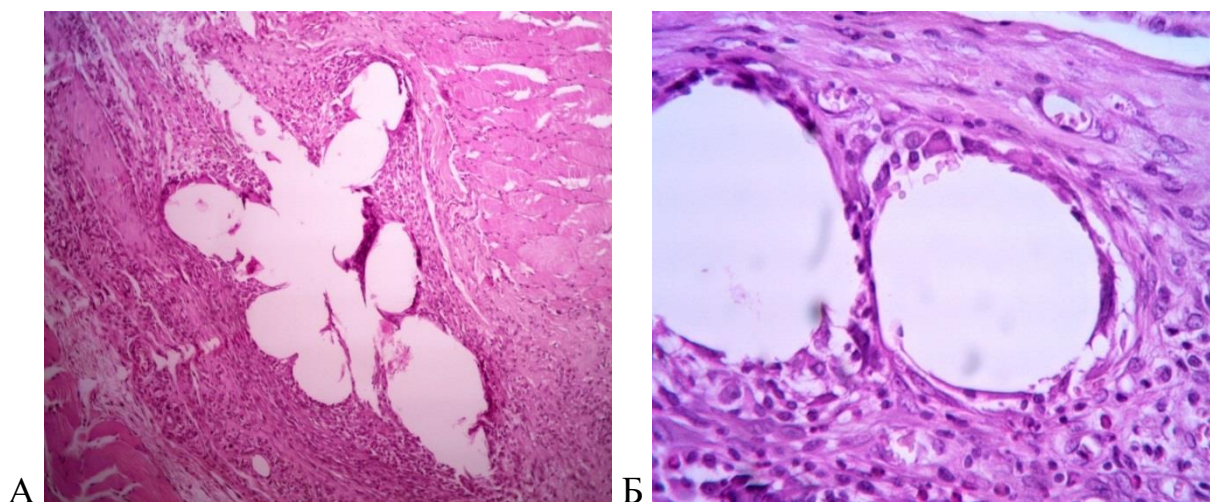


Рисунок 8 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота на 10 – е сутки. Окрашено по методу Ван Гизон. Ув. х 200 (А), х 400 (Б).

Площадь инфильтрата в сравнении с предыдущими сутками была значительно меньше, однако плотность клеток на единице площади среза была достаточно высокая. В поле зрения продолжали преобладать клетки нерезиденты, однако, в сравнении с предыдущими сутками, наблюдалось значительное увеличение количества клеток фибробластического ряда (рисунок 9 А, Г).

Гигантские многоядерные клетки были локализованы преимущественно на нитях имплантата (рисунок 9 Б, 4 Б, В). Их размеры были сравнительно небольшие. Форма овальная, по периферии яркоокисфильной гомогенной цитоплазмы визуализировались мелкие темно-базофильные ядра. Их расположение напоминало кольцо или подкову.



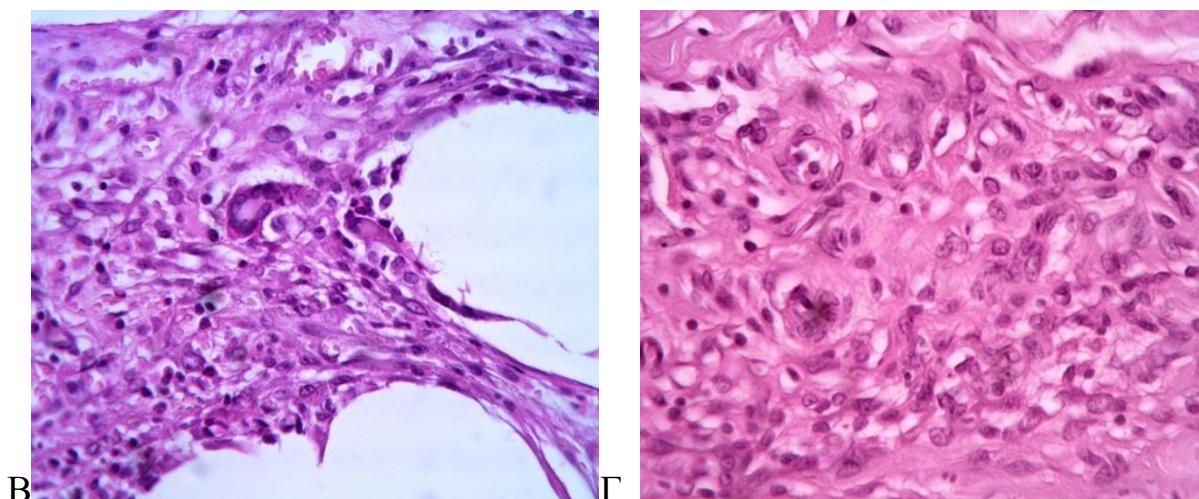


Рисунок 9 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота на 10 – е сутки. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. x 200 (А), x 400 (Б, В, Г).

В некоторых срезах визуализировались ГМК крупных размеров, в темно-базофильной пенистой цитоплазме которых визуализировались гетероморфные ядра (рисунок 10 А, Б). Такие качественные характеристики ГМК могут свидетельствовать об их высокой функциональной активности. При этом локализовались данные клетки на значительном расстоянии от нитей имплантата, преимущественно вблизи к новообразованным кровенаполненным кровеносным сосудам (рисунок 10 А, Б) (в некоторых случаях с признаками тромбоза).

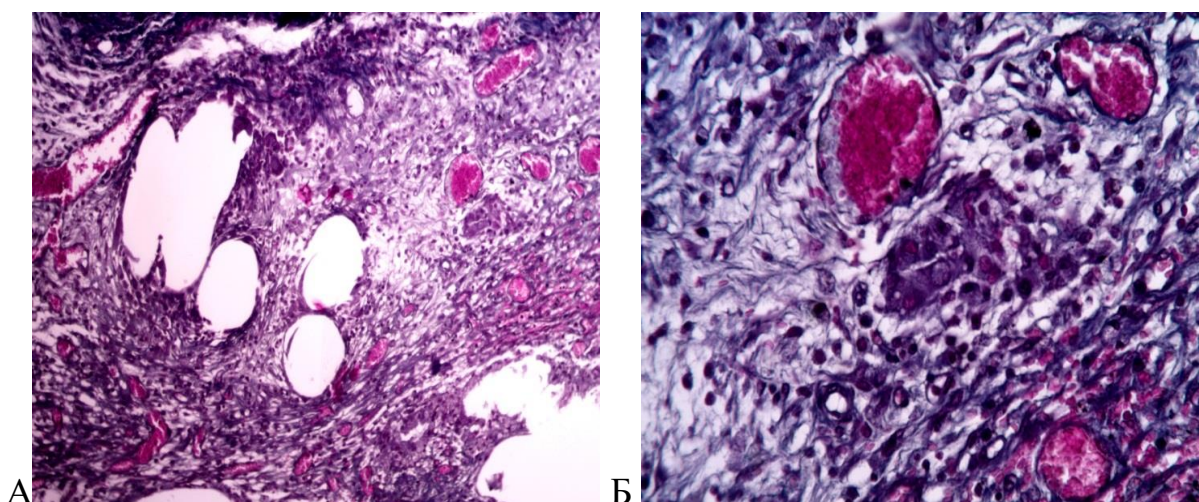


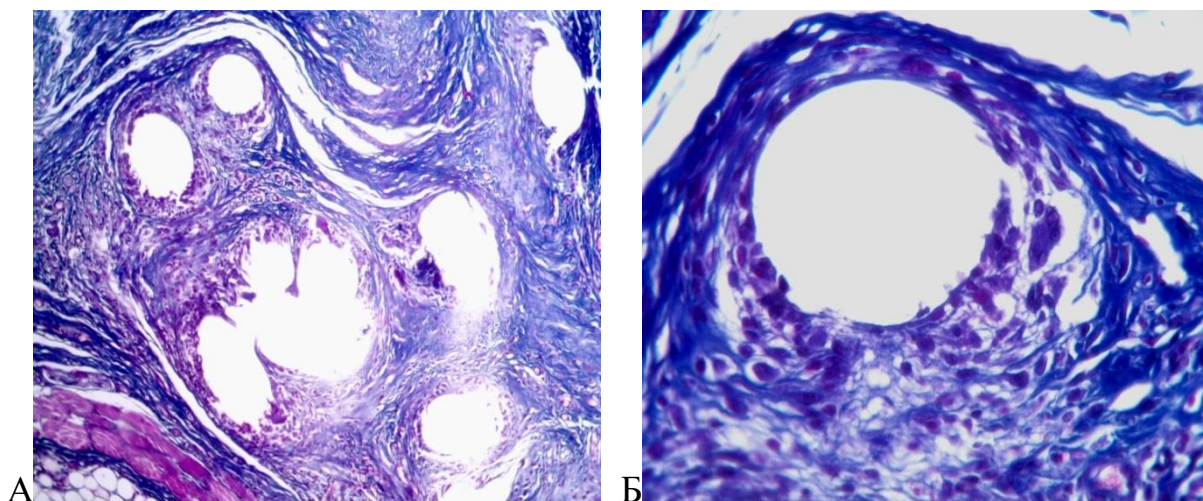
Рисунок 10 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин +

аскорбиновая кислота на 10 – е сутки. Окрашено по методу Маллори. Ув. х 200 (А), х 400 (Б, В, Г).

На 30 –е сутки от начала эксперимента микроскопическое изучение срезов в области имплантации имплантатов из материала полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота выявило полное покрытие имплантата соединительнотканной капсулой, имеющей, однако, разную толщину и степень структурной организации на всем протяжении на фоне хорошо выраженной послойности в своем строении (рисунок 11 А, В, Г). На данном сроке капсула является полноценно сформированной структурой, выполняющей в полном объеме свою функциональную роль, заключающуюся в фиксации и разграничении материала имплантата от окружающих перипротезных тканей.

При этом степень ее большей выраженности и упорядоченности волокон наблюдалась на стороне, обращенной к коже, где она была представлена зрелыми, плотно и компактно расположенными параллельно друг другу без клеточных прослоек коллагеновыми волокнами (рисунок 11 Г).

На противоположной стороне зрелые ярко оксифильные (при окраске по методу Ван Гизон) коллагеновые волокна расположены рыхло, чередуются с прослойками клеток.



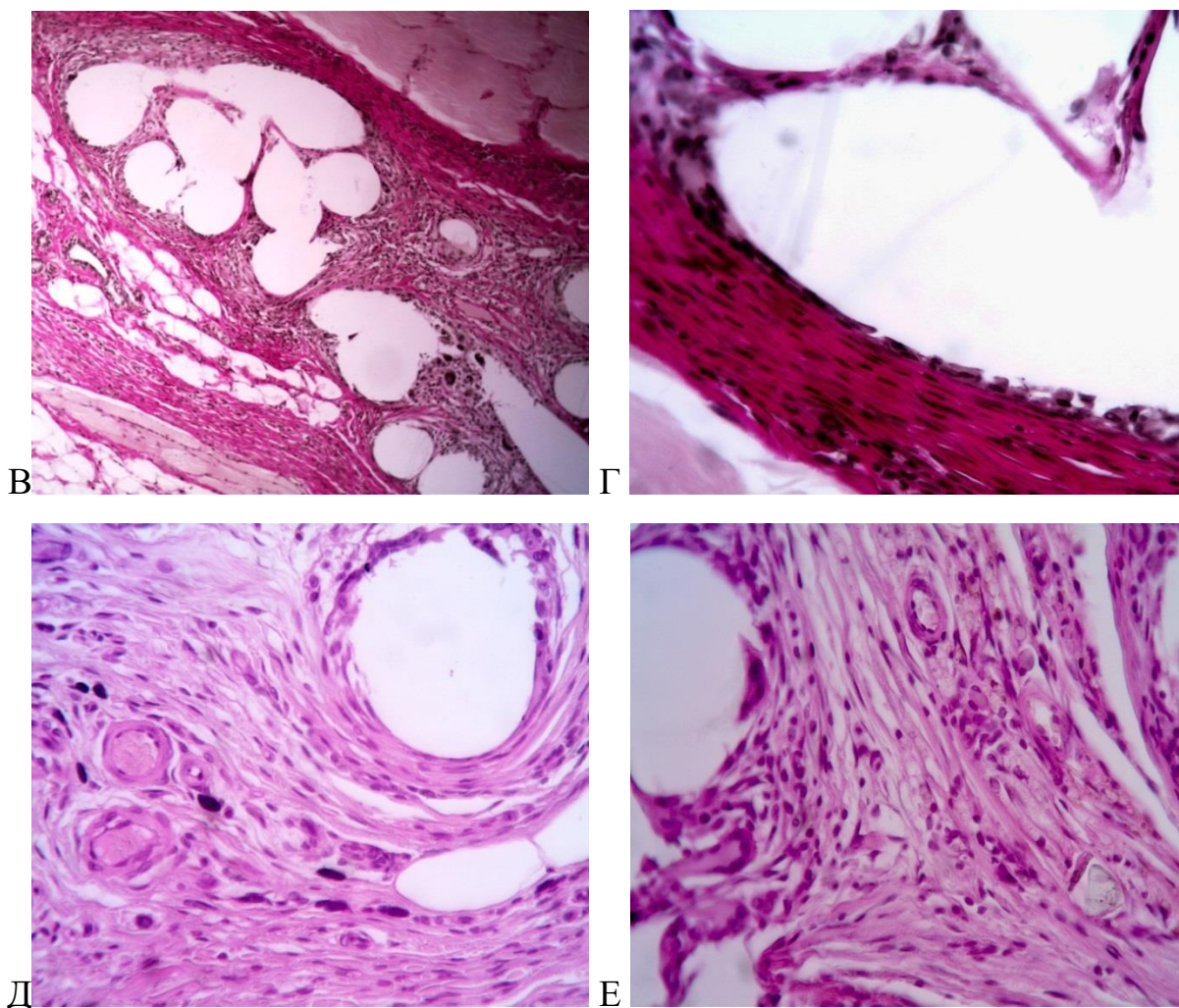


Рисунок 11 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота на 30 – е сутки. Окрашено по методу Маллори (А, Б), по методу Ван Гизон (В, Г), гематоксилином и эозином (Д, Е). Ув. х 200 (А, В), х 400 (Б, Г, Д, Е).

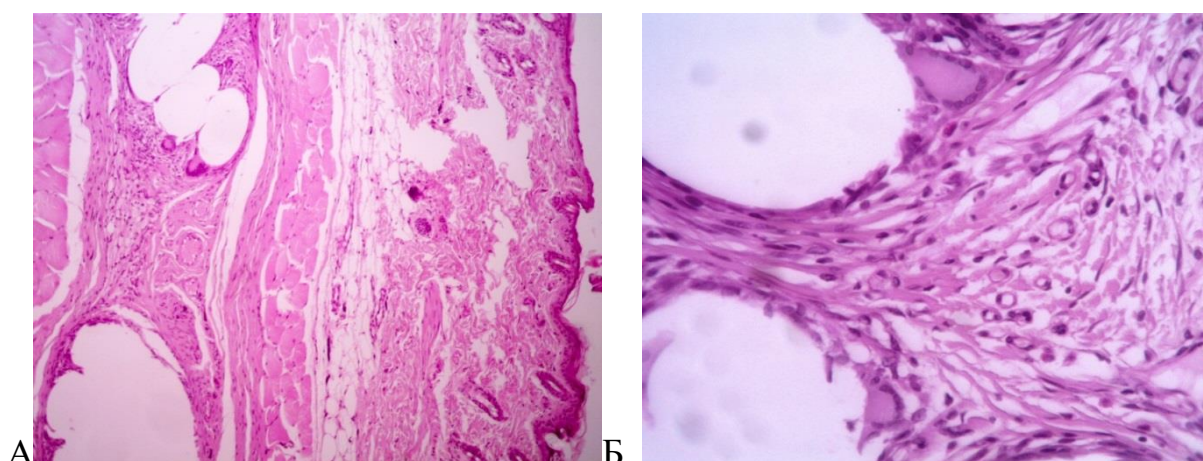
Толщина капсулы здесь несколько больше, чем на стороне, обращенной к коже, и под ней располагаются обширные участки белой жировой ткани (рисунок 11 В). В сравнении с предыдущим сроком эксперимента волокнистый компонент преобладает над клеточным, в котором, несмотря на широкое клеточное разнообразие, абсолютное большинство принадлежит клеткам фибробластического дифферона (рисунок 11 Б, Д, Е).

При этом следует отметить, что в непосредственной близости к кровеносным сосудам, преимущественно артериального русла,

расположенных в перипротезной зоне, хорошо визуализируются крупных размеров тучные клетки, находящиеся в стадии накопления секрета (рисунок 11 Д). Непосредственно на нитях имплантата локализируются ГМК небольших размеров, неправильной или овальной формы, по периферии оксифильной цитоплазмы которых расположены в виде подковы мелкие базофильные ядра (рисунок 11 Б, Е).

На 60 –е сутки от начала эксперимента в микропрепаратах визуализируется вокруг имплантата хорошо сформированная, мощная перипротезная капсула, имеющая выраженную послойную организацию (рисунок 11 В, Д), на фоне сохранности послойного строения кожи, несмотря на единичные случаи с незначительной деформацией перипротезной капсулы и области имплантата (рисунок 12 А, В, И). Наблюдается полная интеграция имплантата в окружающую перипротезную ткань, подтверждаемая слиянием соединительнотканых волокон капсулы с волокнами эпимизия рядом расположенных мышц.

Плотность клеток низкая, в поле зрения преобладают преимущественно соединительнотканые (коллагеновые) волокна высокой степени зрелости, локализация которых в непосредственной близости к нитям имплантата обеспечивает максимальную каркасную функцию (рисунок 12 В).



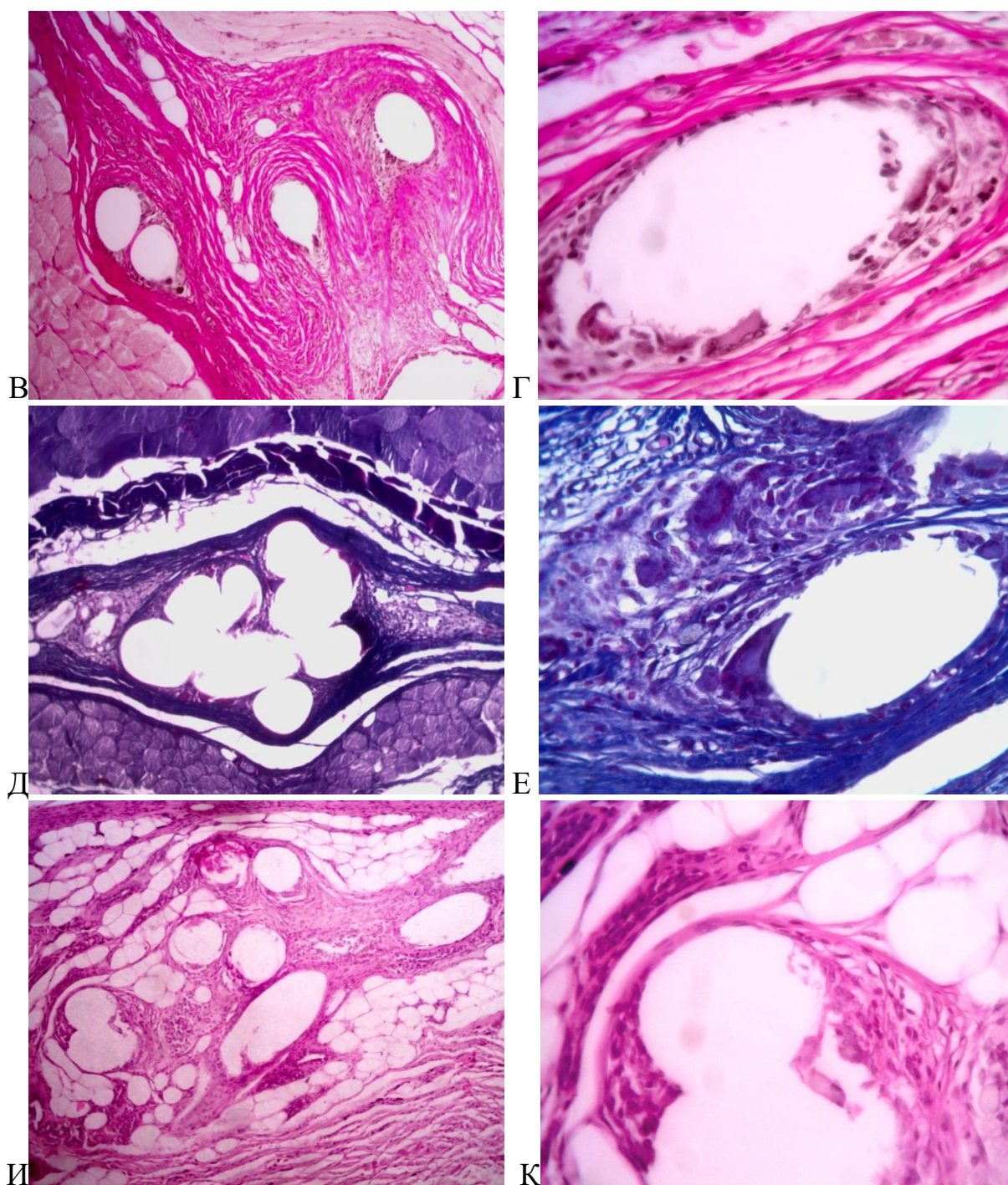


Рисунок 12 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота на 60 – е сутки. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б, И, К), по методу Маллори (Д, Е), по методу Ван Гизон (В, Г). Ув. х 200 (А, В, Д, И), х 400 (Б, Г, Е, К).

В некоторых срезах, где наблюдалась незначительная деформация области имплантата, определяется большое количество белой жировой ткани

на фоне значимого снижения волокнистого компонента, что косвенно может свидетельствовать о снижении функциональной прочности и каркасности имплантата (рисунок 12 И, К). Во внутреннем (клеточном) слое соединительнотканной капсулы преобладают клетки фибробластического дифферона и ГМК. Количество последних является максимальным в сравнении со всеми предыдущими сроками эксперимента (рисунок 12 Б, Г, Е). Форма клеток овальная, размеры крупные.

Топографически определяется две их разновидности: одни локализуются на некотором расстоянии от нитей имплантата (рисунок 12 Е), другие визуализируются непосредственно на самих нитях (рисунок 12 Б, Г). На 90 – е сутки от начала эксперимента в препаратах определяется максимальной толщины и степени зрелости соединительнотканная капсула с хорошо визуализируемым послойным строением и минимальной деформацией (рисунок 13 А, Б, В). Наружные слои капсулы образованы зрелыми коллагеновыми волокнами (волокна ярко-оксифильные при окраске по методу Ван Гизон), расположенными плотно и компактно по отношению друг к другу. Волокнистый компонент преобладает над клеточным, в структурном компоненте которого абсолютное большинство принадлежит клеткам резидентам (рисунок 13 Б, Г, Д). При этом следует отметить, что между нитей имплантата или между пучками нитей наблюдается высокая плотность клеток, среди которых визуализируются фибробласты, фиброциты и лимфоциты, и единичные ГМК небольших размеров (рисунок 13 Б). Внутренний клеточный слой капсулы в большинстве случаев представлен клетками фибробластического дифферона (рисунок 13 Г) и мелкими ГМК со слабо оксифильной цитоплазмой, по периферии которой в виде подковы расположены мелкие базофильные ядра (рисунок 13 Д).

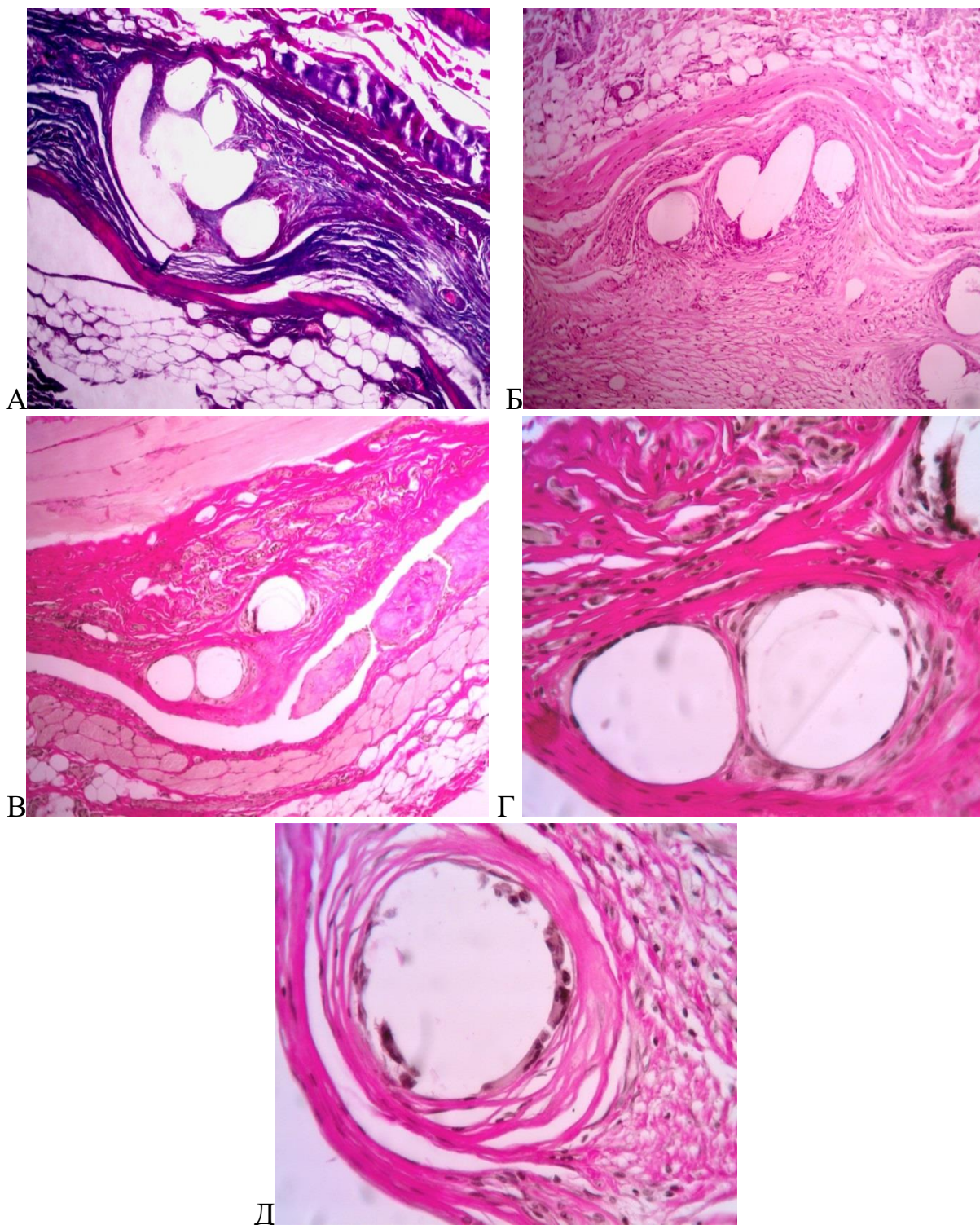


Рисунок 13 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота на 90 – е сутки. Окрашено гематоксилином и эозином (Б), по методу Маллори (А), по методу Ван Гизон (В, Г, Д). Ув. х 200 (А, Б, В), х 400 (Г, Д).

Таким образом, наблюдаемая степень реактивности окружающих имплантата тканей свидетельствует о постепенном наступлении пролиферативной фазы воспаления, являющейся закономерным явлением ответной реакции организма на внедрение инородного тела – имплантата. Процессы пролиферации начинают преобладать с 10 – х суток эксперимента, что объективно подтверждается большим числом клеток резидентов в поле зрения. При этом наблюдается относительно нестойкое динамическое равновесие в организации капсулы, являющейся тем самым барьером между имплантатаом и окружающей тканью. Подтверждением наличия постоянных процессов ремоделирования является присутствие ГМК непосредственно на нитях имплантата, о небольшой степени интенсивности которых свидетельствуют небольшие размеры клеток, их уплощенная форма, гомогенная, оксифильная цитоплазма и малое количество ядер [18,51].

4.3 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата.

Морфологический анализ микропрепаратов – «Срез передней брюшной стенки в области имплантации имплантата», окрашенных гематоксилином и эозином по методу Маллори и по методу Ван Гизон, показал отсутствие ярко выраженных структурных изменений, приводящих к нарушению архитектоники передней брюшной стенки в области имплантации инородного тела – имплантата полипропиленового.

На 7 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата в окружающих тканях наблюдался выраженный интерстициальный отек, обширная круглоклеточная инфильтрация (рисунок 14). В некоторых микропрепаратах визуализируются локальные очаги с некротизированной перипротезной тканью (рисунок 14 А). В перипротезной зоне непосредственной близости к нитям имплантата определяется отложение нитей фибрина, высокая клеточная плотность, среди которых преобладают клеточные элементы воспалительного ряда – лимфоциты, нейтрофилы, моноциты (рисунок 14 А, Б, В). В срезах, где признаки отека менее

выражены, вокруг нитей имплантата определяются единичные элементы фибробластического дифферона (рисунок 14 Г, Д). ГМК на данном сроке эксперимента не выявлено.

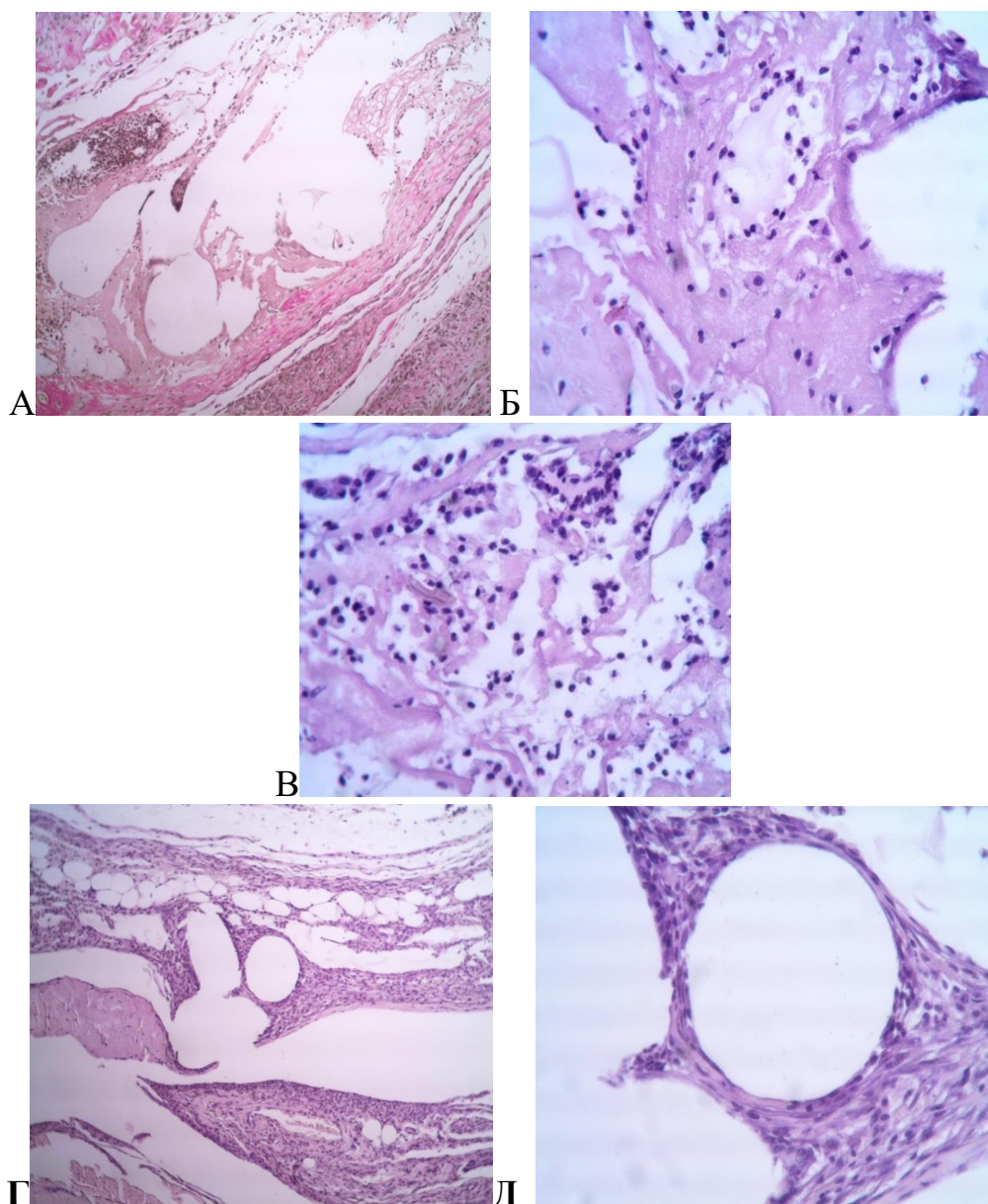


Рисунок 14 – микрофотография среза в области имплантации полипропиленового имплантата на 7 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (Б, В, Г, Д), по методу Ван Гизон (А). Ув. х 200 (А, Г), х 400 (Б, В, Д).

На 10 – е сутки от начала экспериментального изучения степени реактивных изменений тканей передней брюшной стенки в области имплантации инородного тела – имплантата наблюдается некоторое снижение количественных значений клеток нерезидентов на фоне роста в

клеточном компоненте перипротезной соединительной ткани – фибробластов и фиброцитов (рисунок 15 А, Б, В). В сравнении с предыдущим сроком эксперимента плотность клеток низкая, волокнистый компонент преобладает над клеточным.

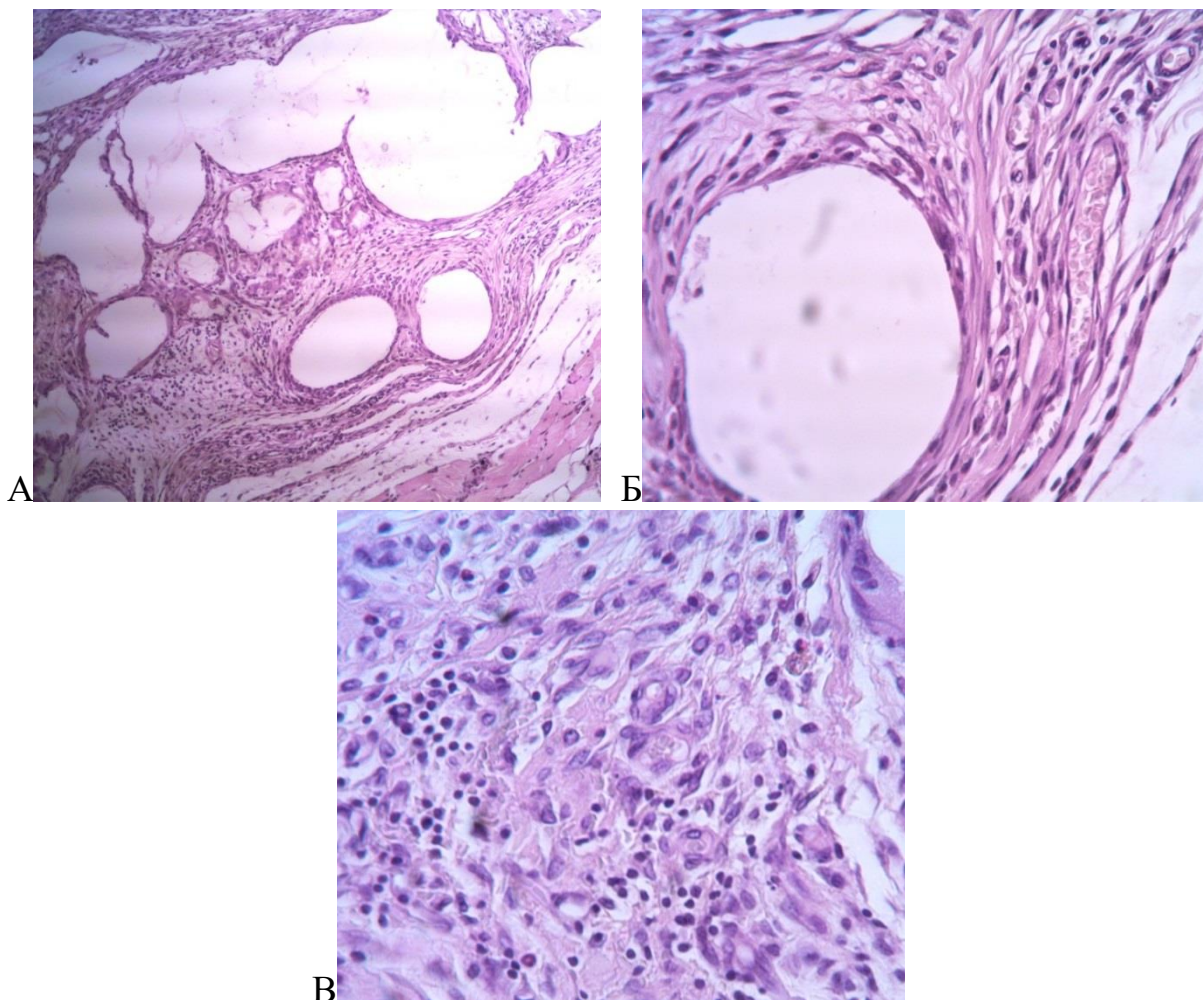
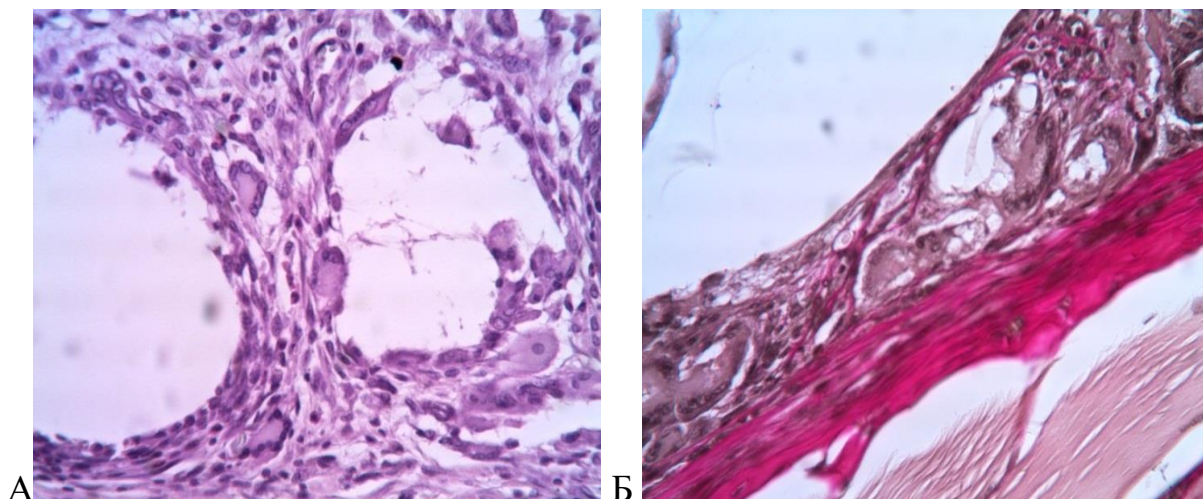


Рисунок 15 – микрофотография среза в области имплантации полипропиленового имплантата на 10 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином. Ув. x 200 (А), x 400 (Б, В).

Также на данном сроке следует отметить не только о начале формирования перипротезной соединительнотканной капсулы, имеющей некоторую неоднородность в своем строении, но содержащую зрелые коллагеновые волокна (при окраске по Маллори «дают» выраженную базофилию) с тенденцией к структурной организации, проявляющейся в параллельном их расположении, но и неоваскулогенезе (рисунок 15 А, Б). При этом новообразованные кровеносные сосуды, в том числе и

микроциркуляторного русла, расположены на очень близком расстоянии к нитям имплантата, кровенаполнены (рисунок 15 Б).

Одним из критериев полноценной интеграции имплантата в окружающие его ткани передней брюшной стенки является степень активности макрофагального звена, в том числе ГМК. На 10 – е сутки эксперимента было выявлено, что количество ГМК очень большое, локализуются они как между нитей имплантата, так и непосредственно на нитях (рисунок 16). В одних срезах ГМК небольших размеров с гомогенной цитоплазмой, по периферии которой располагаются в виде кольца или подковы мелкие базофильные ядра (рисунок 16 А, Г). В других срезах той же экспериментальной группы визуализируются крупные ГМК с хорошо выраженными признаками их деструкции. Цитоплазма клеток неоднородная, пенистая, в центральной части определяется оптическая пустота, ядра гетерохромные, разных размеров и локализуются чаще на одном из полюсов клетки (рисунок 16 Б, Г). Такие гетерохромные, с тенденцией к разрушению ГМК, чаще встречаются в клеточном слое капсулы на фоне хорошо выраженного ее волокнистого слоя.



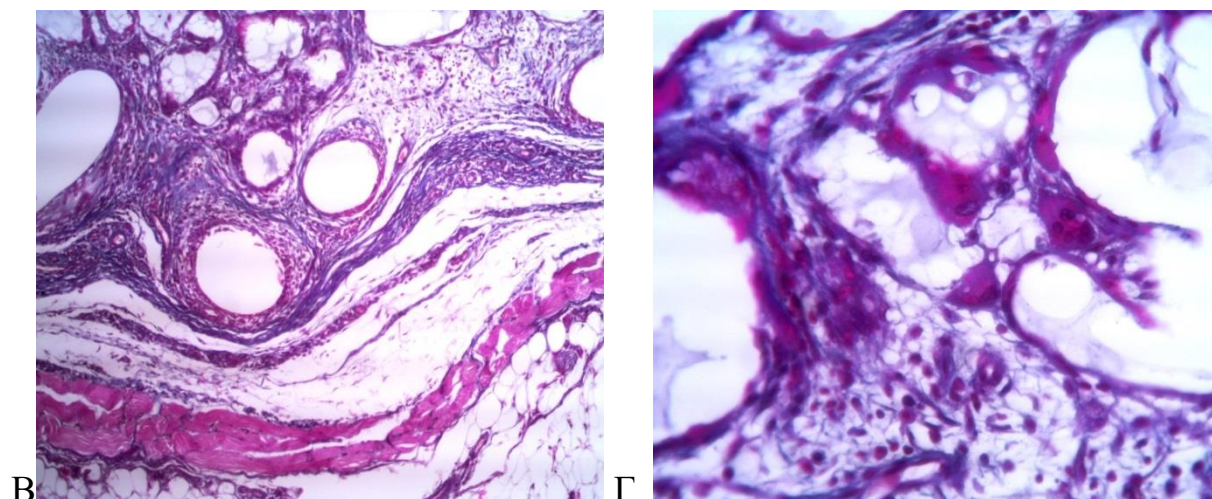


Рисунок 16 – микрофотография среза в области имплантации полипропиленового имплантата на 10 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А), по методу Ван Гизон (Б), по методу Маллори (В, Г). Ув. х 200 (В), х 400 (А, Б, Г).

На 30 – е сутки эксперимента при изучении особенностей интеграции имплантата выявило наличие сформированной соединительнотканной перипротезной капсулы разной толщины на всем ее протяжении. Образующие ее коллагеновые волокна высокой степени зрелости при окраске по методу Ван Гизон, они ярко оксифильные (рисунок 17 А, Б). При этом, следует отметить, что в области септ, отходящих от перипротезной капсулы и в клеточной слое капсулы, плотность клеток высокая. В поле зрения определяются не только клетки фибробластического дифферона, но и лимфоциты, макрофаги, тучные клетки и ГМК (рисунок 17 В, Г, Д, Е). Визуализируемые тучные клетки находятся в стадии накопления секрета и локализуются преимущественно вблизи кровеносных сосудов, расположенных в перипротезной ткани (рисунок 17 Д). В одних случаях ГМК, локализующиеся на нитях имплантата, мелкие, с четкими контурами и гомогенной цитоплазмой с расположенными по ее периферии слабо базофильными ядрами. В других – ГМК крупных размеров, цитоплазма пенящая, количество ядер варьирует от 8 до 20 на одну клетку. Определяются ГМК в стадии слияния друг с другом (рисунок 17 Г).

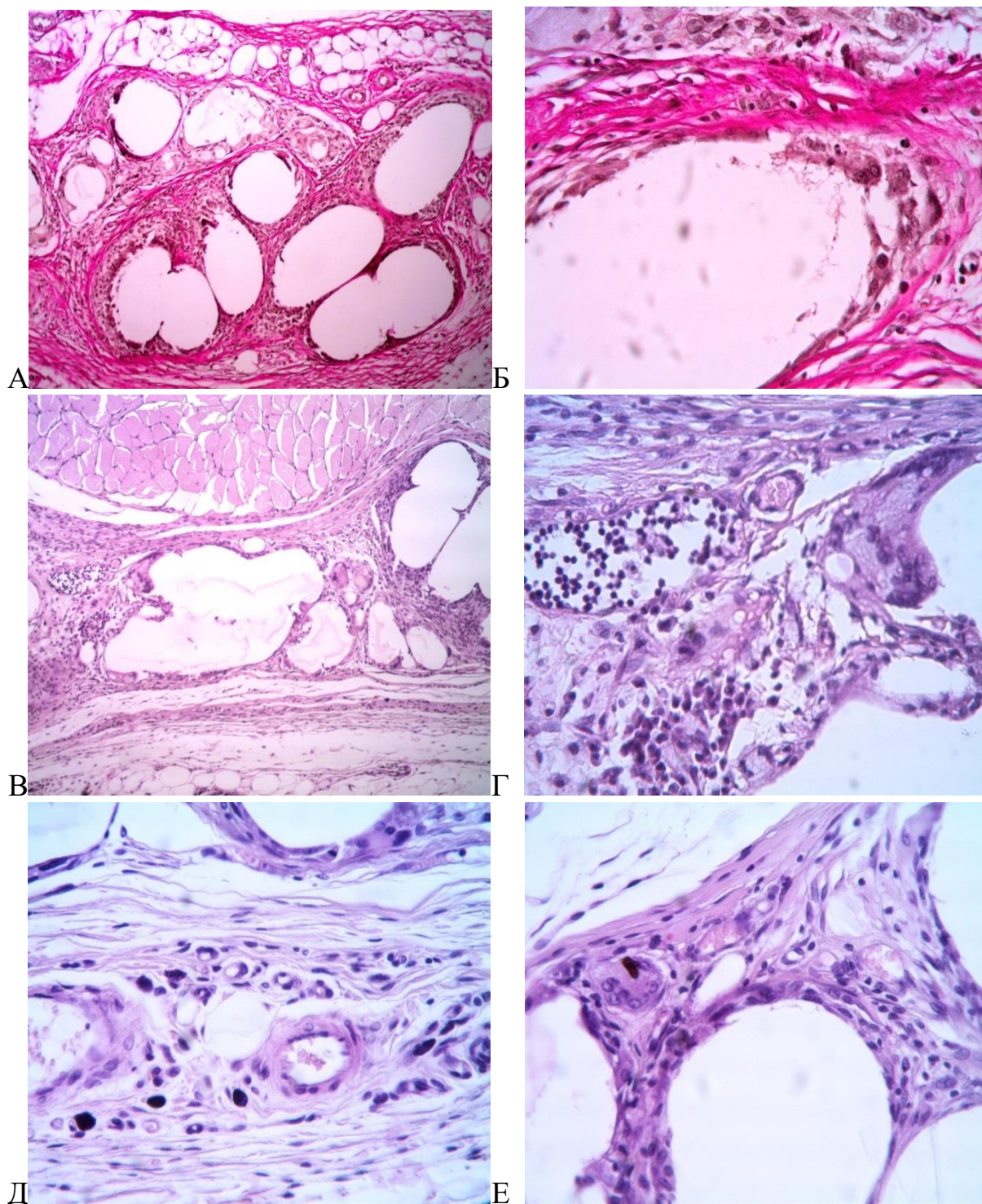


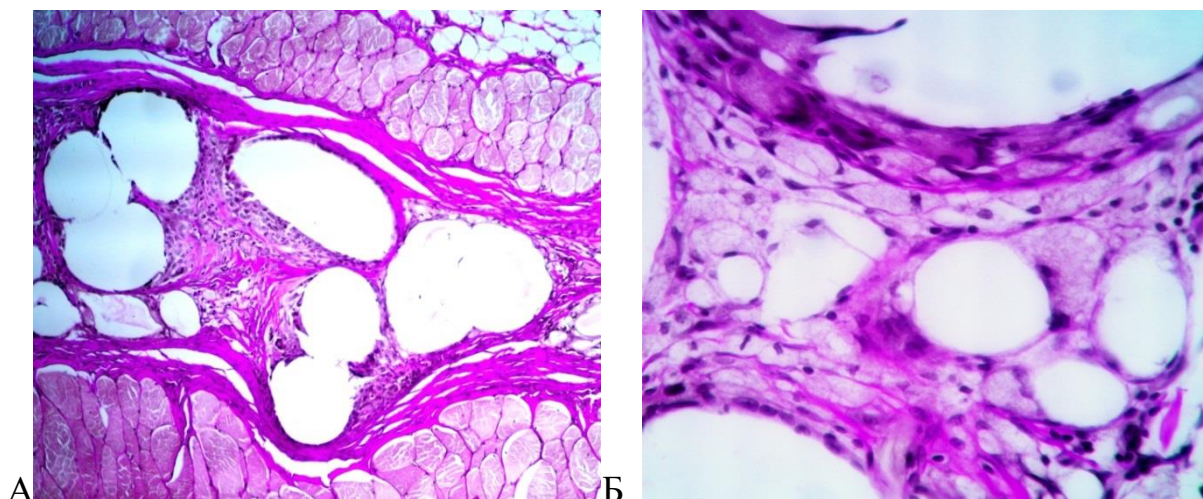
Рисунок 17 – микрофотография среза в области имплантации полипропиленового имплантата на 30 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (В, Г, Д, Е), по методу Ван Гизон (А, Б). Ув. х 200 (А), х 400 (Б, В, Г).

В непосредственной близости к нитям имплантата определяются локальные участки круглоклеточной инфильтрации (рисунок 17 В, Г). Визуализируемые кровеносные сосуды расширены и кровенаполнены.

Визуализируемые морфологические изменения свидетельствуют о нарушении динамического равновесия между скоростью синтеза компонентов капсулы и ее разрушением, т. е. о начавшемся процессе ремоделирования области интеграции имплантата.

На 60 – е сутки наблюдаемые морфологические изменения свидетельствуют о завершении активного воспалительного процесса. Морфологическим субстратом установившегося равновесия между имплантатаом и окружающей перипротезной тканью является значимое снижения плотности клеток на единице площади среза в сравнении с предыдущими сутками (рисунок 18 А, Б, В). Наблюдаемое формирование тонкой, структурно однородной соединительнотканной капсулы, наличие новообразованных кровеносных сосудов в достаточном количестве, визуализация зрелых коллагеновых волокон в септах между пучками волокон имплантата, наличие небольшого количества клеточных элементов макрофагального ряда, в том числе ГМК, свидетельствует о положительной динамике в «приживлении» импланта или его полной интеграции в ткани передней брюшной стенки (рисунок 18 В, Г, Д).

Относительно особенностей структурной организации ГМК следует отметить об отсутствии «агрессивности» в их морфологии: их цитоплазма однородно оксифильная, размеры клеток небольшие, мелки светлые ядра расположены по периферии клетки или по всей цитоплазме (рисунок 18 В, Г, Д).



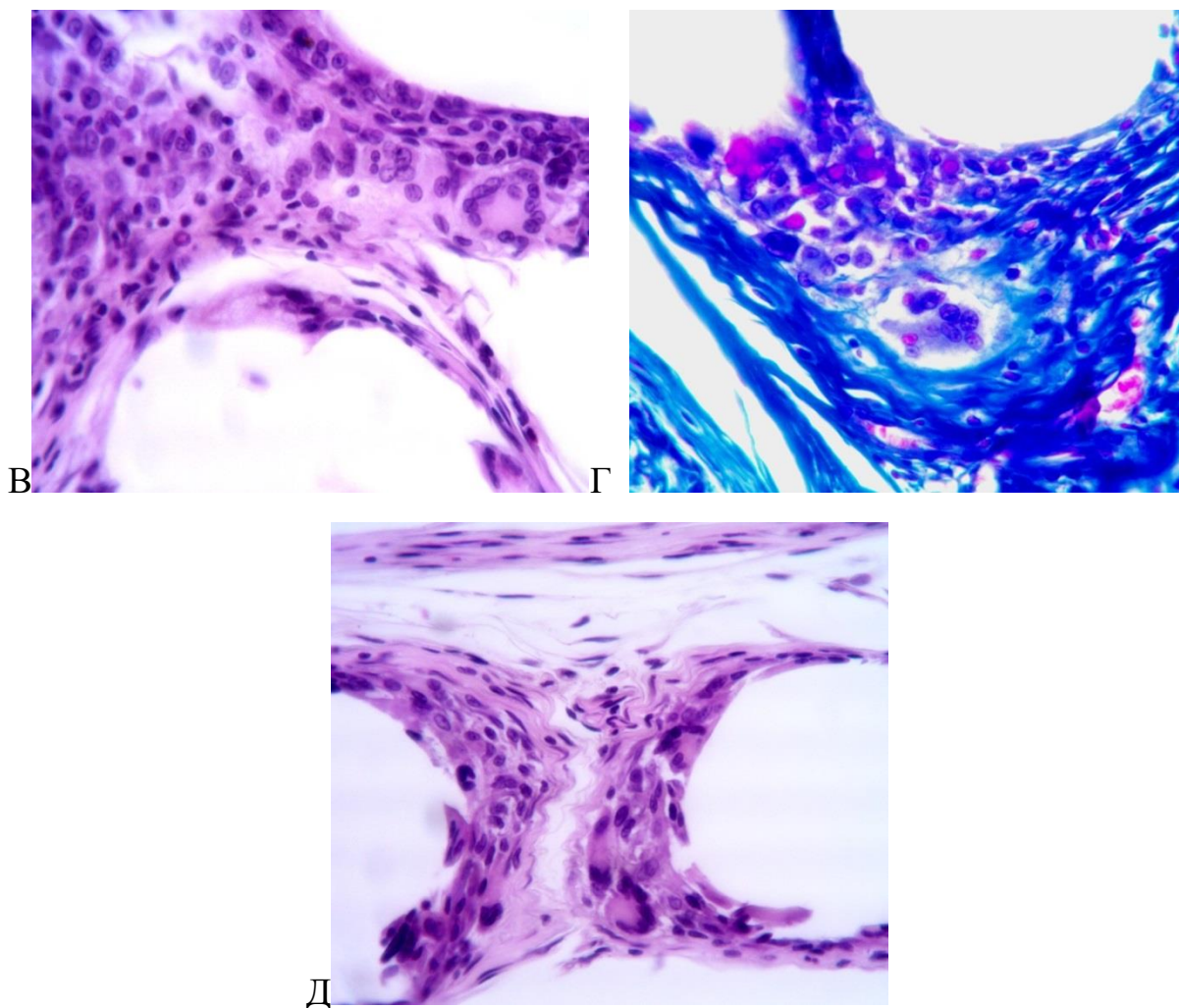


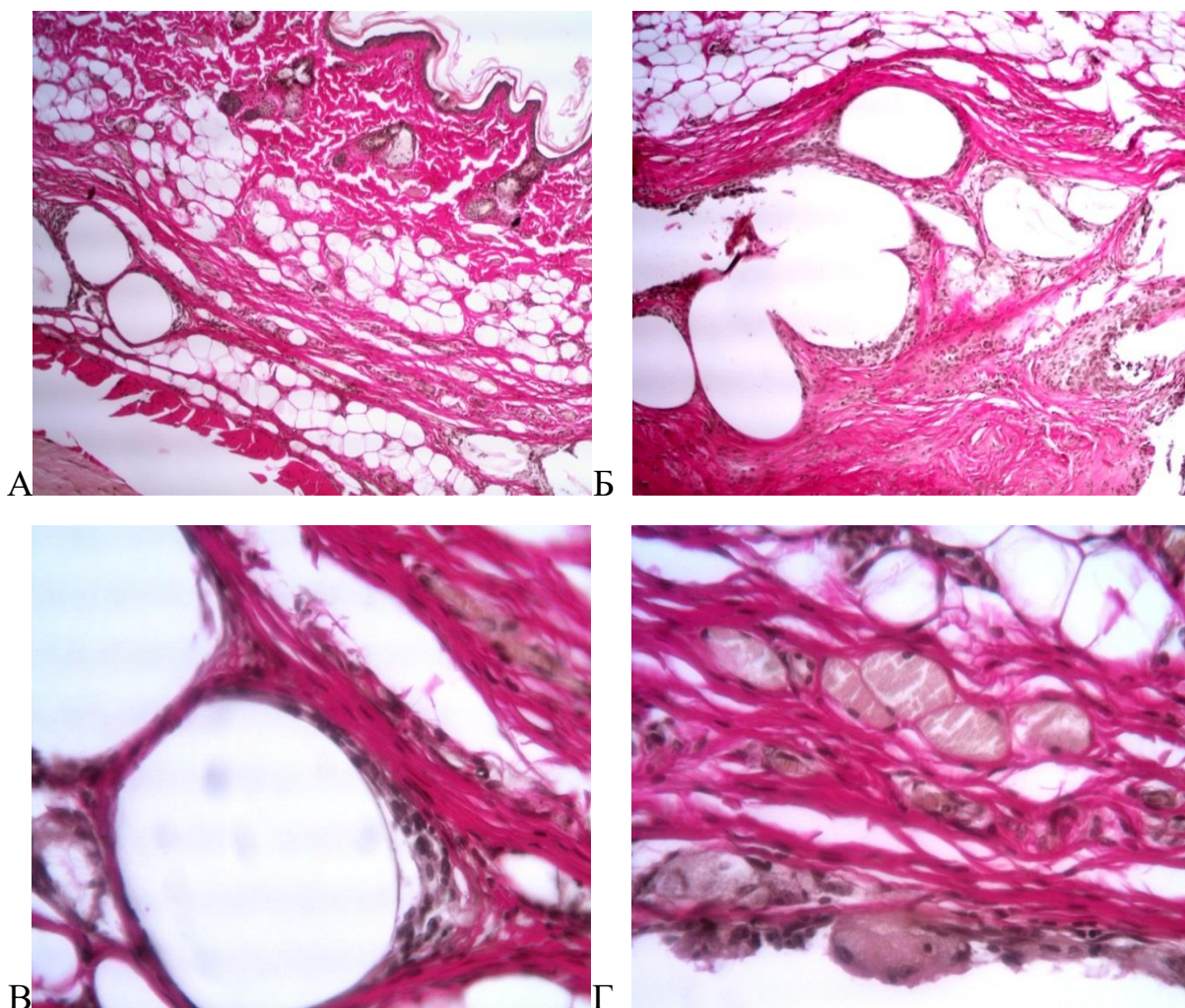
Рисунок 18 – микрофотография среза в области имплантации полипропиленового имплантата на 60 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (В, Д), по методу Ван Гизон (А, Б), по методу Маллори (Г). Ув. х 200 (А), х 400 (Б, В, Г, Д).

На 90 – е сутки от начала эксперимента в срезах визуализируется хорошо выраженная и полностью сохранная архитектоника в строении передней брюшной стенки в области имплантации имплантата. Однако наблюдается значительное разрастание белой жировой ткани в перипротезной области (рисунок 19 А, Б).

Сформированная перипротезная капсула состоит из зрелых коллагеновых волокон, окрашивающихся оксифильно по методу Ван Гизон, расположенных в наружном волокнистом слое плотно и компактно по отношению друг к другу (рисунок 19 Б, В).

Во внутреннем, клеточном слое капсулы в одних препаратах визуализируется тонкая зона, состоящая из клеток фибробластического ряда и единичных макрофагов (рисунок 19 В), в других срезах на нитях имплантата и в непосредственной близости к ним определяются ГМК крупных размеров, с гомогенной оксифильной цитоплазмой, по периферии которой располагаются светлые мелкие ядра (рисунок 19 Г, Д).

Следует отметить, что на данном сроке в срезах визуализируется большое количество тучных клеток, мелких размеров, овальной или уплощенной формы. По степени функциональной активности большинство из них находится в стадии дегрануляции, крупные базофильные гранулы локализуются не только в непосредственной близости к телу клетки, но и на некотором расстоянии от нее (рисунок 19 Е, Ж).



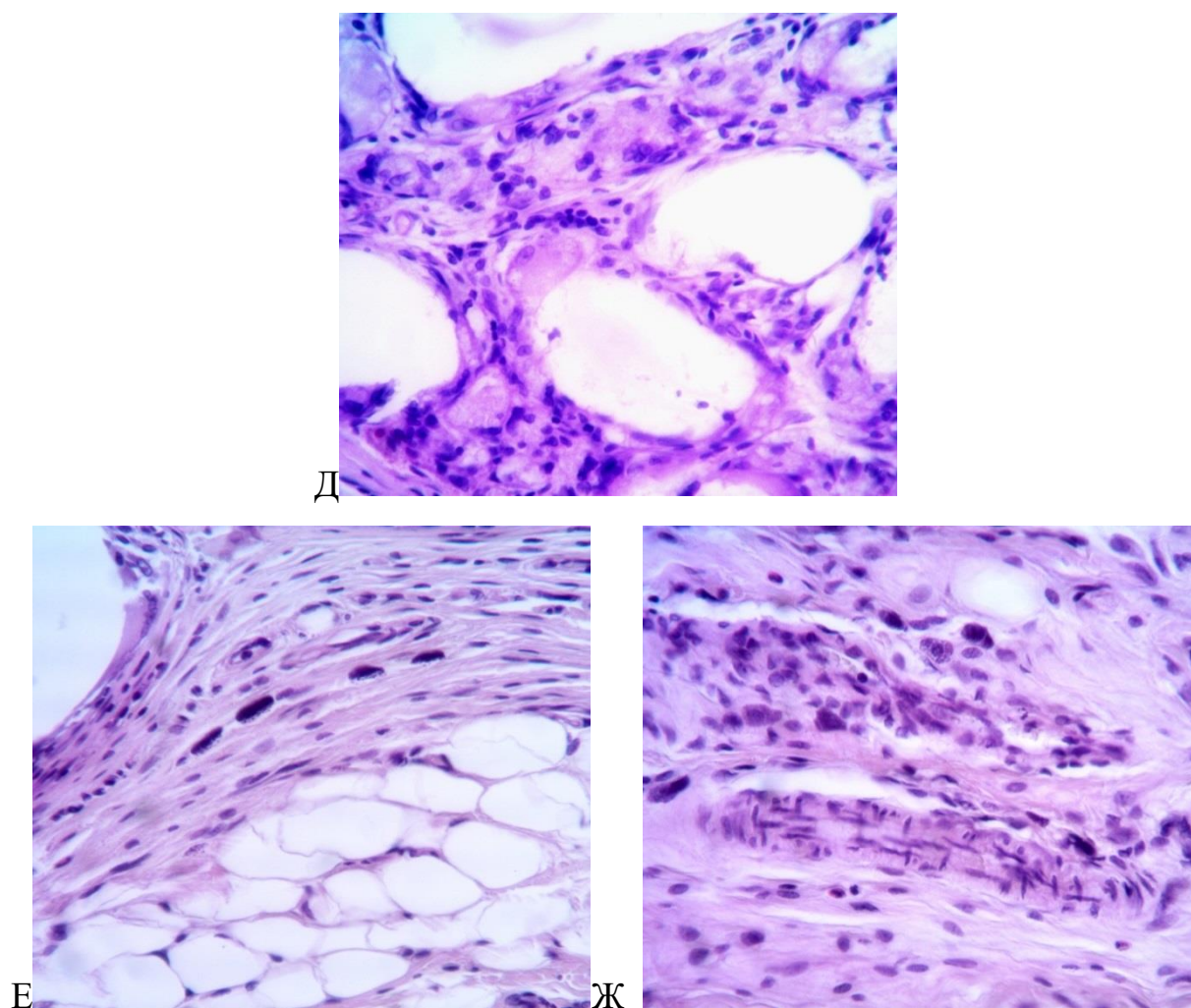


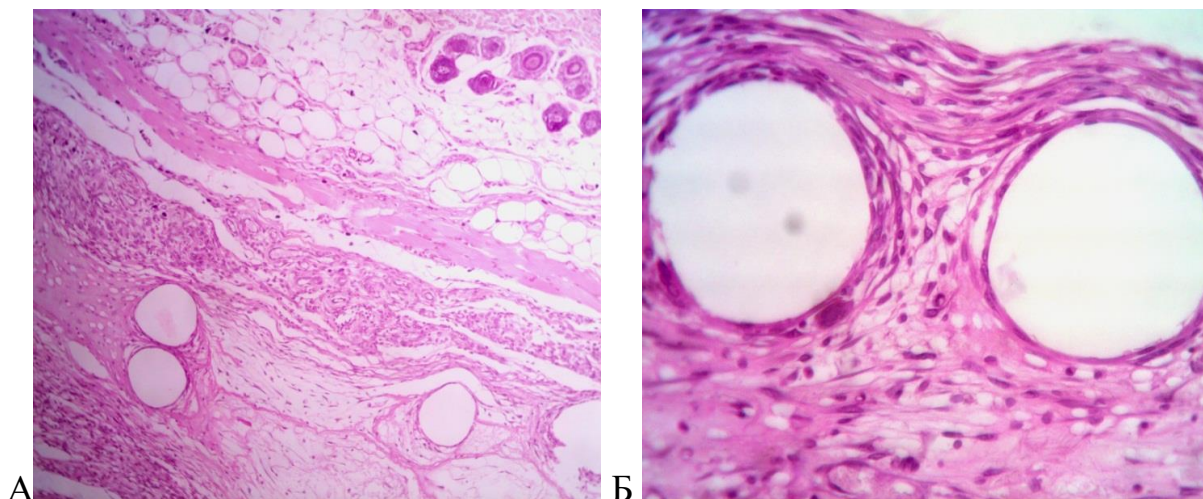
Рисунок 19 – микрофотография среза в области имплантации полипропиленового имплантата на 90 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (Д, Е, Ж), по методу Ван Гизон (А, Б, в, Г). Ув. x 200 (А, Б), x 400 (В, Г, Д, Е, Ж).

Таким образом, при имплантации полипропиленового имплантата наблюдается последовательная смена фаз воспаления, однако достоверное уменьшение клеток воспалительного ряд происходит только к 60 – м суткам эксперимента. При этом даже на поздних сроках (90 – е сутки) наблюдается большое количество ГМК, свидетельствующих об активно продолжающемся ремоделировании перипротезной ткани [50].

4.4 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом.

Морфологический анализ микропрепаратов – «Срез передней брюшной стенки в области имплантации имплантата», окрашенных гематоксилином и эозином по методу Маллори и по методу Ван Гизон, показал отсутствие ярко выраженных структурных изменений, приводящих к нарушению архитектоники передней брюшной стенки в области имплантации инородного тела – имплантата с покрытием декспантенолом.

На 7 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата в окружающих тканях наблюдался выраженный интерстициальный отек, значительные отложения фибрина в перипротезной зоне, обширная круглоклеточная инфильтрация. Отложения фибрина наблюдаются преимущественно между нитями имплантата. Отек интерстиция перипротезной соединительной ткани наблюдается на значительной площади. Кровеносные сосуды, визуализируемые в поле зрения, кровенаполнены, в некоторых определяются микротромбы. Непосредственно на нитях имплантата визуализируются лимфоциты, тучные клетки и единичные уплощенные фибробласты без выраженной функциональной активности (рисунок 20).



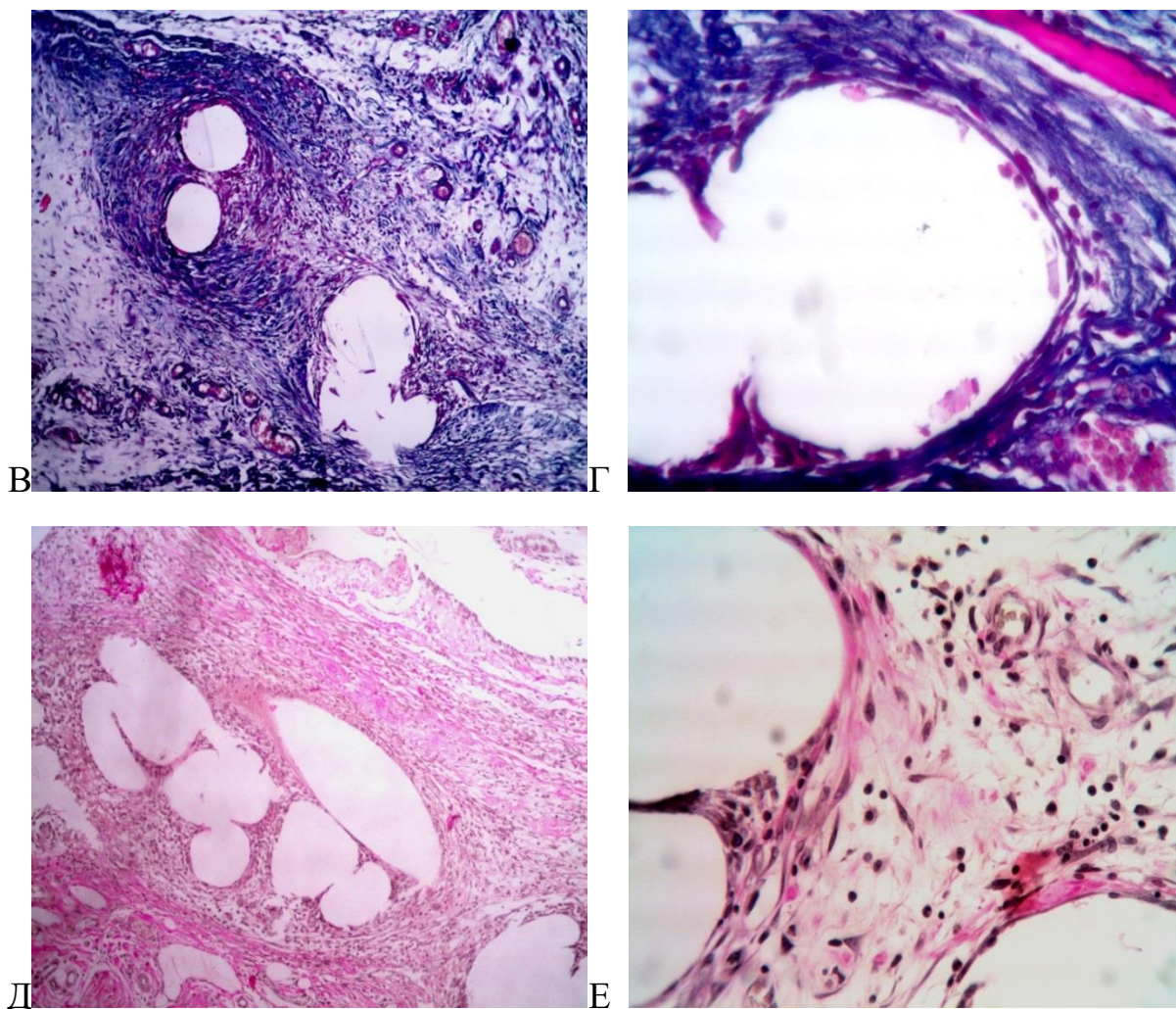


Рисунок 20 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом на 7 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (Д, Е), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (А, Б). Ув. х 200 (А, В, Д), х 400 (Б, Г, Е).

На 10 – е сутки эксперимента продолжают наблюдаться незначительные признаки отека перипротезной соединительной ткани. На значительной площади, окружающей имплантированный имплантата, наблюдается гетерогенность в строении окружающей соединительной ткани, которая проявляется хаотичным чередованием участков, образованных преимущественно волокнами или клетками. При этом следует отметить, что участки или зоны с преобладанием клеточного компонента в поле зрения

локализуются между нитей имплантата или в центральной части территории, занимаемой реактивно измененной тканью (рисунок 21).

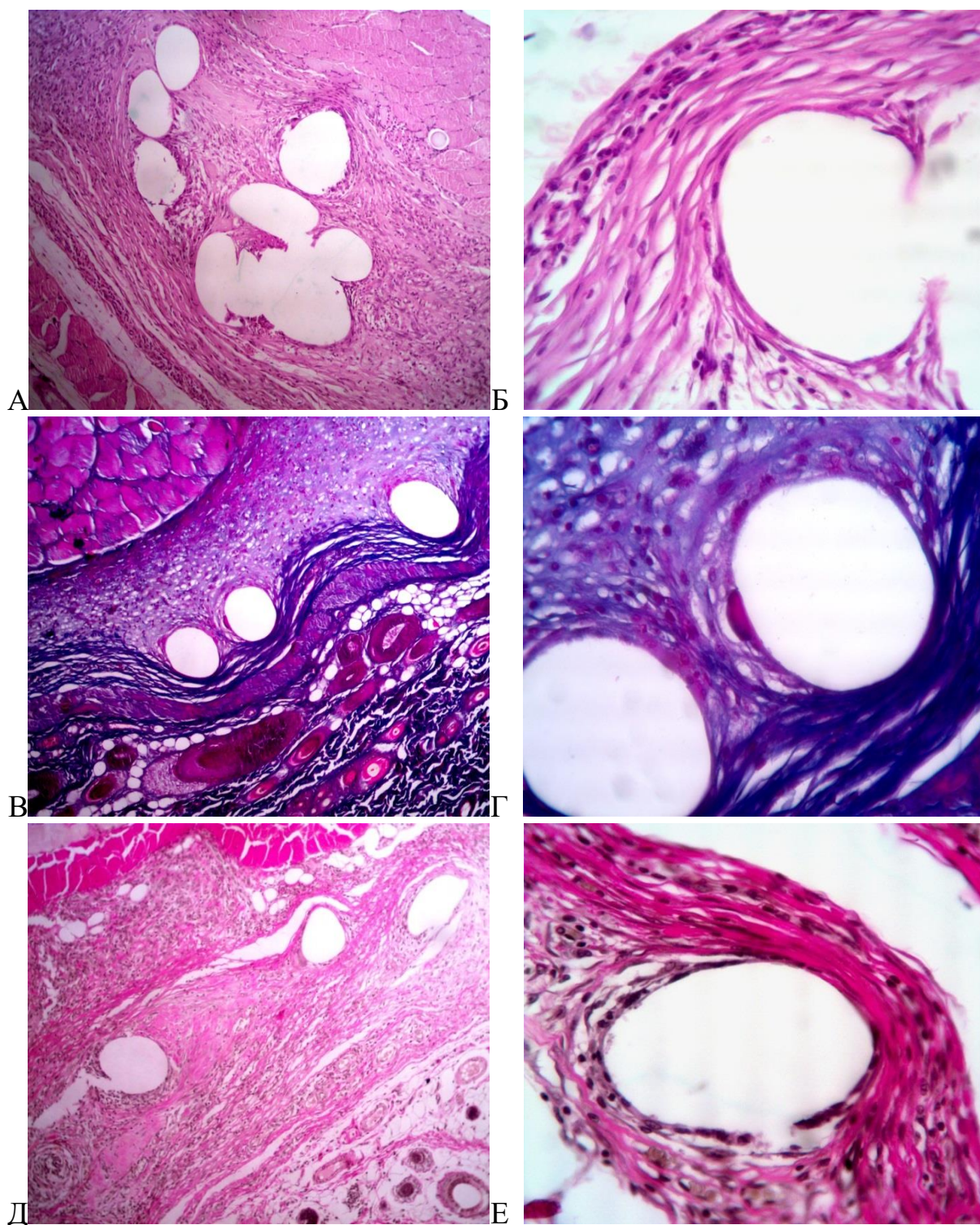


Рисунок 21 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом на 10 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и

эозином (Д, Е), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (А, Б). Ув. х 200 (А, В, Д), х 400 (Б, Г, Е).

Следует также отметить, что на данном сроке происходит уплотнение и структуризация волокнистого компонента соединительной ткани, морфологическим субстратом которой является появление первых признаков начальных этапов образования будущей перипротезной капсулы. Наиболее выраженная структуризация коллагеновых волокон наблюдается в наружных слоях или со стороны эпидермиса и дермы, что является вполне закономерным явлением разной силы давления, оказываемого на область передней брюшной стенки с имплантированным имплантатаом.

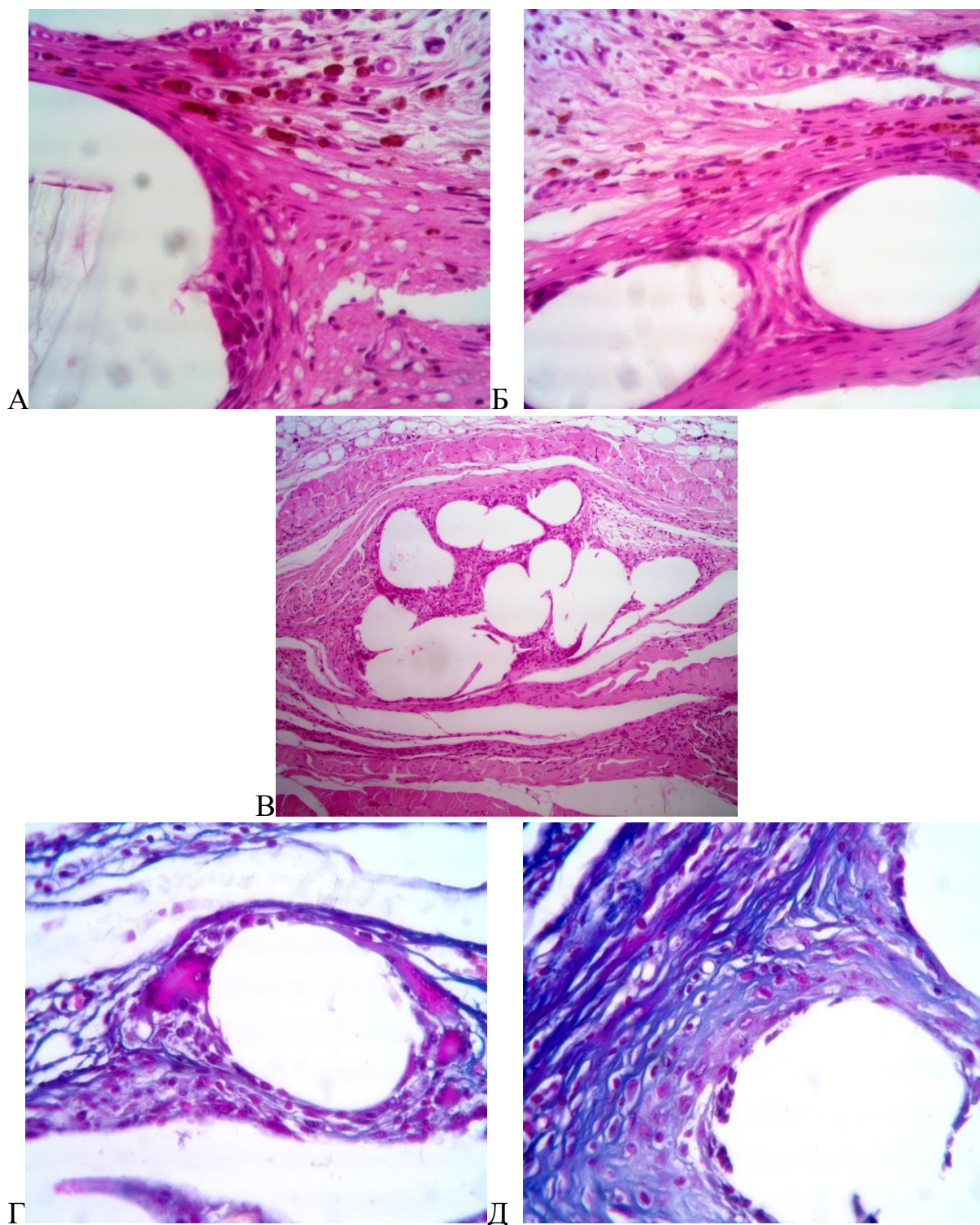
При окраске по методу Ван Гизон волокна, образующие начальные слои перипротезной капсулы, ярко оксифильные, что свидетельствует об их высокой степени зрелости. Однако между ними наблюдается значительные межволоконные промежутки, что также свидетельствует в пользу начальных этапов образования будущей перимплантационной капсулы (рисунок 21).

На 30 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата высокая клеточная плотность. В поле зрения преобладают тучные клетки в стадии накопления секрета, макрофаги и клетки фибробластического дифферона.

Относительно структурности, сформированности и степени зрелости перипротезной соединительнотканной капсулы следует отметить, что на данном сроке визуализируется хорошо сформированная и зрелая капсула, являющаяся биологическим барьером между инородным телом, которым в данном случае является имплантат, и окружающими тканями передней брюшной стенки.

В строении капсулы можно выделить наружный волокнистый слой, образованный плотно и компактно расположенными зрелыми коллагеновыми волокнами и внутренний или клеточный, в котором визуализируются преимущественно фибробласты и фиброциты. На нитях имплантата кроме активных фибробластов определяются гигантские клетки

инородных тел (ГКИТ), являющиеся разновидностью многоядерных клеток. ГКИТ в большинстве случаев имеют овальную или полигональную форму, ярко оксифильную цитоплазму, по периферии которой располагаются темно- базофильные мелкие ядра. Размеры клеток весьма переменны и варьируют от мелких (15 – 20 мкм) до крупных (100 – 120 мкм) (рисунок 22).



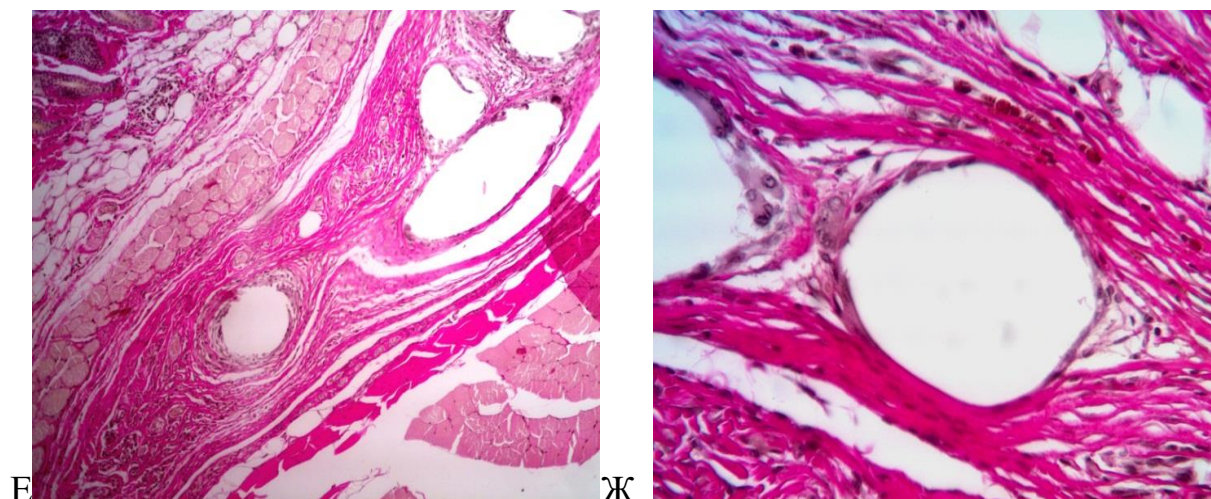
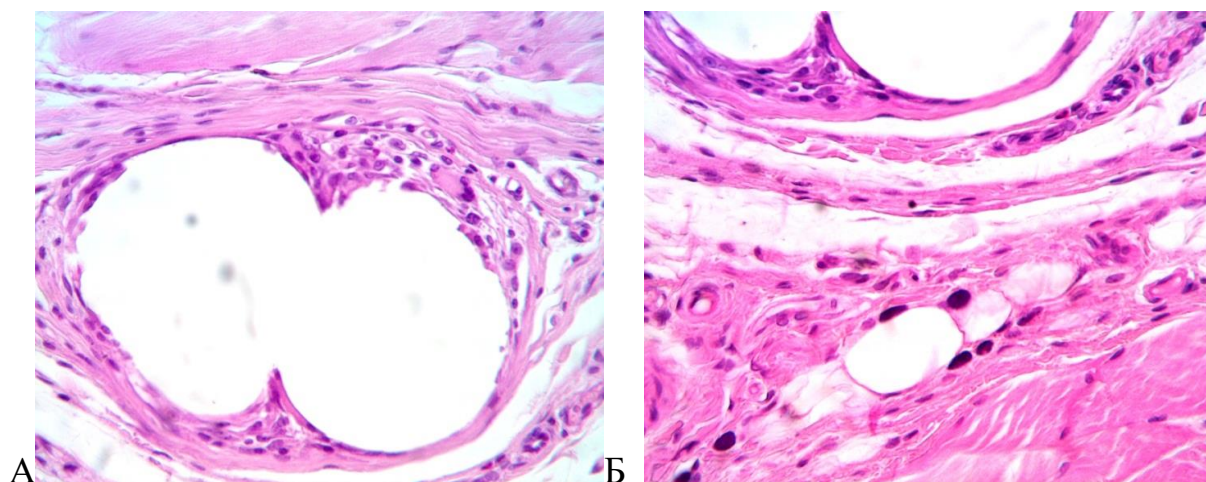


Рисунок 22 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом на 30 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б, В), по методу Маллори (Г, Д), по методу Ван Гизон (Е, Ж, Б). Ув. x 200 (В, Е), x 400 (А, Б, Д, Ж).

На 60 – е сутки эксперимента наблюдается наличие мощной зрелой соединительнотканной капсулы, отграничивающей имплантат от окружающих тканей. Послойное строение кожи сохранено, деформации нет. Однако следует отметить, что на данном сроке происходит увеличение количества клеток непосредственно около нитей имплантата. В поле зрения визуализируются лимфоциты, ГКИТ и клетки фибробластического дифферона (рисунок 23).



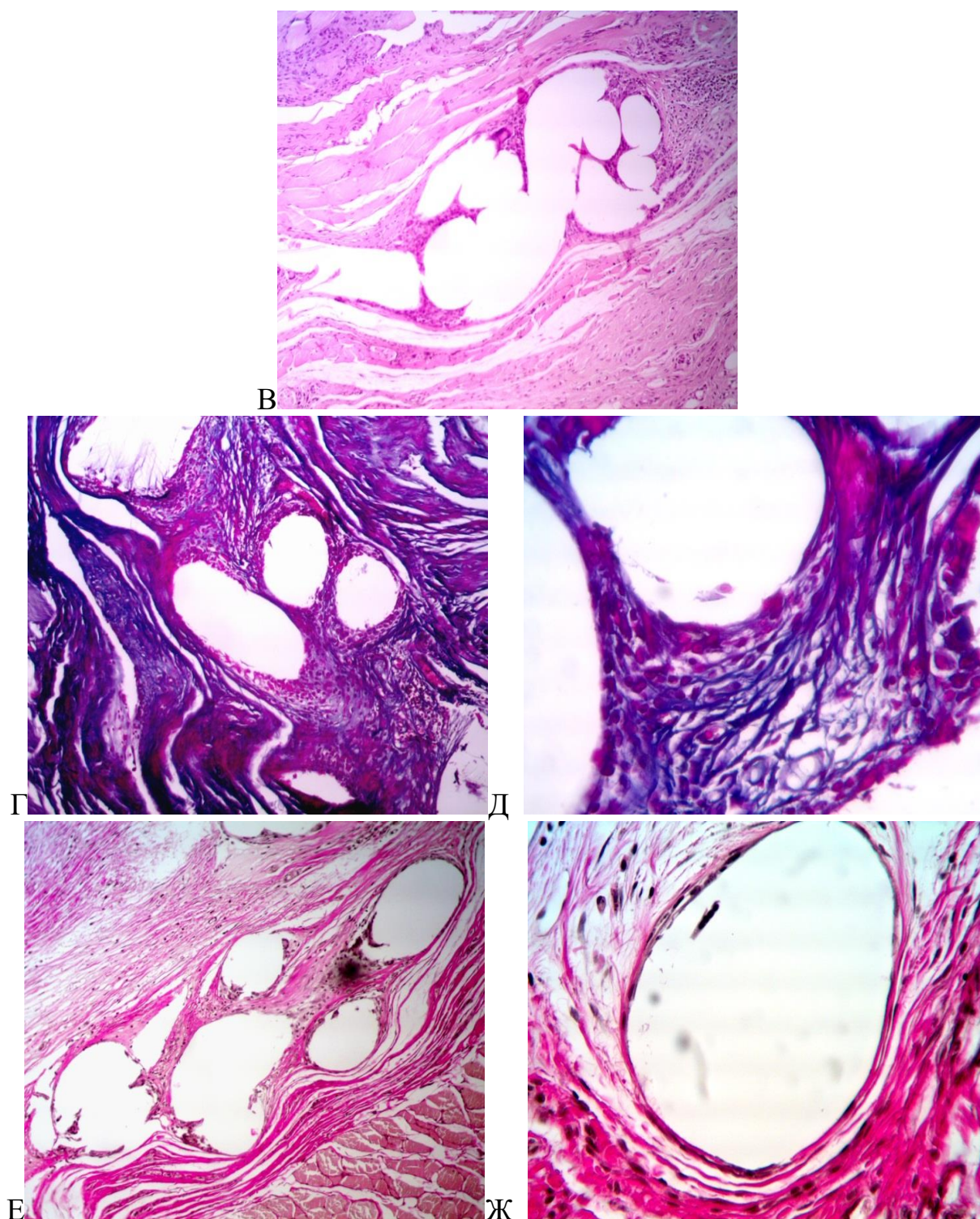


Рисунок 23 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом на 60 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (Д, Е), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (А, Б). Ув. 200 (В, Г, Е), x400 (А, Б, Д, Ж).

В сравнении с предыдущими сутками наблюдается увеличение численности многоядерных клеток без достоверного роста их размеров. Их цитоплазма оксифильная, темно-базофильные ядра расположены по периферии клетки. Также следует отметить наличие в непосредственной близости к нитям имплантата, вдоль мелких новообразованных кровеносных сосудов, тучных клеток, находящихся в стадии грануляции.

Вероятнее всего, данная морфологическая картина свидетельствует о начальных этапах «перестройки» перипротезной ткани и ускорении коллагеногенеза.

На 90 – е сутки эксперимента визуализируемая перестройка окружающей имплантата соединительнотканной капсулы завершена, о чем свидетельствует отсутствие выраженной структурной деформации в окружающих тканях. Нити имплантата окружены зрелыми коллагеновыми волокнами, расположенными плотно, компактно и параллельно друг другу. Степень высокой зрелости коллагеновых волокон объективно подтверждена специальными методами окраски на соединительную ткань – по методу Ван Гизон, волокна ярко – оксифильные, по методу Маллори – темно-синие. Плотность клеток низкая, в поле зрения визуализируются в абсолютном большинстве клетки фибробластического дифферона и непосредственно на нитях мелкие единичные ГКИТ, наличие которых является закономерностью на присутствие инородного тела – имплантата.

В некоторых участках визуализируются локальные скопления тучных клеток, находящихся в стадии дегрануляции. Такие участки определяются в пределах группировки кровеносных сосудов, появление которых в свою очередь способствовало более быстрому приживлению имплантата (рисунок 24).

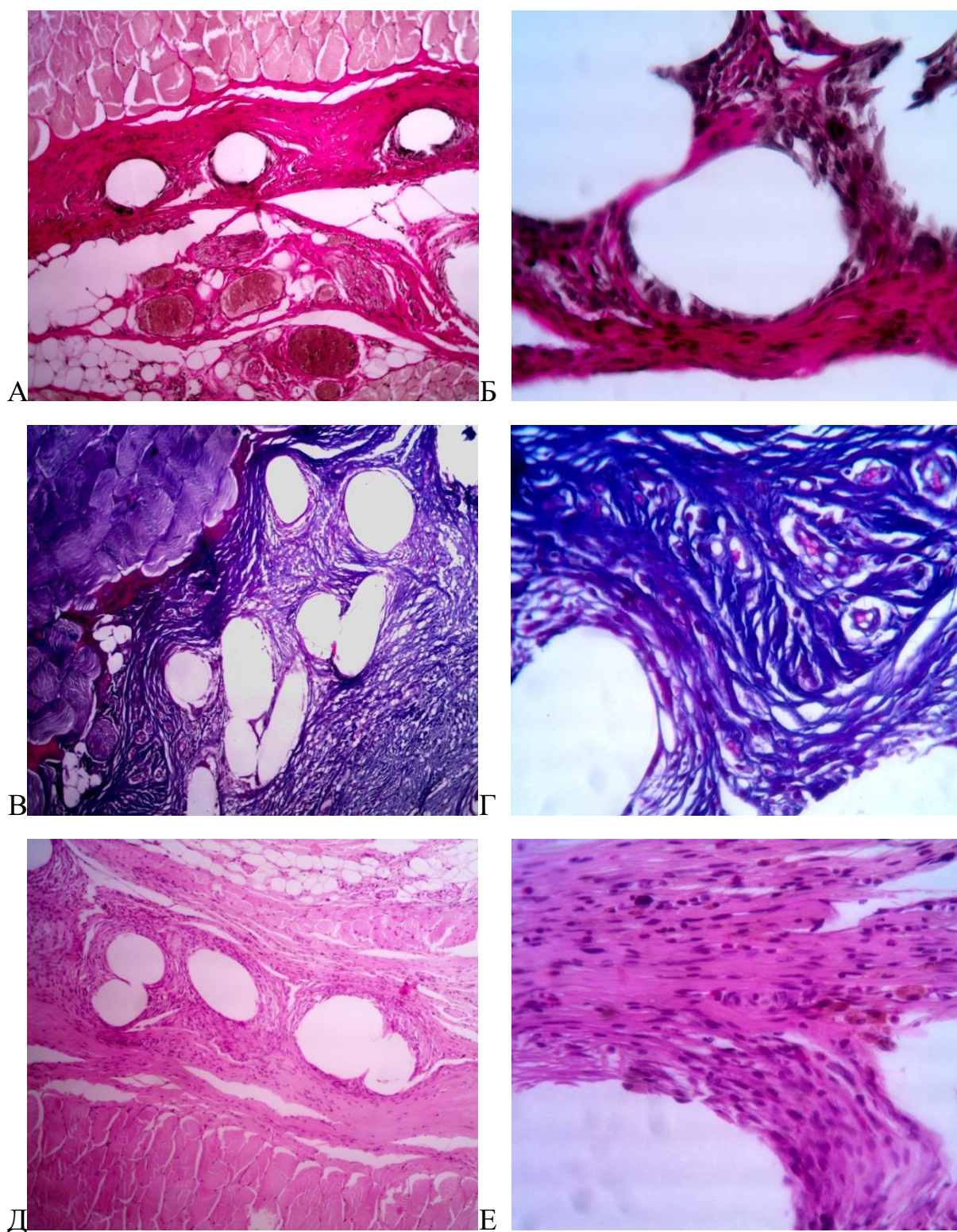


Рисунок 24 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом на 90 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (Д, Е), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (А, Б). Ув. х 200 (А, В, Д), х 400 (Б, Г, Е).

Таким образом, при использовании данного имплантата наблюдается самая оптимальная морфологическая картина его приживления и наименее выраженные реактивные изменения в окружающих тканях. В сравнении с остальными группами эксперимента количество ГКИТ минимально, а визуализируемые активные макрофаги являются катализаторами коллагеногенеза, увеличение скорости которого обеспечивает максимальную биосовместимость имплантата и окружающих тканей и позволяет использовать данный отечественный имплантат с покрытием, обладающим коллагенстимулирующим эффектом у пациентов с нарушением образования коллагена в анамнезе [50].

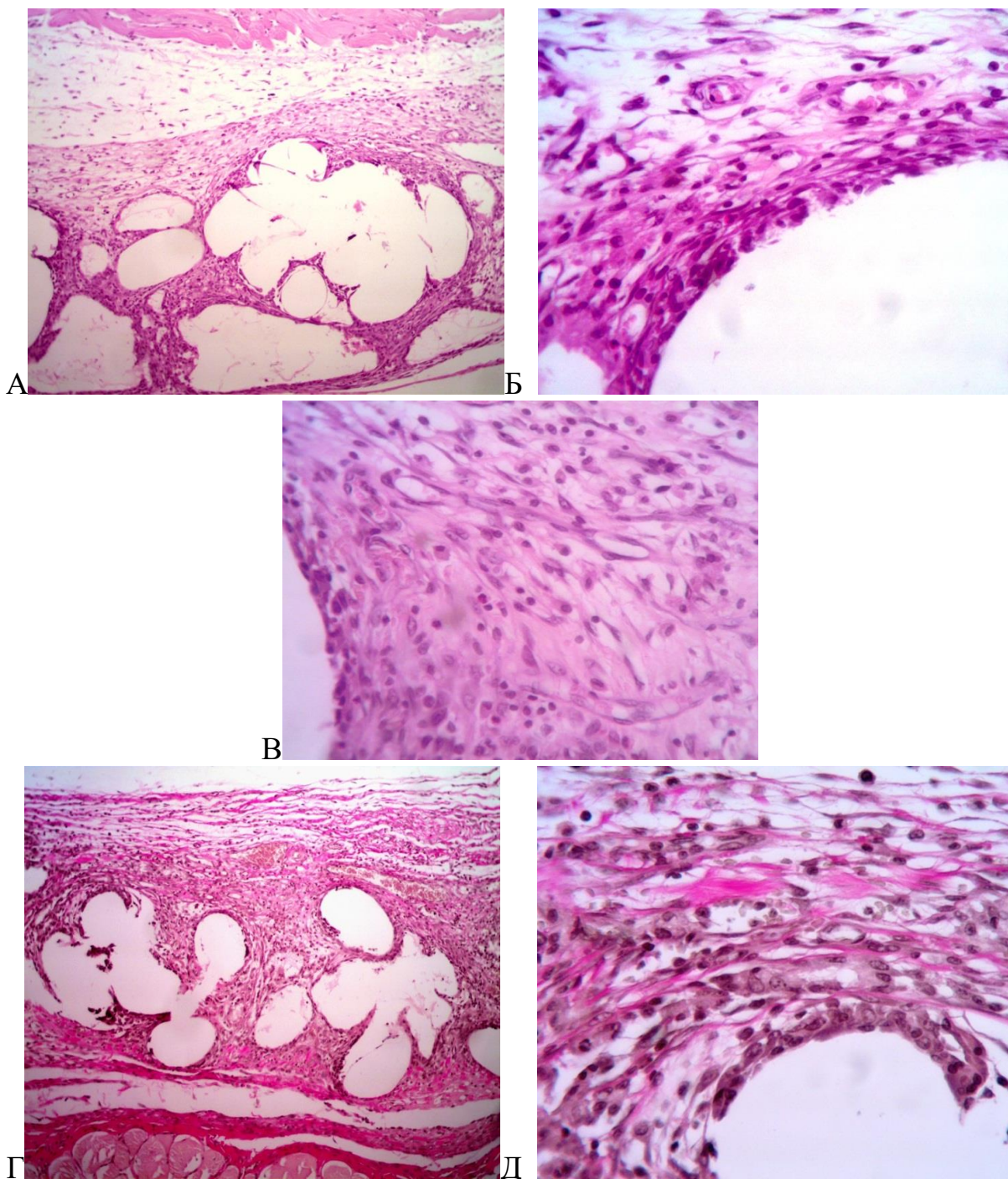
4.5 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения двухкомпонентной полипропиленовой сетки с полимолочной кислотой.

Морфологический анализ микропрепаратов – «Срез передней брюшной стенки в области имплантации имплантата», окрашенных гематоксилином и эозином по методу Маллори и по методу Ван Гизон, показал отсутствие ярко выраженных структурных изменений, приводящих к нарушению архитектоники передней брюшной стенки в области имплантации инородного тела – имплантата «Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой».

На 7 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата в окружающих тканях наблюдаются ярко выраженные признаки интерстициального отека и круглоклеточная инфильтрация по всей территории. Послойное строение кожи не изменено. Вокруг нитей, в непосредственной близости к ним, визуализируется много новообразованных кровеносных сосудов, имеющих вертикальную ориентацию.

Визуализируемые единичные коллагеновые волокна расположены рыхло, хаотично, без выраженной направленности к структурной организации и уплотнению.

Следует также отметить, что на данном сроке непосредственно на нитях имплантата наблюдаются единичные ГКИТ крупных размеров, по периферии оксифильной цитоплазмы которых располагаются темно – базофильные ядра. Также интересным является факт наличия на нитях имплантата большого количества фибробластов, расположенных в два – три ряда по краю имплантата и образующих активно делящуюся клеточную массу (рисунок 25).



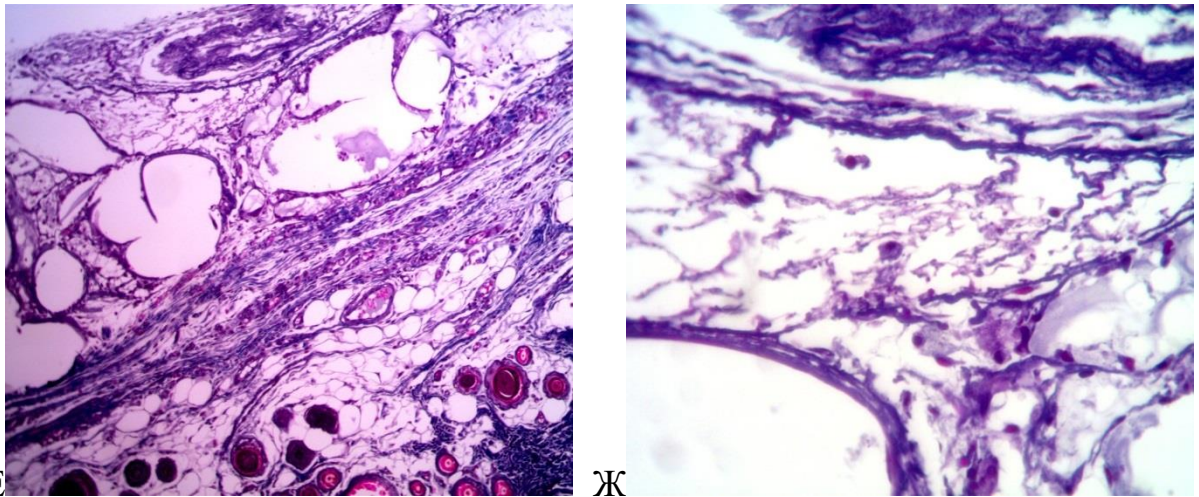


Рисунок 25 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой на 7 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б, В), по методу Маллори (Е, Ж), по методу Ван Гизон (Г, Д). Ув. x 200 (А, Г, Е), x 400 (Б, В, Д, Ж).

На 10 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата наблюдается структуризация волокнистого компонента соединительной ткани с тенденцией к дальнейшему формированию перипротезной капсулы. Однако волокна расположены рыхло, между их пучками определяются поперечно срезанные кровенаполненные кровеносные сосуды. Также следует отметить неоднородность окраски данных волокон как по методу Маллори, так и по методу Ван Гизон, что свидетельствует об их низкой степени зрелости. Плотность клеток в поле зрения продолжает оставаться высокой, визуализируются преимущественно лимфоциты и клетки фибробластического дифферона. В непосредственной близости к нитям протеза наблюдаются активные фибробласты. ГКИТ все чаще и чаще встречаются в поле зрения. В межпротезной соединительной ткани встречаются тучные клетки, находящиеся в стадии накопления секрета – стадии грануляции (рисунок 26).

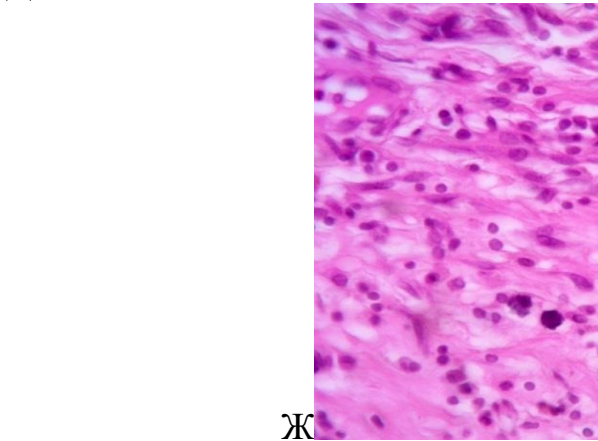
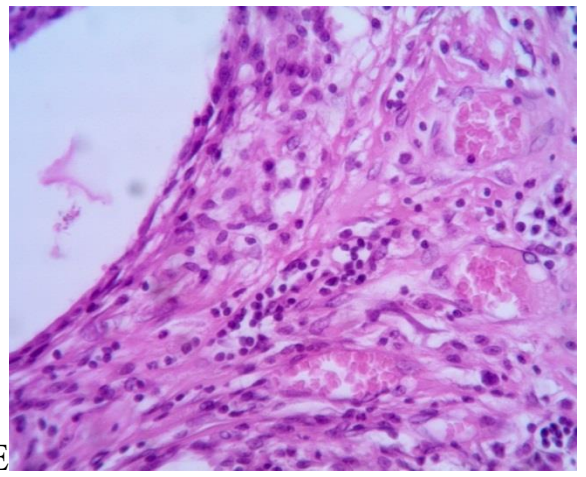
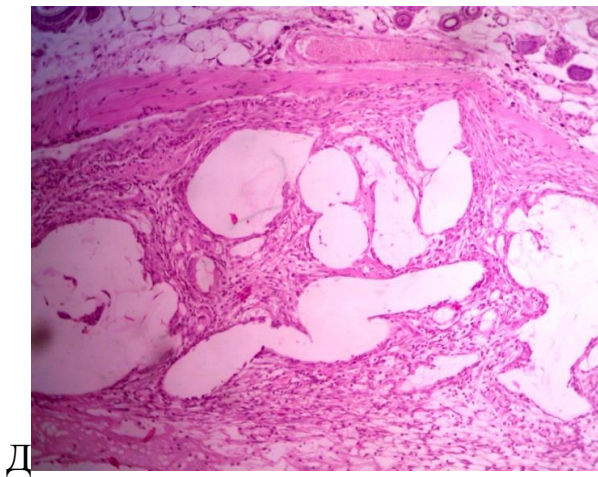
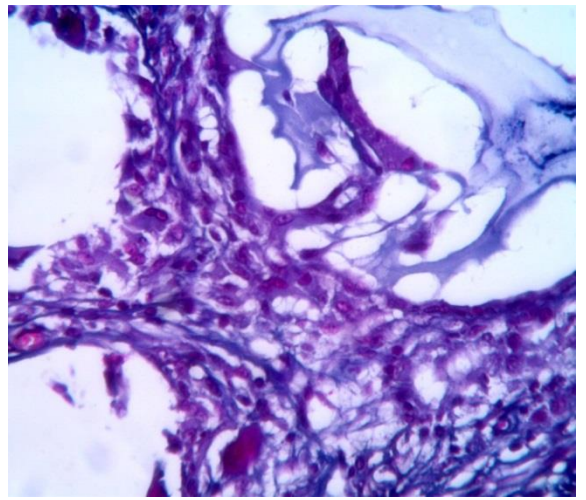
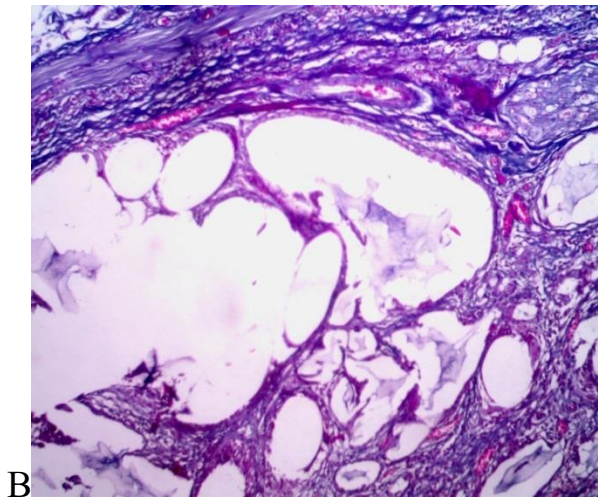
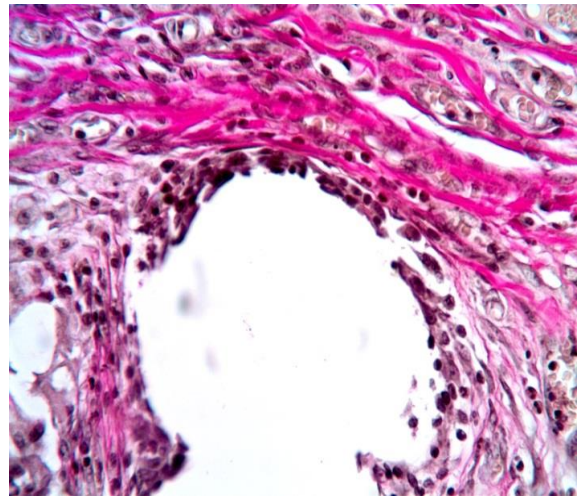
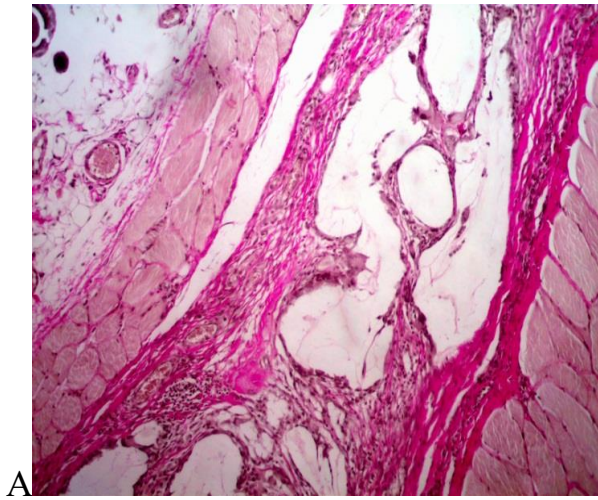


Рисунок 26 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации имплантата. Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой на 10 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (Д, Е, Ж), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (А, Б). Ув. х 200 (А, В, Д), х 400 (Б, Г, Е, Ж).

На 30 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата визуализируется полноценно сформированная перипротезная капсула, образованная коллагеновыми волокнами, высокая степень зрелости которых подтверждена ярко-оксифильной окраской по методу Ван Гизон и темно-базофильной окраской по методу Маллори.

Новообразованная перипротезная капсула имеет хорошо выраженную двухслойную организацию и практически одинаковую толщину на всем ее протяжении. Наружный слой, образованный параллельно ориентированными пучками коллагеновых волокон или плотной волокнистой соединительной тканью, не имеет выраженной границы с соединительной тканью окружающих имплантата органов, что свидетельствует об его хорошей интеграции в ткани передней брюшной стенки. Внутренний слой содержит большее количество мелких кровеносных сосудов и клеточные элементы, среди которых преобладают клетки фибробластического дифферона и тучные клетки в стадии грануляции.

Отходящие от капсулы соединительнотканые трабекулы образованы коллагеновыми волокнами разной степени зрелости, о чем свидетельствует их неоднородная окраска. Деформации области расположения имплантата нет. Однако следует отметить наличие большого количества ГКИТ, размеры которых варьируют от очень мелких до очень крупных клеток, и локализуются они как непосредственно на нитях имплантата, так и между нитей (рисунок 27).

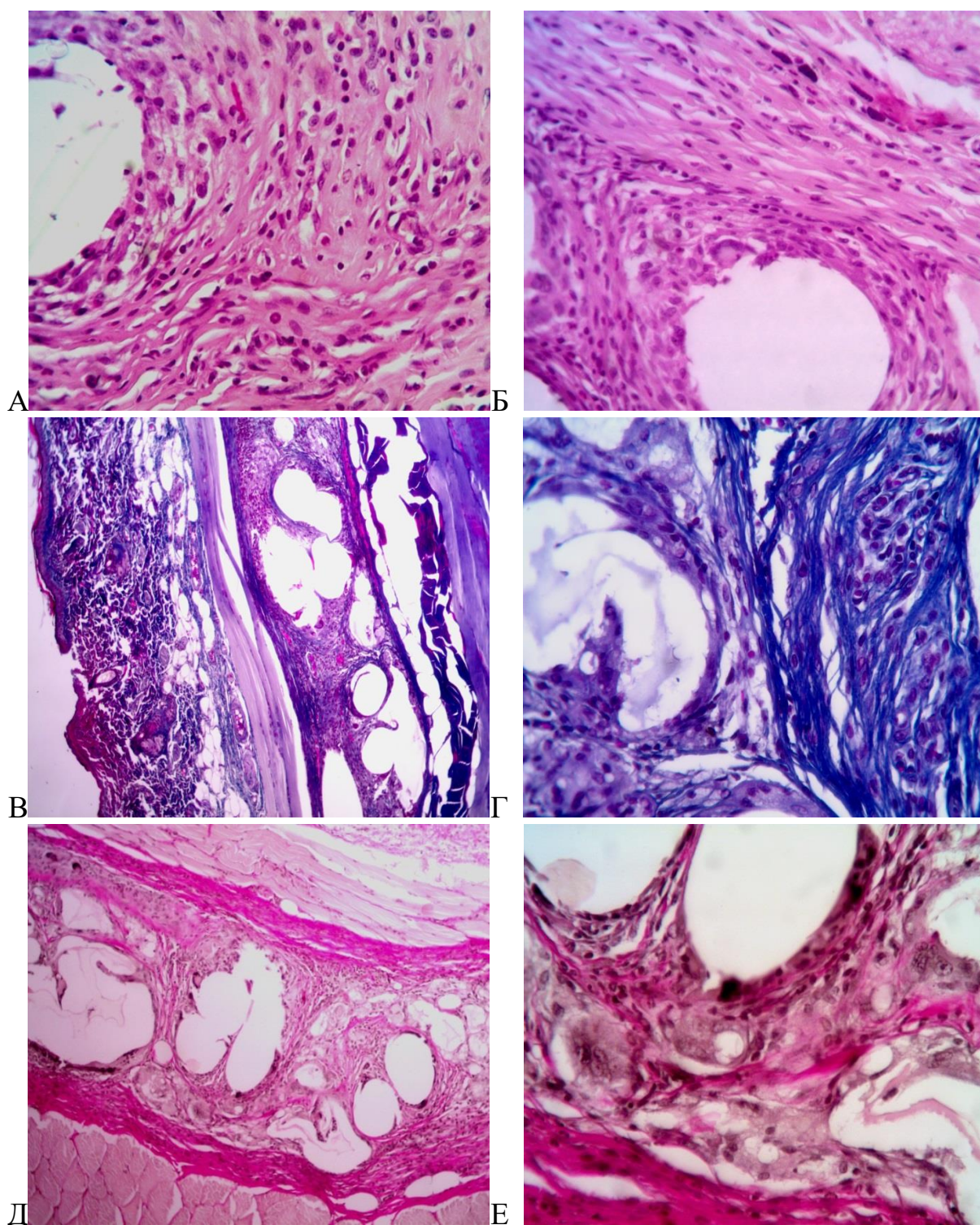


Рисунок 27 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации имплантата. Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой на 30 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (Д, Е). Ув. x 200 (В, Д), x 400 (А, Б, Г, Е).

На 60 – е сутки эксперимента наблюдается реструктуризация области имплантата, несмотря на полную сохранность перипротезной капсулы, выполняющей в данном случае барьерную роль (рисунок 28).

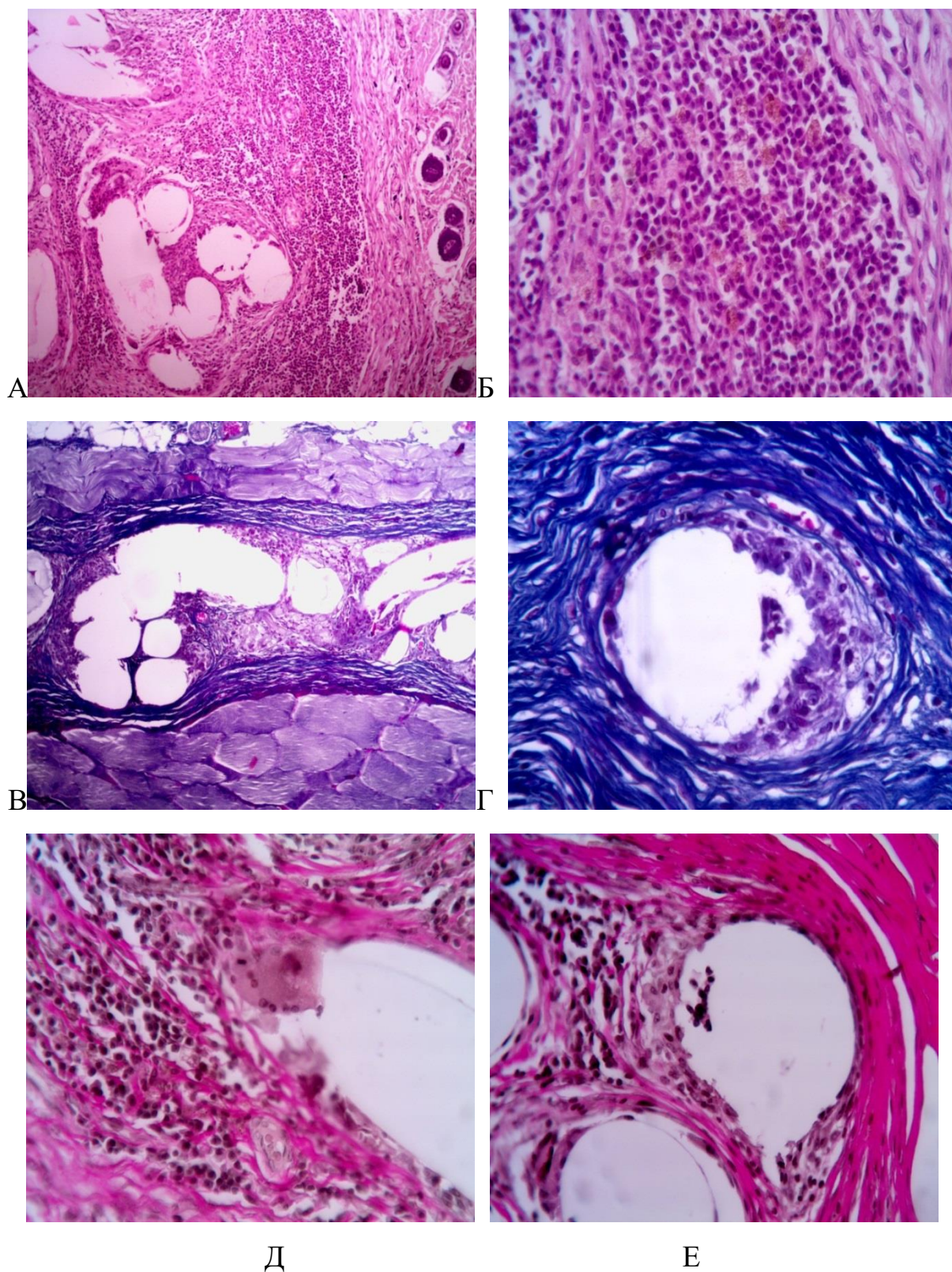


Рисунок 28 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации имплантата. Двухкомпонентная полипропиленовая

сетка с полимолочной кислотой на 60 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (Д, Е). Ув. х 200 (А, В), х 400 (Б, Г, Д, Е).

Двухслойная организация капсулы сохранена, образующие ее волокна расположены плотно и компактно по отношению друг к другу. При этом между пучками нитей имплантата наблюдается тотальная круглоклеточная инфильтрация. В поле зрения визуализируются лимфоциты, плазмоциты и активные макрофаги. Количество ГКИТ, в сравнении с предыдущими сутками, увеличено в несколько раз. При этом клетки очень крупных размеров и локализуются они между нитей имплантата. Цитоплазма пенистая, неоднородной окраски, ядра крупные светло базофильные. По контуру нитей имплантата, кроме ГКИТ, визуализируются фибробласты (рисунок 28).

На 90 – е сутки эксперимента деформации капсулы не наблюдается. Имплантированный имплантат окружен перипротезной капсулой, имеющей одинаковую толщину на всем протяжении, с более четким делением на слои. Волокна наружного слоя плавно переходят в эпимизий окружающих мышц. Плотность клеток очень низкая. Во внутреннем слое визуализируются единичные лимфоциты, тучные клетки и клетки фибробластического дифферона. Количество ГКИТ продолжает оставаться высоким, при этом их размеры несколько снижены в сравнении с предыдущими сутками. Такие качественно-количественные взаимоотношения свидетельствуют о становлении фазы пролиферации и окончательном завершении приживления имплантата. Однако наличие ГКИТ свидетельствует о постоянном ремоделировании тканей, окружающих нити имплантата (рисунок 29).

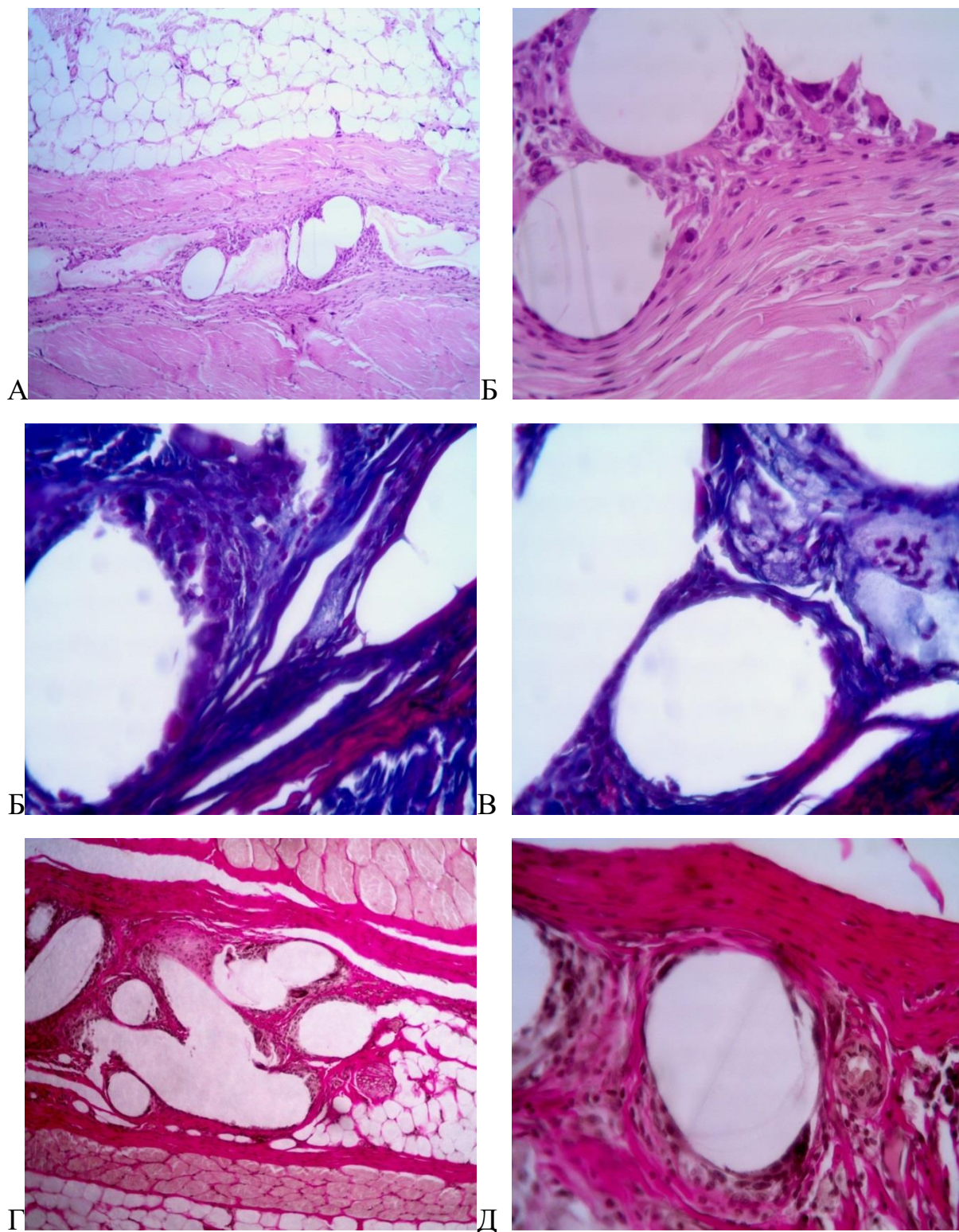


Рисунок 29 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации имплантата. Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой на 90 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (Д, Е). Ув. x 200 (А, Д), x 400 (Б, В, Г, Е).

Таким образом, при имплантации двухкомпонентной полипропиленовой сетки с полимолочной кислотой происходит постепенная смена фаз воспаления. На 7 – е сутки, как и в предыдущих сериях эксперимента, наблюдается отек и диффузная круглоклеточная инфильтрация. Отличием является наличие ГКИТ. На 10 – е сутки начинает преобладать волокнистый компонент и происходят структуризация волокон и их уплотнение, в поле зрения много тучных клеток. К 30 – м суткам сформирована полноценная зрелая капсула, но возрастает количество и размеры ГКИТ, и в поле зрения много тучных клеток в стадии накопления секрета. К 60 – м суткам происходит ремоделирование капсулы, преобладает клеточный компонент и в поле зрения много активных макрофагов. К 90 – м суткам ремоделирование завершено, капсула прочная и хорошо структурирована, но ГКИТ продолжают сохраняться в большом количестве, но в менее агрессивной форме чем на 60 – е сутки эксперимента.

4.6 Морфологические изменения тканей передней брюшной стенки в зоне подкожного расположения полипропиленового имплантата с покрытием витамином С.

Морфологический анализ микропрепаратов – «Срез передней брюшной стенки в области имплантации имплантата», окрашенных гематоксилином и эозином по методу Маллори и по методу Ван Гизон, показал отсутствие ярко выраженных структурных изменений, приводящих к нарушению архитектоники передней брюшной стенки в области имплантации инородного тела – полипропиленового имплантата с покрытием витамином С.

На 7 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата в окружающих тканях наблюдаются незначительные признаки интерстициального отека, локальная круглоклеточная инфильтрация в непосредственной близости к нитям имплантата. Граница между имплантатом и окружающими тканями еще недостаточно выражена, однако наблюдаются предпосылки с структуризации коллагеновых волокон и

визуализируются участки скоплений большого количества мелких кровеносных сосудов, преимущественно артериального русла (рисунок 30).

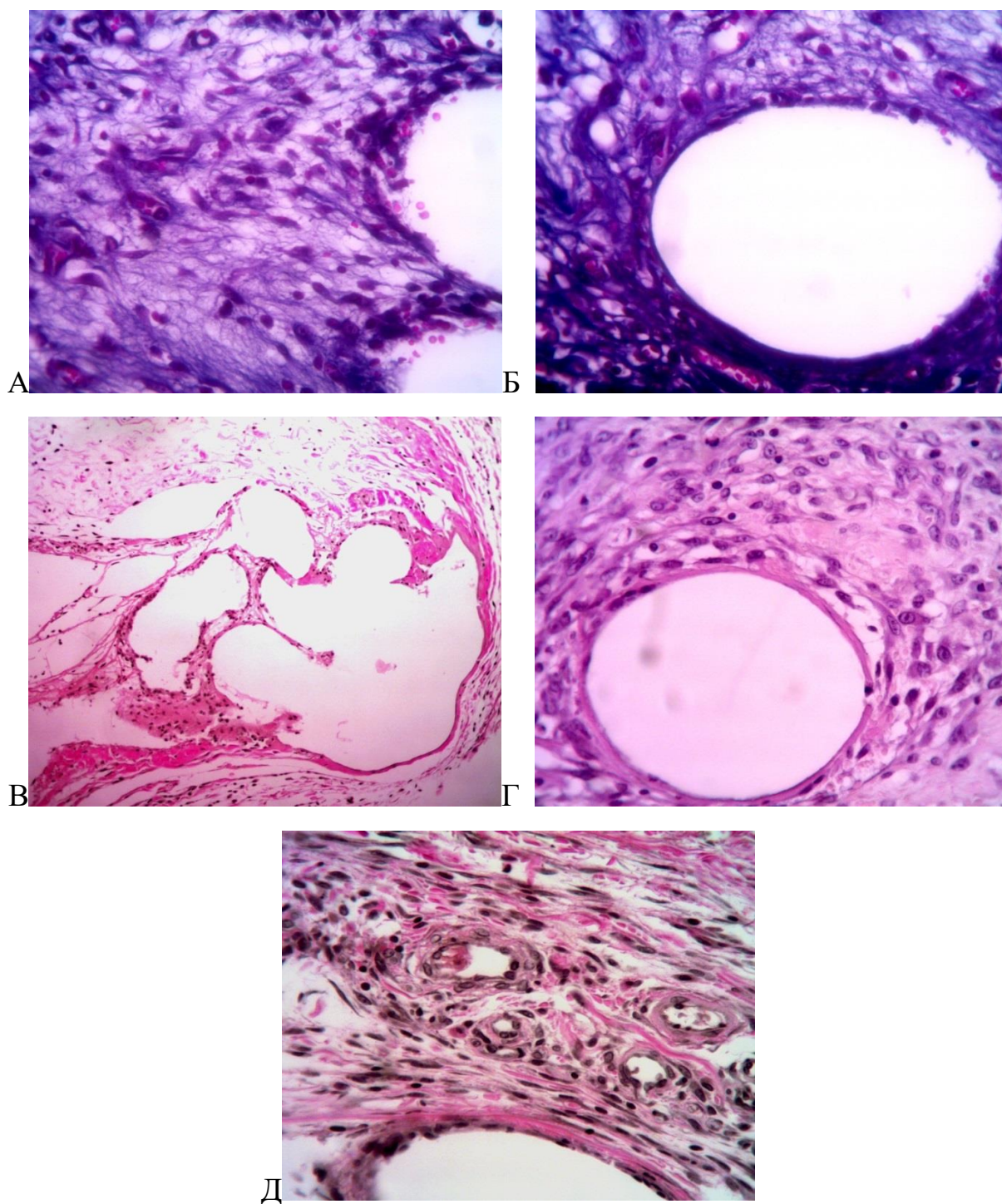
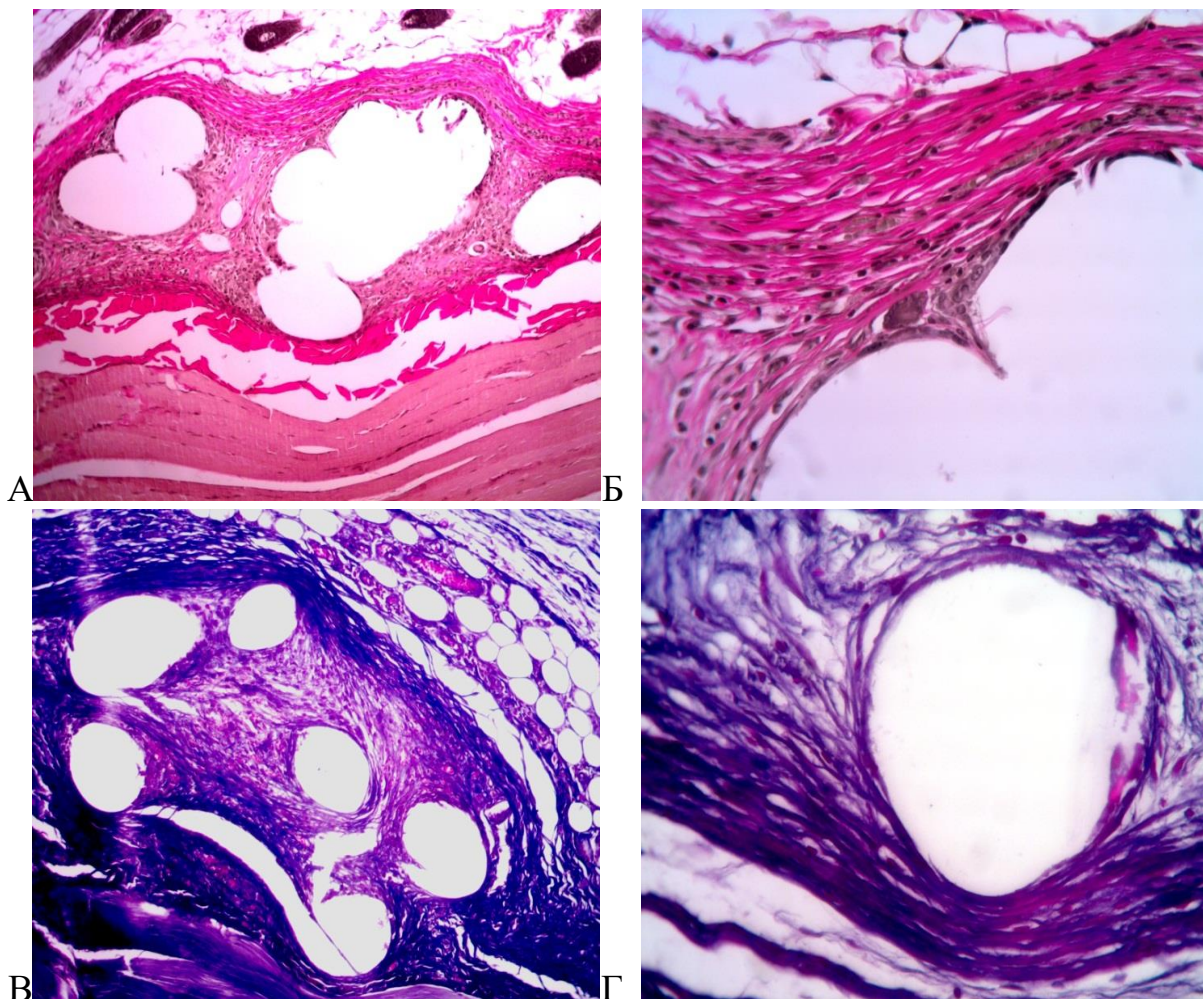


Рисунок 30 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием витамином С на 7 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (В, Г), по методу Маллори (А, Б), по методу Ван Гизон (Д). Ув. х 200 (В), х 400 (А, Б, Г, Д).

По всему периметру нити имплантата располагаются активные фибробласты. В поле зрения вокруг нитей имплантата визуализируются тучные клетки, находящиеся как в стадии дегрануляции, так и в стадии накопления секрета, лимфоциты и фибробласты (рисунок 30).

На 10 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата визуализируется хорошо сформированная зрелая (степень зрелости коллагеновых волокон подтверждена их яркой оксифилией при окраске по методу Ван Гизон и базофилией при окрасе по методу Маллори) перипротезная соединительнотканная капсула с четко выраженным послойным строением (рисунок 31).



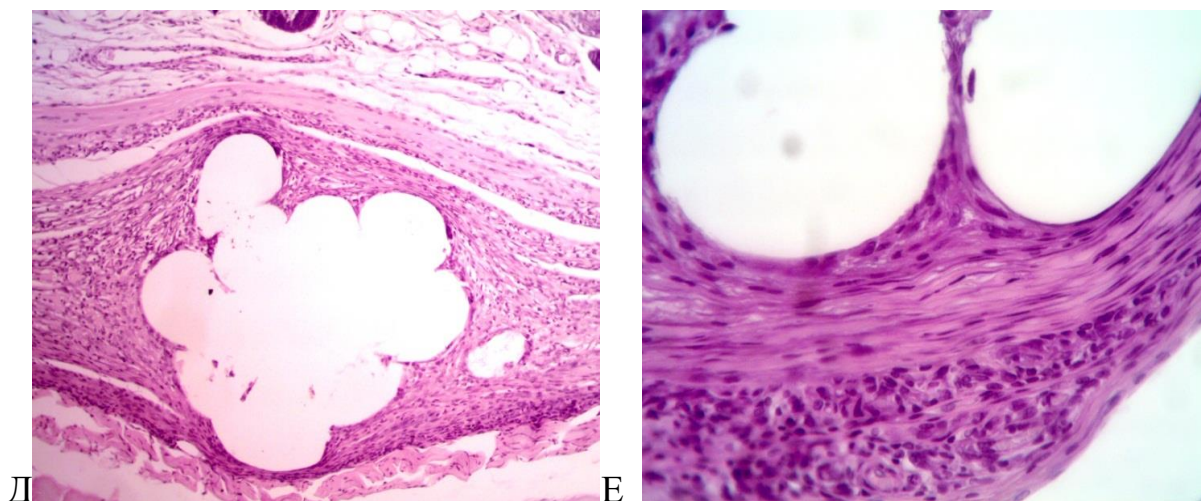


Рисунок 31 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием витамином С на 10 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (Д, Е), по методу Маллори (В, Г), по методу Ван Гизон (А, Б). Ув. х 200 (А, В, Д), х 400 (Б, Г, Е).

Наружный слой образован компактно, плотно и параллельно расположенными друг другу зрелыми коллагеновыми волокнами. Внутренний слой содержит рыхло расположенные зрелые коллагеновые волокна, между которыми локализуются кровеносные сосуды и большое количество клеток. В поле зрения преобладают фибробласты и фиброциты, единичные тучные клетки, лимфоциты и ГКИТ. Толщина капсулы имеет практически равные значение по всей ее протяженности. Деформации перипротезной капсулы и ярко выраженных участков резорбции не наблюдается (рисунок 31). На 30 – е сутки эксперимента наблюдается сохранность в послойном расположении структурных элементов кожи. В сравнении с другими группами эксперимента начавшееся ремоделирование перипротезной капсулы не приводит к выраженным деструктивным изменениям, приводящим в свою очередь к деформации имплантата. Высокая плотность клеток наблюдается только в непосредственной близости к нитям протеза, не затрагивая сформированную перипротезную капсулу. Непосредственно на нитях имплантата визуализируются ГКИТ небольших

размеров, по периферии темно-базофильной цитоплазмы которых располагаются мелкие темные ядра (рисунок 32).

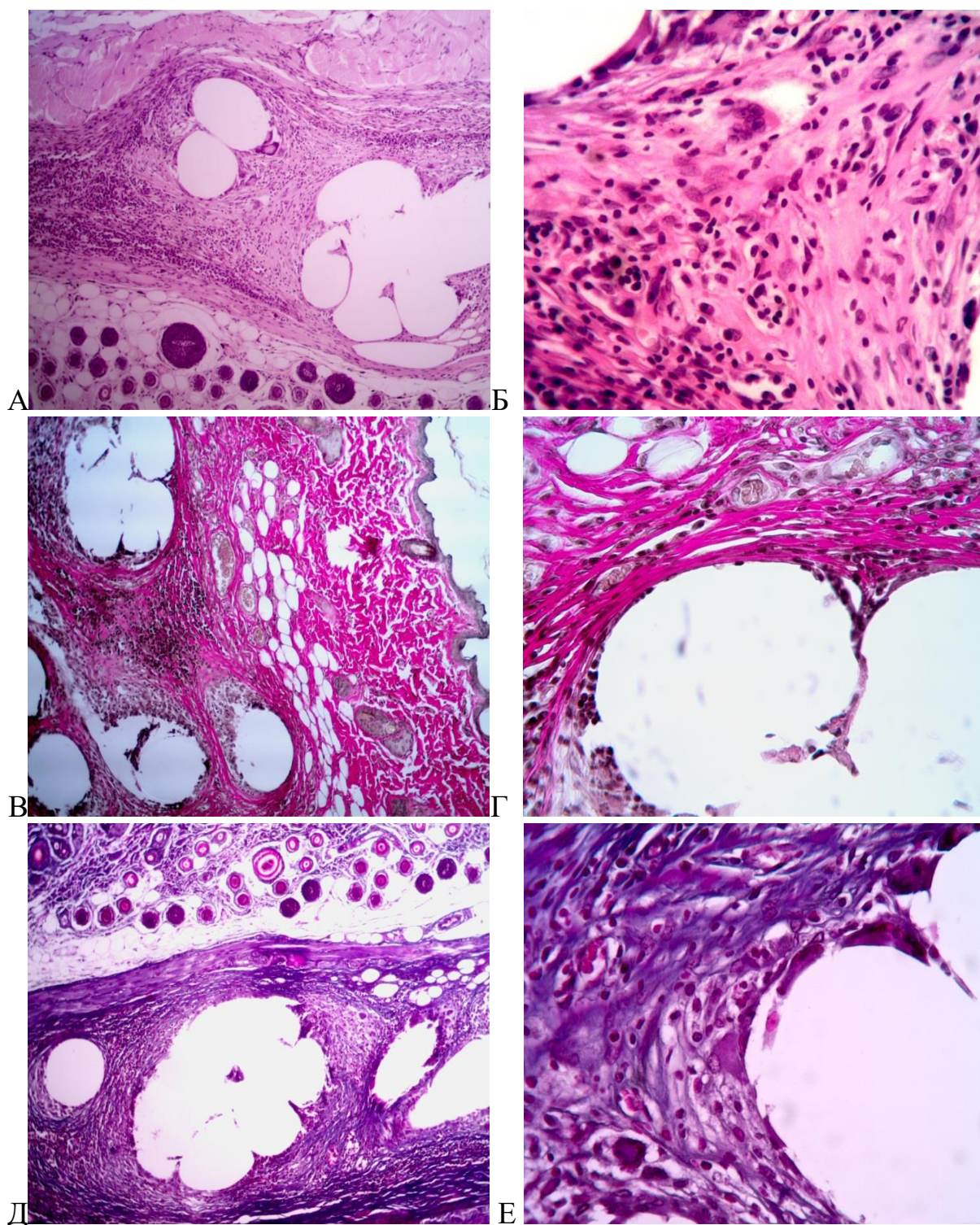
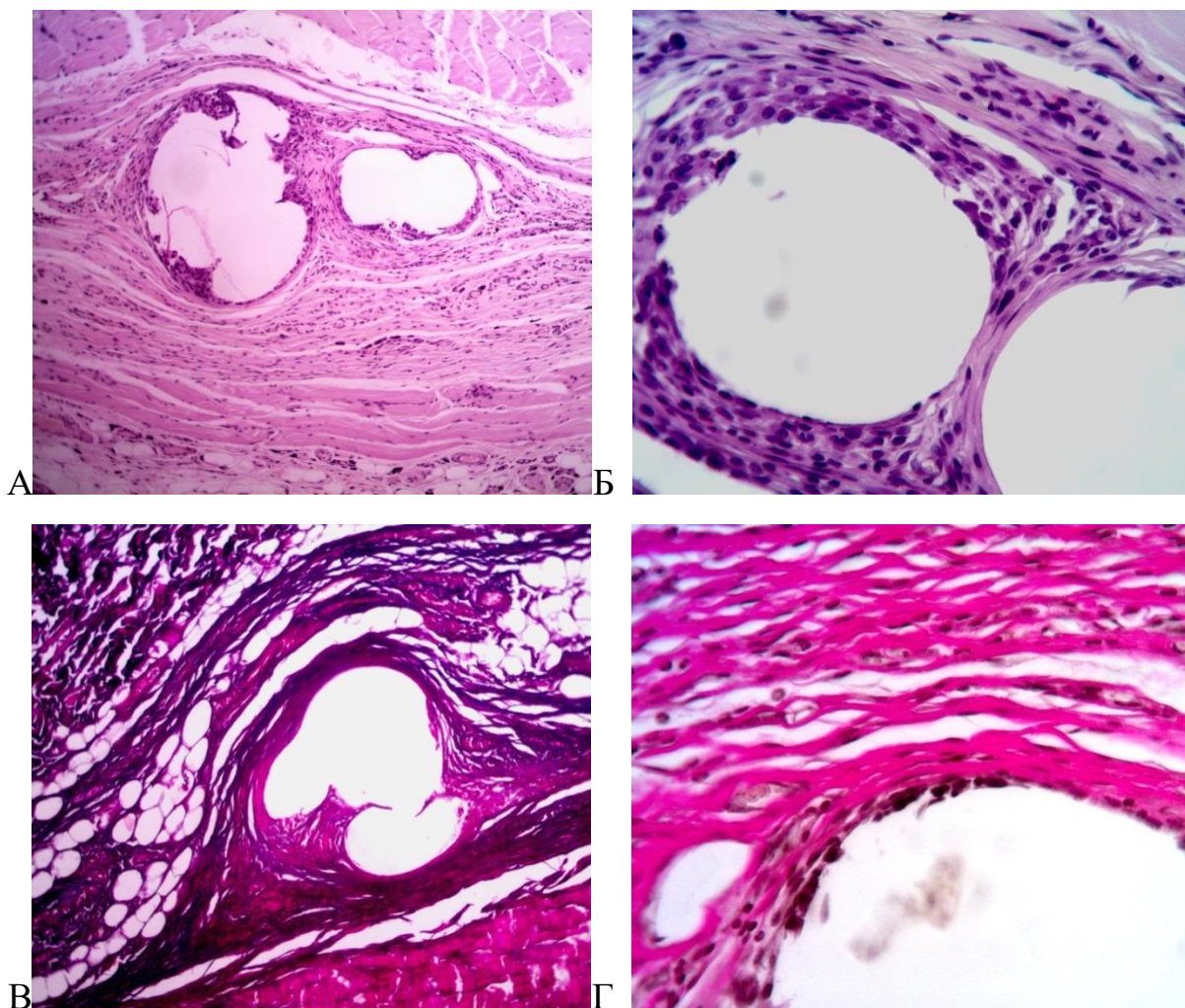


Рисунок 32 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием витамином С на 30 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и

эозином (А, Б), по методу Маллори (Д, Е), по методу Ван Гизон (В, Г). Ув. х 200 (А, В, Д), х 400 (Б, Г, Е).

На 60 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата визуализируется мощная соединительнотканная капсула, имеющая двухслойную организацию и неодинаковую толщину на всем протяжении. В участках наибольшего давления ее толщина максимальная. Ярко выраженных участков ее деформации нет. Волокнистый слой капсул не имеет достоверных качественных отличий от предыдущего срока, однако в клеточном слое в поле зрения визуализируются только дифференцированные клетки фибробластического ряда и единичные ГКИТ. Наблюдаемая качественно количественная характеристика перипротезной ткани на данном сроке свидетельствует о минимальной реактивности организма на имплант, что в свою очередь способствует об оптимальной его интеграции в ткань (рисунок 33).



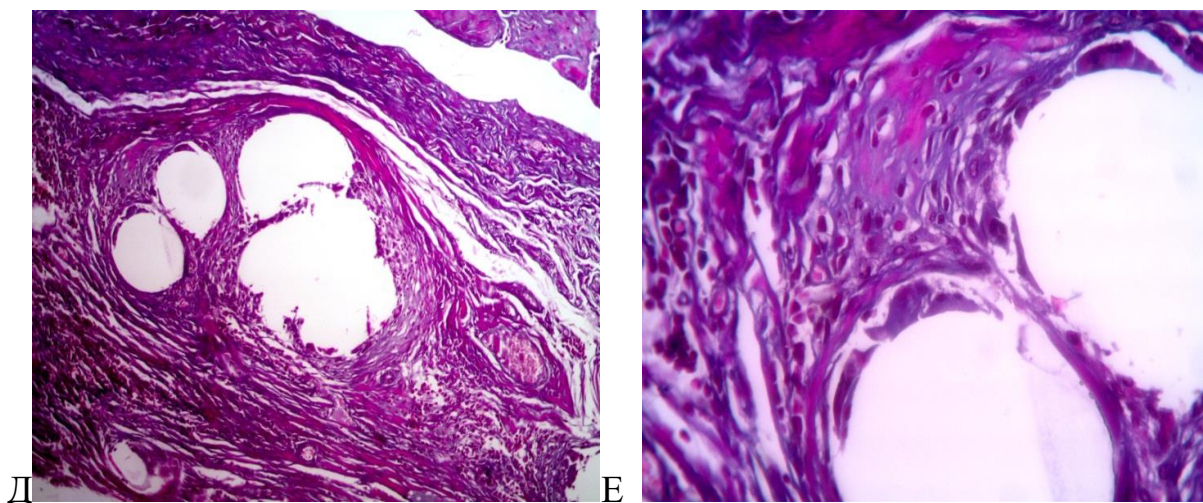
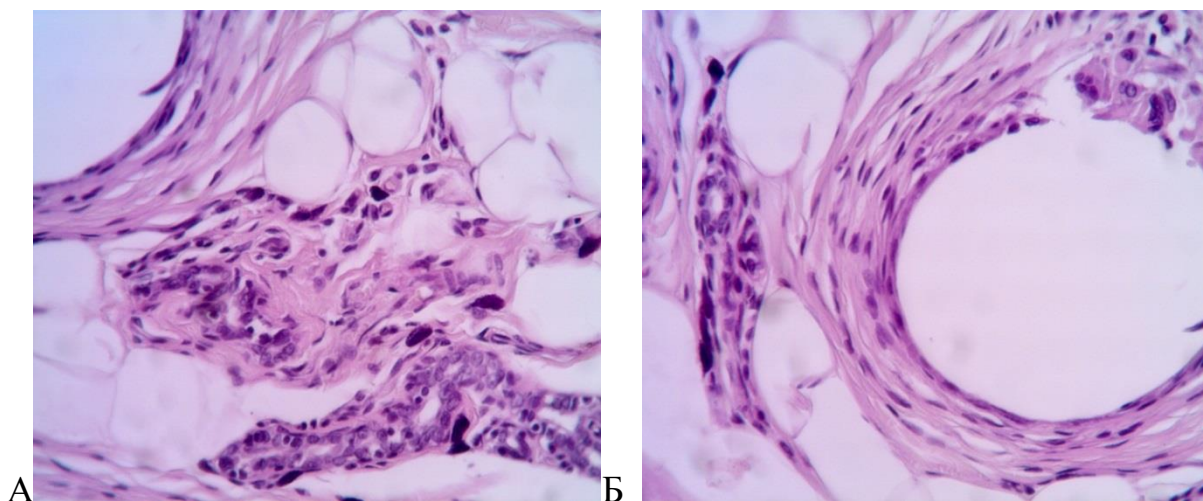


Рисунок 33 – микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием витамином С на 60 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), по методу Маллори (Д, Е), по методу Ван Гизон (В, Г). Ув. х 200 (А, В, Д), х 400 (Б, Г, Е).

На 90 – е сутки эксперимента вокруг имплантированного имплантата происходит замещение соединительной ткани белой жировой. Участков грубой деформации нет. Перипротезная капсула зрелая, хорошо организована. Плотность клеток в поле зрения низкая, преобладает волокнистый компонент. Среди клеток, находящихся в непосредственной близости к нитям имплантата, визуализируются фиброциты, тучные клетки в стадии накопления секрета и единичные мелкие ГКИТ с низкой функциональной активностью (рисунок 34).



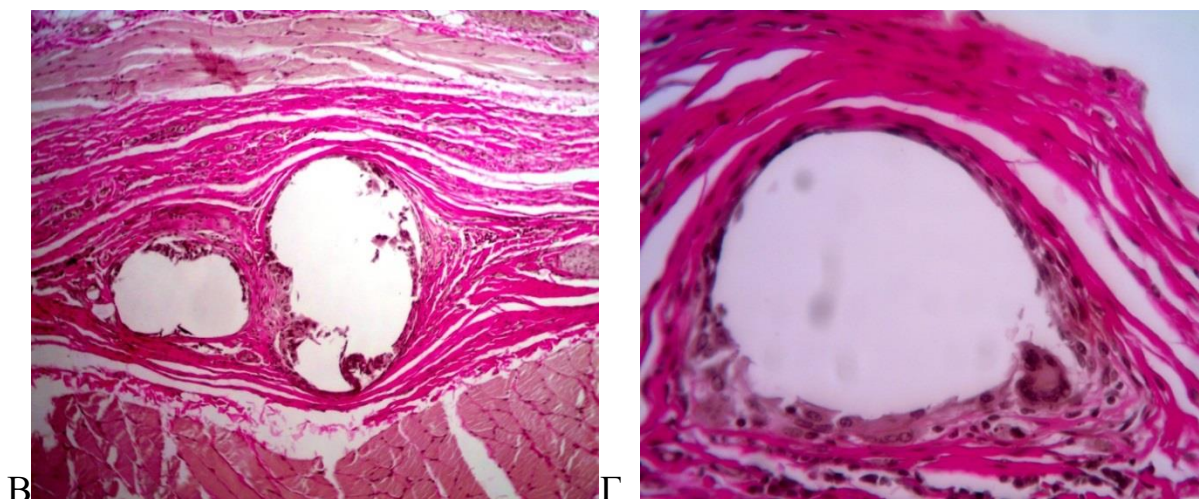


Рисунок 34 – Микрофотография среза передней брюшной стенки в области имплантации полипропиленового имплантата с покрытием витамином С на 90 – е сутки эксперимента. Окрашено гематоксилином и эозином (А, Б), по методу Ван Гизон (В, Г). Ув. x 200 (В), x 400 (А, Б, Г).

Таким образом, при использовании полипропиленового имплантата с покрытием витамином С, так же, как и с покрытием декспантенолом, наблюдалась наиболее оптимальная реакция тканей на инородное тело. Данный имплантат, в сравнении с другими экспериментальными группами, показал наиболее оптимальную биосовместимость, морфологическим подтверждением такого утверждения явились менее реактивные изменения перипротезной ткани на всех сутках эксперимента. В частности, на 7 – е сутки признаки интерстициального отека менее выражены, обширных участков круглоклеточной инфильтрации не выявлено, очагов с отложением нитей фибрина нет. В поле зрения преобладали лимфоциты и клетки фибробластического дифферона. В непосредственной близости к нитям имплантата визуализировалось большое количество мелких кровеносных сосудов, преимущественно артериального русла.

На 10 – е сутки наблюдалось формирование перипротезной соединительнотканной капсулы, примерно одинаковой толщины на всем протяжении с устойчивой тенденцией к прорастанию зрелых коллагеновых волокон вовнутрь, между нитей имплантата. Относительно ГКИТ

наблюдалось их единичное расположение на нитях имплантата, небольших размеров и уплощенной формы.

На 30 – е сутки наблюдалось ремоделирование, преимущественно внутренних слоев перипротезной капсулы и соединительнотканых волокон между нитей имплантата, в поле зрения увеличивалось количество ГМК, функциональная активность которых была достаточно высокой.

К 60 – м суткам эксперимента начавшееся раннее ремоделирование привело к формированию более толстой перипротезной капсулы, зрелые коллагеновые волокна которой обладали высокой степенью организации и упорядоченности. Плотность клеток на территории вокруг имплантата низкая и представлена клетками фибробластического ряда, преимущественно фиброцитами.

К 90 – м суткам достоверных отличий в морфологической картине по сравнению с предыдущими сутками не выявлено. Капсула зрелая, без участка деформации, внутри имплантатной зоны наблюдается процесс ремоделирования, который и является основой приживления импланта.

Каждая отдельная нить имплантата также была окружена зрелыми коллагеновыми волокнами, расположенными плотно, компактно и параллельно друг другу. Единичные ГКИТ локализовались только вокруг нитей имплантата, в поле зрения визуализировались большое количество тучных клеток, находящихся в стадии накопления секрета [3, 50].

Заключение

В настоящее время грыжи передней брюшной стенки представляют собой одну из актуальных проблем современной хирургии, характеризующуюся высоким уровнем заболеваемости и значительными затратами на лечение. Исследования показывают, что их распространенность может достигать 4% в различных популяциях [1, 2]. В рамках настоящего исследования была проведена комплексная оценка факторов риска и диагностических параметров, связанных с формированием грыж передней брюшной стенки.

Несмотря на значительные усилия, предпринятые в исследованиях, таких как работы S. Walming, и коллег (2017 год) анализировавших факторы риска, совокупность которых способствовала расхождению хирургических ран и формированию грыж, а также исследование А.И. Кириенко, А.В. Сажин, Ю.Н. Шевцов и коллег (2017 год), рассматривающих роль возраста, пола, ИМТ и особенностей хирургических вмешательств, их подходы не охватили глубинные механизмы, связанные с состоянием коллагеновых структур и изменениями в соединительной ткани [82].

В частности, в этих исследованиях не было уделено должного внимания реактивным изменениям волокнистого компонента соединительной ткани, определяющим прочность и каркасность волокнистой основы и являющимся материальным субстратом в патогенезе образования ГПБС. В частности, речь ведется об изменении динамики соотношения коллагенов I и III типов, накоплении конечных продуктов гликирования.

Данное исследование направлено на восполнение этого пробела, поскольку ранняя диагностика и точное определение состояния соединительной ткани позволят спрогнозировать вероятность возникновения патологии передней брюшной стенки и разработать индивидуализированный подход в лечении грыж передней брюшной стенки.

Несмотря на наличие факторов риска, ГПБС формируются не у всех пациентов, что, вероятно, обусловлено сложным взаимодействием различных

предикторов, таких как соотношение коллагенов I и III типов, накопление конечных продуктов гликирования, уровень физической активности, состояние метаболических процессов (например, уровень глюкозы), а также наличие предрасполагающих факторов в анамнезе (грыжи у родственников или в личной истории). Наше исследование направлено на подтверждение значимости этих предикторов и их влияния на вероятность развития грыж, что позволяет глубже понять механизмы патогенеза и уточнить диагностические подходы.

Определение ключевых методов диагностики патологии коллагена, таких как измерение индекса аутофлуоресценции кожи для выявления конечных продуктов гликирования, изменение соотношения коллагенов I и III типов, наличие ДСТ, может позволить точнее прогнозировать риск формирования грыж и улучшить результаты лечения, снижая вероятность рецидивов и осложнений.

В рамках исследования для решения поставленных задач был проведен анализ факторов рисков у пациентов с грыжами передней брюшной стенки и без грыж. Изучались такие факторы риска, как: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), соотношение коллагенов I и III типов, индекс аутофлуоресценции кожи, уровень глюкозы в крови, а также наличие грыж в анамнезе у пациентов и их родственников. Для выявления связей и значимости этих факторов в развитии грыж передней брюшной стенки были проведены корреляционный анализ, ROC-анализ и расчет шансов. Эти методы позволили определить степень влияния каждого фактора на риск возникновения грыж. Также, учитывая полученные результаты, была предложена идея, заключающаяся в коррекции выявленного нарушения коллагеногенеза (врожденного или приобретенного) у групп пациентов с такими нарушениями, при герниопластике брюшной стенки используя отечественный имплантат с нанесенным покрытием, обладающим коллагенстимулирующим эффектом (акцент сделан на импортозамещение). В свою очередь, в основу разработки коллагенстимулирующего покрытия была

предложена модель, позволяющая определить показания для применения у пациентов таких имплантатов.

Далее, с целью выбора наиболее оптимального покрытия отечественного имплантата, были проведено гистологическое исследование, в котором выявленные закономерности гистогенеза соединительной ткани, окружающий имплантат, позволили не только выбрать материал покрытия с коллагенстимулирующим эффектом, но и подтвердили первоначальную гипотезу работы о необходимости возможной коррекции коллагеногенеза при герниопластике у пациентов с его нарушением.

Основные результаты работы вполне сопоставимы с данными отечественных и зарубежных литературных источников. В частности, наличие незначительной корреляции возраста и пола с грыжами (возраст - корреляционный коэффициент 0,053, ROC-анализ 0,531, шанс 9 и пол - корреляционный коэффициент 0,03, ROC-анализ 0,511, шанс 1.26), более высокие шансы указывают на то, что с возрастом риск грыж увеличивается, а женщины в выборке чаще страдали от грыж передней брюшной стенки.

В исследовании А.И. Кириенко, А.В. Сажина, Ю.Н. Шевцова и коллег (2017) также отмечается, что женщины, особенно старшего возраста, имеют больший риск развития грыж, что согласуется с нашими результатами. В их исследовании указывалось, что возраст и пол являются факторами риска, однако их влияние не было определяющим, как и в нашем исследовании [2,58].

Определяемый индекс аутофлюоресценции кожи (корреляционный коэффициент 0,643, ROC-анализ 0,873, шанс 5.6) у пациентов с грыжами значительно превышал показатели пациентов без грыж: среднее значение в группе без грыж составило $1,4 \pm 0,60$, тогда как у пациентов с грыжами этот показатель был $2,6 \pm 0,46$ ($p < 0,05$). Это указывало на статистически значимое увеличение уровня аутофлюоресценции кожи у пациентов с грыжами, что связано с повышенным накоплением конечных продуктов гликирования (КПГ). В исследовании J.J. Harlaar, H.H. Eker, K.A.

Vakalopoulos и коллег (2017 год) было доказано, что КППГ могут служить биомаркерами для диагностики и прогнозирования риска послеоперационных грыж, поскольку они способствуют нарушению структуры коллагена, что ослабляет соединительную ткань и повышает риск грыжеобразования [64]. Наши результаты математического анализа подтверждают, что повышенная аутофлуоресценция кожи, отражающая накопление КППГ, может служить важным диагностическим маркером для оценки риска грыж передней брюшной стенки. Важно отметить, что этот неинвазивный метод превзошёл традиционную кожную биопсию в диагностической значимости, что подтверждено ROC-анализом и расчетом шансов.

Уровень глюкозы (корреляционный коэффициент 0,195, ROC-анализ 0,613, шанс 1.03) в крови показал, что нормогликемия ($\leq 5,5$ ммоль/л) наблюдалась у 57,35% пациентов без грыж и у 79,71% пациентов с грыжами, что указывает на более высокую частоту нормогликемии среди пациентов с грыжами. Эти результаты требуют дальнейшего изучения в контексте метаболических нарушений. В статье Parker и коллег отмечается, что диабет и метаболические нарушения могут быть связаны с повышенным риском рецидива вентральных грыж [90]. Хотя в нашем исследовании наблюдается высокая частота нормогликемии у пациентов с грыжами, шанс возникновения грыжи при увеличении глюкозы возрастал. Такие данные подчеркивают необходимость более глубокого анализа взаимосвязи между метаболическими состояниями, такими как диабет и нормогликемия, и риском развития грыж, что может быть полезным для более точного прогнозирования и разработки профилактических стратегий.

При анализе анамнестических данных было выявлено, что в группе пациентов с грыжами значительно чаще выявлялись случаи наличия грыж в анамнезе у родственников (корреляционный коэффициент 0,306, ROC-анализ 0,650, шанс 3.25), составляя 43,48% по сравнению с 19,12% в группе без грыж. Эти данные подчеркивают значимость генетической

предрасположенности в развитии данной патологии. В систематическом обзоре с мета-анализом Parker с коллегами выявил, что наличие грыж у родственников является значимым предиктором рецидива вентральных грыж [90]. Это согласуется с нашими результатами, показывающими, что семейный анамнез играет важную роль в предрасположенности к грыжам, и подтверждает необходимость учета генетических факторов при оценке риска развития и рецидива грыж.

Также следует отметить, что пациенты с грыжами имеют более высокий процент избыточного веса и ожирения (корреляционный коэффициент 0,304, ROC-анализ 0,676, шанс 14.57) по сравнению с пациентами без грыж, что указывает на взаимосвязь между ожирением и риском грыжеобразования. Эта связь подтверждается результатами исследований, Parker и коллег, которые выявили, что повышенный ИМТ является значительным предиктором рецидива вентральных грыж [90]. Более того, исследование Vaig и Priya показало, что пациенты с ИМТ выше 30 кг/м² имеют менее благоприятные исходы при лечении вентральных грыж, что также подтверждает негативное влияние ожирения на результаты хирургических вмешательств [77].

Таким образом, наши данные, указывающие на более высокие значения ИМТ у пациентов с грыжами, согласуются с существующей литературой и подчеркивают важность контроля массы тела как фактора риска для развития и рецидива грыж.

Сравнительный анализ степени выраженности ДСТ (корреляционный коэффициент 0,906, ROC-анализ 0,998) в исследуемых группах показал значительные различия. В группе пациентов без грыж (1 группа, N = 68) зарегистрирована исключительно легкая степень ДСТ, где 12 человек имеют минимальные признаки дисплазии, а средняя и тяжелая степени отсутствуют. В противоположность этому, у пациентов с грыжами (2 группа, N = 69) наблюдается более выраженная степень тяжести ДСТ: 32 человека имеют среднюю степень, и 13 человек — тяжелую. Эти данные свидетельствуют о

более высокой частоте и степени выраженности дисплазии соединительной ткани у пациентов с грыжами по сравнению с пациентами без грыж. Расчет шансов для степени выраженности дисплазии соединительной ткани не мог быть осуществлен в виду отсутствия пациентов в контрольной группе со средней и тяжелой степенью дисплазии ткани. Однако при моделировании ситуации, когда имеются пациенты средней и тяжелой степени в контрольной группе, расчет показывает кратное увеличения шансов риска развития ГПБС.

Таким образом, степень выраженности ДСТ и связанные с ней фенотипические признаки показали наличие более глубоких нарушений соединительной ткани у пациентов с грыжами, что свидетельствует о повышенной предрасположенности к развитию этого состояния и подчеркивает диагностическую значимость выявления всех признаков ДСТ у пациентов.

Данные поляризационного исследования (определение соотношения коллагенов I и III типов, корреляционный коэффициент $-0,496$, ROC-анализ $0,212$, шанс $0,22$) показали значительные изменения у пациентов с грыжами по сравнению с пациентами без них. У пациентов без грыж содержание коллагена I типа составило $84,37 \pm 6,76\%$, а коллагена III типа — $15,62 \pm 6,76\%$. Напротив, у пациентов с грыжами содержание коллагена I типа было значительно снижено до $28,02 \pm 6,96\%$, а содержание коллагена III типа — увеличено до $71,98 \pm 6,96\%$ ($p < 0,05$). Соотношение коллагенов I и III типов также резко снизилось у пациентов с грыжами: $2,81 \pm 1,28$ против $6,34 \pm 2,86$ у пациентов без грыж, что свидетельствовало о преобладании незрелого коллагена и, как следствие, несостоятельности волокнистого каркаса соединительной ткани и большей вероятности грыжеобразования.

Сравнение с данными из исследования E. Peeters, G. De Hertogh, K. Junge и коллег (2014) подтверждает эти выводы. В их работе также были обнаружены изменения в соотношении коллагенов I и III типов в брюшной стенке у пациентов с грыжами. Они показали, что кожа может служить

маркером изменений в структуре фасции брюшной стенки, а снижение соотношения коллагенов I и III типов связано с нарушением прочности соединительной ткани и предрасположенностью к грыжам. Это еще раз подтверждает, что изменения в составе коллагена играют ключевую роль в патогенезе грыжеобразования [85]. Однако в сравнении с другими исследованиями нарушений коллагена, соотношение коллагена было менее значимым исследованием для ГПБС. Анализ данных выявил значительные различия в структурных и биохимических характеристиках (степень выраженности ДСТ, уровень КПП) соединительной ткани между пациентами с и без грыж. Эти различия могут служить основой для разработки новых подходов к диагностике и лечению грыж передней брюшной стенки. В частности, было установлено, что высокий индекс аутофлуоресценции кожи и степень дисплазии соединительной ткани играют ключевую роль в прогнозировании грыжеобразования. Результаты ROC-анализа подтвердили высокую диагностическую значимость этих параметров, что позволило разработать модель применения имплантатов с коллагеностимулирующим покрытием. Поэтому на основании анализа данных дисплазия соединительной ткани и высокий индекс аутофлуоресценции кожи были классифицированы как «большие» признаки, обладающие высокой диагностической значимостью, тогда как другие параметры, которые имели менее значимые связи при корреляционном анализе и менее значимое перекрытие площади кривой при ROC – анализе рассматриваются как «малые» признаки. Такой подход обеспечивает индивидуализированный выбор имплантатов с учетом врожденных и приобретенных изменений коллагена.

В целом, проведенное исследование вносит вклад в улучшение понимания значимости факторов риска и механизмов формирования грыж передней брюшной стенки, что способствует разработке эффективных профилактических и лечебных стратегий, основанных на учете индивидуальных особенностей пациентов.

На основе нашего исследования факторов риска формирования грыж передней брюшной стенки стало очевидно, что одним из ключевых элементов патогенеза является нарушение структуры и метаболизма соединительной ткани, особенно коллагена. Поскольку выявленные предикторы, такие как накопление конечных продуктов гликирования, диагностируемое с помощью анализатора с индексом аутофлуоресценции кожи и степень дисплазии соединительной ткани, тесно связаны с изменениями в коллагеновых структурах, было принято решение разработать коллагенстимулирующие имплантаты. Эти имплантаты помогут улучшить регенерацию тканей и восстановление коллагеновых волокон, что может позволить повысить эффективность хирургического лечения и снизить риск рецидивов.

В настоящее время импортные имплантаты с коллагенстимулирующими покрытиями, такие как Parietex ProGrip (Covidien), Prolene 3D Patch (Ethicon) и Dynamesh (FEG Textiltechnik), активно применяются в клинической практике для улучшения заживления тканей и снижения риска осложнений после хирургических вмешательств на передней брюшной стенке. Исследования показывают, что использование этих имплантатов может способствовать лучшему заживлению за счет стимуляции коллагенового каркаса, однако проблема рецидива грыж остается актуальной.

Например, исследование Claessen и соавторов (2020 год) продемонстрировало, что использование деградируемых биосинтетических сеток при сложной реконструкции передней брюшной стенки дало хорошие результаты в среднесрочной перспективе, однако в долгосрочной перспективе рецидивы грыж всё равно оставались значительными, что подчеркивало ограниченность текущих технологий. Всемирно известный герниолог Campanelli (2020 год) отмечает, что выбор между синтетическими, биологическими или биосинтетическими сетками остается важным

вопросом, так как ни один тип имплантата не показал абсолютного преимущества в долгосрочной перспективе.

В России на данный момент отсутствуют имплантаты отечественного производства с аналогичными коллагенстимулирующими покрытиями, что подчеркивает необходимость разработки отечественных технологий, с целью импортозамещения. Это обуславливает потребность в создании новых имплантатов на основе полипропилена, которые бы эффективно стимулировали образование коллагена и снижали риск рецидивов [100].

Для создания коллагенстимулирующих имплантатов отечественного производства использованы витамин С, декспантенол и рутин. Эти компоненты обеспечивают оптимальные условия для заживления и минимизируют риск инфекционных осложнений. Витамин С играет ключевую роль в синтезе коллагена, укрепляя соединительные ткани и способствуя их регенерации.

Декспантенол, благодаря своим противовоспалительным и ранозаживляющим свойствам, ускоряет процессы восстановления тканей. Это вещество не только улучшает качество заживления ран, но и снижает вероятность инфекционных осложнений, что делает его идеальным компонентом для коллагенстимулирующих покрытий имплантатов.

Рутин, обладая мощными антиоксидантными свойствами, способствует укреплению капилляров и улучшению микроциркуляции, что дополнительно поддерживает регенерацию тканей и снижает воспалительные процессы. Его включение в состав имплантатов обеспечивает дополнительную защиту тканей и улучшает общий эффект коллагенстимуляции.

Применение витамина С, декспантенола и рутина в составе коллагенстимулирующих имплантатов позволяет повысить их эффективность. Такие имплантаты могут способствовать укреплению и регенерации соединительной ткани, снижая вероятность рецидивов и осложнений после хирургических вмешательств.

Таким образом, разработка и внедрение отечественных имплантатов с коллагенстимулирующими покрытиями является важным шагом в оптимизации лечения и улучшении качества жизни пациентов с нарушениями соединительной ткани. Важно также разработать и внедрить модель применения таких имплантатов, учитывающий основные факторы риска, что позволит улучшить клинические исходы и снизить вероятность рецидивов и осложнений после хирургических вмешательств.

Для анализа динамики изменений клеточного состава в зоне имплантации имплантата с покрытием на различные сроки (7, 10, 30, 60, и 90 суток), проводили подсчет клеток –резидентов и нерезидентов (фибробластов, фиброцитов, лимфоцитов и макрофагов) в тканях вокруг имплантата, идентифицируя их по кариологическим признакам (таблица 15).

Таблица 15

Динамика изменений клеточного компонента соединительной ткани, окружающей имплантат

<i>Группы</i>	<i>Клетки</i>	<i>Сутки</i>				
		<i>7</i>	<i>10</i>	<i>30</i>	<i>60</i>	<i>90</i>
1. Полипропиленовый имплантата с покрытием витамином С	Фибробласты %	37	39	49	29	22
2. Полипропиленовый имплантата		35*	41*	33*	25*	21*
3. Полипропиленовый имплантата с покрытием декспантенолом		34*	39*	28*	30*	20*
4. Полипропиленовый имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота		53*	48*	32*	28*	26*
5. Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой		31*	41*	32*	32*	39*
1. Полипропиленовый имплантата с покрытием витамином С	Фиброциты %	24	30	37	54	65
2. Полипропиленовый имплантата		20*	20*	41*	51*	63*
3. Полипропиленовый имплантата с покрытием декспантенолом		19*	22*	35*	42*	54*
4. Полипропиленовый имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота		11*	19*	43*	58*	62*
5. Двухкомпонентная полипропиленовая		19	12*	31*	44*	46*

сетка с полимолочной кислотой		*				
1. Полипропиленовый имплантата с покрытием витамином С	Лимфоциты %	12	15	7	7	8
2. Полипропиленовый имплантата		14*	16*	8*	7*	7*
3. Полипропиленовый имплантата с покрытием декспантенолом		13*	11*	8*	8*	8*
4. Полипропиленовый имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота		10*	15*	12*	7*	3*
5. Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой		19*	15*	13*	8*	7*
1. Полипропиленовый имплантата с покрытием витамином С	Макрофаги %	4	6	2	6	3
2. Полипропиленовый имплантата		3*	5*	8*	5*	5*
3. Полипропиленовый имплантата с покрытием декспантенолом		10*	9*	7*	5*	6*
4. Полипропиленовый имплантата с покрытием рутин + аскорбиновая кислота		1*	7*	3*	2*	3*
5. Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой		5*	6*	7*	5*	4*

Примечание: * – $p \leq 0,05$ при сравнении в сравнении с первой группой

В экспериментальном исследовании при имплантации полипропиленового имплантата с покрытием витамином С на 7 – е сутки наблюдается отек и высокая плотность клеток, на 10 – е сутки сформирована зрелая однородная двухслойная перипротезная капсула, на 30 – е сутки степень организации капсулы выше, деформации нет, появляются ГКИТ мелких размеров. На 60 – е сутки капсула зрелая, плотность клеток низкая, ГКИТ единичные, на 90 – е сутки происходит замещение соединительнотканной капсулы жировой тканью, ГКИТ мелкие единичные, локализуются непосредственно на нитях имплантата.

На 7-10 сутках происходит умеренный рост процента фибробластов, который достигает пика к 30 суткам, а затем начинает снижаться к 60 и 90 суткам. Процент фиброцитов постепенно увеличивается с 7 по 30 сутки, затем значительно растет к 60 и 90 суткам. Количество лимфоцитов немного увеличивается к 10 суткам, затем снижается и остается стабильным к 60-90 суткам. Процент макрофагов имеет колебания, но в целом остается на

относительно низком уровне на протяжении всего эксперимента (рисунок 35).

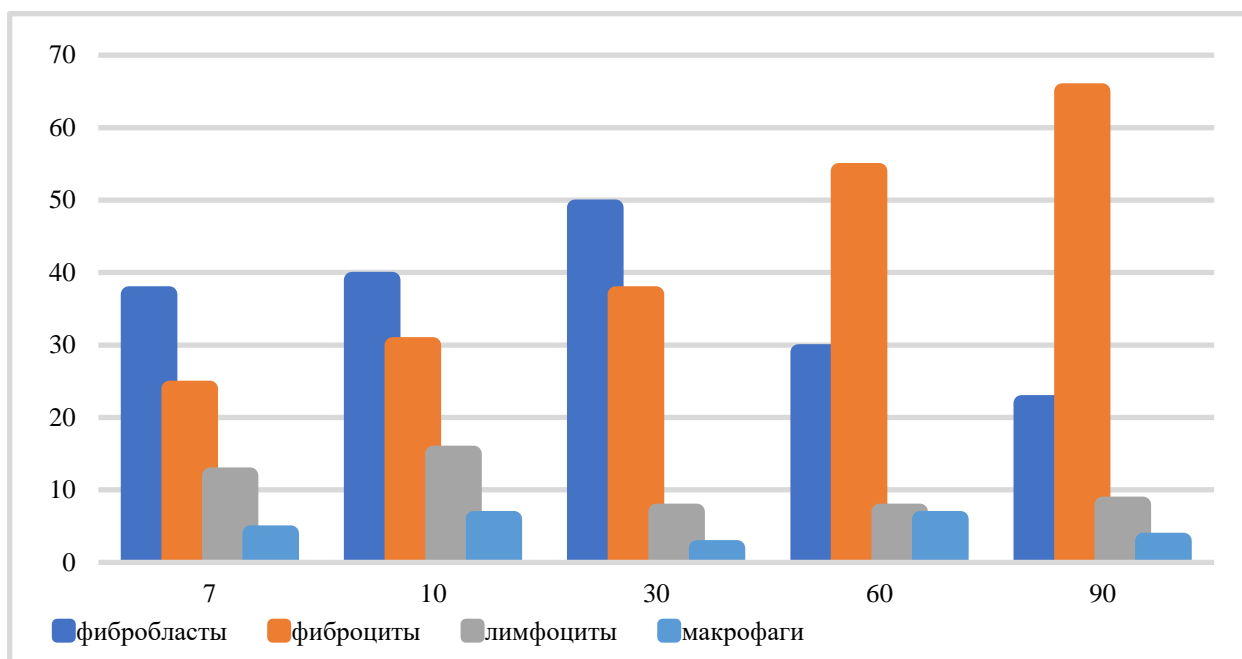


Рисунок 35 – полипропиленовый имплантат с покрытием витамином С.

При использовании полипропиленового имплантата с покрытием декспантенолом морфологические изменения в эксперименте проявлялись на 7 – е сутки отеком, наличием фибриновых нитей и высокой плотностью клеток в поле зрения, на 10 – е сутки была сформирована хорошая двухслойная капсула, но асимметричная, ГКИТ были мелких размеров и единичные в поле зрения, на 30 – е сутки капсула зрелая, двухслойная, одинаковой толщины на всем протяжении, деформации не было. В поле зрения было много макрофагов и ГКИТ мелких размеров. На 60 – е сутки в поле зрения было много тучных клеток, визуализировались небольшие участки деформации перипротезной капсулы, плотность клеток низкая. На 90 – е сутки капсула толстая, зрелая, без деформации, но продолжали визуализироваться макрофаги.

Процент фибробластов сначала увеличивался к 10 суткам, затем начинал снижаться к 30, 60 и 90 суткам. Процент фиброцитов постепенно увеличивался с 7 по 30 сутки, достигая максимума к 60-90 суткам. Количество лимфоцитов снижалось в период с 7 по 10 сутки и оставалось стабильным с 30 по 90 сутки. Процент макрофагов снижался по ходу всего эксперимента, оставаясь на относительно низком уровне (рисунок 36).

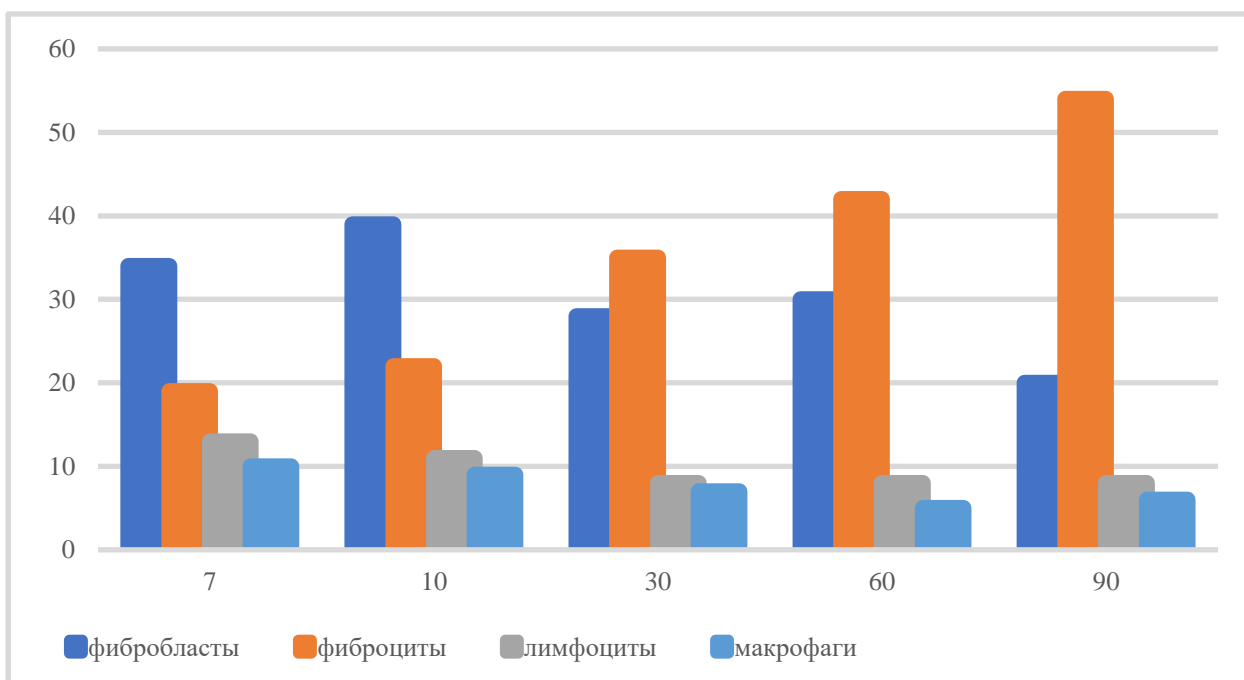


Рисунок 36 – полипропиленовый имплантат с покрытием декспантенолом.

На третьем месте по биологической инертности следует расположить полипропиленовый имплантата с покрытием рутин + витамин С.

Морфологические изменения заключались в наличии отека и нитей фибрина на 7 – е сутки, на 10 – е сутки высокая плотность клеток, в том числе и ГКИТ, на 30 – е сутки наблюдалась деформация перипротезной капсулы, толщина которой была разная на всем ее протяжении эксперимента. На 60 – е сутки, количество ГКИТ продолжало возрастать и их размеры были значительные. На 90 – е сутки капсула неоднородная толстая, зрелая, в некоторых участках деформированная.

При подсчете клеточного состава количество фибробластов сначала было высоким и постепенно снижалось с течением времени после имплантации. Процент фиброцитов увеличивался с течением времени и достигает максимума к 60-90 суткам. Количество лимфоцитов было максимальным на 10 сутки, с 30 суток снижалось и оставалось на относительно низком уровне к 60-90 суткам. Процент макрофагов имел колебания, но в целом оставался на низком уровне, на протяжении всего эксперимента (рисунок 37).

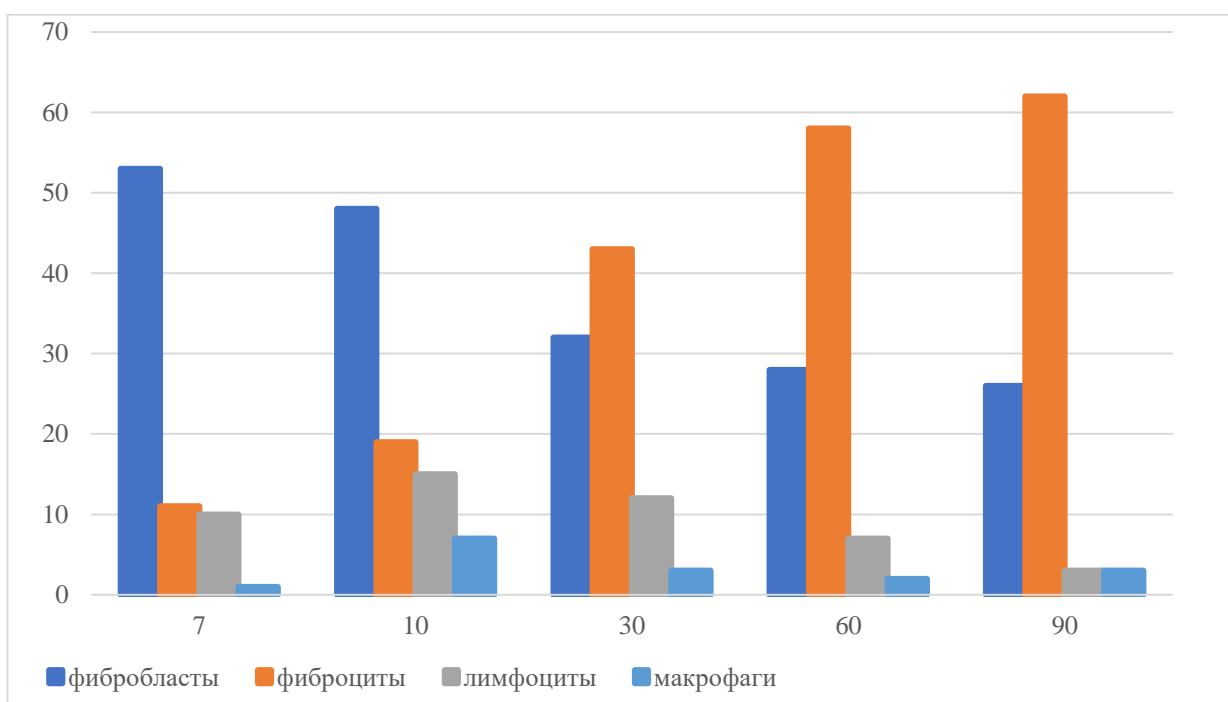


Рисунок 37 – полипропиленовый имплантат с покрытием рутин + Витамин С.

Примерно равную степень реактивности тканей, которая была хуже, чем остальные исследованные имплантаты, вызывает применение имплантатов: полипропиленовый имплантата и Двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой.

При использовании полипропиленового имплантата на 7 – е сутки отмечалось наличие отека и диффузной инфильтрации в клеточном компоненте которой, визуализировались кроме лимфоцитов и нейтрофилы. На 10 – е сутки капсула была не зрелая, деформированная, ГКИТ было много в поле зрения, признаки отека сохранялись. На 30 – е сутки капсула была

зрелая, однако, неоднородная, тонкая, разной толщины с сохраняющейся деформацией в некоторых участках. Определялись локальные участки круглоклеточной инфильтрации. ГКИТ было много крупных размеров. На 60 – е сутки капсула была зрелая, тонкая, одинаковая по толщине на всем протяжении. Плотность клеток на нитях имплантата была высокая, сохранялось много ГКИТ. На 90 – е сутки количество ГКИТ было снижено, так же в поле зрения было отмечено много тучных клеток.

Процент фибробластов сначала увеличивался к 10 суткам, а затем постепенно снижался с течением времени после имплантации. Процент фиброцитов увеличивался с течением времени и достигал максимума к 60-90 суткам. Количество лимфоцитов снижалось и оставалось на относительно стабильном уровне к 60-90 суткам. Процент макрофагов имел незначительные колебания на протяжении всего эксперимента (рисунок 38).

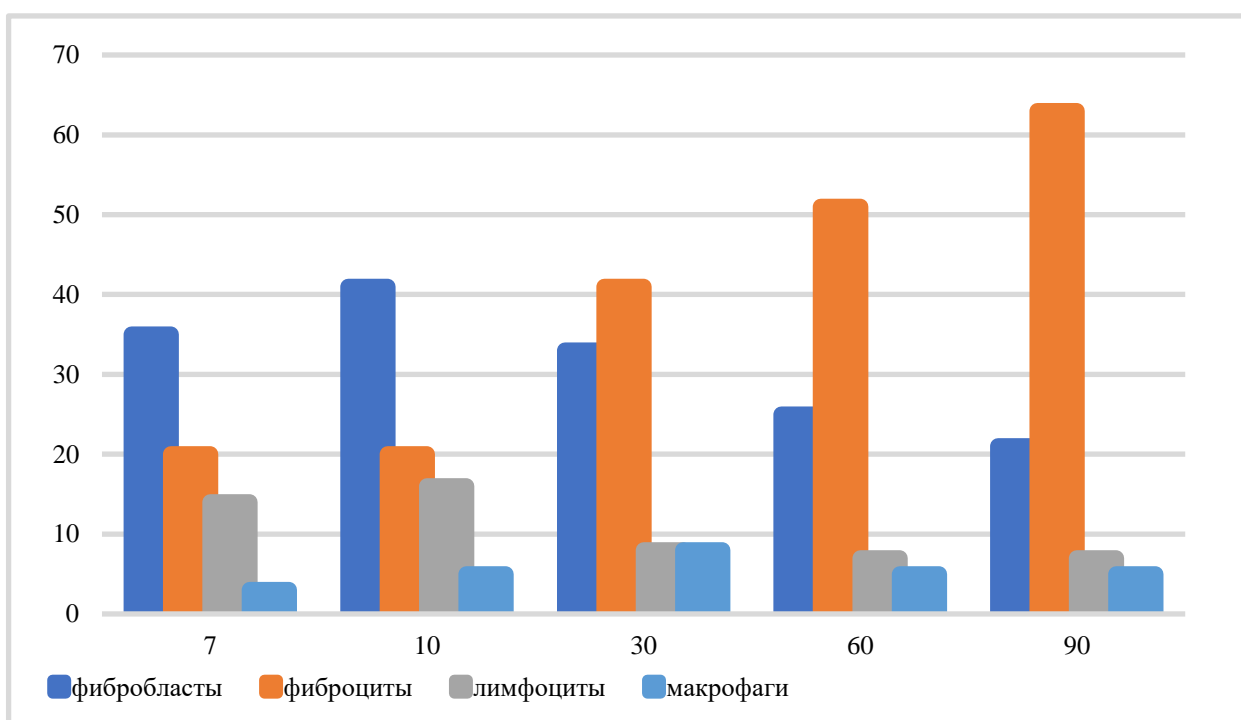


Рисунок 38 – полипропиленовый имплантат.

При использовании двухкомпонентного имплантата с полимолочной кислотой на 7 – е сутки были выражены признаки отека, плотность клеток была высокая. На 10 – е сутки капсула была незрелая, плотность клеток продолжала оставаться высокой, в поле зрения было много тучных клеток в

стадии накопления секрета, визуализировались мелкие ГКИТ. На 30 – е сутки перипротезная капсула толстая, зрелая одинаковой толщины на всем протяжении без деформации. ГКИТ были большие, высокой функциональной активности, которые находились как на нитях, так и между ними. На 60 – е сутки капсула была зрелая, без деформации, ГКИТ были в большом количестве, но локализовались только на нитях имплантата. На 90 – е сутки капсула была зрелая без деформации. Плотность клеток была низкая, ГКИТ единичные, мелкие.

Процент фибробластов сначала увеличивался к 10 суткам, затем оставался примерно стабильным до 60 суток, после чего немного повышался к 90 суткам. Процент фиброцитов сначала снижался к 10 суткам, затем рос к 30 суткам, достигая пика к 60-90 суткам. Количество лимфоцитов снижалось с 7 по 90 сутки. Процент макрофагов остается стабильным на протяжении всего эксперимента (рисунок 39).

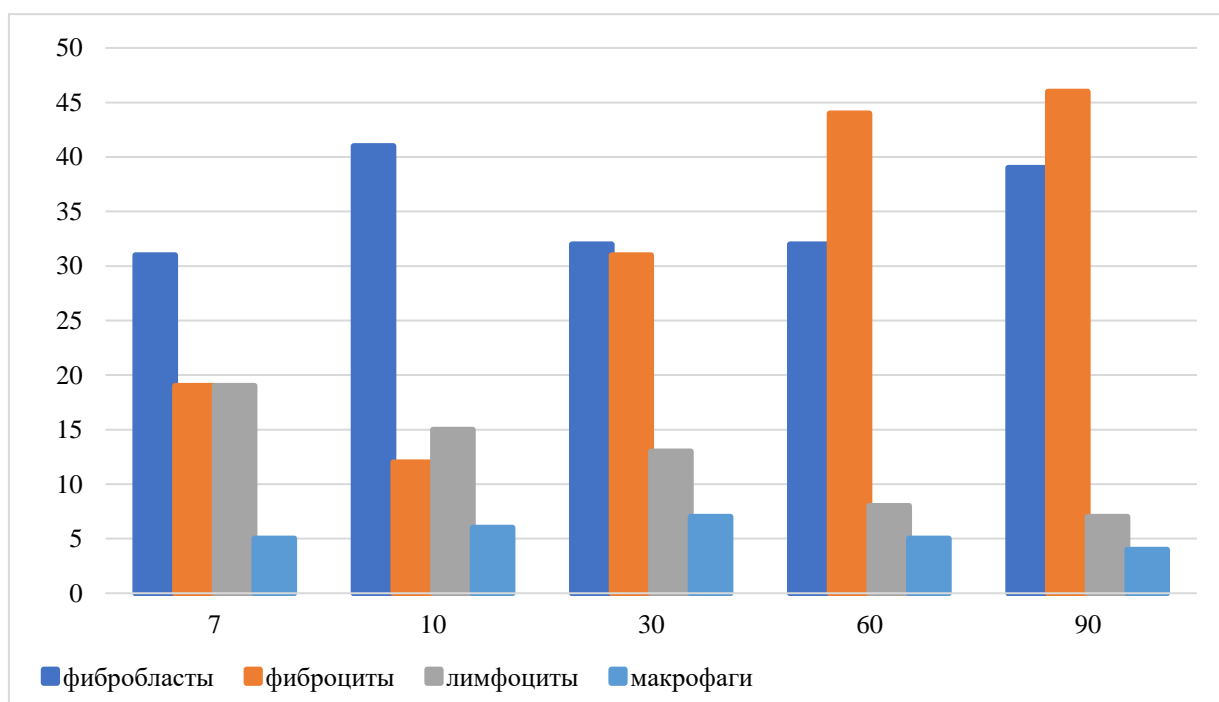


Рисунок 39 – имплантат двухкомпонентная полипропиленовая сетка с полимолочной кислотой.

Наблюдаемый к завершающему этапу эксперимента активный коллагеногенез, материальным субстратом которого является утолщение капсулы, ее морфологическая структуризация и организация, разрастание

зрелых коллагеновых волокон (оксифильный цвет волокон при окраске по Ван Гизон) между нитей имплантата, отсутствие клеток воспалительного ряда, абсолютное преобладание клеток фибробластического ряда в поле зрения, свидетельствуют не только об оптимальной ответной реакции на инородное тело, но и о достижении основной цели работы – разработки наиболее оптимального имплантата с коллагенстимулирующим покрытием и его применение, согласно предложенной модели, у пациентов при герниопластике с нарушением коллагенообразования в анамнезе.

Также необходимо отметить, что визуализируемые ГКИТ, обладающие макрофагальной активностью, являются катализаторами коллагеногенеза, находятся в сложных взаимоотношениях с фибробластами и оказывают стимулирующее действие на их функциональную активность.

Сами же фибробласты, являясь источником образования коллагеновых волокон, при изменении своей деятельности в условиях имплантации имплантата с коллагенстимулирующим покрытием, не только активно пролиферируют, но вступают во взаимодействие с другими клетками соединительной ткани. В результате между фибробластами и другими клеточными элементами соединительной ткани, окружающей имплантат, устанавливаются сложные взаимодействия, результатом которых является поддержание генетически детерминированного постоянства клеточного состава соединительной ткани и определенной схемы биосинтетических процессов, происходящих в ней.

Особая взаимосвязь складывается между макрофагами и фибробластами, при совместной деятельности которых происходит как рост структурных компонентов соединительной ткани, так и разрушение/перестройка структур экстрацеллюлярного матрикса, на что и делался акцент в морфологической части работы. Результатом изменения функциональной деятельности макрофагов в сторону увеличения, в данной работе является образование ГКИТ (учитывая факт того, что одним из механизмов образования ГКИТ является слияние макрофагов). Увеличение

их количества имеет двойную направленность, в одном случае - действуя на фибробласты, будет опосредованно стимулироваться образование коллагена (что и является основной целью морфологического исследования), в другом же - происходит дегградация компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани, которое в свою очередь будет стимулировать деятельность фибробластов.

При взаимодействии макрофагов и фибробластов наблюдаемая дегградация межклеточного матрикса осуществляется при условии активации продукции и секреции протеолитических ферментов в перечисленных клетках, что в свою очередь и приводит к разрушению коллагена, эластина, протеогликанов и фибрина. При этом в продуктивной фазе воспаления, которое наблюдается на ранних сроках морфологического исследования, возникающий хемотаксис фибробластов, который приводит к увеличению их пролиферативной активности и активному синтезу коллагенов и гликозаминогликанов.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Включают углубленное исследование и оптимизацию показаний к коллагенстимулирующим имплантатам, с целью повышения их эффективности и безопасности. Важным шагом является проведение клинических испытаний, направленных на оценку долгосрочных результатов использования таких имплантатов у различных групп пациентов, с акцентом на индивидуальные факторы риска. Необходимо также исследовать молекулярные и клеточные механизмы, через которые имплантаты влияют на регенерацию соединительной ткани. Разработка новых технологий и улучшение существующих методов диагностики и лечения грыж могут значительно повысить качество медицинской помощи, что делает эту область актуальной для будущих научных исследований и клинической практики.

Выводы

1. Проведенные исследования определения корреляционных связей (0,643), площади перекрытия ROC – кривой (0,873), определение шансов индекса аутофлуоресценции кожи с развитием ГПБС доказали высокую патогенетическую значимость накопления конечных продуктов гликирования и диагностики этих нарушений соединительной ткани у пациентов с ГПБС.

2. Неинвазивные методы определения нарушений соединительной ткани (степень выраженности ДСТ: корреляционный коэффициент 0,906, ROC-анализ 0,998 и индекс аутофлуоресценции кожи: корреляционный коэффициент 0,643, ROC-анализ 0,873) были более значимые, чем инвазивное определение соотношения коллагена I и III типа (корреляционный коэффициент -0,496, ROC-анализ 0,212) в диагностике ГПБС.

3. Показанием к применению коллагенстимулирующих имплантатов является наличие дисплазии соединительной ткани, повышенный индекс аутофлуоресценции кожи $>2,6$, а также сочетание этих и других факторов риска, таких как возраст, повышенный индекс массы тела, наличие грыж в анамнезе и у родственников, что отражает разработанная модель для пациентов с грыжами передней брюшной стенки.

4. В экспериментальных условиях на основании морфологического метода в группах с использованием имплантата с покрытием витамином С и декспантенолом было выявлено достоверно ($p \leq 0,05$) значимое преобладание клеток фибробластического ряда (фибробласты - 22-48% и 20-34% и фиброциты 24-65% и 19-54% соответственно) над клетками воспалительного ряда в 2,5-3 раза соответственно и визуализация зрелых коллагеновых волокон в области имплантата и между его нитями, начиная с 10-х суток эксперимента.

5. Выявленные закономерности в изменении клеточного и волокнистого компонентов соединительной ткани (взаимовлияние

фибробластов, макрофагов приводящее к реорганизации экстрацеллюлярного матрикса и стимуляции синтеза коллагена) послужили основанием для выбора покрытия (витамин С и декспантенол) с коллагенстимулирующим эффектом, нанесенным на отечественный имплантат для успешной реализации импортозамещения.

Практические рекомендации

На основе проведенного исследования факторов риска развития грыж передней брюшной стенки было предложено несколько практических рекомендаций для клинической практики. Во-первых, для пациентов с выраженной дисплазией соединительной ткани и повышенным индексом аутофлуоресценции кожи, а также тех, у кого наблюдаются сочетания таких факторов, как высокий индекс массы тела, возраст старше 50 лет, наличие грыж в анамнезе и у родственников, следует использовать отечественные имплантаты с разработанным нами покрытием. Эти имплантаты, благодаря своей способности улучшать структуру и функции соединительной ткани, могут способствовать снижению риска рецидивов и улучшению результатов хирургических вмешательств.

Во-вторых, рекомендовано изготовление коллагенстимулирующих покрытий для экспериментальных исследований согласно патенту на изобретение № 2756357 от 29.09.2021 г. «Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта».

В-третьих, рекомендуется учитывать комплексный подход к оценке пациентов, основанный на идентификации ключевых предикторов, таких как степень выраженности дисплазии соединительной ткани и показатели аутофлуоресценции кожи, ИМТ, возраст пациента, данные анамнеза наследственности и грыж другой локализации. Применение такого подхода поможет подобрать индивидуальные имплантаты для лечения, что снизит частоту осложнений и улучшит результаты хирургического вмешательства.

Список литературы

1. Аблаев, Н. Р. Современные вопросы этиопатогенеза грыж передней брюшной стенки / Н. Р. Аблаев, М. А. Гаврилов, Ш. Н. Муслядинов // Актуальная медицина : материалы I Студенческой научно-теоретической конференции, посвященной 120-летию со дня рождения С. И. Георгиевского, Симферополь, 29 ноября 2018 года. – Симферополь : Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского, 2018. – С. 803–808.
2. Анализ неоперационных предикторов послеоперационных вентральных грыж / С. Н. Лебедев, А. В. Федосеев, А. С. Инютин, С. Ю. Муравьев // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34, № 6. – С. 5–11.
3. Биологическая реакция герниопластики: сравнительное исследование имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием / И. В. Пономарева, А. В. Цуканов, И. С. Иванов [и др.] // Юбилейная сессия Всероссийского общества герниологов в рамках НХК-2022 : тезисы. – Москва, 2022. – С. 43–44.
4. Биопсия кожи как метод определения показаний к превентивному эндопротезированию передней брюшной стенки / В. А. Лазаренко, С. В. Иванов, И. С. Иванов [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2020. – № 4. – С. 46–53.
5. Важность оценки закона распределения данных: теория и практическое руководство / М. Я. Ядгаров, А. Н. Кузовлев, Л. Б. Берикашвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 2. – С. 136–142.
6. Возможности ROC-анализа для категоризации переменных в модели прогноза исхода оперативного лечения у пациентов с болезнью Меньера / А. А. Корнеенков, С. В. Лиленко, А. С. Лиленко [и др.] // Российская оториноларингология. – 2018. – № 4 (95). – С. 62–68.
7. Вентральные грыжи и экстрацеллюлярный матрикс соединительной ткани / В. А. Кубышкин, М. А. Агапов, М. Р. Давлятов, В. В. Какоткин // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2020. – № 2. – С. 62–67.

8. Взаимосвязь конечных продуктов гликирования с грыжами передней брюшной стенки / И. В. Пономарева, А. А. Голоденко, О. Ю. Бушуева [и др.] // Молодежь и медицинская наука : тезисы докладов VIII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием, Тверь, 26 ноября 2020 года. – Тверь : Редакционно-издательский центр Тверского государственного медицинского университета, 2021. – С. 62.
9. Влияние метода фиксации импланта на спайкообразование при герниопластике IPOM: систематический обзор / В. П. Армашов, А. П. Эттингер, Д. Б. Ломаиа [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 38–56.
10. Выбор полипропиленового эндопротеза для пластической хирургии брюшная стенка / Б. С. Суковатых, А. В. Иванов, В. А. Жуковский [и др.] // Вестник хирургии. – 2013. – Т. 172, № 6. – С. 41–45.
11. Грыжевая болезнь как проявление системной соединительнотканной дисплазии / Р. И. Райляну, А. А. Ботезату, Г. И. Подолинный [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27715> (дата обращения: 26.04.2023).
12. Дженг, Ш. Дисплазия соединительной ткани как причина развития рецидива паховой грыжи / Ш. Дженг, С. Р. Добровольский // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2014. – № 9. – С. 61–63.
13. Дисплазия соединительной ткани: сердечно сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению / Г. И. Нечаева, А. И. Мартынов, Е. В. Акатова [и др.]. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 400 с.
14. Дисплазия соединительной ткани: фактор риска остеопении у детей и подростков / И. Н. Захарова, Т. М. Творогова, Е. А. Соловьева [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 30–40.

15. Использование коллагенстимулирующих покрытий для имплантатов: сравнение морфологических характеристик ткани в зоне имплантации / И. В. Пономарева, А. В. Цуканов, И. С. Иванов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 2. – Ст. 75. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=32498>.
16. Инютин, А. С. Профилактика послеоперационных срединных вентральных грыж в ургентной абдоминальной хирургии : диссертация ... доктора медицинских наук : 14.01.17 / А. С. Инютин. – Рязань, 2021. – 292 с. : ил.
17. История герниологии: монография / В. И. Белоконев, О. Н. Мелентьева, Д. А. Заводчиков, А. Б. Насибян. – Самара : Офорт, 2013. – 136 с.
18. Казанбаева, А. В. Дисплазия соединительной ткани / А. В. Казанбаева, В. А. Легостина, Е. Р. Ганеева // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 4-2. – С. 252–256.
19. Карамуллина, Э. Р. Выявление дисплазии соединительной ткани по фенотипическим признакам и возможности появления послеоперационных грыж у таких больных / Э. Р. Карамуллина, Д. С. Куликова, Л. Р. Шамратова // Форум молодых ученых. – 2017. – Вып. 11. – С. 393–397.
20. Клинико-прогностическое значение определения эластина и ламинина при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей / Н. С. Черкасов, Т. Н. Доронина, А. В. Прахов, Ю. А. Луценко // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 4. – С. 351–354.
21. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / А. И. Мартынов, Г. И. Нечаева, Е. В. Акатова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13, № 1-2. – С. 137–210.
22. Костин, А. Ю. Результаты лечения ущемленных пупочных грыж / А. Ю. Костин, Т. С. Григорьева // Электронный сборник научных трудов

«Здоровье и образование в XXI веке». – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 196–197. – URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21677287>.

23. Критерии диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани и задержки полового развития у детей и подростков / М. В. Яворская, Ю. А. Кравцов, Р. Р. Кильдиярова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 8. – С. 111–117.

24. Лапароскопическое устранение ущемленной большой пупочной грыжи и грыжи белой линии по методике IPOM / А. А. Курыгин, П. Н. Ромащенко, В. В. Семенов, С. Ю. Полушин // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 4. – С. 73–75.

25. Лыкова, С. Г. Конечные продукты гликирования как биомаркер старения / С. Г. Лыкова, Е. В. Свечникова, М. А. Моржанаева // Вестник РАЕН. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 71–77.

26. Марухно, Ю. И. Дисплазия соединительной ткани у спортсменов / Ю. И. Марухно, А. С. Пянтковский // Медичні перспективи. – 2012. – Т. 17, № 1. – С. 114–118.

27. А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных / А. Наследов. – Санкт-Петербург : Питер, 2011. – 399 с.

28. Неинвазивное определение конечных продуктов гликирования как метод диагностики для прогнозирования возникновения грыж передней брюшной стенки / С. В. Иванов, В. А. Лазаренко, И. С. Иванов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 151–155.

29. Нестеренко, З. В. Дисплазия соединительной ткани – медико-социальный феномен XXI века / З. В. Нестеренко // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 1. – С. 17–23.

30. Никишков, А. С. Распространенность и факторы риска грыж передней брюшной стенки в общей популяции : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / А. С. Никишков. – Москва, 2019. – 25 с.

31. Новикова, И. С. Применение коллагена в медицинских целях / И. С. Новикова, С. А. Сторублевцев // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 6. – С. 136.
32. Основные направления в лечении пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г. И. Нечаева, О. В. Дрокина, И. В. Друк [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 8. – С. 70–73.
33. Оценка биомеханических свойств современных хирургических сетчатых имплантов: экспериментальное исследование / В. А. Самарцев, В. Э. Вильдеман, С. В. Словигов [и др.] // Российский журнал биомеханики. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 441–447.
34. Оценка качества жизни пациентов после протезирующей герниопластики политетрафторэтиленовыми эндопротезами / В. Ф. Куликовский, А. Л. Ярош, А. С. Лещенко [и др.] // Colloquium-Journal. – 2019. – № 24-3 (48). – С. 44–46.
35. Паршаков, А. А. Профилактика осложнений в хирургии послеоперационных грыж передней брюшной стенки: современное состояние проблемы (обзор) / А. А. Паршаков, В. А. Гаврилов, В. А. Самарцев // Современные технологии в медицине. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 175–186.
36. Паршиков, В. В. Техника разделения компонентов в лечении пациентов с вентральными и послеоперационными грыжами (обзор) / В. В. Паршиков, В. И. Логинов // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 183–194.
37. Патент № 2756124 Российская Федерация, МПК А61F 2/02 (2006.01), А61L 27/06 (2006.01), А61L 27/30 (2006.01), А61В 17/00 (2006.01). Способ улучшения функциональных свойств сетчатых имплантов для пластики грыжевых дефектов : № 2020130282 : заявл. 14.09.2020 : опубл. 28.09.2021 / Р. М. Рагимов, С. Н. Маммаев, М. А. Хамидов [и др.] ; заявитель Дагестанский государственный медицинский университет. – 13 с.: ил.
38. Патент № 2756357 Российская Федерация, МПК А61L 31/08 (2006.01), А61L 31/16 (2006.01), А61К 31/717 (2006.01), А61К 31/197 (2006.01), А61Р

41/00 (2006.01). Способ покрытия синтетического имплантата для достижения коллагенстимулирующего и противовоспалительного эффекта : № 2021108609 : заявл. 30.03.2021 : опубл. 29.09.2021 / В. А. Лазаренко, И. В. Пономарева, А. А. Голоденко [и др.]; заявитель Курский государственный медицинский университет. – 7 с.

39. Пономарева, И. В. Взаимосвязь конечных продуктов гликирования с грыжами передней брюшной стенки / И. В. Пономарева // III съезд хирургов ПФО : тезисы, Нижний Новгород, 7 октября 2022 г. – Нижний Новгород : Приволжский исследовательский медицинский университет, 2022. – С. 24–26.

40. Послеоперационные грыжи живота: распространенность и этиопатогенез / А. С. Ермолов, В. Т. Корошвили, Д. А. Благовестнов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 5. – С. 76–82.

41. Применение сетчатых эндопротезов в лечении больных с послеоперационными вентральными грыжами / А. Г. Хасанов, Р. Э. Шамсиев, С. Х. Бакиров [и др.] // Проблемы медицины в современных условиях : сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции (11 июня 2018 г.). – Казань : ИЦРОН, 2018. – Вып. V. – С. 58–61.

42. Профилактика осложнения в раннем послеоперационном периоде и рецидивы в процессе лечения больных с послеоперационными вентральными грыжами / Н. К. Тарасова, С. М. Дыньков, А. Ю. Тетерин, А. А. Кузнецов // Архив хирургии. – 2012. – № 6. – С. 26–30.

43. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста: прогноз / Н. Я. Доценко, Л. В. Герасименко, С. С. Боев [и др.] // Український ревматологічний журнал. – 2012. – № 1 (47). – С. 19–23.

44. Пупочные грыжи и патогенетическое обоснование выбора метода их коррекции / А. В. Федосеев, С. Ю. Муравьев, С. С. Авдеев, А. Газуани // Анналы хирургии. – 2013. – № 6. – С. 5–11.

45. Распространенность грыж передней брюшной стенки: результаты популяционного исследования / А. И. Кириенко, Ю. Н. Шевцов, А. С. Никишков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2016. – № 8. – С. 61–66.
46. Результаты хирургического лечения больных с большими и сложными послеоперационными грыжами передней брюшной стенки в условиях многопрофильного стационара / Е. Н. Деговцов, П. В. Колядко, В. П. Колядко, А. В. Сатинов // Бюллетень сибирской медицины. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 35–44.
47. Роль дисплазии соединительной ткани в рецидивировании грыж передней брюшной стенки / Ю. А. Кравцов, Ю. П. Пахолук, Е. В. Михайлюк [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29551>.
48. Садижов, Н. М. К оценке результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с синдромом дисплазии соединительной ткани : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.17 / Н. М. Садижов. – Тверь, 2017. – 125 с.
49. Сетевой метаанализ сравнения результатов хирургического лечения паховых грыж с использованием полипропиленовых и титансодержащих сетчатых имплантов / В. А. Горский, А. П. Эттингер, А. А. Пономаренко [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б. В. Петровского. – 2023. – Т. 11, № 4 (42). – С. 48–59.
50. Сравнительная оценка реакции соединительной ткани на имплантаты для герниопластики с коллагенстимулирующим покрытием и без покрытия / И. В. Пономарева, А. В. Цуканов, М. А. Затолокина [и др.] // Герниология в эпоху высоких технологий : тезисы V всероссийского съезда герниологов, Москва, 2–3 ноября 2021 г. – Москва, 2021. – С. 63–65.
51. Сравнительная характеристика имплантатов с коллагенстимулирующим покрытием / И. С. Иванов, А. В. Цуканов, И. В. Пономарева [и др.] // Вопросы диагностики и лечения больных с грыжами

вентральной стенки : сборник научных трудов по материалам I Всероссийской научно-практической конференции, посвященной памяти профессора С. В. Иванова. – Курск : Курский государственный медицинский университет, 2023. – С. 64–65.

52. Соколов, С. В. Хирургическая тактика при лечении пупочных и паховых грыж у детей с дисплазией соединительной ткани : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.01.19 / С. В. Соколов. – Ярославль, 2015. – 164 с. : ил.

53. 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.

54. Семенов, Ю. А. Пути улучшения функциональных и эстетических результатов в реконструктивной хирургии послеоперационных вентральных грыж : диссертация ... кандидата медицинских наук : 3.1.9. / Ю. А. Семенов. – Симферополь, 2022. – 205 с.

55. Современные методы хирургического лечения пупочных грыж: обзор литературы / А. Н. Савельев, О. В. Зайцев, А. А. Копейкин, О. Д. Песков // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, № 1. – С. 107–118.

56. Торшин, И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 4. – С. 230–238.

57. Трисветова, Е. Л. Стратегия и тактика лечения пациентов с наследственными нарушениями соединительной ткани / Е. Л. Трисветова // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – № 2 (14). – С. 80–92.

58. Факторы риска развития грыж передней брюшной стенки / А. И. Кириенко, А. В. Сажин, Ю. Н. Шевцов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2017. – № 23. – С. 40–46.

59. Федосеев, А. В. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография, как следующая ступень в эволюции обследования больных с вентральными грыжами / А. В. Федосеев, Д. В. Карапыш, С. Ю. Муравьев // *Современные вопросы биомедицины*. – 2019. – Т. 3, № 4. – С. 37–45.
60. Черепанова, Т. В. Применение модифицированных никелид-титановых имплантов для замещения дефектов брюшной стенки в эксперименте / Т. В. Черепанова // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2019. – № S1. – С. 129–132.
61. ИРОМ пластика пупочных грыж в условиях хирургии одного дня / Е. П. Кривошеков, М. А. Молчанов, С. Н. Измалков, В. Е. Романов // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 24–26.
62. A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia? / R. Rosch, U. Klinge, Z. Si [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2350-3-2 // *BMC medical genetics*. – 2002. – Vol. 3. – Art. 2.
63. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects / A. Perrone, A. Giovino, J. Benny, F. Martinelli // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2020. – Vol. 2020. – Art. 3818196.
64. Advanced glycation end products as a biomarker for incisional hernia / J. J. Harlaar, H. H. Eker, K. A. Vakalopoulos [et al.] // *Hernia*. – 2017. – Vol. 21, Iss. 4. – P. 537–541.
65. Analysis of tissue inflammatory response, fibroplasia, and foreign body reaction between the polyglactin suture of abdominal aponeurosis in rats and the intraperitoneal implant of polypropylene, polypropylene/polyglycaprone and polyester/porcine collagen meshes / W. G. Ribeiro, A. C. Nascimento, L. B. Ferreira [et al.] // *Acta cirúrgica brasileira*. – 2021. – Vol. 36, Iss. 7. – Art. e360706.
66. BIOLAP: biological versus synthetic mesh in laparo-endoscopic inguinal hernia repair: study protocol for a randomized, multicenter, self-controlled clinical

trial / C. S. Seefeldt, J. S. Meyer, J. Knieval [et al.] // *Trials*. – 2019. – Vol. 20, Iss. 1. – Art. 55.

67. Budget Impact Analysis of a Biosynthetic Mesh for Incisional Hernia Repair / C. Rognoni, U. A. Bassi, M. Cataldo [et al.] // *Clinical therapeutics*. – 2018. – Vol. 40, Iss. 11. – P. 1830–1844.

68. Characteristics of the fibroplasia and collagen expression in the abdominal wall after implant of the polypropylene mesh and polypropylene/polyglycolic mesh in rats / M. de L. Biondo-Simões, C. G. Morais, A. F. Z. Tocchio [et al.] // *Acta cirúrgica brasileira*. – 2016. – Vol. 31. – P. 294–299.

69. Comparing different modalities for the diagnosis of incisional hernia: a systematic review / L. F. Kroese, D. Sneiders, G. J. Kleinrensink [et al.] // *Hernia*. – 2018. – Vol. 22, Iss. 2. – P. 229–242.

70. Estudio de fibrascolágenas y elásticasdeltejidoconjuntivo de pacientes con y sin hernia inguinal primaria [Study of collagen and elastic fibers of connective tissue in patients with and without primary inguinal hernia] / P. Bórquez, L. Garrido, C. Manterola [et al.] // *Revista médica de Chile*. – 2003. – Vol. 131, No. 11. – P. 1273–1279.

71. Foda, M. Enterocutaneous fistula associated with ePTFE mesh: case report and review of the literature / M. Foda, M. A. Carlson // *Hernia*. – 2009. – Vol. 13, No. 3. – P. 323–326.

72. Hernia repair: the search for ideal meshes / S. Bringman, J. Conze, D. Cuccurullo [et al.] // *Hernia*. – 2010. – Vol. 14, Iss. 1. – P. 81–87. [88].

73. Immunomodulated electrospun fibrous scaffolds via bFGF camouflage for pelvic regeneration / Y. Wang, Z. Cao, R. Cheng [et al.] // *Applied Materials Today*. – 2019. – Vol. 15, Iss. 1. – P. 570–581.

74. Impact of the number of tacks on postoperative pain in laparoscopic repair of ventral hernias: do more tacks cause more pain? / E. J. P. Schoenmaeckers, R. J. de Haas, V. Stirler [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2012. – Vol. 26, No. 2. – P. 357–360.

75. Incisional hernia recurrence through genomic profiling: a pilot study / R. Calaluce, J. W. Davis, S. L. Bachman [et al.] // *Hernia*. – 2013. – Vol. 17, Iss. 2. – P. 193–202.
76. Köckerling, F. Open Intraperitoneal Onlay Mesh (IPOM) Technique for Incisional Hernia Repair / F. Köckerling, B. Lammers // *Frontiers in Surgery*. – 2018. – Vol. 5. – Art. 66.
77. Millikan, K. W. Incisional hernia repair / K. W. Millikan // *Surgical Clinics of North America*. – 2003. – Vol. 83, Iss. 5. – P. 1223–1234.
78. Outcomes of mid-term and long-term degradable biosynthetic meshes in single-stage open complex abdominal wall reconstruction / J. J. M. Claessen, A. S. Timmer, J. J. Atema, M. A. Boermeester // *Hernia*. – 2021. – Vol. 25, Iss. 6. – P. 1647–1657.
79. Quan, T. Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: A mini-review / T. Quan, G. J. Fisher // *Gerontology*. – 2015. – Vol. 61, Iss. 5. – P. 427–434.
80. Repair of abdominal wall defects with biodegradable laminar prostheses: polymeric or biological? / G. Pascual, S. Sotomayor, M. Rodríguez [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, Iss. 12. – Art. e52628.
81. Retroprosthetic seroma after laparoscopic ventral hernia repair: incidence, risk factors and clinical significance / S. Morales-Conde, G. Suarez-Artacho, M. Socas-Macias, A. Barranco-Moreno // *Hernia*. – 2015. – Vol. 19, No. 6. – P. 943–947.
82. Retrospective review of risk factors for surgical wound dehiscence and incisional hernia / S. Walming, E. Angenete, M. Block [et al.] // *BMC surgery*. – 2017. – Vol. 17, Iss. 1. – Art. 19.
83. SAGES guidelines for laparoscopic ventral hernia repair / D. Earle, J. S. Roth, A. Saber [et al.] // *Surgical Endoscopy*. – 2016. – Vol. 30, No. 8. – P. 3163–3183.

84. Sell, D. R. Molecular basis of arterial stiffening: role of glycation – a mini-review / D. R. Sell, V. M. Monnier // *Gerontology*. – 2012. – Vol. 58, Iss. 3. – P. 227–237.
85. Skin as marker for collagen type I/III ratio in abdominal wall fascia / E. Peeters, G. De Hertogh, K. Junge [et al.] // *Hernia*. – 2014. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 519–525.
86. The AGE Reader: A non-invasive method to assess long-term tissue damage / I. M. Atzeni, S. C. Zande, J. Westra [et al.] // *Methods (San Diego, Calif.)*. – 2022. – Vol. 203. – P. 533–541.
87. The Role of Collagen Metabolism in the Formation and Relapse of Incisional Hernia / P. Radu, M. Brătucu, D. Garofil [et al.] // *Chirurgia (Bucharest)*. – 2015. – Vol. 110, Iss. 3. – P. 224–230.
88. The role of tissue inhibitor of metalloproteinases in the aetiology of inguinal and incisional hernias / U. Durukan, O. Agcaoglu, E. Ozoran [et al.] // *International wound journal*. – 2022. – Vol. 19, Iss. 6. – P. 1502–1508.
89. Unterschied zwischen parametrischen und nichtparametrischen Methoden: Zuletzt aktualisiert: 11 Januar 2024 // GeeksforGeeks : website. – URL: www.geeksforgeeks.org/difference-between-parametric-and-non-parametric-methods/.
90. Use of Computed Tomography in Diagnosing Ventral Hernia Recurrence: A Blinded, Prospective, Multispecialty Evaluation / J. Holihan, B. Karanjawala, A. Ko [et al.] // *JAMA surgery*. – 2016. – Vol. 151, Iss. 1. – P. 7–13.