

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський національний медичний університет

*Кваліфікаційна наукова робота
На правах рукопису*

Атанасов Дмитро Вадимович

УДК 617.55-007.43-089.844-089.168.1-06-08:615.382:612.111.7

Дисертація

**Використання збагаченої тромбоцитами плазми у лікуванні хворих на
післяопераційні вентральні грижі**

222 - «Медицина»

22 - «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеню доктора філософії.

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

 Атанасов Д.В.

Науковий керівник Четверіков Сергій Геннадійович,
доктор медичних наук, професор.

Одеса, 2021 р.

АНОТАЦІЯ

Атанасов Д.В. Використання збагаченої тромбоцитами плазми у лікуванні хворих на післяопераційні вентральні грижі

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (наукова спеціальність «Хірургія»). – Одеський національний медичний університет, Одеса, 2021.

Актуальність. Підходи до оперативного лікування післяопераційних вентральних гриж достатньо вивчені. Однак, у частини хворих, результати лікування залишаються незадовільними через розвиток ускладнень лікування. Поза обговоренням залишається питання застосування сітчастого імплантату, як фактора, що достовірно знижує ризик розвитку рецидиву грижі у порівнянні з застарілими аутопластичними техніками (Muysoms FE et al., 2015).

Ключовим принципом, на якому базуються практично всі сучасні техніки в хірургії вентральних гриж, є мінімізація ступеня натягу при відновленні черевної стінки, тобто мінімальне зменшення обсягу черевної порожнини (Faylona JM et al., 2017). Спираючись на невдалий досвід застосування різних біологічних, а також хімічних матеріалів, були визначені ключові вимоги до матеріалу протеза: біологічна інертність, достатня міцність і еластичність, здатність зберігати структуру при контакті з рідинами організму, не приводити до алергічних реакцій, не мати канцерогенної дії, бути доступним в виробництві, піддаватися стерилізації (Lintin LA et al., 2014). Однак, не дивлячись на широкий спектр пропонованих матеріалів сітчастих імплантатів, виробникам все ж не вдається досягти абсолютної біологічної сумісності. До найбільш оптимальних з доступних матеріалів імплантатів можна віднести поліпропілен. Імплантати мають питому вагу від 35 до 140 г / м², і в різних варіантах плетіння волокон пори до 3 мм. Протягом більше 40

років такі імпланти широко застосовуються в практиці, що дозволило досконально вивчити ускладнення оперативних втручань з їх використанням (Melkemiche M et al., 2017).

Операційна травма і наявність імплантату в рані ініціюють локальний запальний процес, розвиток неспецифічних запальних реакцій за типом "реакцій на стороннє тіло", що перешкоджають оптимальній інтеграції імплантату в тканинах. Це в свою чергу, може призвести до розвитку післяопераційних ускладнень (López-Cano M et al., 2018). У ранньому післяопераційному періоді подовжена альтеративна фаза запалення в тканинах, що контактують з протезом, пояснює надлишкову ексудацію в зоні алопластики, що призводить до формування сером. Сероми є найбільш частими з ускладнень хірургії гриж передньої черевної стінки і зустрічаються, за даними різних авторів, в широкому діапазоні від 4% до 60% випадків (Degovtsov EN, et al., 2018). Відсутність контролю за серомою призводить до формування кіст і шкірних нориць у віддаленому періоді. Також наявність сероми служить предиктором локальних інфекційних ускладнень таких як нагноєння і відторгнення імплантату, некроз шкірно-жирового лоскуту, формування шкірних нориць. Тривала проліферативна фаза запалення локально в зоні інтеграції протеза в умовах ішемії призводить до надмірного фіброзу і розвитку таких біомеханічних ускладнень, як відчуття стороннього тіла, обмеження мобільності черевної стінки, хронічного болювого синдрому. Такі патологічні реакції можуть спостерігатися протягом усього часу перебування імплантату в тканинах (Kokotovic D, et al., 2016).

Аналізуючи дані літератури та останні публікації можна прийти до висновку, що проблема пошуку оптимального імплантату і досі залишається вкрай актуальною. Ступінь виразності, особливо віддалених ускладнень, частіше пропорційно залежить від кількості стороннього матеріалу, що залишається в тканинах. Як вирішення проблеми запропоновано використання надлегких і легких поліпропіленових а також комбінованих імплантатів, що частково розсмоктуються. Однак у такій ситуації гостро постає питання

достатньої механічної міцності, що обмежує можливість застосування таких протезів у пацієнтів з гризовими дефектами великих розмірів, пацієнтів з надлишковою масою тіла, пацієнтів фізичної праці (Lintin LA, et al., 2014). Таким чином, профілактика післяопераційних ускладнень у таких хворих може бути здійснена за рахунок зниження маси протеза який залишається в тканинах (Nguyen-Tran HD, et al., 2018), а також можливої модифікація тканинних реакцій.

Доступним, сучасним, безпечним рішенням є застосування продуктів аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами (ПЗТ) (англ. Platelet Rich Plasma, PRP) локально, як донатору регенераторних цитокінів і матричних білків (Abouelnasr K, et al., 2017). Неодноразово доведено, що такий субстрат стимулює регенеративні процеси за рахунок прискореного перебігу альтеративної фази запалення, що очікувано, мінімізує обсяг ексудату, зменшує частоту і ступінь виразності рідинних скупчень. Також ПЗТ достовірно має стимулюючу дію на ангиогенез, тим самим знижуючи ішемію в зоні інтеграції протеза, прискорюючи репарацію тканин, а також знижуючи ступінь виразності гіперфіброзу. Такі технології знайшли широке застосування в багатьох галузях медицини. До основних їх недоліків можна віднести складність і значну вартість отримання ПЗТ (В. О. Фіщенко, та ін., 2017).

На даний момент мало вивченими залишаються особливості імплантації протеза в умовах модифікації локальних тканинних реакцій. Відсутні публікації про виконання експериментальних досліджень подібного роду. Немає даних про практичний досвід застосування продуктів ПЗТ в лікуванні хворих на післяопераційні вентральні грижі. Технології отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, вимагають модифікації через високу вартість, що лімітує їх застосування в загальнохірургічній практиці (Fitzpatrick, J., et al., 2017).

Метою дослідження було покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі за рахунок локального інтраопераційного використання плазми, збагаченої тромбоцитами.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні **завдання**:

1. Вивчити особливості перебігу післяопераційного періоду, частоту, ступінь виразності ускладнень та їх зв'язок з факторами ризику у хворих, оперованих з використанням сітчастих імплантатів.
2. В експерименті на лабораторних тваринах вивчити особливості тканинної реакції, оцінити характер запальних та регенераторних процесів в ділянці імплантації сітчастих протезів та їх відмінності за умов локального використання плазми, збагаченої тромбоцитами.
3. Розробити безпечну, економічно ефективну процедуру отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, що відповідатиме вимогам її використання у лікуванні хворих на післяопераційні вентральні грижі.
4. Порівняти безпосередні результати лікування та перебіг післяопераційного періоду у хворих на післяопераційні вентральні грижі, оперованих за стандартними техніками та в умовах локального доповнення плазмою, збагаченою тромбоцитами.
5. Оцінити вплив локального внесення плазми, збагаченої тромбоцитами на віддалені результати та якість життя після герніопластики з використанням сітчастих імплантатів у різних груп пацієнтів, згідно технік оперативних втручань та наявності факторів ризику.

Предмет дослідження: хірургічне лікування післяопераційних вентральних гриж з локальним використанням плазми, збагаченої тромбоцитами

Наукова новизна:

- Вперше в експерименті на лабораторних тваринах визначені особливості перебігу запальних та регенеративних процесів в зоні імплантації поліпропіленових протезів за умов модифікації тканинних реакцій локальним внесенням плазми, збагаченої тромбоцитами.
- Визначено локальні та ситемні предиктори розвитку післяопераційних ускладнень, реалізація яких залежить від місцевих тканинних реакцій в зоні імплантації протезу.
- Доведено ефективність та переваги локального використання плазми, збагаченої тромбоцитами, з метою профілактики безпосередніх та віддалених ускладнень та покращення функціональних результатів хірургічного лікування післяопераційних гриж. Вперше визначені показання та протипоказання до застосування плазми, збагаченої тромбоцитами в зоні герніопластики.

Практичне значення роботи:

Вперше розроблено модифікований протокол отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, що відрізняється значною технологічною та економічною доступністю, та дозволяє отримати великий об'єм ПЗТ.

Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, в практиці з метою покращення процесу інтеграції поліпропіленових протезів дозволило значно покращити результати лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі.

Запропонована техніка використання ПЗТ в зоні герніопластики, дозволила знизити кількість та вираженість ранніх післяопераційних ускладнень, зменшити строки непрацездатності та покращити віддалені функціональні результати.

Експериментальну частину дослідження виконано з метою оцінити локальні реакції біологічних тканин в зоні інтеграції полегшеного поліпропіленового сітчастого імплантату (ППСІ), а також особливості інтеграції імплантату в умовах місцевого привнесення жирової тканини і плазми, збагаченої тромбоцитами. Підшкірно щурам в 4 сегментах спини імплантували: 2 мл суспензії жирової тканини (I сегмент), фрагмент поліпропіленового полегшеного (46 г/м²) синтетичного імплантату 10x10 мм (II сегмент), фрагмент імплантату 10x10 мм в поєднанні з 2 мл жирової тканини (III сегмент), фрагмент імплантату 10x10 мм оточений оболонкою з 2 мл жирової тканини з ПЗТ (9:1) (IV сегмент). Тривалість спостереження склала 90 діб. Після імплантації тварини були виведені з дослідження в однаковій частці на 30, 60 і 90 добу. Виділяли ділянку м'яких тканин зі спини тварин що містить імплантат і підлеглі тканини. Всі отримані зрізи були вивчено і оцінено морфологічно. Була підрахована середня площа ділянок фіброзу в кожній групі.

Статистично достовірні розбіжності показнику фібротизації основної групи (імплантат+ЖТ+ПЗТ) в порівнянні з іншими отримані на 60 добу експерименту ($p < 0,05$). Розбіжність збільшується на 90 добу дослідження. Проаналізовано рівень васкуляризації тканин навколо протеза (було підраховано по 10 полів зору діаметром 1 мм). Середнє значення визначалося в кожній групі всіх трьох етапів експерименту з розрахунком середньоквадратичного відхилення. Статистично доведеним є збільшення одиниць мікроциркуляторного русла з 60 доби ($p < 0,05$). При імплантації полегшеного протеза в поєднанні з ПЗТ і жировою тканиною вже починаючи з першого місяця помітно збільшення кількості судин у вогнищі експерименту, яке значно зростає до 90 доби ($p < 0,05$).

У клінічну частину дослідження включені 102 пацієнта, оперованих з приводу післяопераційних вентральних гриж в умовах хірургічного відділення

Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ з 2014 по 2019 рр. Хворі були розділені на 2 групи: 1-основну групу (ОГ) - 48 осіб (47%) склали пацієнти, яким стандартний об'єм оперативного втручання (видалення грижі, герніопластика передньої черевної стінки з використанням сітчастих імплантатів) був доповнений місцевою інфільтрацією м'яких тканин в зоні алопластики ПЗТ, 2 - контрольна група (КГ) - 54 пацієнта (53%), яким була виконана виключно герніопластика з використанням аналогічних сітчастих протезів. Групи були однорідними за віковим та гендерним розподілом. Вік хворих коливався в діапазоні від 39 до 81 років. Середній вік пацієнтів ОГ- $57,7 \pm 7,88$ років, КГ- $58,56 \pm 7,69$ років. Гендерний розподіл пацієнтів ОГ: чоловіки- 19 (39,6%), жінки-29 (60,4%). Гендерний розподіл пацієнтів КГ: чоловіки- 23 (42,6%), жінки-31 (57,4%), $p > 0,05$. При аналізі анамнестичних і морфологічних характеристик грижового випинання в рамках класифікації SWR визначена однорідність розподілу пацієнтів між досліджуваною і контрольною групами з використанням F тесту Фішера за критеріями топологічної локалізації (для M + ML і L: $F = 1 < 19 = F 0,05$, $p < 0,05$), лінійного розміру (для W1, W2, W3: $F = 1.124 < 19 = F 0,05$, $p < 0,05$) і попередніх невдалих герніопластик (для R0, R1, R2: $F = 1.124 < 19 = F 0,05$, $p < 0,05$).

До групи дослідження не було включено лапароскопічні варіанти герніопластики та пластики з інтраперитонеальним розміщенням імплантату, герніопластики з приводу первинних (що не є післяопераційними) гриж черевної стінки таких, як пупкові та грижі білої лінії живота. З метою уникнення різноманітності в групах порівняння нами не розглядалися герніопластики, що було доповнено абдоменопластиком. Іншим виключенням було наявність онкопатології, як на момент оперативного втручання так і в анамнезі.

У пацієнтів основної групи виконували локальне внесення рідкого субстрату ПЗТ в об'ємі 16-32 мл шляхом пункційної інфільтрації м'яких

тканин, що контактують з протезом. Кров, безпосередньо, в об'ємі 72 чи 144 мл забирали в пацієнта в приміщенні операційної через периферійний катетер 16 - 18G. ПЗТ готували безпосередньо в передопераційному приміщенні під час початкових етапів операції. Техніка отримання ПЗТ базується на класичних протоколах подвійного центрифугування за відмінністю того, що нами було запропоновано використовувати в якості контейнерів шприці з коннектором ЛуерЛок, що надійно і гермітично фіксуються конгруентними заглушками КомбіСтоппер, що дає можливість зручно забирати відшаровані об'єми через трьохходовий краник ДискофіксС. Всі витратні матеріали є широко доступними та дають отримати досить великий об'єм ПЗТ.

Виконували герніопластику структур передньої черевної стінки із застосуванням сітчастого полегшеного поліпропіленового імплантату Parietene Macroporous Mesh (46 г/м²), Covidien-Medtronic (Ірландія). Перевагу віддавали виконанню пластики "sublay" при грижових дефектах невеликого розміру, в цю ж групу були включені пацієнти яким виконувалися варіанти задньої компонент сепараційної пластики, а також пластики за Ramires при грижах великого розміру. В інших випадках (20 пацієнтів (41,7%) основної та 21 (38,9%) контрольної) при великих дефектах і наявності супутньої патології перевагу віддавали пластиці "onlay", а також варіантам так званої "sandwich" пластики з вимушеним розміщенням верхнього шару сітчастого імплантату в безпосередньому контакті з підшкірною жировою клітковиною. Критерії контакту сітки з підшкірною жировою клітковиною, а також велика площа дисекції жирової клітковини від апоневрозу були вирішальним в об'єднанні цих пацієнтів в одну групу.

Кількісно проаналізовано ускладнення в кожній з досліджуваних груп. Наведені дані демонструють відсутність значущих інфекційних, пірогенних, алергічних післяопераційних ускладнень, що може свідчити про достатню безпеку і повну біологічну сумісність ПЗТ, отриманої за запропонованою технологією.

Для аналізу зв'язку інтенсивності ексудативної фази запалення з варіантом розміщення сітчастого імплантату застосовували критерій χ^2 Пірсона між пацієнтами, що зазнали "onlay" та "sandwich" варіанти герніопластики, і пацієнтами, для закриття грижових дефектів у яких виконували "sublay" і component separation техніки. При порівнянні середніх значень об'єму рідини на кожному етапі виявлено статистично достовірно меншу кількість рідини серед останніх ($p < 0,05$). Ця закономірність простежується при ізольованому аналізі підгруп з підвищеною (ІМТ > 25 кг / м²) і надлишковою (ІМТ > 30 кг / м²) масою тіла (для 1 групи $\chi^2 = 7,148$, $p = 0,008$; для 2 групи $\chi^2 = 6,862$, $p = 0,009$). При цьому значимість інтенсивності формування серозного рідинного компонента в області імплантації сітки у таких пацієнтів в порівнянні з відповідними їм групами без урахування маси тіла збережена до 10-12 діб ($10,2 \pm 1,3$) у контрольних пацієнтів і до 7-8 ($6,8 \pm 0,9$) - у досліджуваних.

В післяопераційному періоді за 12 місяців спостереження у хворих за скаргами чи при контрольному огляді визначали наявність післяопераційних ускладнень: кісти, асоційовані з протезом, відчуття стороннього тіла, хронічний біль, суб'єктивно - обмеження рухливості черевної стінки та виявлення недостатнього відновлення функції прямих м'язів живота. Отримані дані демонструють нижчий рівень ускладнень при попарному порівнянні відповідних підгруп основної та контрольної групи. Спостерігаємо зменшення частоти проявів хронічної кісти у порівнянні як груп загалом ($\chi^2 = 20,411$, $p < 0,001$), так і в підгрупах після пластики "onlay". Відчуття стороннього тіла спостерігали вірогідно рідше серед пацієнтів основної групи дослідження. Статистично достовірними є відмінності в попарному порівнянні "onlay" та "sublay" груп ($\chi^2 = 5,879$, $p < 0,05$) відповідно. Показники в групах компонентної сепарації є досить близькими та не мають статистично достовірної розбіжності при порівнянні.

Частота виявлення хронічного болю серед пацієнтів оперованих "onlay" в основній групі дослідження є достовірно нижчою (в 2,9 рази) в порівнянні з контрольною ($\chi^2 = 6,117$, $p < 0,05$), що демонструє клінічне підтвердження теоретичного обґрунтування патогенетичного механізму дії ПЗТ в зоні інтеграції протезу. Різниця цього показника серед хворих після "sublay" пластики не продемонструвала статистичної достовірності. Навпаки показник обмеження рухливості черевної стінки демонструє статистичну достовірність в групі "sublay" з перевагою у 1,8 рази в зменшенні частоти цього показника в основній групі дослідження ($\chi^2 = 15,672$, $p < 0,001$). За кількістю рецидивів маємо достовірно нижчий рівень серед пацієнтів основної групи (в 1,8 рази) ($\chi^2 = 4,711$, $p < 0,05$).

Проаналізовано якість життя за шкалою SF-36. Очікуваним результатом стало поліпшення фізичного і соціального загального і рольового функціонування внаслідок проведеного оперативного лікування і усунення морфологічного субстрату хвороби і потенційних ускладнень ($\chi^2 = 5,397$, $p < 0,05$). Позитивні зміни загального та психічного здоров'я, а також життєвої активності носили менш значний характер і мали незначну цінність для комплексної оцінки без статистичної значущості ($\chi^2 = 2,484$, $p > 0,05$) між групами порівняння. Ступінь достовірності і кількісні відмінності в показниках вище в підгрупі пацієнтів, що перенесли надапоневротичну пластику. У визначенні критерію GH підгрупі хворих, що перенесли надапоневротичну пластику був достовірно вище ($\chi^2 = 7,841$, $p < 0,05$) в разі застосування ПЗТ- $69,2 \pm 3,7$, в контрольній групі- $59,6 \pm 4,2$.

Ключові слова: післяопераційна вентральна грижа, вентральна грижа, герніопластика, пластика передньої черевної стінки, плазма збагачена тромбоцитами, поліпропіленовий

ABSTRACT

D. Atanasov, Use of platelet rich plasma in the treatment of patients with postoperative ventral hernias

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 “Health” in the specialty 222 “Medicine” (scientific specialty “Surgery”). - Odessa National Medical University, Odessa, 2021.

Topicality. Approaches to surgical treatment of postoperative ventral hernias are well studied. However, in some patients, the results of treatment remain unsatisfactory due to the development of treatment complications. The issue of using a mesh implant as a factor that significantly reduces the risk of recurrence of hernia compared to outdated autoplasmic techniques remains out of the discussion (Muysoms FE et al., 2015).

The key principle on which almost all modern techniques in ventral hernia surgery are based is the minimization of the degree of tension in the restoration of the abdominal wall, i.e. the minimum reduction in the volume of the abdominal cavity (Faylona JM et al., 2017). Based on the failed experience of using various biological and chemical materials, the key requirements for the prosthesis material were determined: biological inertness, sufficient strength and elasticity, ability to maintain structure in contact with body fluids, not to cause allergic reactions, not to have carcinogenic effects, to be available in production, be sterilized (Lintin LA et al., 2014). However, despite the wide range of mesh implant materials offered, manufacturers still fail to achieve absolute biocompatibility. Polypropylene is one of the most optimal implant materials available. Implants have a specific weight of 35 to 140 g / m², and in different versions of the weaving of the fibres of the pores up to 3 mm. For more than 40 years, such implants have been widely used in practice, which allowed to thoroughly study the complications of surgical interventions with their use (Melkemichel M et al., 2017).

Surgical trauma and the presence of an implant in the wound initiate a local inflammatory process, the development of nonspecific inflammatory reactions such as “reactions to a foreign body”, which interfere with the optimal integration of the implant in the tissues. This, in turn, can lead to the development of postoperative complications (López-Cano M et al., 2018). In the early postoperative period, the prolonged alternate phase of inflammation in the tissues in contact with the prosthesis, explains the excessive exudation in the area of alloplasty, which leads to the formation of seroma. Seromas are the most common complications of anterior abdominal hernia surgery and occur, according to various authors, in a wide range from 4% to 60% of cases (Degovtsov EN, et al., 2018). Lack of seroma control leads to the formation of cysts and skin fistulas in the long term. Also, the presence of seroma is a predictor of local infectious complications such as suppuration and rejection of the implant, necrosis of the skin and fat flap, the formation of skin fistulas. Prolonged proliferative phase of inflammation locally in the area of integration of the prosthesis in ischemia leads to excessive fibrosis and the development of biomechanical complications such as foreign body sensation, limited mobility of the abdominal wall, chronic pain. Such pathological reactions can be observed throughout the stay of the implant in the tissues (Kokotovic D, et al., 2016).

Analyzing the literature and recent publications, we can conclude that the problem of finding the optimal implant is still extremely relevant. The degree of severity, especially of distant complications, often depends on the amount of foreign material remaining in the tissues. As a solution to the problem, the use of ultralight and light polypropylene as well as combined implants that are partially resorbable is proposed. However, in this situation, the question of sufficient mechanical strength is acute, which limits the possibility of using such prostheses in patients with large hernia defects, overweight patients, patients of physical labor (Lintin LA, et al., 2014). Thus, the prevention of postoperative complications in such patients can be carried out by reducing the weight of the prosthesis remaining in the tissues (Nguyen-Tran HD, et al., 2018), as well as possible modification of tissue reactions.

An affordable, modern, safe solution is to use Platelet Rich Plasma (PRP) locally as a donor of regenerative cytokines and matrix proteins (Abouelnasr K, et al., 2017). It has been repeatedly proven that such a substrate stimulates regenerative processes due to the accelerated course of the alternative phase of inflammation, which is expected to minimize the volume of exudate, reduce the frequency and severity of fluid accumulations. PRP also has a significant stimulating effect on angiogenesis, thereby reducing ischemia in the area of integration of the prosthesis, accelerating tissue repair, as well as reducing the severity of hyperfibrosis. Such technologies are widely used in many fields of medicine. Their main disadvantages include the complexity and significant cost of obtaining PRP (V.O. Fishchenko, etc., 2017).

At present, the features of prosthesis implantation in the conditions of modification of local tissue reactions remain little studied. There are no publications on the implementation of experimental studies of this kind. There are no data on the practical experience of using PRP products in the treatment of patients with postoperative ventral hernias. Platelet-enriched plasma production technologies require modification due to their high cost, which limits their use in general surgical practice (Fitzpatrick, J., et al., 2017).

The aim of the research was to improve the immediate and long-term outcomes of treatment of patients with postoperative ventral hernias through the local intraoperative use of platelet-enriched plasma.

To achieve this goal, **the following tasks** should be solved:

1. To study the features of the postoperative period, the frequency, severity of complications and their correlation with risk factors in patients operated with mesh implants.

2. In an experiment on laboratory animals to study the features of the tissue reaction, to assess the nature of inflammatory and regenerative processes in the area

of implantation of mesh prostheses and their differences under the conditions of local use of platelet-enriched plasma.

3. Develop a safe, cost-effective procedure for obtaining platelet-enriched plasma, which will meet the requirements of its use in the treatment of patients with postoperative ventral hernias.

4. To compare the direct results of treatment and the course of the postoperative period in patients with postoperative ventral hernias, operated by standard techniques and in the conditions of local supplementation with platelet-enriched plasma.

5. To evaluate the impact of local application of platelet-enriched plasma on long-term results and quality of life after hernioplasty using mesh implants in different groups of patients, according to surgical techniques and the presence of risk factors.

Subject of the research: surgical treatment of postoperative ventral hernias with local use of platelet-enriched plasma

Scientific novelty:

- - For the first time in an experiment on laboratory animals, the peculiarities of the course of inflammatory and regenerative processes in the area of implantation of polypropylene prostheses under the conditions of modification of tissue reactions by local application of platelet-enriched plasma were determined.
- - Local and systemic predictors of postoperative complications, the implementation of which depends on local tissue reactions in the area of prosthesis implantation, have been determined.
- - The effectiveness and benefits of local use of platelet-enriched plasma to prevent immediate and long-term complications and improve the functional results of surgical treatment of postoperative hernias have been proven. Indications and contraindications to the use of platelet-enriched plasma in the hernioplasty area were determined for the first time.

The practical significance of the work:

For the first time, a modified protocol for obtaining platelet-enriched plasma has been developed, which has significant technological and economic availability and allows to obtain a large amount of PRP.

The use of platelet-enriched plasma in practice to improve the integration of polypropylene prostheses has significantly improved the treatment of patients with postoperative ventral hernias.

The proposed technique of using PRP in the area of hernioplasty, has reduced the number and severity of early postoperative complications, reduce the duration of disability and improve long-term functional results.

The experimental part of the study was performed to assess the local reactions of biological tissues in the area of integration of lightweight polypropylene mesh implant (LPPMI), as well as the features of integration of the implant in the local introduction of adipose tissue and platelet-enriched plasma. Rats were implanted subcutaneously in 4 segments of the back: 2 ml of adipose tissue suspension (segment I), a fragment of polypropylene lightweight (46 g / m^2) synthetic implant $10 \times 10 \text{ mm}$ (segment II), a fragment of the implant $10 \times 10 \text{ mm}$ in combination with 2 ml of adipose tissue (AT)), a fragment of the implant $10 \times 10 \text{ mm}$ is surrounded by a shell of 2 ml of adipose tissue with PRP (9:1) (IV segment). The duration of observation was 90 days. After implantation, the animals were removed from the study in equal proportions for 30, 60 and 90 days. An area of soft tissue from the back of animals containing the implant and the underlying tissues was isolated. All obtained sections were studied and evaluated morphologically. The average area of fibrosis sites in each group was calculated.

Statistically significant differences in the rate of fibrotization of the main group (implant + AT + PRP) compared with others obtained on day 60 of the experiment ($p < 0,05$). The discrepancy increases by 90 days of the study. The level of vascularization of tissues around the prosthesis was analyzed (10 fields of view with a diameter of 1 mm were counted). The mean value was determined in each

group of all three stages of the experiment by calculating the standard deviation. An increase in microcirculatory units from 60 days ($p < 0.05$) is statistically proven. At implantation of the facilitated prosthesis in combination with PRP and fatty tissue already since the first month increase in number of vessels in the center of experiment which considerably increases to 90 days ($p < 0.05$) is appreciable.

The clinical part of the study included 102 patients operated on for postoperative ventral hernias in the surgical department of the Center for Reconstructive and Reconstructive Medicine (University Clinic) ONMedU from 2014 to 2019. Patients were divided into 2 groups: 1-main group (MG) - 48 (47%) were patients whose standard volume of surgery (removal of hernia, hernioplasty of the anterior abdominal wall using mesh implants) was supplemented by local infiltration of soft tissues in the area of alloplasty with PRP, 2 - control group (CG) - 54 patient (53%) who underwent exclusively hernioplasty using similar mesh prostheses. The groups were homogeneous in age and gender. The age of patients ranged from 39 to 81 years. The average age of patients OG - 57.7 ± 7.88 years, CG - 58.56 ± 7.69 years. Gender distribution of MG patients: men - 19 (39.6%), women - 29 (60.4%). Gender distribution of CG patients: men - 23 (42.6%), women - 31 (57.4%), $p > 0.05$. In the analysis of anamnestic and morphological characteristics of hernial protrusion in the SWR classification determined the homogeneity of the distribution of patients between the study and control groups using Fisher's F test according to the criteria of topological localization (for M + ML and L: $F = 1 < 19 = F 0.05$, $p < 0.05$), linear size (for W1, W2, W3: $F = 1.124 < 19 = F 0.05$, $p < 0.05$) and previous unsuccessful hernioplasty (for R0, R1, R2: $F = 1.124 < 19 = F 0.05$, $p < 0.05$).

The study group did not include laparoscopic variants of hernioplasty and plastic surgery with intraperitoneal implant placement, hernioplasty for primary (non-postoperative) abdominal wall hernias such as umbilical and hernias of the white line of the abdomen. In order to avoid heterogeneity in the comparison groups, we did not consider hernioplasty, which was supplemented by abdominoplasty.

Another exception was the presence of oncopathology, both at the time of surgery and in the anamnesis.

In patients of the main group, local application of liquid PRP substrate in a volume of 16-32 ml was performed by puncture infiltration of soft tissues in contact with the prosthesis. Blood, directly in a volume of 72 or 144 ml, was taken from the patient in the operating room through a peripheral catheter 16 - 18G. PRP was prepared directly in the preoperative room during the initial stages of the operation. The technique of obtaining PRP is based on the classic double centrifugation protocols, in contrast to the fact that we proposed to use as containers syringes with LuerLock connector, which are securely and hermetically sealed with congruent plugs CombiStopper, which allows you to easily remove detached volumes. All consumables are widely available and provide a fairly large amount of PRP.

Hernioplasty of the anterior abdominal wall structures was performed using a mesh lightweight polypropylene implant Parietene Macroporous Mesh (46 g / m²), Covidien-Medtronic (Ireland). Preference was given to performing “sublay” plastics for small hernia defects, the same group included patients who performed variants of the posterior component of the separation plastics, as well as Ramires plastics for large hernias. In other cases (20 patients (41.7%) of the main and 21 (38.9%) of the control) with large defects and the presence of concomitant pathology preferred onlay plastics, as well as variants of the so-called “sandwich” plastics with forced placement of the upper layer of reticular implant in direct contact with subcutaneous fat. Criteria for contact of the mesh with subcutaneous fat, as well as a large area of dissection of fat from the aponeurosis were crucial in combining these patients into one group.

Complications in each of the study groups were quantified. These data demonstrate the absence of significant infectious, pyrogenic, allergic postoperative complications, which may indicate sufficient safety and complete biocompatibility of PRP obtained by the proposed technology.

To analyze the relationship between the intensity of the exudative phase of inflammation and the variant of mesh implant placement, Pearson's χ^2 criterion was used between patients who underwent “onlay” and “sandwich” variants of hernioplasty, and patients who underwent hernia defects in which “sublay” and component separation techniques were performed. When comparing the mean values of fluid volume at each stage, a statistically significantly lower amount of fluid was found among the latter ($p < 0.05$). This pattern is observed in the isolated analysis of subgroups with increased ($\text{BMI} > 25 \text{ kg} / \text{m}^2$) and excess ($\text{BMI} > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$) body weight (for 1 group $\chi^2 = 7,148$, $p = 0,008$, for 2 groups $\chi^2 = 6,862$, $p = 0.009$). The significance of the intensity of the formation of the serous fluid component in the field of mesh implantation in such patients in comparison with their respective groups without weight is preserved up to 10-12 days (10.2 ± 1.3) in control patients and up to 7-8 (6.8 ± 0.9) - in the subjects.

In the postoperative period for 12 months of observation in patients with complaints or follow-up examination determined the presence of postoperative complications: cysts associated with the prosthesis, foreign body sensation, chronic pain, subjectively - restriction of abdominal wall mobility and detection of insufficient recovery of rectus muscle function of life. The obtained data show a lower level of complications in pairwise comparison of the respective subgroups of the main and control groups. We observe a decrease in the frequency of manifestations of chronic cysts in comparison with groups in general ($\chi^2 = 20,411$, $p < 0,001$) and in subgroups after “onlay” plastic surgery. Foreign body sensations were probably less common among patients in the main study group. Differences in pairwise comparison of “onlay” and “sublay” groups ($\chi^2 = 5.879$, $p < 0.05$) are statistically significant. Indicators in the groups of component separation are quite close and do not have statistically significant differences in comparison.

The frequency of detection of chronic pain among patients operated “onlay” on the main group of the study is significantly lower (2.9 times) compared with the control ($\chi^2 = 6,117$, $p < 0,05$), which demonstrates clinical confirmation of the

theoretical justification of the pathogenetic mechanism of PRP in the area of integration of the prosthesis. The difference in this indicator among patients after “sublay” plastic surgery did not show statistical significance. In contrast, the indicator of restriction of abdominal wall mobility shows statistical significance in the “sublay” group with a 1.8-fold advantage in reducing the frequency of this indicator in the main study group ($\chi^2 = 15.672$, $p < 0.001$). In terms of the number of relapses, we have a significantly lower level among patients of the main group (1.8 times) ($\chi^2 = 4.711$, $p < 0.05$).

The quality of life on the SF-36 scale was analyzed. The expected result was the improvement of physical and social general and role functioning as a result of surgical treatment and elimination of the morphological substrate of the disease and potential complications ($\chi^2 = 5.397$, $p < 0.05$). Positive changes in general and mental health, as well as vital activity were less significant and had little value for a comprehensive assessment without statistical significance ($\chi^2 = 2,484$, $p > 0.05$) between comparison groups. The degree of reliability and quantitative differences in the indicators are higher in the subgroup of patients who underwent supraneurotic plastic surgery. In determining the GH criterion, the subgroup of patients who underwent supraneurotic plastics was significantly higher ($\chi^2 = 7.841$, $p < 0.05$) in the case of PRP - 69.2 ± 3.7 , in the control group - 59.6 ± 4.2 .

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

Статті:

1. Ткаченко А.И. Четвериков С.Г. Атанасов Д.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы с целью профилактики поздних осложнений и болевого синдрома после герниопластики. *Klinicheskaiia khirurgiia* 2019-08-29 | journal-article DOI: [10.26779/2522-1396.2019.08.13](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.08.13) (*Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті*).
2. D.Atanasov. Use of platelets rich plasma as a factor of the reduction of risk of early postoperative complications in patients with postoperative ventral hernias. *EUREKA: Health Sciences*. 2019-07-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00957](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00957) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660) ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679)
3. D.Atanasov. Estimation of the effect of platelet rich plasma products in the integration of polypropylene mesh implant in biological tissues. Experimental model in rats. *EUREKA: Health Sciences* 2018-09-28 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2018.00736](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2018.00736) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660) Part of ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679)
4. D.Atanasov. Evaluation of centrifuging regimes for the purpose of optimizing the harvesting protocol of plasma-enriched plasma *EUREKA: Health Sciences*. 2019-03-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00881](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00881) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660) Part of ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679)
5. S. Chetverikov D.Atanasov. Original effective, safe technique of obtaining platelet rich plasma by centrifugation of the blood plasma in modified syringe containers. *EUREKA: Health Sciences*. 2019-01-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00844](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00844) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660). Part of ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679) (*Дисертанту належить ідея, збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті*)

Доповіді:

1. Monothematic conference of the state of art in hernia repair under the auspices of the European hernia society. Ukraine, Lviv, 2018. Local use of PRP in patients with incisional hernias. Analysis of complications risks and short-term results
2. ІХ науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні способи лікування та технології у хірургічному лікуванні гриж живота», Коблеве 2016. Місцеве використання та роль клітинних факторів росту у тканинній інтеграції композитного сітчастого імплантату.
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії- 95 років кафедрі хірургії та проктології», Київ 2017. Інфільтрація зони імплантації сітчастого

поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами. Обґрунтування та оцінка ризиків ускладнень та безпосередніх результатів.

4. XII науково практична конференція «Зварювання та термічна обробка живих тканин» Теорія. Практика. Перспективи, Київ, 2017. Використання технології електрозварювання в сепарації шарів черевної стінки та інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами як фактори зменшення вираженості післяопераційних сером.
5. XI-та Міжнародна Науково-практична Конференція «Зварювання та Термічна Обробка Живих Тканин. Теорія. Практика. Перспективи», Київ, 2016. Моделювання змін в біологічних тканинах на інтеграцію композитного сітчастого імплантату одночасно із плазмою, збагаченою тромбоцитами, в експерименті на щурах.
6. V Міжнародна наукова конференція СумДУ "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини". Експериментальна модель змін в м'яких тканинах на одночасну інтеграцію сітчастого імплантату разом з аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами. 2017р.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	26
ВСТУП	27
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. Проблемні питання діагностики та лікування післяопераційних вентральних гриж	36
1.1. Сучасні методи діагностики та оперативні техніки лікування післяопераційних вентральних гриж. Ускладнення раннього та віддаленого післяопераційного періоду.	36
1.2. Вплив матеріалу, структури та щільності імплантату на розвиток післяопераційних ускладнень.	43
1.3. Репаративні процеси в зоні імплантації протезу з поліпропілену.	47
1.4. Механізм дії продуктів плазми, збагаченої тромбоцитами. Технології отримання плазми, збагаченої тромбоцитами.	50
1.5. Невирішені питання корекції післяопераційних ускладнень при застосуванні сітчастих імплантатів.	56
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	60
2.1. Характеристика обстежених хворих	60
2.2. Методи обстеження хворих	64
2.3. Методи оперативних втручань	69
2.4. Методики експериментальних досліджень	75
2.5. Методика отримання плазми, збагаченої тромбоцитами	78
2.6. Методи статистичної обробки матеріалу	80
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1. Найближчі та віддалені результати лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі при використанні поліпропіленових імплантатів	82
3.1.1. Аналіз ранніх післяопераційних ускладнень	82
3.1.2. Клініка, діагностика та лікування віддалених післяопераційних	86

ускладнень та відновлення функції передньої черевної стінки у пацієнтів після пластики поліпропіленовими імплантатами

3.2 Обґрунтування застосування плазми, збагаченої тромбоцитами в лікуванні хворих з післяопераційними вентральними грижами (експериментальна частина)	93
3.2.1. Удосконалення техніки одержання плазми, збагаченої тромбоцитами.	93
3.2.2. Особливості тканинної реакції в ділянці імплантації поліпропіленових імплантатів ізольовано та в умовах модифікації плазмою, збагаченою тромбоцитами	103
3.3. Ефективність використання плазми, збагаченої тромбоцитами локально при лікуванні хворих з післяопераційними вентральними грижами	114
3.3.1. Особливості перебігу післяопераційного періоду за умови локального використання плазми, збагаченої тромбоцитами, в зоні герніопластики.	114
3.3.2. Частота віддалених ускладнень та рецидивів за умови локального використання плазми, збагаченої тромбоцитами.	125
3.3.3. Оцінка відновлення функції передньої черевної стінки у хворих, що оперовані з приводу післяопераційних вентральних гриж з використанням поліпропіленових імплантатів та локальним внесенням плазми, збагаченої тромбоцитами. Оцінка якості життя.	128
3.4. Реабілітація хворих, оперованих з приводу післяопераційної вентральної грижі з використанням сітчастих імплантатів	134
3.4.1. Раціональна медикаментозна терапія післяопераційного періоду. Проблема хронічного болю та нейропатичних больових синдромів. Реабілітаційні заходи в післяопераційному лікуванні.	134

	25
3.4.2. Периопераційне ведення як складова частина комплексної реабілітації хворих	137
РОЗДІЛ 4. ЗАКЛЮЧЕННЯ. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	142
ВИСНОВКИ	152
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	154
ДОДАТКИ	182

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- КТ – комп'ютерна томографія
- МРТ – магнітно-резонансна томографія
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ПЗТ- плазма, збагачена тромбоцитами
- ПБТ- плазма бідна на тромбоцити
- ВАШ- візуально аналогова шкала болю
- SF-36- міжнародна шкала оцінки якості життя
- СІ -сітчастий імплантат
- ППСІ-поліпропіленовий сітчастий імплантат
- TAR- transversus abdominis release (визволення поперечних м'язів живота)
- МСК - мезенхімальні стовбурові клітини
- ЖСК - жирові стовбурові клітини
- ОГК – органи грудної клітки
- ОЧП – органи черевної порожнини
- ЕКГ – електрокардіографія
- ШВЛ – штучна вентиляція легенів
- МНО – міжнародне нормалізаційне співвідношення

Вступ

Актуальність теми.

Післяопераційні вентральні грижі є актуальною проблемою сучасної хірургії з огляду на широку поширеність (до 10% популяції за даними різних авторів, у тому числі, і серед осіб працездатного віку- близько 30%) [5,7,12,27,28,65,110,167,131,172,185,186,187]. Підходи до оперативного лікування достатньо вивчені. Однак, у частини хворих, результати лікування залишаються незадовільними через різні ускладнення лікування. Вибір оптимальної тактики лікування, профілактики можливих післяопераційних ускладнень, скорочення тривалості реабілітаційного періоду вимагає багатокomпонентного комплексного підходу [1, 5, 7, 17, 27, 33, 67, 74, 96, 97, 172, 201].

Формування вентральних гриж обумовлено багатьма факторами, що призводять до перевищення руйнівної дії чинників підвищення внутрішньочеревного тиску в порівнянні з опорними функціями черевної стінки [1,6,25,26,59,65,145,164,166,187,201,206,220].

Поза обговоренням залишається питання застосування сітчастого імплантату, як фактора, що достовірно знижує ризик розвитку рецидиву грижі в порівнянні з застарілими аутопластических техніками [7,17,20, 28,31,65,73, 103,115,195]. Ключовою перевагою застосування імплантатів можна назвати розширення можливостей виконання так званої ненатяжної пластики. Застосування сітчастих імплантатів, а також розширення можливостей анестезіологічної допомоги дозволило значно розширити показання до виконання операцій з приводу великих і гігантських післяопераційних гриж [12,35,74,99,107,109,132,199,206,223].

Ключовим принципом, на якому базуються практично всі сучасні техніки в хірургії вентральних гриж, є мінімізація ступеня натягу при відновленні черевної стінки, тобто мінімальне зменшення обсягу черевної порожнини [1,12,19,20,27,68,85,116,132,134,147,189,195,203]. Ідеї ненатяжної пластики були сформульовані ще понад 100 років тому, проте протягом десятиліть залишалися нереалізованими у зв'язку з відсутністю відповідного

матеріалу для виготовлення імплантату. Спираючись на невдалий досвід застосування різних біологічних, а також хімічних матеріалів, були визначені ключові вимоги до матеріалу протеза: біологічна інертність, достатня міцність і еластичність, здатність зберігати структуру при контакті з рідинами організму, не приводити до алергічних реакцій, не мати канцерогенної дії, бути доступним в виробництві, піддаватися стерилізації [32, 46, 73, 76, 85, 92, 193, 220].

Однак, не дивлячись на широкий спектр пропонованих матеріалів сітчастих імплантатів, виробникам все ж не вдається досягти абсолютної біологічної сумісності. До найбільш оптимальних з доступних матеріалів імплантатів можна віднести поліпропілен. Це синтетичний полімер, що не розсмоктується, та має високу біологічну інертність. Імплантати мають питому вагу від 35 до 140 г / м², і в різних варіантах плетіння волокон пори до 3 мм. Протягом більше 40 років такі імплантати широко застосовуються в практиці, що дозволило досконально вивчити ускладнення оперативних втручань з їх використанням [32,83,106,149].

Операційна травма і наявність імплантату в рані ініціюють локальний запальний процес, розвиток неспецифічних запальних реакцій за типом "реакцій на стороннє тіло", що перешкоджають оптимальній інтеграції імплантату в тканинах. Це в свою чергу, може призвести до розвитку післяопераційних ускладнень [17,26,28,32,69,97,134,175]. У ранньому післяопераційному періоді подовжена альтеративна фаза запалення в тканинах, що контактують з протезом, пояснює надлишкову ексудацію в зоні алопластики, що призводить до формування сером. Сероми є найбільш частими з ускладнень хірургії гриж передньої черевної стінки і зустрічаються, за даними різних авторів, в широкому діапазоні від 4% до 60% випадків [48,120,130,133,148,163]. Відсутність контролю за серомою призводить до формування кіст і шкірних нориць у віддаленому періоді. Також наявність сероми служить предиктором локальних інфекційних ускладнень таких як нагноєння і відторгнення імплантату, некроз шкірно-жирового лоскуту, формування шкірних нориць. Тривала проліферативна фаза запалення

локально в зоні інтеграції протеза в умовах ішемії призводить до надмірного фіброзу і розвитку таких біомеханічних ускладнень, як відчуття стороннього тіла, обмеження мобільності черевної стінки, хронічний больовий синдром. Такі патологічні реакції можуть спостерігатися протягом усього часу перебування імплантату в тканинах [1,17,32,69,97,134,144,186].

Аналізуючи дані літератури та останні публікації можна прийти до висновку, що проблема пошуку оптимального імплантату і досі залишається вкрай актуальною. Ступінь виразності, особливо віддалених ускладнень, частіше пропорційно залежить від кількості стороннього матеріалу, що залишається в тканинах. Як вирішення проблеми запропоновано використання надлегких і легких поліпропіленових а також комбінованих імплантатів, що частково розсмоктуються. Однак у такій ситуації гостро постає питання достатньої механічної міцності, що обмежує можливість застосування таких протезів у пацієнтів з гризовими дефектами великих розмірів, пацієнтів з надлишковою масою тіла, пацієнтів фізичної праці [34,53,92,101,106,158].

Таким чином, профілактика післяопераційних ускладнень у таких хворих може бути здійснена за рахунок зниження маси протеза який залишається в тканинах [53,101], а також можливої модифікація тканинних реакцій. Доступним, сучасним, безпечним рішенням є застосування продуктів аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами (ПЗТ) (англ. Platelet Rich Plasma, PRP) локально, як донатору регенераторних цитокінів і матричних білків [23,44,63,122,123,137]. Неодноразово доведено, що такий субстрат стимулює регенеративні процеси, в тому числі за рахунок прискореного перебігу альтеративної фази запалення, що очікувано надає позитивний ефект, мінімізує обсяг ексудату, зменшує частоту і ступінь виразності рідинних скупчень. Також ПЗТ достовірно має стимулюючу дію на ангиогенез, тим самим знижуючи ішемію в зоні інтеграції протеза, прискорюючи репарацію тканин, а також знижуючи ступінь виразності гіперфіброзу. Такі технології знайшли широке застосування в багатьох галузях медицини. До основних їх недоліків можна віднести складність і значну вартість отримання ПЗТ [2,18,50,66,81,113,153,192,194,196].

На даний момент мало вивченими залишаються особливості імплантації протеза в умовах модифікації локальних тканинних реакцій. Відсутні публікації про виконання експериментальних досліджень подібного роду. Немає даних про практичний досвід застосування продуктів ПЗТ в лікуванні хворих на післяопераційні вентральні грижі. Технології отримання плазми, збагаченої тромбоцитами вимагають модифікації через високу вартість, що лімітує їх застосування в загальнохірургічній практиці [11, 15, 23, 60, 121, 151, 192, 194, 200].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана як складова частина НДР кафедри хірургії №4 з курсом онкології ОНМедУ: «Покращення результатів діагностики, мультимодального лікування та реабілітації хворих з місцево-розповсюдженими та метастатичними пухлинними захворюваннями, ішемічними ураженнями головного мозку, каротидним атеросклерозом, варикозною хворобою нижніх кінцівок, післяопераційними вентральними грижами » № держреєстрації 76.01.18.1014/0117U007498.

Мета дослідження: покращення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі за рахунок локального інтраопераційного використання плазми, збагаченої тромбоцитами.

Завдання дослідження:

1) вивчити особливості перебігу післяопераційного періоду, частоту, ступінь виразності ускладнень та їх зв'язок з факторами ризику у хворих, оперованих з використанням сітчастих імплантатів, що можуть використовуватись з метою їх прогнозування;

2) в експерименті на лабораторних тваринах вивчити особливості тканинної реакції, оцінити характер запальних та регенераторних процесів в ділянці імплантації сітчастих протезів та їх відмінності за умов локального використання плазми, збагаченої тромбоцитами;

3) розробити безпечну, економічно ефективну процедуру отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, що відповідатиме вимогам її використання у лікуванні хворих на післяопераційні вентральні грижі;

4) порівняти безпосередні результати лікування та перебіг післяопераційного періоду у хворих на післяопераційні вентральні грижі, оперованих за стандартними техніками та в умовах локального доповнення плазмою, збагаченою тромбоцитами;

5) оцінити вплив локального внесення плазми, збагаченої тромбоцитами на віддалені результати та якість життя після герніопластики з використанням сітчастих імплантатів у різних груп пацієнтів, згідно технік оперативних втручань та наявності факторів ризику.

Об'єкт дослідження. Пацієнти з післяопераційними вентральними грижами, лабораторні тварини (щури) з імплантованими сітчастими протезами.

Предмет дослідження. Хірургічне лікування післяопераційних вентральних гриж з локальним використанням плазми, збагаченої тромбоцитами

Методи дослідження. Загальноклінічні, морфологічні, імунологічні, інструментальні, рентгенологічні, ендоскопічні, бактеріологічні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше в експерименті на лабораторних тваринах визначені особливості перебігу запальних та регенеративних процесів в зоні імплантації

поліпропіленових протезів за умов модифікації тканинних реакцій локальним внесням плазми, збагаченої тромбоцитами.

Вперше визначено локальні та системні предиктори розвитку післяопераційних ускладнень, реалізація яких залежить від місцевих тканинних реакцій в зоні імплантації протезу.

Вперше доведено ефективність та переваги локального використання плазми, збагаченої тромбоцитами, з метою профілактики безпосередніх та віддалених ускладнень та покращення функціональних результатів хірургічного лікування післяопераційних гриж. Вперше визначені показання та протипоказання до застосування плазми, збагаченої тромбоцитами в зоні герніопластики.

Практичне значення роботи

Вперше розроблено модифікований протокол отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, що відрізняється значною технологічною та економічною доступністю, та дозволяє отримати великий об'єм ПЗТ.

Застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, в практиці з метою покращення процесу інтеграції поліпропіленових протезів дозволило значно покращити результати лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі.

Запропонована техніка її використання ПЗТ в зоні герніопластики, дозволила знизити кількість та вираженість ранніх післяопераційних ускладнень, зменшити строки непрацездатності та покращити віддалені функціональні результати. Такі підходи до лікування хворих на післяопераційну вентральну грижу впроваджені в практичну роботу Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетської клініки) ОНМедУ, та базі кафедри хірургії №4 з курсом онкології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Автором були визначені мета і завдання дослідження. Автор приймав участь у виконанні експериментальної частини роботи, самостійно проаналізував безпосередні та віддалені результати лікування хворих на

післяопераційну вентральну грижу. Здобувач обстежив та лікував близько 75% хворих на післяопераційну вентральну грижу, які знаходилися на лікуванні в Центрі реконструктивної та відновної медицини (Університетській клініці) Одеського національного медичного університету, проводив чи брав участь у виконанні близько 70 % хірургічних втручань. Здобувач розробив та впровадив в практику власну техніку одержання плазми, збагаченої тромбоцитами, довів її ефективність. Дисертант виконав статистичний аналіз і узагальнення результатів досліджень.

Апробація результатів дисертації

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, серед них 5 статей у провідних іноземних та індекс цитованих наукових виданнях , 6 тез доповідей на спеціалізованих конференціях в тому числі з міжнародною участю.

Статті:

6. Ткаченко А.И. Четвериков С.Г. Атанасов Д.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы с целью профилактики поздних осложнений и болевого синдрома после герниопластики. *Klinicheskaia khirurgiia* 2019-08-29 | journal-article DOI: [10.26779/2522-1396.2019.08.13](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.08.13)
7. D.Atanasov Use of platelets rich plasma as a factor of the reduction of risk of early postoperative complications in patients with postoperative ventral hernias. *EUREKA: Health Sciences*. 2019-07-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00957](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00957) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660) ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679)
8. D.Atanasov. Estimation of the effect of platelet rich plasma products in the integration of polypropylene mesh implant in biological tissues. Experimental model in rats. *EUREKA: Health Sciences* 2018-09-28 | journal-article DOI:

10.21303/2504-5679.2018.00736 *Part of ISSN: 2504-5660 Part of ISSN: 2504-5679*

9. D. Atanasov. Evaluation of centrifuging regimes for the purpose of optimizing the harvesting protocol of plasma-enriched plasma EUREKA: Health Sciences. 2019-03-31 | journal-article DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00881 *Part of ISSN: 2504-5660 Part of ISSN: 2504-5679*
10. S. Chetverikov D. Atanasov. Original effective, safe technique of obtaining platelet rich plasma by centrifugation of the blood plasma in modified syringe containers. EUREKA: Health Sciences. 2019-01-31 | journal-article DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00844 *Part of ISSN: 2504-5660. Part of ISSN: 2504-5679*

Доповіді:

7. Monothematic conference of the state of art in hernia repair under the auspices of the European hernia society. Ukraine, Lviv, 2018. Local use of PRP in patients with incisional hernias. Analysis of complications risks and short-term results
8. IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні способи лікування та технології у хірургічному лікуванні гриж живота», Коблеве 2016. Місцеве використання та роль клітинних факторів росту у тканинній інтеграції композитного сітчастого імплантату.
9. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії- 95 років кафедри хірургії та проктології», Київ 2017. Інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами. Обґрунтування та оцінка ризиків ускладнень та безпосередніх результатів.

10. XII науково практична конференція «Зварювання та термічна обробка живих тканин» Теорія. Практика. Перспективи, Київ, 2017. Використання технології електрозварювання в сепарації шарів черевної стінки та інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами як фактори зменшення вираженості післяопераційних сером
11. XI-та Міжнародна Науково-практична Конференція «Зварювання та Термічна Обробка Живих Тканин. Теорія. Практика. Перспективи», Київ, 2016. Моделювання змін в біологічних тканинах на інтеграцію композитного сітчастого імплантату одночасно із плазмою, збагаченою тромбоцитами, в експерименті на щурах.
12. V Міжнародна наукова конференція СумДУ "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини". Експериментальна модель змін в м'яких тканинах на одночасну інтеграцію сітчастого імплантату разом з аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами.

Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Проблемні питання діагностики та лікування вентральних гриж.

1.1. Сучасні методи діагностики та оперативні техніки лікування післяопераційних вентральних гриж. Ускладнення раннього та віддаленого післяопераційного періоду.

Діагностика вентральних гриж базується на фізикальному обстеженні та ретельному спрямованому зборі скарг та анамнезу. Тим не менш, в багатьох випадках діагностика має бути доповнена використанням візуалізуючих технік, таких як ехоскопія (сонографія, ультразвукове дослідження, УЗД), комп'ютерна томографія (КТ), магнітно резонансна томографія (МРТ). Кожна з технік має переваги та недоліки, що обумовлюють спектр більш ефективного використання для кожної[42,43,47,75,127,173].

УЗД черевної стінки та структур черевної порожнини має значні переваги в діагностиці вентральних гриж за рахунок широкої доступності технології, низької собівартості дослідження, можливості динамічного спостереження (в тому числі виконання функціональних тестів з напруженням), відсутності радіаційного навантаження. Недоліком техніки можна вважати суб'єктивність: тобто значну залежність візуалізації та інтерпретації результатів від кваліфікації виконавця. Водночас з цим відсутність стандартизованих технік дослідження раніше обмежувала чутливість методу на рівні близько 70%[127]. Запропонований уніфікований протокол динамічного УЗД дослідження (Dynamic Abdominal Sonography for Hernia, DASH) в 5 “колонках” по чергово з тотальним дослідженням черевної стінки від епігастрального до гіпогастрального напрямку. За даними хірургічних центрів США з використанням DASH рівень чутливості УЗД при інцизійних грижах наближається до 100% при рівні специфічності вищим за 90% та в окремих виборках при пахових грижах як за показниками чутливості

так і специфічності майже становить 100% [75]. Також недоліком, що обмежує використання техніки можна вважати складність візуалізації структур черевної порожнини у хворих із значним надлишком маси тіла. Крім того УЗД має значні переваги в післяопераційному моніторингу з метою контролю за рідинними скупченнями та глибокою хірургічною інфекцією. УЗД має майже абсолютну специфічність в діагностиці рідинних утворень в зоні герніопластики. Виконання тонкоголкової аспірації рідинних утворень під УЗД контролем дозволяє контролювати повноту видалення сероми, одночасно забезпечуючи достатній рівень її безпечності [48,75,127].

Комп'ютерна томографія (КТ) органів черевної порожнини та структур черевної стінки за рахунок швидкості виконання, об'єктивності та відтворюваності візуалізації, можливості 3D реконструкції займає одне з основних місць в діагностиці черевних гриж. Ключова перевага техніки полягає в можливості передопераційного прогнозування можливості “закриття” грижового дефекту та планування сценарію закриття дефекту. В більшості випадків нативного сканування достатньо. [36] Необхідність внутрішньовенного контрастування обумовлена підозрою на запальний чи пухлинний процес. Було розроблено декілька протоколів [Allen та інші] визначення розмірностей від опорних структур черевної стінки та підрахунку індексів на етапі планування варіанту пластики, що визначаються за стандартними аксіальними та сагітальними послідовностями КТ [36,37,47]. Принциповим є визначення поперечного розміру, локалізації дефекту та наявності опорних “містків”. Такі дані на доопераційному етапі допомагають хірургу з визначенням доступу (відкритий чи лапароскопічний), техніки втручання: прогнозування сепарації структур черевної стінки, вибір протезу, особливості доопераційної підготовки. Найбільш важливо це для пацієнтів з великими, гігантськими, а також рецидивними післяопераційними грижами та пацієнтів з множинними дефектами черевної стінки. Для хворих з онкопатологією черевної порожнини в анамнезі актуальне за терміном КТ дослідження має суттєве значення, що може значно змінити тактику

лікування, об'єм хірургічного втручання, чи відтермінувати лікування з приводу інцизійної грижі на користь спеціального лікування [36,37,42,43,87,130,173].

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) в порівнянні з КТ має таку перевагу, як відсутність радіаційного опромінення. Але зважаючи на складність проведення та більшу вартість, ніж КТ, не може використовуватись як рутинне дослідження. Однак МРТ має переваги в візуалізації сітчастих протезів в тканинах, що є важливим на етапі діагностики та доопераційного планування з приводу рецидивних гриж після перенесених операцій з використанням імплантатів [43,47,87,138,172]. Проби з фізичним навантаженням (напруження черевної стінки - прийом Вальсальви) дають змогу фіксувати функціональну рухомість - "вісцеральне ковзання" структур черевної порожнини відносно шарів черевної стінки. Таке дослідження є ключовим у випадках підозри на спайковий процес в грижовому дефекті чи прилеглих структурах. У пацієнтів з вираженим больовим синдромом в проекції відновлення черевної стінки імплантатом МРТ з функціональними тестами дає можливість підтвердити злуковий процес, як такий що може обумовлювати больовий синдром, чи навпаки визначити рецидив грижі, що впливає на тактику лікування в цілому чи планування доступу, техніки оперативного втручання [37,43,65,172,180].

Хірургія післяопераційних вентральних гриж не втрачає актуальності за рахунок збільшення кількості оперативних втручань на органах черевної порожнини. За даними різних авторів, лапаротомія асоціюється з рівнем післяопераційних гриж від 3 до 23%, крім того проблема загострюється на тлі ожиріння. Значна кількість хворих - це особи працездатного віку [5,7,12,27,28,167,131,172,185,186,187]. Значна кількість ускладнень лікування призводить до подовження терміну лікування чи віддалених незадовільних результатів. [65,98,154,158]. Багатьма дослідженнями було доведено переваги відновлення черевної стінки з використанням сітчастих імплантатів в порівнянні з застарілими аутопластичними техніками. Відкритим для хірургів

залишається питання вибору матеріалу сітки, варіант розміщення сітчастого протезу в структурах черевної стінки. На теперішній час за загальноєвропейським гайдлайном з метою уніфікації термінології розміщення імплантатів були сформульовані такі варіанти як: "onlay", "sublay", "IPOM". З класифікації вилучено техніку "inlay" зважаючи на її значні недоліки (високий рівень рецидивів) [1,6,33,86,89,95,107,109,110,154,].

"Onlay" техніка передбачає розміщення протезу на передній фасції прямих м'язів живота. Техніка характеризується такими перевагами як: легкість застосування, зручність у випадках значних злукових змін в прилеглих структурах черевної порожнини та безпосередньо грижовому мішку. Для гриж невеликого розміру такий варіант пластики є привабливим та зазвичай дозволяє скоротити час оперативного втручання. Крім того, сітка не контактує з внутрішньочеревним вмістом, що зменшує ризик адгезії кишківника та пов'язаних з цим ускладнень [33,89,95,98,177]. З іншого боку залишається підвищений ризик інфікування з боку шкіри та вимушена більша площа дисекції поверхневої фасції від підшкірної клітковини, що підвищує ризик сером в порівнянні з більш глибокими варіантами розміщення протезу. Грижовий мішок може бути розсіченим та зменшеним, чи залишитись повністю незмінним. Важливим є дренивання порожнини над сіткою та післяопераційний локальний контроль за можливою наявністю рідинних утворень [33,89,95,98,133,163].

Техніка "sublay" характеризується розміщенням протезу в ретромускулярному просторі: позаду від прямих м'язів живота та спереду від заднього листка фасції прямих м'язів живота. Така техніка, запропонована Rives Stoppa, призвела до революції в лікуванні складних післяопераційних гриж посприяючи надійний варіант пластики з низьким рівнем рецидивів що доходить до 4%. Техніка характеризується латералізацією прямих м'язів, що частково заміщує функцію зовнішніх косих м'язів живота. Простір позаду прямих м'язів має добре кровопостачання що сприяє кращій інкорпорації протезу. Сітка не контактує з вмістом черевної порожнини, що також ліквідує

ризика злукових чи перфораційних ускладнень. Однак технічно процедура є більш складною, особливо у випадках рецидивних гриж. Грижовий мішок зазвичай, піддається редукції майже повністю. Листки фасції прямих м'язів "відкриваються" розсіченням з мобілізацією ретромускулярного простору, що продовжується латерально до краю прямих м'язів, орієнтуючись на судинно-нервові пучки. Нижче дугоподібної лінії розсічення виконується в предочеревинний простір. При недостатній мобілізації за таких умов вона може бути продовжена з розділенням компонентів та вивільненням зовнішніх косих чи поперечних м'язів живота [33,154]. Дренування в таких випадках є опційним, однак, якщо виконувалась з нагна диссекція в підшкірному просторі- його дренування є бажаним. В якості опції, особливо у випадках компонентної сепарації при значних грижових дефектах, додатково можливо дренування ретромускулярного простору маючи на увазі, що теоретично цим значно підвищується ризик інфікування. В порівнянні з "onlay" техніка "sublay" має переваги в меншій площі диссекції підшкірної клітковини, та більшій ізоляції протезу. Теоретично ці обидва факти мають зменшувати ризик розвитку сером. Водночас відмова від дренування ретромускулярного простору, зважаючи на ризик глибокого інфікування, може призвести до формування сероми ретромускулярного простору, курація якої є більш складною, особливо у пацієнтів з ожирінням [1,6,9,33,65,104,136,154,158,162,170,181,183,186,201].

Розміщення сітки "ІРОМ" передбачає позицію в предочеревинному чи внутрішньоочеревинному просторі. Таке втручання може виконуватись відкритим чи лапароскопічним доступом. Лапароскопічний варіант має переваги стосовно інфекції. За цією методикою майже невідомим є зв'язок зі шкірою, що мінімізує ризик нориці. Менша травматизація перфорантних судин потенційно нівелює ризик ішемії шкірних та м'язово-фасціальних лоскутів. Інколи така техніка може бути більш тривалою у виконанні, зважаючи на можливий вимушений адгезіолізис, але зазвичай є технічно легшою за варіант "sublay". Крім того у випадках значних деформацій

результат відновлення серединної лінії “містком” може бути незадовільним, особливо у активних пацієнтів, що обмежує використання методики.

Вирішальним у віддалених результатах є вибір матеріалу імплантату, що може контактувати з вмістом черевної порожнини, а саме кишківником призводячи до адгезій, злукових змін та перфорації. Використовують поліпропіленові чи поліестерні імплантати з неадгезивним покриттям чи ПТФЕ сітки [3,18]. Додатково опорні фасціальні структури можуть бути укріплені трансфасціальними матрацними швами, що знижує ризик зміщення кишківника та ризик формування адгезій в проекції мішка. Такий варіант розміщення сітчастого імплантату є теоретично найкращим з аспекту формування сером в зоні пластики, однак після виповнення сітки мезотелієм утворюється герметична порожнина що і є субстратом для формування сероми. Опубліковані множинні випадки, в яких гігантського розміру сероми розміщувались в преочеревинному просторі, що потребували повторної лапароскопічної операції [53,86,110,117,120,130,143,148,150,158,172,186,223].

Вплив варіанту герніопластики на очікуванні ускладнення.

Лапароскопічна техніка "IPOM" та ретромускулярний "sublay" мають найменші показники рецидивів гриж (5%). Найбільший рівень рецидивів спостерігався у пацієнтів оперованих за "onlay" технікою (17%). За даними актуальних досліджень найбільш небажаною, зважаючи на кількість сером, є техніка "underlay-IPOM", але треба зважати на її гетерогенність та значно долю лапаротомних втручань в групі дослідження в порівнянні з лапароскопічними [5,86,110,179].

Абдомінопластика має місце та показання як доповнення герніопластики з використанням сітчастих імплантатів у пацієнтів із надлишком маси тіла, що призводить до формування локально надлишку шкірно- підшкірного клаптя передньої черевної стінки та призводить зазвичай окрім косметичних недоліків також до хронічного больового синдрому, що пов'язане з порушенням васкуляризації фартуку за рахунок перегину судин масою фартуку, який вільно звисає. Доповнення герніопластики

абдомінопластикою також має позитивний вплив на психологічний стан пацієнтів за рахунок покращення зовнішнього вигляду черевної стінки. У пацієнтів з надлишковою вагою - ожирінням 3 ступеню з наявністю фартуку з підшкірної жирової клітковини виконання абдомінопластики може розглядатись як фактор профілактики “відриву” імплантату від опорних слоїв черевної стінки знижуючи ризик рецидивів грижі. З іншого боку різні техніки мобілізації та фіксації шкірно-підшкірного клаптя можуть розглядатись як фактор що збільшує чи навпаки зменшує ризик формування рідинних скупчень. Беззаперечним є факт значного збільшення ризику крайового некрозу шкіри та опосередковано підшкірно-шкірних норниць у хворих після абдомінопластики.

Короткострокове дослідження продемонструвало значні переваги техніки "sublay", що була виконана в 94% випадків та характеризувалось 7% рівнем рецидивів [33,86]. Вивчення розповсюдженості хірургічної інфекції демонструє найнижчий рівень серед пацієнтів з групи "sublay" (4%). Водночас група "underlay-ІРОМ" була гетерогенна та включала як лапароскопічні так і “відкриті” втручання. За даними іншого метааналізу виключно лапароскопічний варіант втручання асоціюється з меншим рівнем хірургічної інфекції [5,7,27,86,94,101,108,110,155,158,148].

1.2. Вплив матеріалу, структури та щільності імплантату на розвиток післяопераційних ускладнень.

Перші дані про використання імплантатів з метою відновлення цілісності структур черевної стінки датуються ще початком 20-го сторіччя. Але запропоновані сітчасті металеві, здебільшого срібні, протеза мали ряд суттєвих недоліків таких як ригідність, досить низьку біологічну сумісність, складність та дороговартісність в виготовленні. У 1951-му році Benjamin Field було запатентовано “неметалевий хірургічний імплант для лікування гриж”. У 1958 році Usher запропонував виготовляти імплантат з поліпропілену. Популярність та лідуєча позиція поліпропілену стала більш вагомою після публікації техніки та отримання широкого розповсюдження відновлення пахового каналу з використанням сітчастого імплантату за Lichtenstein у 1989 р. На теперішній час хірургічні техніки з відновлення черевної стінки з приводу вентральних чи пахових гриж з використанням сітчастих імплантатів є значно більш популярними в порівнянні з аутопластичними. Пояснення цьому полягає в суттєвому зменшенні рівня рецидивів. Метааналіз з 13 рандомізованих трайлів продемонстрував значну перевагу використання сітчастих імплантатів за рівнем рецидивів [17]. EU Hernia Trialist Collaboration отримала аналогічні результати як для відкритих так і лапароскопічних втручань, виходячи з 58 рандомізованих контрольованих трайлів [65,180]. За таких умов переваги використання сітчастих імплантатів беззаперечні, але відкритим залишається питання вибору техніки втручання, матеріалу та конфігурації протезу [1,5,17,53,92,108,117,158].

Однією з перших суттєвих проблем, з якими зіткнулись хірурги, була ригідність черевної стінки за умов використання “важких” поліпропіленових сіток, що розраховані на внутрішньочеревний тиск до 200 mm Hg. Такі протези індукували фіброзний рубцевий процес, що було добре за умов підсилення послаблених апоневротичних структур [92]. Але водночас така надлишкова фібротизація виявилась асоційованою з хронічним післяопераційним болем та невралгією, міграцією сітки та контрактурою

черевної стінки зі значним обмеженням рухомості у певної кількості пацієнтів. Наступним кроком еволюції сітчастих імплантатів з поліпропілену було зменшення щільності та характеру плетіння за умови збереження достатньої міцності щодо утримання внутрішньочеревного тиску. Як результат, полегшені сітки спричиняли менш виражені реакції “на інородне тіло”, однак інші ускладнення, такі як недостатня інтеграція з відторгненням, злуковий процес, кишкова обструкція, абсцедування, формування нориць, залишались. [92,101,106].

Наступним етапом пошуку “ідеального протезу” були розробки протезів з поліестеру, політетрафторетилену, розсмоктуючих чи частково розсмоктуючих та з біологічних матеріалів. Зважаючи на результати використання запропонованих матеріалів не вдалось отримати універсально “ідеальний” результат, що вимушує хірурга робити вибір “протез для пацієнта” враховуючи переваги та недоліки, особливості техніки використання кожного з матеріалів [19,20,106,128,129].

Поліпропілен - синтетичний полімер, що синтезується з мономеру пропілен. Він є гідрофобним та інертним до переважної більшості хімічних сполук. Термопластичність дозволяє формувати поліфіламентні структури. Антиадгезійне покриття потенційно дозволяє використання поліпропіленових протезів внутрішньочеревинно. В дослідженнях *in vivo* було продемонстрований потенціал до деградації за умови роз'єднання зв'язків С-Н з вивільненням вільних радикалів, що зв'язують кисень змінюючи свої механічні характеристики за рахунок ущільнення, та зменшення еластичності. Важкі сітки, що мають щільність $> 90 \text{ г/м}^2$ та розмір пори $< 3 \text{ мм}$ за даними багатьох досліджень на тваринах та пацієнтах індукують значну реакцію на інородне тіло. Частково вирішення цієї проблеми полягає в зменшенні щільності протезу та за рахунок модифікації плетіння отримати збільшення розмірів пор протезу [25,46,77,82,129,135,207].

Поліетилентерафталат (PET) - полімер з родини поліестеру, що є менш гідрофобним в порівнянні з поліпропіленом. Також має схожі термопластичні

властивості. Механізм деградації - гідроліз що призводить до зменшення молекулярної ваги та формування ацетальдегіду. Сітки з поліестеру можуть бути сконструйовані як моно- так і мультифіламентно. Однак монофіламентні структури мають значно меншу міцність, що може викликати розриви сітчастого імплантату. Аналогічно до поліпропілену, крупнопористої конструкції протези характеризуються значною тканинною запальною реакцією з формуванням фіброзної рубцової тканини навколо протезу [30,41,118,129].

Політетрафторетилен (PTFE) - полімер, що синтезується з флюорувуглецевого полімеру з вільно радикальною полімеризацією тетрафторетілену. Є гідрофобним та найбільш хімічно інертним за рахунок міцних флюоро-вуглецевих зв'язків, які крім того відповідальні за значну механічну міцність волокон. Протези гідрофобної мікропористої структури мають тенденцію до фіброзної інкапсуляції та формування хронічних сером. ПТФЕ був першим з матеріалів, що використовувався інтраперитонеально для лапароскопічної пластики. З цією метою розробляли сітки, що грубою поверхнею, яка, контактуючи з апоневротичними структурами, спричиняла інкорпорацію протезу, але в той самий час мікропориста структура гладкої поверхні не спричиняла розвиток злукового процесу та інших ускладнень. Макропористий монофіламентний варіант сітки з ПТФЕ має найкращий потенціал до тканинної інтеграції. Однак, в якості недоліка, зазвичай, такі протези за характером плетіння можна віднести до мікропористих [3,13,22,30,178].

Протягом десятиліть використання сітчастих імплантатів в герніології суттєво були модифіковані та продовжують оновлюватись техніки виконання оперативних втручань. Нові лапароскопічні техніки змушують виробників розробляти та модифікувати протези з неадгезивним покриттям, що можуть використовуватись інтраперитонеально, потенційно контактуючи з органами черевної порожнини. Але такі техніки мають значні обмеження та не можуть бути однозначно кваліфіковані як “золотий стандарт” в герніології. Значний

прогрес має розвиток сіток з модельованим об'ємним контуром, що знайшли використання в хірургії пахвинних та пупкових гриж. Використання таких протезів в лікуванні післяопераційних вентральних гриж обмежено та має сумнівні переваги зважаючи на дороговартісність [29,30,53,129].

1.3. Ремонтні процеси в зоні імплантації протезу з поліпропілену.

Матеріалом, що є найбільш вживаним в виробництві сітчастих протезів для герніології останні десятиліття залишається поліпропілен та композитні рішення на його основі. Це пояснюється багаторічним досвідом використання, досконалим вивченням потенційних ускладнень, максимальною біологічною інертністю, доступністю в виробництві, здатністю до стерилізації та довгострокового зберігання, достатньою міцністю та еластичністю. Модифікація поліпропіленових протезів протягом останніх десятиріч полягала в удосконаленні техніки плетіння з використанням більш тонких волокон, що дозволяють сформувати більшого розміру пори водночас зменшуючи щільність протезу. Композиції з поліпропілену та компоненту, що розсмоктується, також є досить популярними в практиці герніологів, але до обмежень щодо використання в герніопластиці з приводу великих післяопераційних гриж слід віднести потенційно замалу міцність та ризик розриву протезу [30,46,53,57,62,77,82,106,112,128,129,207].

Пояснення розвитку післяопераційних ускладнень базується на аналізі перебігу запальних та ремонтних процесів, що відбуваються в ділянці імплантації протезу. За даними багатьох авторів, що вивчали цю проблему, в зоні інтеграції протезу обов'язково проходять два конкуруючі процеси: запалення (альтернації) та відновлення (репарації)[56,77,154,205]. Ці два процеси проходять паралельно, стадійність кожного, та їх співвідношення, є різною в різні строки імплантації. Стадійність морфологічних змін в зоні імплантації протезу на кожному з етапів є достатньо вивченою, та досить обґрунтованою патогенетично[149,161]. В термін до 3-х діб після імплантації протезу спостерігаються значні гострі запальні прояви, що пов'язані з хірургічною травмою. В тканинах переважає інфільтрація лімфоцитами та макрофагами. До 7-ї доби зберігається переважно запальний характер реакцій. Прогресують ішемічні процеси, що спричиняє часткові некрози підшкірної клітковини, м'язових структур. Однак з'являються перші ознаки ремонтних процесів - формування волокнистих структур за рахунок переважно колагену

III типу[83,106]. Протягом другого тижня фіксується зменшення проявів альтеративних процесів - збільшення кількості макрофагів, нейтрофілів та збереження значної кількості лімфоцитів та плазматичних клітин. Збільшується кількість незрілих сполучнотканинних волоконних структур. Протягом третього-четвертого тижнів клітинний склад починає змінюватись на користь зменшення кількості лімфоцитів та плазматичних клітин, переважають нейтрофіли і макрофаги[106,204]. Відмічається поява тонковолокнистих сполучнотканинних структур, які є більш зрілими за рахунок волокон колагену I типу, який характеризується кращою міцністю та еластичністю у порівнянні з колагеном III-го типу[82,83,205]. В подальшому, протягом приблизно до 2 місяців спостерігається регрес запальних процесів з переважанням регенеративних за рахунок продовження формування волокнистих структур, які можуть бути зрілими та незрілими в різному співвідношенні в залежності від багатьох умов: генетичної схильності (дисплазії), локального статусу характеру розміщення протезу, структури та щільності матеріалу, характеру кровопостачання та відновлення кровопостачання після операційної травми. За цей час спостерігається майже повний регрес набряку та залишків нейтрофільної лейкоцитарної присутності, лімфоцити зникають майже повністю [82,83,204]. Фібробласти, фіксуючись на поліпропілені, продукують тропоколаген III типу. За рахунок матричних металпротеїназ відбувається частково руйнування попередніх колагенових структур. Сітчастий імплантат провокує оновлення фіброзної тканини за рахунок стимуляції генерації фібробластами нових колагенових структур I типу замість колагену III го типу, що відбувається за участі гідроксилізіну та гідроксипроліну. Такі сполучнотканинні структури є достатньо функціонально зрілими за рахунок достатньої міцності та еластичності. За даними багатьох авторів, спостерігається залежність ступеню виразності фібротизації від щільності, характеру плетіння та матеріалу протезу [18,46,82,83,89,106,128,141,204].

Таким чином, надлишкова за інтенсивністю чи за часом альтеративна фаза запалення в зоні імплантації сітчастого протезу як реакція на “стороннє тіло” призводить до розвитку таких “ранніх” післяопераційних ускладнень як серома, інфільтрат, некроз шкіри, провокуючи ранні септичні ускладнення. Надмірна та занадто довга репаративна фаза запалення в ділянці імплантації призводить до формування переважно незрілої грубої товстої фіброзної капсули. В клінічній практиці це призводить до обмеження рухливості черевної стінки, хронічного больового синдрому, відчуття стороннього тіла. Також як віддалені ускладнення, спостерігається утворення кіст та шкірних нориць [17,39,40,69,93,129,130,152,163,72,117,208,210,215].

1.4. Механізм дії продуктів плазми, збагаченої тромбоцитами. Технології отримання плазми, збагаченої тромбоцитами.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) являють собою незалежні популяції стовбурових клітин, що мають самовідновлювальні властивості і встановлений широкий профіль диференціації “in vitro”. Крім того, вони мають ряд переваг щодо клінічних застосувань за рахунок уникнення етичних питань, порушених вживанням ембріональних стовбурових клітин. В багатьох областях було проведено чимало клінічних досліджень за даними яких демонструється, що аутологічні МСК являють собою привабливе джерело для регенеративної медицини на основі клітин, що присутні в багатьох тканинах, в тому числі і жировій тканині (жирові стовбурові клітини - ЖСК). Вихід стовбурових клітин з жирової тканини більший, ніж з інших периферичних тканин. Таким чином, ЖСК можуть бути використані в клінічній практиці для відновлення пошкоджених тканин, а також для ангіогенної терапії [2,21,23,24,52,71,77,102,119,168,176].

Плазма, збагачена тромбоцитами, (ПЗТ, platelets rich plasma, PRP) - це біологічний продукт, визначений як фракція плазми аутологічної крові з концентрацією тромбоцитів вище базової (перед центрифугуванням). Таким чином, ПЗТ містить не тільки високий рівень тромбоцитів, але і повну сукупність факторів згортання. Останні, зазвичай, залишаються на нормальному, фізіологічному рівні. Субстрат ПЗТ збагачується цілим рядом факторів росту, хемокінів, цитокінів та інших білків плазми. ПЗТ отримують з крові пацієнтів шляхом центрифугування. Після центрифугування та відповідно до їх розподілу за градієнтом щільності, виділяють наступні компоненти (еритроцити, ПЗТ та плазма бідна тромбоцитами [platelet poor plasma -PPP, ПБТ]). Мануально чи за допомогою додаткових пристроїв виконується відділення шару ПЗТ між еритроцитами та ПБТ. На даний час є досить широкий асортимент комерційних пристроїв, які допомагають спростити підготовку ПЗТ. За даними, що декларують виробники, пристрої досягають концентрації тромбоцитів в кінцевому субстраті що в 2–5 разів

перевищує базову концентрацію [50,111]. Але, за даними інших авторів, показники ампліфікації кількості тромбоцитів, що декларуються не знаходять практичного підтвердження [38,153]. Крім того, деякі із зареєстрованих систем підготовки ПЗТ не здатні до досягнення необхідного рівня ампліфікації за визначенням власної процедури. Тобто, декларуючи результат в 10 мл ПЗТ із 20 мл цільної крові, навіть теоретично неможливо досягти достатнього збільшення рівня кількості тромбоцитів. Доцільно припустити, що більша кількість тромбоцитів з більшою кількістю факторів росту призведе до кращих результатів, але це не так. В одному з досліджень доведено, що концентрація ПЗТ в 8 рази вище за базовий рівень може мати гальмівний ефект [4,14,16,44,50,78,123,124].

Основні функції тромбоцитів - запобігання гострих втрат крові та відновлення судинних стінок та сусідніх тканин після травми. Під час загоєння ран тромбоцити активуються при контакті з колагеном, що потрапляє в кров після травми ендотелію. Тромбоцити виділяють міжклітинні медіатори та цитокіни з цитоплазматичного пулу та вивільняють свій вміст α -гранул після агрегації. Ця секреція є найбільш інтенсивною в перші години і тромбоцити продовжують синтезувати більше цитокінів і факторів росту від їх запасів мРНК щонайменше ще 7 днів. Більше 800 різних білків секретується в навколишні тканини надаючи паракринну дію на різні типи клітин: міоцити, мезенхімальні стовбурові клітини різного походження, хондроцити, остеобласти, фібробласти та ендотеліальні клітини. Стимулюється проліферація клітин, ангиогенез та міграція клітин, в результаті регенерації тканин [23,149,160]. Також є підтвердження того, що тромбоцити виділяють антимікробні пептиди, що свідчить про антибіотичний ефект. Інші властивості були вже доведені щодо тромбоцитів, пов'язаних з їх протизапальною та знеболюючою дією. Клінічне дослідження показало, що підвищені концентрації тромбоцитів у тканинах мають знеболюючу дію за рахунок їх впливу на культури макрофагів та функціонують як протизапальні агенти через підвищення концентрації RANTES (CCL5) та LXA4[59,159]. ПЗТ,

зазвичай, використовують з попередньою (перед використанням) активацією тромбоцитів. З метою активації найчастіше використовували додавання колагену, кальцію та / або тромбіну шляхом контакту зі склом або шляхом циклів заморожування. Найчастіше ПЗТ застосовують у вигляді суспензії тромбоцитів або як гель [2,51,81,122,126,191,200,202,216].

Історично були визначені наступні фактори росту: PDGF (Kaplan et al. 1979), TGFb (Assoian et al. 1983) IGF-1 (Karey and Sirbasku 1989) VEGF (Banks et al. 1998), HGF (Nakamura et al. 1987), EGF (Assoian et al. 1984) і bFGF (Brunner et al., 1993). Кожен був ідентифікований в межах тромбоцитарних альфа-гранул[51,58]. Фактори росту, як правило, є поліпептидними димерами, що складаються з 2 мономерів, розташованих в конфігурації "цистинового вузла". Цей термін відноситься до загальних ознак 8 залишків цистеїну в кожному ланцюзі мономерів, з інтервалами які зберігаються між різними факторами росту. Ці цистеїни надають їм здатність до дисульфідного зв'язку як між мономерними ланцюгами, так і всередині них. Більшість цих факторів росту (всі, крім EGF) мають кілька ізоформ, які утворюють перекриття, але дещо відрізняються результатом дії на клітини та тканини-мішені[4,111,122]. Рецептори більшості цих факторів росту (усі, крім TGFb) - рецептори тирозинкінази (RTK) PDGF, EGF, IGF, і VEGF-рецептори димеруються при зв'язуванні ліганду, а потім автофосфорилуються активуючи кінази між парними внутрішньоклітинними хвостами. Після фосфорилування сама тирозинкіназа підвищує каталітичну ефективність фосфорилату, тим самим активуючи інші внутрішньоклітинні білки [38,71,70,105,125,153,81,224].

Тромбоцити містять пули чинників факторів росту, включаючи отриманий з тромбоцитів фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту тромбоцитів (TGF-b), епідермальний фактор росту (PDEGF), судинний фактор ендотеліального росту (VEGF), інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1), фібробластичних фактор росту (FGF) і епідермальний фактор росту (EGF)[4,11,15,71].

Альфа-гранули є також донатором цитокінів, хемокінів і багатьох інших білків, різним чином задіяних в стимулювання хемотаксису, проліферації клітин і дозрівання, модуляції активних молекул і залучення лейкоцитів. Крім того, тромбоцити зберігають антибактеріальні і фунгіцидні білки, здатні попереджувати інфекції, протеази, (металопротеаза-4) і фактори коагуляції. Крім альфа-гранул, тромбоцити містять щільні гранули, які зберігають і виділяють після активації АДФ, АТФ, іони кальцію, гістаміну, серотоніну і допаміну [126,137,176,200,216,218,224].

Велика частина тематичних публікацій доводить високу ефективність застосування ПЗТ в хірургічній стоматології, ортопедії, естетичній хірургії [23,55,90,122,123,124,125,209,217,218]. Також значна кількість публікацій застосування ПЗТ в практиці гінекологів, урологів, кардіоваскулярних хірургів [51,169]. Переважна більшість авторів констатує безпеку і високу ефективність методик. Спираючись на значний досвід безпека субстрату при дотриманні технології не залишає сумнівів за рахунок аутологічності, що нівелює алергічні реакції і ризик гематогенного інфікування [45,84,146]. Однак ефективність, за даними різних авторів, варіює в значних межах і залежить від кількісних характеристик. Основною і доступною експрес- оцінкою з яких є кількість тромбоцитів в одиниці об'єму. Даний показник і визначає відповідність ПЗТ стандартизованим критеріям, а також очікуваний клінічний ефект.

Технології отримання ПЗТ відзначаються широкою варіабельністю. Однак серед усіх протоколів загальним є процес забору цільної крові пацієнта з подальшим центрифугуванням та відділенням шару між еритроцитами та плазмою (що називають “буферним”) разом з деяким об'ємом плазми крові. Контейнери для забору крові мають бути виготовлені з біологічно інертного анімуногенного матеріалу та опційно можуть бути предзаповнені антикоагулянтом [29,111,113]. Таким чином отримують плазму крові, що має підвищену концентрацію тромбоцитів, що і є об'єктом терапевтичного ефекту субстрату ПЗТ. Шар плазми, що залишається називають плазмою бідною на тромбоцити (ПБТ) та практично не використовують в клінічній практиці. Так само утилізують еритроцити, що було відділено після центрифугування.

Виділення шару ПЗТ може бути виконано одноетапно (після однократного центрифугування), чи протягом двоетапного центрифугування, при якому на першому етапі за мету ставлять відділення еритроцитів та другим центрифугуванням ущільнення тромбоцитів “буферного шару” з подальшим відділенням ПЗТ від ПБТ. За класичною технікою ПЗТ перед використанням повинна пройти “активацію” з метою вивільнення “альфа” гранул, які і є пулом цитокінів в структурі тромбоцитів. Активація може бути механічною - за рахунок руйнування цілісності тромбоцитів, термічною - в умовах суттєвого зниження температури, що потребує більше часу, біологічною - з використанням аутологічного тромбіну, що ускладнює процедуру через його отримання, чи хімічною - за рахунок вивільнення “альфа” гранул під впливом хімічних реагентів, найпоширенішим та найбільш широко вивченим з яких є 10% розчин CaCl_2 . [126] Перелічені кроки є приблизно загальними для переважної більшості технік отримання ПЗТ, однак відмінність між десятками досить різних протоколів полягає в конструкції контейнерів та центрифуг, технології відділення шарів після центрифугування та саме прискорення і хронометражу центрифугування. Досі жоден з протоколів важко оцінити як “золотий стандарт”, що свідчить про недосконалість багатьох із них.

Принципові відмінності відзначаються в конструкції контейнерів для забору, центрифугування, а також технології відбору сепарованих фаз. Найбільш поширений варіант - прості пробірки, стандартної форми за типом PRGF EndoRet (Plasma Rich in Growth Factors) від Biotechnology Institute, (Іспанія), основним недоліком яких є мануальний відбір шприцом, що вимагає певних навичок у виконанні [11,70]. Набори, до складу яких входить гелевий роздільник фракцій за типом RegenLab (Швейцарія), та аналоги в якості недоліків мають високу складність в роботі, високу вартість набору, а також значні втрати в кількості тромбоцитів, що визначається власне технологією сепарації. Інші системи отримання ПЗТ відрізняються конструкцією контейнера з більш складним пристроєм [11,23,81,122,137]. Це дозволяє відбір розділених фаз виконувати за стандартною процедурою, що менш залежить від навичок виконавця, проте відрізняються високою вартістю. До таких

систем можна віднести Ycellbio (Південна Корея) [11]. Але данна система за умови високої технологічності має досить високі кількісні показники результуючого субстрату, менш вибаглива до виконавця, проте має суттєвий недолік - замалий об'єм пробірки, що лімітує їх використання за умов потреби значних об'ємів ПЗТ [70,122]. Таким чином, складно виділити оптимальний варіант системи отримання ПЗТ з урахуванням потреби в об'ємі, а також суттєвої вартості центрифуг і витратних наборів для більшості систем [2,11,29,50,51,54,56,58,61,71,102,111,153,169,176].

1.5. Невирішені питання корекції післяопераційних ускладнень при застосуванні сітчастих імплантатів.

Операційна травма і наявність імплантату в рані ініціюють локально запальний процес. Розвиток неспецифічних запальних реакцій за типом "реакцій на стороннє тіло", перешкоджає оптимальної інтеграції імплантату в тканинах, що в свою чергу може привести до розвитку післяопераційних ускладнень. У ранньому післяопераційному періоді тривала альтеративна фаза запалення в тканинах, що контактують з протезом, пояснює надлишкову ексудацію в зоні алопластики, що призводить до формування сером. Сероми є найбільш частими з ускладнень хірургії гриж передньої черевної стінки і зустрічаються, за даними різних авторів, в широкому діапазоні від 4% до 60%. У свою чергу наявність сероми служить предиктором локальних інфекційних ускладнень, таких як нагноєння і відторгнення імплантату, некроз шкірно-жирового клаптя. Такі ускладнення можуть з'явитись і у віддаленому періоді [48].

На даний момент немає єдиних уніфікованих підходів до зниження ризиків розвитку сером за рахунок модифікації хірургічної техніки або факторів ризику. Периопераційна ехоскопія (УЗД) в зоні герніопластики багатьма авторами вважається обов'язковою з метою локального контролю за рідинними скупченнями. Показання до активного дренивання і його тривалість залишаються дискусійними [75,127,197,198]. До факторів ризику можна віднести: порушення локального кровопостачання шкірно-жирового клаптя за рахунок значної мобілізації від апоневрозу за площею, сепарація структур передньої черевної стінки, надлишкова маса тіла, вибір хірургічної техніки диссекції тканин, варіанту позиціонування та техніки фіксації протезу, наявність інших чужорідних матеріалів в тканинах, куріння, наявність супутньої соматичної патології. Неодноразово статистично доведений зв'язок частоти розвитку сером з вибором техніки алопластики: значне збільшення ймовірності при розташуванні сітки в безпосередньому контакті з підшкірної жирової клітковиною ("onlay", inlay, варіанти "sandwich"

пластики) за рахунок постійного контакту і травматизації тканини рухомого клаптя імплантатом. Сероми (лімфоцеле) можуть бути діагностовані клінічно при УЗД, за даними якого вдається оцінити наявність, обсяг, глибину і частково характер рідинного вмісту [198]. Також під контролем УЗД доцільне виконання тонкогolkової аспіраційної пункції, що мінімізує ризики, а також дозволяє проконтролювати завершеність процедури. Відсутність контролю за серомою в зоні герніопластики веде до формування лімфокісти, підвищення ризику локальних інфекційних ускладнень, а також збільшення ризиків відторгнення імплантату, що значно ускладнює перебіг післяопераційного періоду [48,49,157,221].

До факторів профілактики післяопераційних ускладнень, доступних хірургу периопераційно, можна віднести вибір оптимального обсягу і техніки оперативного втручання, інертного імплантату і шовного матеріалу, активне дренажування порожнини над протезом, локальну компресію за рахунок носіння абдомінального бандажа, післяопераційний УЗД контроль з тонкогolkовою аспірацією, оцінка факторів ризику та контроль за наявністю супутньої патології [198,209,221].

Хронічний больовий синдром, відчуття стороннього тіла, обмежена рухомість черевної стінки можуть бути зумовлені як факторами, що можуть бути модифіковані: розмір, щільність, матеріал, характер плетіння протезу, шаром, в якому його розміщено, варіантом мобілізації структур черевної стінки та характером його фіксації, а також індивідуальними локальними тканинними реакціями, що виникають у відповідь на інеродний матеріал та визначають ступінь фібротизації перипротезних шарів [195,204]. Використання сучасних композитних імплантатів з матеріалів, що розсмоктуються, та біологічних імплантатів є найбільш перспективними та сучасними запропонованими технологіями щодо вирішення проблеми післяопераційних ускладнень, але дороговартість таких протезів значно лімітує їх використання навіть в розвинених країнах [207,208,210,221,197].

З іншого боку, спроби модифікувати локально тканинні реакції за рахунок аутологічних стимулюючих продуктів є перспективними у вирішенні проблеми недостатньої сумісності протезу, як в ранньому, так і у віддаленому періодах з метою профілактики післяопераційних ускладнень та покращення результатів лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі. Запропоновані в експерименті техніки з місцевим використанням стовбурових клітин мають такий суттєвий недолік як технологічну складність та надмірну вартість в реалізації що унеможливорює їх використання в широкій практиці [78,212]. Розробка доступної технології оптимізації тканинних реакцій локально та доведення її ефективності на теперішній час залишається невирішеним питанням, вирішення якого очікувано буде мати позитивний ефект на результати лікування хворих на інцизійні грижі.

Результати досліджень даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. Monothematic conference of the state of art in hernia repair under the auspices of the European hernia society. Ukraine, Lviv, 2018. Local use of PRP in patients with incisional hernias. Analysis of complications risks and short- term results
2. D.Atanasov. Use of platelets rich plasma as a factor of the reduction of risk of early postoperative complications in patients with postoperative ventral hernias. EUREKA: Health Sciences. 2019-07-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00957](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00957) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660) ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679)
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії- 95 років кафедрі хірургії та проктології», Київ 2017. Інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою

тромбоцитами. Обґрунтування та оцінка ризиків ускладнень та безпосередніх результатів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика обстежених хворих.

У дослідження включені 102 пацієнта, оперованих з приводу післяопераційних вентральних гриж в умовах хірургічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ з 2014 по 2019 рр. Хворі були розділені на 2 групи: 1-основну групу (ОГ) - 48 осіб (47%) склали пацієнти, яким стандартний об'єм оперативного втручання - видалення грижі, герніопластика передньої черевної стінки з використанням сітчастих імплантатів, на відміну від контрольної був доповнений місцевою інфільтрацією м'яких тканин в зоні алопластики ПЗТ, 2 - контрольна група (КГ) - 54 пацієнта (53%) яким була виконана виключно герніопластика з використанням аналогічних сітчастих протезів. Групи були однорідними за віковим та гендерним розподілом. Вік хворих коливався в діапазоні від 39 до 81 років. Середній вік пацієнтів ОГ: $57,7 \pm 7,88$ років, КГ: $58,56 \pm 7,69$ років. Гендерний розподіл пацієнтів ОГ: чоловіки- 19 (39,6%), жінки-29 (60,4%). Гендерний розподіл пацієнтів КГ: чоловіки- 23 (42,6%), жінки-31 (57,4%), $p > 0,05$.

У кожного пацієнта на доопераційному етапі було сформульовано діагноз, який у 15% випадків був змінений інтраопераційно в зв'язку з наявністю субклінічних грижових дефектів чи з уточненням розмірів дефектів. Для характеристики грижового випинання використовували SWR класифікацію європейської асоціації герніологів (EHS, J.Chevrel, A.Rath 1999 р.). S - позначає локалізацію грижі: серединна - M, бічна - L і поєднана - ML; W - ширина грижових воріт: W1 - до 5 см, W2 - 5-10 см, W3 - 10-15 см, W4 - понад 15 см; R - наявність рецидиву; R0- не рецидивна грижа, R1- перший рецидив після одного герніопластичного втручання, R2+ рецидив після двох чи більше герніопластик. Розподіл пацієнтів відповідно до класифікації гриж наведений в табл 2.1.1.

Табл 2.1.1. Розподіл пацієнтів згідно локалізації, розміру дефекту, рецидивів (EHS, J.Chevrel, A.Rath 1999 р.).

	Основна група (n=48)	Контрольна група (n=54)
Локалізація дефекту: M +ML (серединна і змішана) / L (латеральна)	44(91,6%)/ 4(8,3%)	47(87,0%)/ 7(13,0%)
Ширина дефекту W1(<5см) / W2(5-10см) / W3(>10см)	11(22,9%)/ 34(70,8%)/ 3(6,3%)	13(24,1%)/ 37(68,5%)/ 4(7,4%)
Рецидиви R0 / R1 / R2+	37(77,1%)/ 7(14,6%)/ 4(8,3%)	42(77,8%)/ 8(14,8%)/ 4(7,4%)

Значущим чинником ризику є наявність надлишкової маси тіла, в нашій вибірці більшість пацієнтів страждало ожирінням (37 (77,1%) хворих основної і 40 (74,1%) контрольної групи). Середній індекс маси тіла (ІМТ) в основній групі склав $28,27 \pm 4,03$ кг/м², в контрольній $29,54 \pm 4,16$ кг/м². Гендерне співвідношення, індекс маси тіла, наявність супутньої патології у пацієнтів досліджуваних груп наведено в табл 2.1.2.

Табл. 2.1.2. Гендерне співвідношення, індекс маси тіла, наявність супутньої патології у пацієнтів досліджуваних груп.

	Основна група, (n=48)	Контрольна група, (n=54)
Гендрне співвідношення Ч/Ж	20/28	23/31
Середній вік	57,7±7,88	58,6±7,69
ІМТ, середнє значення кг/м ²	28,27 ± 4,03	29,54 ± 4,16
Пацієнти с ожирінням (ІМТ>25 кг/м ²)	37 (77,1%)	40 (74,1%)
Пацієнти з супутньою субкомпенсована патологією	18 (37,5%)	16 (29,6%)
Цуровий діабет 2 типу HbA1c>7.0	9 (18,8%)	11 (20,4%)

В результаті двохвибіркового аналізу Колмогорова-Смирнова розподіл пацієнтів між групами за параметрами віку та індексу маси тіла визначено як однорідне ($p < 0,05$).

При детальному аналізі в порівнянних категоріях порівняння за F тестом Фішера виявлено рівномірний розподіл пацієнтів в залежності від маси тіла в

підгрупах з нормальним (11 осіб в дослідній групі і 14 в контрольній), підвищеним (8 і 9, відповідно) і надлишковим (29 і 31, відповідно) вагою ($F = 1.031 < 19 = F_{0,05}$, $p < 0,05$).

Ретроспективний кількісний аналіз застосування різних методик закриття грижових дефектів після поділу на підгрупи щодо критерію наявності контакту імпланта з підшкірною жировою клітковиною з використанням F тесту Фішера не виявив статистичних відмінностей між порівнюваними категоріями з групах дослідження та контролю ($F = 2.25 < 19 = F_{0,05}$, $p < 0,05$) для обох підгруп попарного порівняння: "sublay" + component separation і "onlay" + sandwich.

При аналізі анамнестичних і морфологічних характеристик грижового випинання в рамках класифікації SWR визначена однорідність розподілу пацієнтів між досліджуваною і контрольною групами з використанням F тесту Фішера за критеріями топологічної локалізації (для M + ML і L: $F = 1 < 19 = F_{0,05}$, $p < 0,05$), лінійного розміру (для W1, W2, W3: $F = 1.124 < 19 = F_{0,05}$, $p < 0,05$) і попередніх невдалих герніопластик (для R0, R1, R2: $F = 1.124 < 19 = F_{0,05}$, $p < 0,05$).

Хворим з грижовим дефектом W3, та вибірково хворим з дефектом W2 та наявністю значного за об'ємом грижового мішка проводилася профілактика компартмент синдрому носінням абдомінального бандажа на протязі не менше 14 діб безпосередньо перед оперативним втручанням.

До групи дослідження не були включені пацієнти, раніше оперовані з приводу злоякісних новоутворень, зважаючи на дискутабельність деяких аспектів застосування продуктів ПЗТ у таких пацієнтів і хворі з наявністю септичного вогнища. Іншим критерієм виключення з метою зниження різномірності груп дослідження було доповнення герніопластики абдомінопластикою. Також в дослідженні не були включені хворі, що перенесли лапароскопічну герніопластику.

2.2. Методи обстеження хворих.

Всі хворі, що включені в дослідження, були оперовані в умовах хірургічного відділення Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ в плановому порядку. Обстеження хворих на післяопераційні грижі в кожному з випадків було комплексним та включало фізикальне обстеження, збір анамнезу, лабораторні та інструментальні обстеження.

Фізикальне обстеження виконувалось спільно лікуючим лікарем, оперуючим хірургом, завідувачем відділення. У випадках наявності рецидивних грижових випячувань від хворих в обов'язковому порядку досліджували медичну документацію щодо попередніх оперативних втручань.

Всі хворі були госпіталізовані і обстежені в плановому порядку, на доопераційному етапі проходили наступні обстеження: лабораторні дослідження - визначення показників загального аналізу крові, сечі, глюкози крові, біохімічні показники (загальний білірубін та його фракції, тимолова проба, АлАТ, АсАТ, креатинін, сечовина, загальний білок, його фракції), показники коагулограми (фібриноген, протромбіновий індекс, тромбіновий час, МНО), визначення групи крові та резус фактору, рентгенографія чи флюорографія органів грудної клітки (ОГК), електрокардіографія (ЕКГ), за показаннями - ехокардіоскопія, спірометрія, консультації суміжних фахівців. Показанням для ехокардіоскопії були: вік більше за 60 років, наявність ознак ішемії міокарда за даними ЕКГ у пацієнтів молодшого віку. Пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом проводилась підготовка в умовах терапевтичного стаціонару, амбулаторно, або в хірургічному відділенні під наглядом суміжних спеціалістів терапевтичного профілю.

Рентгенографію, флюорографію органів грудної клітки виконували з метою виключення органічної патології легень, органів середостіння. За термін проведення дослідження в 1 випадку при рентгенографії ОГК було

діагностовано множинне осередкове ураження легенів, що після уточнення за даними КТ ОГК трактували як рак легені з первинно віддаленим білатеральним метастатичним ураженням легенів, лимфовузлів середостіння. Таким чином було принципово змінено план лікування. В даному випадку герніопластика не була виконана, пацієнт не був врахований в дослідженні. Ще в 3 випадках за даними рентгенологічного дослідження підозра на онкопатологію легень не була підтверджена після виконання КТ ОГК з внутрішньовенним контрастуванням, хворі були оперовані за планом та включені в дослідження. За умов наявності ознак дихальної недостатності виконувалась спірографія за стандартною технікою з функціональними пробами.

На доопераційному етапі 23 пацієнтам було виконано ультрасонографію структур передньої черевної стінки та черевної порожнини. Особливу діагностичну цінність таке дослідження мало у пацієнтів з наявністю надлишкової маси тіла та гризовими дефектами невеликих розмірів. УЗД дозволяє диференціювати грижове випинання від доброякісних м'якоеластичних пухлин підшкірної клітковини черевної стінки (ліпоми) та оцінити стан структури м'язово-апоневротичних структур, що утворюють грижові ворота, їх діастаз. У випадку рецидивних гриж при УЗД визначали наявність рідинних скупчень, потенційних осередків хронічної інфекції, грубих сполучнотканинних гранульом навколо деформованого сітчастого імплантату (мешом). У 38 випадках виконувалось візуалізуюче дослідження (МРТ, КТ) структур передньої черевної стінки, черевної порожнини з метою оцінки стану опорних і м'язевих структур, вибору варіанта пластики (особливо у пацієнтів з гризовими дефектами W3- клінічно), виключення іншої значущої патології черевної порожнини при наявності неоднозначної клінічної картини та підозрі на онкопатологію органів черевної порожнини. З іншого боку, наявність клінічних ознак спайкової хвороби була показанням до КТ чи МРТ дослідження. Переважна більшість КТ досліджень була виконано з внутрішньовенним контрастуванням в артеріальній та венозній фазах на

спіральних комп'ютерних томографах з 16 чи 64 зрізовими характеристиками, (рис. 2.2.1).

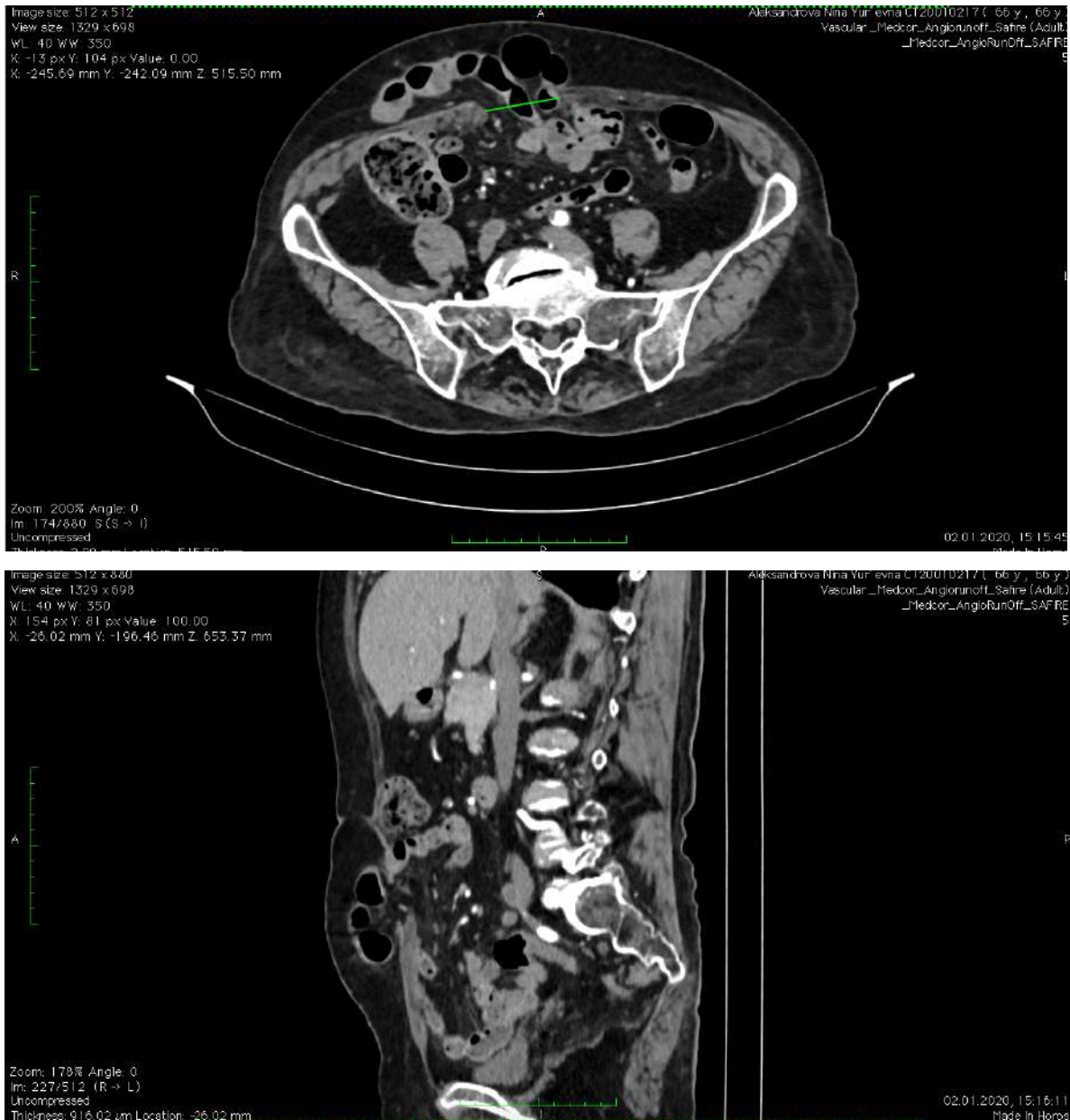


Рис 2.2.1 КТ органів черевної порожнини хворої з гризовим дефектом передньої черевної стінки.

В післяопераційному періоді у всіх пацієнтів обов'язковим було виконання УЗД моніторингу за станом післяопераційної рани з метою доклінічної діагностики рідинних скупчень - сером. Інтервал УЗД контролю за зоною оперативного втручання в більшості випадків складав в середньому 3 - 4 доби. Перше дослідження виконували відповідно, на 3 добу після видалення

дренажу. Одночасно з діагностикою рідинних скупчень виконували тонкоголкову пункцію аспірацію рідинних утворень з подальшим контролем завершеності процедури. Використовували портативний УЗД апарат Medison Mysono 201 з лінійним датчиком L 5-9 МГц 40 mm та 60mm (рис 2.2.2, приклад зображення рис 2.2.3).



Рис 2.2.2 УЗД апарат Medison Mysono 201 з лінійним датчиком L 5-9 МГц 60mm.

Слід відзначити, що технічні вимоги до апарату є мінімальними. Протоколи обстеження не передбачають використання доплер-режиму, та не потребують роздільної здатності апаратів експертного класу. Натомість, саме лінійний датчик збільшеного розміру (60 мм), в порівнянні зі стандартним (40 мм), надає переваги за рахунок збільшення “панорами” візуалізації за умов більш конкретної передачі геометрії шарів черевної стінки в порівнянні з конвексними датчиками.



Рис 2.2.3 Сонограмма- зображення рідинного скупчення над сітчастим протезом в післяопераційному періоді на 11 добу, хворого оперованого з виконанням герніопластики "onlay".

В якості контрольних тимчасових точок для ультразвукового контролю зони імплантації сітки в плановому порядку обрані тимчасові інтервали в середньому в 3 доби; в індивідуальному порядку дослідження і пункції серозного ексудату проводили в міру необхідності. Мінімальним об'ємом рідини, що вимагає евакуації шляхом пункції, вважали 30 мл. Усереднені

терміни контролю та евакуації рідини формувалися методом суміжних інтервалів і фіксовані в контрольних точках кожні 72 години.

2.3. Методи оперативних втручань.

В усіх випадках, що досліджуються, нами було виконано герніопластику з використанням поліпропіленових сітчастих імплантатів. До групи дослідження не було включено лапароскопічні варіанти герніопластики та пластики з інтраперитонеальним розміщенням імплантату, герніопластики з приводу первинних (що не є післяопераційними) гриж черевної стінки таких, як пупкові та грижі білої лінії живота. З метою уникнення різноманітності в групах порівняння нами не розглядались герніопластики, що було доповнено абдоменопластиком. Іншим виключенням було наявність онкопатології як на момент оперативного втручання так і в анамнезі.

Всі, без виключення, герніопластики виконано в умовах загальної анестезії: ендотрахеального чи внутрішньовенного наркозу з міорелаксацією та штучною вентиляцією легень (ШВЛ). У всіх випадках було використано полегшений поліпропіленовий протез з макропористим плетінням Parietene Macroporous Mesh (46 г/м²) виробництва Covidien-Medtronic (Ірландія)- (рис 2.3.1). Такий варіант протезів зарекомендував себе як високоякісний, надійний, оптимальний за щільністю та характером плетіння, доступний в штучному пакуванні в широкому діапазоні розмірів від 6x11 см до 30x30 см. Базуючись на попередньому досвіді, така щільність є достатньою, навіть у випадку пластики у пацієнтів зі значним надлишком маси тіла та великими дефектами на відміну від комбінованих полегшених імплантатів типу Ultrapro. Водночас полегшені сітчасті імплантати мають суттєві переваги над звичайними та важкими поліпропіленовими протезами через меншу кількість інородного матеріалу, що залишається в структурах черевної стінки назавжди та в більшій мірі є надмірним в попередніх.

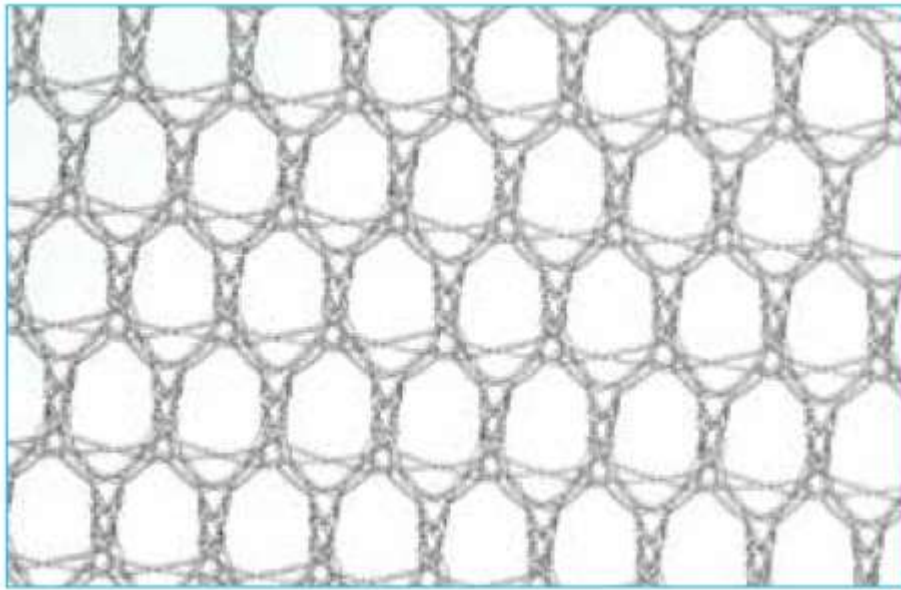


Рис 2.3.1. Полегшений поліпропіленовий протез з макропористим плетінням Parietene Macroporous Mesh (46 г/м²) виробництва Covidien-Medtronic (Ірландія).

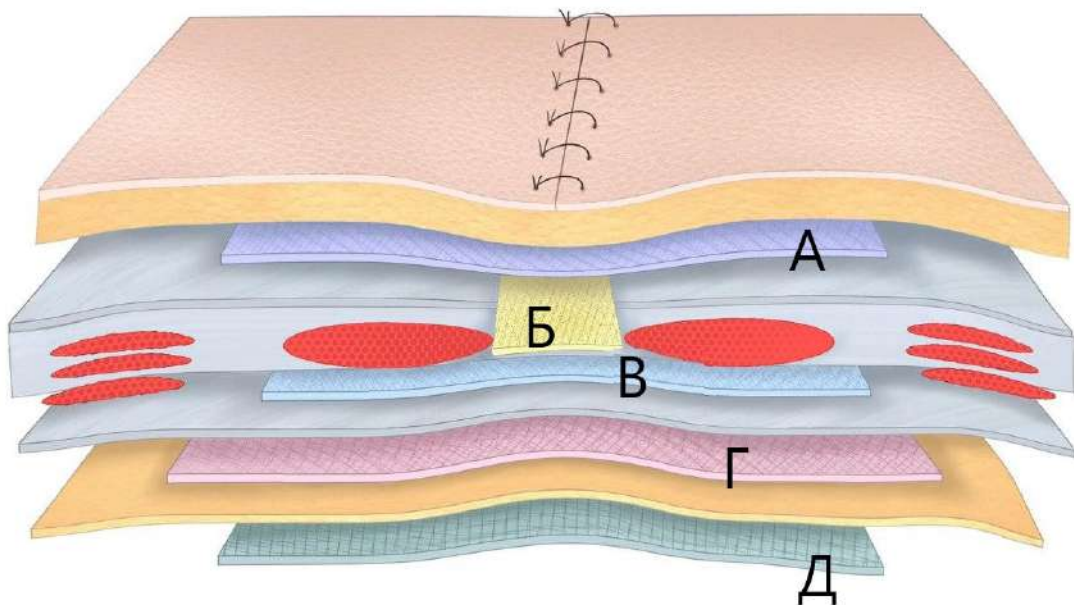


Рис 2.3.2. Схема розміщення сітчастого протезу в шарах передньої черевної стінки при різних варіантах виконання герніопластики: А - надапоневротична пластика - “onlay”; Б - герніопластика - “inlay”; В - ретромускулярна пластика

- “sublay”); Г - преперітонеальна герніопластика- “underlay preperitoneal”; Д - інтраабдомінальна пластика- “underlay intoperitoneal”.

Герніопластику "onlay" слід розглядати як таку, що є найменш складною за технікою виконання та, зважаючи на ряд суттєвих недоліків, має і значні переваги. Такий варіант пластики було виконано 16 (33,3%) пацієнтам основної та 18 (33,3%) пацієнтам контрольної групи. Техніка полягає в ушиванні дефекту опорних структур край в край з подальшою фіксацією протезу надапоневротичними структурами з метою укріплення апоневротичного шву (рис. 2.3.2). Такий варіант пластики передбачає широке перекриття імплантатом прощі навколо лінії шва. Тобто потребує більш широкої диссекції підшкірної клітковини від апоневрозу та розміщення саме в цьому шарі протезу з мінімальним перекриттям 3 см від лінії апоневротичного шва до краю імплантату. Саме такий відступ є мінімально рекомендований з метою профілактики рецидивів грижі. Виконували фіксацію протезу по контуру вузловими швами поліпропіленом (Prolene, Ethicon) 0 - 1 на колючій голці. Технічно виконання такої пластики є досить зручною для грижових дефектів W1 (ширина грижових воріт до 5 см). Діастаз W3 (більше 10 см) практично унеможлиблює такий варіант закриття дефекту. В значному числі випадків, що потребували вісцерадгезіолізісу (близько 60%) виконували дренажування черевної порожнини на короткий термін (1- 2 доби). Дренажування порожнини над сіткою виконували в кожному з випадків, але терміни були досить різними та визначались індивідуально зважаючи на характер та об'єм ексудату. В деяких випадках термін активного дренажування був достатньо довгостроковим (до 10 діб). Обов'язковим, на нашу думку, було саме активне дренажування за Редоном. Більш оптимальним та контрольованим рішенням є низьковакуумна система дренажування J-Vac+Blake (Ethicon), але її використання в деякій мірі обмежено лімітованою доступністю на вітчизняному ринку. Прийнятним до використання та широкодоступним аналогом є комплект з профільного чотирьохпросвітнього дренажу з

силіконової гуми діаметром 6 мм з та ємністю типу сильфон 350 чи 500 мл виробництва НВО "Каммед".

До суттєвих недоліків такого варіанту пластики слід віднести значну кількість ранніх раньових ускладнень через контакт сітки з підшкірною клітковиною, що супроводжується значною лімфореею, що реалізується в сероми, інфільтрати та шкірні нориці.

Варіант герніопластики "sublay" нами було виконано 24 (50,0%) пацієнтам основної та 27 (50,0%) пацієнтам контрольної групи. Він є більш складним технічно та передбачає розкриття піхв прямих м'язів живота з виділенням та диссекцією ретромускулярного шару. Закриття задньої стінки очеревини та заднім листком апоневрозу здійснювали безперервним швом - поліпропіленом. Сітчастий протез розміщували в просторі між закритим шаром позаду та прямими м'язами живота спереду (рис. 2.3.2). Сітку фіксували вузловими П-подібними швами по периметру через передній листок апоневрозу та шару прямих м'язів. Зазвичай, доцільно виконати фіксацію за декількома контралатеральними точками з метою розправити протез. В подальшому інші П- подібні шви накладали з інтервалом до 4 см циркулярно. Простір над протезом - передній листок апоневрозу закривали безперервним швом поліпропіленом з розмірністю нитки "0".

До переваг такої техніки слід віднести той факт, що протез розміщується в оптимальному шарі черевної стінки в достатній віддаленості як від очеревини та органів черевної порожнини, так від підшкірної клітковини та характеризується низьким рівнем ускладнень та рецидивів. Недоліком техніки можна вважати необхідність фіксації швами частково через прямі м'язи живота, що може бути асоційовано з більшими ризиком розвитку хронічного больового синдрому.

У випадку наявності достатньо широких гризових воріт, рубцевих змін в проекції воріт та ригідності черевної стінки в ряді випадків виникає складність закриття переднього листку апоневрозу прямих м'язів живота. В цьому випадку ми вимушено прибігали до закриття діастазу переднього

листуку сітчастим протезом аналогічної структури, фіксуючи його в чотирьох точках контралатерально та безперервним швом циркулярно. Такий варіант пластики не є поширеним але зустрічається у літературі. Назва техніки "sublay sandwich" відповідає двошаровості пластики як модифікації пластики "sublay". Слід відзначити, що така техніка частково зберігає переваги "sublay" за винятком того що додатковий протез розміщується в контакті з підшкірною клітковиною, додаючи ключові недоліки техніки "onlay".

Окремо слід розглядати грижові дефекти більше за 10 см. Тільки закриття дефекту протезом при великих вентральних грижах є недостатнім. Справа в тому, що при таких грижах через дистрофічні зміни в м'язах передньої черевної стінки значно скорочується обсяг черевної порожнини. Після видалення грижового мішка внутрішні органи неможливо помістити в черевну порожнину через її зменшений об'єм. У випадках великих та гігантських (W3) гриж черевної стінки сучасною операцією вибору слід вважати варіанти сепараційної пластики (component separation - CST), що передбачають виділення анатомічних компонентів з подальшою мобілізацією та медіалізацією мускулатури черевної стінки. Виділяють передній (за Ramirez) та задній варіант компонентної сепарації. До недоліків передньої сепараційної пластики слід віднести складність та значну кількість ускладнень після мобілізації шкірно підшкірних клаптів а також біомеханічні ускладнення, пов'язані з технікою мобілізації наружних косих м'язів живота. Техніка передбачає після видалення грижового мішка та мобілізації прямих м'язів за технікою "sublay" додаткову мобілізацію з вивільненням прямих м'язів живота за рахунок розсічення апоневрозу косих м'язів живота з двох боків паралельно та з краю від латерального краю апоневрозу прямих м'язів живота.

Більш актуальним, але менш поширеним варіантом задньої сепараційної пластики є так звана TAR (Transversus Abdominis Release) - вивільнення прямих м'язів живота. Техніка полягає в ретромускулярній мобілізації, що продовжується латерально в безсудинному просторі за поперечними м'язами

живота. Створений шар в якому розміщується протез є найбільш фізіологічним за рахунок приведення прямих м'язів живота та максимальної реконструкції білої лінії, що є досить суттєвим. Важливим також є факт збереження достатнього кровопостачання та іннервації м'язевих структур. Обов'язковим було дренування простору над сітчастим імплантатом та підшкірної клітковини. Зазвичай такий варіант пластики потребує протезів максимального розміру 30x30 см, що розміщують діагонально, крім того досить часто діастаз задніх листків потребує додаткового протезу з антиадгезивним покриттям, що контактує з черевною порожниною та вшивається "край в край". Фіксація основного протезу виконується П-подібними швами аналогічно до техніки "sublay". Пластика характеризується найнижчим рівнем ускладнень серед альтернативних в тому числі й локальних запальних та може розглядатись як золотий стандарт герніопластики складних медіанних чи парамедіанних гриж великого розміру (W3).

2.4. Методики експериментальних досліджень.

Метою експериментального дослідження визначено оцінку локальної реакції біологічних тканин в зоні інтеграції полегшеного поліпропіленового сітчастого імплантату (ППСІ), а також оцінка особливості інтеграції імплантату в умовах місцевого привнесення жирової тканини і плазми, збагаченої тромбоцитами.

Експеримент був змодельований на 36 статевозрілих самцях щурів лінії Вістар масою 160 - 180 г. Дослідження проведено з дотриманням правил патофізіологічного експерименту в умовах віварію і відділу патоморфології Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ. З огляду на анатомічні особливості заготівля жирового аутотрансплантата щурів технічно не представилася можливою. Як було доведено раніше? жировий субстрат в експериментальних дослідженнях на щурах може бути у вигляді ксенотрансплантату, що не матиме значної статистичної похибки. Жирова тканина вилучалась під час ліпосакції у здорових пацієнтів і піддавалася стандартній обробці за методикою описаною Sydney R. Coleman [38,54,156]. Отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, здійснювалося за модифікованою методикою подвійного центрифугування (Double Spin) з використанням шприців-контейнерів зменшеного розміру. Кров для центрифугування була отримана шляхом пункційної аспірації вмісту камер серця щурів. Субстрат відповідав вимогам щодо плазми, збагаченої тромбоцитами. Контроль за кількісними характеристиками субстрату здійснювався шляхом визначення рівня гемоглобіну та кількості тромбоцитів за допомогою напівавтоматичного аналізатора HTI MICROCC-20PLUS. Порівнювали примноження кількості тромбоцитів в порівнянні з показниками цільної крові тварин. Задовільним вважали примноження кількості тромбоцитів в 4 рази та більше, враховуючи референтні значення кількості тромбоцитів для щурів. Активація ПЗТ здійснювалася шляхом введення розчину кальцію хлориду 0.01мг/мл в об'ємному співвідношенні 1:10. У шприці змішували заготовлену раніше жирову тканину з активованою ПЗТ в

об'ємному співвідношенні 9 : 1. Очікувався позитивний ефект на інтеграцію сітчастого протеза в тканинах за рахунок кращого неоангіогенезу і прискорення перебігу репаративних регенеративних процесів під дією регенераторних цитокінів, безпосередньою мішенню яких є стовбурові клітини жирової тканини.



Рис. 2.4.1. фрагменти м'яких тканин з імплантатами - 2 мл суспензії жирової тканини (I гр); фрагмент поліпропіленового синтетичного імплантату 10x10 мм (II гр); фрагмент імплантату в поєднанні з 2 мл жирової тканини (III гр); фрагмент імплантату, оточений оболонкою з 2 мл жирової тканини з ПЗТ (9:1) (IV гр).

Відповідно до сформульованих завдань дослідження, підшкірно щурам в 4 сегментах спини імплантували: 2 мл суспензії жирової тканини (I сегмент), фрагмент поліпропіленового полегшеного (46 г/м^2) синтетичного імплантату 10x10 мм (II сегмент), фрагмент імплантату 10x10 мм в поєднанні з 2 мл жирової тканини (III сегмент), фрагмент імплантату 10x10 мм оточений оболонкою з 2 мл жирової тканини з ПЗТ (9:1) (IV сегмент) (рис 2.4.1).

Тривалість спостереження склала 90 діб. Після імплантації тварини були виведені з дослідження в однаковій частці на 30, 60 і 90 добу (рис 2.4.2). Виділяли ділянку м'яких тканин зі спини тварин що містить імплантат і підлеглі тканини (рис 2.4.2), готували зрізи за стандартною методикою. Виконували підготовку та окраску гематоксилін-еозином. Всі отримані зрізи були вивчено і оцінено морфологічно.

З метою об'єктивізації і реалізації кількісного контролю було визначено основні доступні оцінки морфометричні критерії: оцінка площі фіброзу за рахунок визначення частки сполучної тканини, в зоні що прилежить до протезу, оцінка інтенсивності росту одиниць судинного русла (неоангіогенезу). Використовували стандартизовані методики (Автанділов Г.Г., 2002) за допомогою мікроскопа Leica DM 750 (Німеччина).



Рис. 2.4.2. а-загальний вигляд-тварина виведена з експерименту на 60 добу.

2.5 Методика отримання плазми, збагаченої тромбоцитами

Нами було запропоновано альтернативну техніку отримання ПЗТ, що, на нашу думку, відповідатиме основним вимогам - значно меншу собівартість процедури, відсутність потреби в високоспеціалізованому обладнанні та розширення діапазону об'ємів та концентрацій, що можливо досягти протягом процедури одночасно.

Клінічний етап роботи щодо визначення ефективності запропонованого алгоритму отримання ПЗТ з подальшим визначенням оптимального режиму центрифугування виконано в умовах хірургічного відділення центру реконструктивної відновної медицини а також кафедри хірургії №4 ОНМедУ. Кров для дослідження забирали у 20 здорових добровольців (11 чоловіків, 9 жінок) середній вік $25,3 \pm 4,1$ Всі добровольці не висували скарг і не страждали хронічними захворюваннями. Кров у кожного з добровольців набиралася в 4 шприца об'ємом 5 мл в які попередньо було набрано 0.5 мл (10% обсягу) антикоагулянту цитрат глюкози (розчин А, АСD-А). У всіх випадках були використані ідентичні шприци з коннектором конструкції ЛуерЛок. Шприци закривалися конгруентною заглушкою КомбіСтоппер. Кожен зі шприців був адаптований в розмірі з метою приміщення в чаші ротора шляхом видалення надлишку довжини поршня, а також видаленням пальцевих упорів. Шприц контейнер містили в чашу ротора і піддавали центрифугуванню в різних умовах прискорення і тривалості центрифугування. Одномоментно виконували центрифугування 4 зразків крові різних добровольців. Центрифугування виконували в строго контрольованих умовах швидкості обертання,

У групі дослідження з одноразовим центрифугуванням шприц- контейнер видаляли з чаші ротора з виконанням мануального відбору $\frac{1}{3}$ об'єму шприца (5 мл) - включає буферний шар доповнений базисним шаром плазми. Відбір сепарованих фаз здійснювали шляхом аспірації вмісту через триходовий краник в інший шприц аналогічного обсягу з видаленням апікального шару плазми і збереженням основного тромбоцито-лейкоцитарного шару з базисним шаром плазми. Субстрат піддавали дослідженню.

У групі дослідження подвійного центрифугування аналогічним чином було виконано перший етап центрифугування після якого за допомогою аспірації через триходовий краник ДіскофіксС виконували відділення шару плазми з буферним (тромбоцитопенія лейкоцитарним) шаром від шару еритроцитів. Шприц після першого етапу центрифугування з відсепарованим еритроцитарним шаром утилізували. Шприц в який була здійснена аспірація плазми з буферним шаром закривали заглушкою КомбіСтоппер і аналогічним чином адаптували до розмірів чаші ротора для подальшого центрифугування, встановлювали вертикально. Результатом другого центрифугування є результуючий шар в основі шприц-контейнера (1 мл) який відбирали аналогічною процедурою шляхом аспірації через триходовий краник ДіскофіксС. При цій процедурі надлишок об'єму над 1 мл результуючого субстрату видаляли і також піддавали утилізації. Отриманий субстрат піддавали дослідженню. Суворою була умова дотримання вертикальності позиціонування шприц-контейнерів при відборі сепарованих шарів.

Центрифугування виконувалося з відцентровим прискоренням 100g, 150g, 200g протягом 10 хв та 15 хвилин. Такі вихідні параметри були визначені емпірично спираючись на досвід використання запропонованої техніки раніше а також на дані інших авторів. Всі дослідження виконувалися в умовах стабільної температури близько 18-22°C, вологості 55%.

Оцінка кількості тромбоцитів цільної крові і отриманого субстрату ПЗТ проводилася за допомогою напівавтоматичного гематологічного аналізатора Micro-CC 20 (НТІ, США). У всіх досліджуваних зразках цільної крові і результуючого субстрату визначали наступні показники, на яких були проаналізовані результати: концентрація еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів.

Як ключовим, визнано показник примноження кількості тромбоцитів в ПЗТ, що відповідає кількісному відношенню концентрації тромбоцитів в ПЗТ до концентрації тромбоцитів цільної крові пацієнта у відповідних одиницях вимірювання та є безрозмірним.

2.6. Методи статистичної обробки матеріалу

На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості і угруповання ознак використовувалися стандартні функції програмного пакету MS Excel 2016 та Statistica 10. Для оцінки однорідності міжгрупового розподілу застосовували статистичний підхід за алгоритмами Колмогорова-Смірнова. Для оцінки кількісних показників розраховували середнє значення, (M), стандартну помилку (m) і медіану. Для міжгрупового порівняння непараметричних показників використовували критерій χ^2 Пірсона. Дисперсійний аналіз при міжгруповому порівнянні проведено з використанням критерію стьюдентизованого розмаху. Для оцінки значущості внутрішньогрупової динаміки використана логарифмічна рангова статистика. Для визначення взаємозв'язку між параметрами, що досліджуються, використовували коефіцієнт кореляції та його помилку з урахуванням вірогідності різниці (p). У всіх випадках відмінності вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати досліджень даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. D.Atanasov. Use of platelets rich plasma as a factor of the reduction of risk of early postoperative complications in patients with postoperative ventral hernias. EUREKA: Health Sciences. 2019-07-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00957](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00957) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660) ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679)
2. Ткаченко А.И. Четвериков С.Г. Атанасов Д.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы с целью профилактики поздних осложнений и болевого синдрома после герниопластики. Klinicheskaja khirurgija 2019-08-29 | journal-article DOI: [10.26779/2522-1396.2019.08.13](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.08.13) (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).

3. ІХ науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні способи лікування та технології у хірургічному лікуванні гриж живота», Коблеве 2016. Місцеве використання та роль клітинних факторів росту у тканинній інтеграції композитного сітчастого імплантату.
4. ХІ-та Міжнародна Науково-практична Конференція «Зварювання та Термічна Обробка Живих Тканин. Теорія. Практика. Перспективи», Київ, 2016. Моделювання змін в біологічних тканинх на інтеграцію композитного сітчастого імплантату одночасно із плазмою, збагаченою тромбоцитами, в експерименті на щурах.
5. ХІІ науково практична конференція «Зварювання та термічна обробка живих тканин» Теорія. Практика. Перспективи, Київ, 2017. Використання технології електрозварювання в сепарації шарів черевної стінки та інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами як фактори зменшення вираженості післяопераційних сером.

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Найближчі та віддалені результати лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі при використанні поліпропіленових імплантатів

3.1.1. Аналіз ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень.

Під терміном раннього післяопераційного періоду передбачаємо час від моменту закінчення оперативного втручання до 3 - 5 доби, переважно в ці строки хворий знаходиться в стаціонарі. Пізній післяопераційний період - це наступний період, початок якого, переважно, збігається з випискою хворого для продовження лікування амбулаторно та припадає на 4 - 6 добу. Закінчення пізнього післяопераційного періоду визначається повним відновленням працездатності і має значно широкий діапазон навіть в досить однорідних групах хворих.

Основна та контрольна групи були близькими за віковим, гендерним розподілом, за характером супутньої патології та за локальним статусом (розмір гризових дефектів). Нами було проаналізовано перебіг післяопераційного періоду 54 хворих (контрольна група), які прооперовані з приводу післяопераційних гриж передньої та передньо-бокової черевної стінки в умовах хірургічного відділення центру реконструктивної та відновної медицини (Університетська клініка) ОНМедУ з 2014 по 2018 рр. Детальний порівняльний аналіз пацієнтів основної та контрольної групи а також ознаки відбору було наведено в розділі 2.1.

Серед критеріїв виключення з дослідження було визначення доповнення герніопластики адбомінопластиком. Використання ПЗТ локально при таких оперативних втручаннях є доцільним та зазвичай потребує збільшення об'єму ПЗТ за рахунок значного збільшення площі поверхні тканин, що було мобілізовано. Зважаючи на значну відмінність в об'ємі оперативного втручання, а відповідно і ризиках ускладнень, такі пацієнти в даному аспекті повинні розглядатися ізольованою групою.

Також в дослідженні не були включені хворі, що перенесли лапароскопічну герніопластику.

Даний клінічний матеріал було використано для вивчення особливостей перебігу раннього, пізнього та віддаленого післяопераційного періоду у хворих, що були оперовані з приводу післяопераційних вентральних гриж. Хворим було виконано герніопластику з використанням полегшених поліпропіленових імплантатів Parieten Lightweight Mesh (Covidien, США, Ірландія) щільністю 46 г/м². Вибір варіанту пластики за шаром розміщення протезу робили індивідуально в кожному випадку оперуючим хірургом зважаючи на великий перелік факторів залежно від розміру, розміщенню дефекту, функціональному стану черевної стінки, наявності спайкового процесу, супутньої патології та ожиріння. Відмічаються характерні для герніопластики з використанням поліпропіленових імплантатів ускладнення, наявність яких обумовлена розміром, та шаром розміщення протезу відносно підшкірної клітковини, очеревини, тощо.

Серед найбільш поширених типових специфічних ускладнень раннього післяопераційного періоду виділяють гематоми, сероми та формування гострого інфільтрату асоційованого з протезом (мешома) та некрозу шкірного клаптя. Нище у таблиці 3.1.1.1 наведено статистичні данні щодо наявності ранніх післяопераційних ускладнень серед прооперованих хворих.

Табл. 3.1.1.1 Наявність ранніх ускладнень при різних варіантах герніопластики.

Ускладнення	Варіант герніопластики			Всього, n = 54 (100 %)
	"onlay"+"sublay" " в модифікації sandwich, n = 17+ 4 (31,4+7,4 %)	"sublay", n = 28 (51,8 %)	"sublay", розширений до компонентної сепарації n = 5 (9,2 %)	
	1	2	3	
Серома	11 (52,4%)	8 (28,6%)	2 (40,0 %)	21 (38,9%)
	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$			
Інфільтрат	4 (19,0 %)	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)	5 (9,3%)
	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$			
Гематома	1 (4,7 %)	1 (3,5 %)	0 (0,0 %)	2 (3,7 %)
	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$			
Некроз шкірного кляптя	1 (4,7 %)	1 (3,5 %)	0	2 (3,7 %)
	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,05$			

Виходячи з наведених даних, відзначається більша кількість сером серед хворих, що оперовано з розміщенням протезу в контакт з підшкірною клітковиною ("onlay", та модифікації "sandwich" пластики). Значно меншою є частота та ступінь виразності сером серед пацієнтів, що оперовані з розміщенням протезу ретромускулярно. Серед причин розвитку сером до ключових слід віднести порушення локального кровопостачання та цілісності малих лімфатичних судин за рахунок сепарації шарів черевної стінки, сепарації підшкірної клітковини від апоневрозу, площу поверхні, що була відсепарована, розмір, матеріал та шар розміщення сітчастого протезу.

Активне дренивання післяопераційної рани є фактором, що знижує ризик розвитку сером та має використовуватись в переважній більшості

випадків операцій з використанням протезів з приводу післяопераційних гриж. У всіх випадках нами було використано закриті дренажні системи активної аспірації, що включали профільні дренажі (напр. JVac- Ethicon, США), що за рахунок великого об'єму створюють оптимальні умови довготривалої аспірації з контрольованим тиском, запобігаючи ретрограному інфікуванню. Іншим фактором профілактики є локальна компресія за рахунок носіння абдомінального бондажа. Обов'язковим є УЗД контроль. Серому (лімфоцеле) може бути діагностовано клінічно або при УЗД, за даними якого вдається оцінити наявність, обсяг, глибину і частково характер рідинного вмісту. З цією метою використовували УЗД апарат з датчиком з лінійною розгорткою. Оптимальними, на нашу думку, є частотні характеристики 5-9 МГц та ширина датчика 60 мм. Також під контролем УЗД оптимально виконання тонкоіголкової аспіраційної пункції, що мінімізує ризики а також дозволяє проконтролювати завершеність процедури. Відсутність контролю за рідинними скупченнями в зоні герніопластики веде до формування хронічної лімфокісти, підвищенню ризику локальних інфекційних ускладнень а також до збільшення ризиків відторгнення імплантату.

Інфільтрат ділянки післяопераційної рани відмічався у 5 хворих. Пояснюється розвиток такого ускладнення неспецифічними запальними процесами, що виникають в проекції післяопераційного рубця у відповідь на скупчення та імбібіцію м'яких тканин виділенням з раньової поверхні, що не було своєчасно дреновано. Хворих, зазвичай, турбувало болоче ущільнення в зоні операції. До профілактики слід віднести адекватне і своєчасне дронування, особливо на ранніх строках. Лікування у всіх випадках було ефективним та включало призначення антибактеріальних препаратів, нестероїдних протизапальних препаратів системно та місцево в формі гелів терміном до 2 тижнів.

Гематома спостерігалась у 2 хворих. На нашу думку, такі ускладнення не є суто специфічними для герніопластики і можуть виникати після будь яких оперативних втручань. Профілактика полягає в прецизійному ретельном гемостазі протягом операції, адекватному дронуванні, та контролю за

дренажами. Адекватна та своєчасна антикоагулянтна терапія має проводитись з урахуванням факторів ризику тромбоемболічних ускладнень та під контролем коагулограми чи низькочастотної вібраційної п'єзоелектричної гемовіскозіметрії. Лікування полягає в пункції рідкого вмісту під контролем УЗД. Розкриття рани на нашу думку слід розглядати як крайню вимушену міру виходячи з того, що довготривале “відкрите” ведення рани з інородним тілом є колосальним фактором ризику відторгнення протезу, особливо у випадку надапоневротичного його розміщення. Таким хворим обов'язково показана антибіотикотерапія строком не менше за 7 діб.

Таке ускладнення як крайовий некроз шкіри спостерігали у двох пацієнтів. Загальним фактором для обох було зниження індекса маси тіла менше за 18 кг/м^2 .

Таким чином, особливості перебігу раннього післяопераційного періоду, зазвичай, і визначають його термін, Це є особливо важливим, зважаючи на той факт, що значна кількість хворих - особи працездатного віку, ускладнення призводять до подовження термінів пізнього післяопераційного періоду навіть в умовах амбулаторного лікування та мають значний негативний економічний ефект.

3.1.2. Клініка, діагностика та лікування віддалених післяопераційних ускладнень та відновлення функції передньої черевної стінки у пацієнтів після пластики поліпропіленовими алотрансплантатами.

Віддаленими післяопераційними ускладненнями вважали такі, що виникли в терміни після завершення периопераційного спостереження, щонайменше за 4 тижні. Слід відзначити, що діагностика таких ускладнень може бути як технічно легкою та достовірною, чи навпаки, достатньо суб'єктивною, що базується лише на скаргах хворого та досить складно піддається об'єктивації. Тим не менш, такі ускладнення так само базуються на суттєвих морфо-функціональних змінах, що виникають в структурах черевної стінки в результаті нормального чи патологічного процесу інтеграції протезу.

Серед основних післяопераційних ускладнень доступних об'єктивній оцінці, були: кіста асоційована з протезом черевної стінки, абсцедування кісти, асоційованої з протезом, протезно-шкірна нориця, протезно-кишкова нориця, гранульома передньої черевної стінки, асоційована з імплантатом (мешома) та рецидив грижі (табл. 3.1.2.1). До тих ускладнень, діагностика яких базується здебільшого на суб'єктивних оцінках та скаргах слід віднести: відчуття стороннього тіла, хронічний больовий синдром, відчуття порушення чутливості черевної стінки, відчуття обмеження рухомості черевної стінки.

Табл. 3.1.2.1. Віддалені післяопераційні ускладнення у оперованих хворих.

Ускладнення	Варіант герніопластики			Всього, n = 54 (100 %)
	"onlay"+ "sublay" в модифі- кації sandwich, n = 17+ 4 (31,4+ 7,4 %)	"sublay", n = 28 (51,8 %)	"sublay" розширений до компонентної сепарації n = 5 (9,2 %)	
	1	2	3	
Кіста, асоційована з протезом	2 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0 %)	2 (3,7%)
	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05			
Відчуття стороннього тіла	11 (52,4%)	8 (28,6%)	2 (40,0 %)	21 (38,9%)
	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05			
Хронічний біль	2 (9,5 %)	3 (10,7 %)	0 (0,0 %)	5 (9,3%)
	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05			
Обмеження рухливості передньої черевної стінки	3 (14,3 %)	2 (7,1 %)	0 (0,0 %)	5 (9,3 %)
	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05			
Незадовільне відновлення функції прямих м'язів (1- бал)	1 (4,7 %)	1 (3,6 %)	0	2 (3,7 %)
	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05			
Рецидив	3 (14,3 %)	1 (3,6 %)	1(20,0 %)	5 (9,3%)
	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ <0,05			

Оцінку відновлення функції прямих м'язів живота визначали згідно функціональних тестів, що було запропоновано дослідниками з клініки Мейо з метою об'єктивації функціональних результатів герніопластики. Тест передбачає вимірювання кута, на який випрямлені нижні кінцівки, після підйому дослідником, що спроможний самотійно втримати пацієнт, лежачи на спині, за рахунок напруження прямих м'язів живота. Незадовільним вважаємо результат менший за 10° , що оцінюється в 1 бал.

У групі спостереження з 54 хворих спостерігали 2 випадки кісти асоційованої з сітчастим імплантом черевної стінки. Діагностика таких станів є досить простою, та базується на скаргах (відчутті стороннього тіла, деформації контурів черевної стінки) та клінічному обстеженні (пальпаторно наявність об'ємного утворення, що не відповідає клінічним ознакам рецидиву, можлива флюктуція). Верифікація такого ускладнення зазвичай полягає в виявленні кістозної порожнини з однорідним рідинним вмістом за даними УЗД. Переважно таке ускладнення відслідковується після перенесених варіантів "onlay" пластики, однак ретромускулярні, передочеревинні та внутрішньочеревні варіанти пластики не виключають можливості виникнення хронічної кісти, хоча з меншою вірогідністю. З двох хворих, з хронічними кістами що спостерігали було виконано герніопластику з розміщенням поліпропіленового протезу "onlay". Термін виявлення лімфокісти був більшим за 4 місяці від моменту оперативного втручання.

Зважаючи на термін існування кістозної порожнини, стінки мають досить зрілу гістологічну та ригідну структуру що пояснює досить низьку ефективність пункційних варіантів лікування. Двоє з хворих з хронічними кістами після герніопластики "onlay" було оперовано нами через наявність клінічної симптоматики та ризик подальших ускладнень. В обох випадках після виділення кісти та розкриття її порожнини спостерігали однорідну прозору серозну рідину, сітчастий імплантат як задню стінку порожнини, що є досить міцно фіксованим до апоневротичних структур. В обох випадках імплантат було залишено, з метою профілактики рецидиву лімфокісти виконано діатермоабляцію задньої стінки кістозної порожнини, дренажування

післяопераційної порожнини за Редоном та ретельний УЗД контроль у післяопераційному періоді над рідинними скупченнями. В обох випадках спостерігали загоєння первинним натягінням з повною редукцією об'єму рідини над імплантатом за рахунок пункцій протягом 3 тижнів. На нашу думку, незважаючи на потенційно незначні очікувані ускладнення лімфокісти, асоційованої з протезом черевної стінки, при наявності клінічної симптоматики та профілактуючи можливі нагноєння з формуванням нориць такі випадки слід індивідуалізувати та розглядати як привід для реоперування.

Ізольовано обмеження рухливості та відчуття стороннього тіла ми розглядали як цілком суб'єктивні ускладнення, діагностика яких базувалась на скаргах хворих та досить необ'єктивних функціональних тестах. Наведені вище скарги у групі дослідження визначали 4 пацієнти (24%) після герніопластики "onlay", 3 пацієнти (14,3%) в модифікації "sublay" та варіантах "sandwich" її модифікації, розбіжність в частоті виникнення є достовірно нищою в групі "sublay" ($p < 0,05$). Патогенез обмеження рухомості черевної стінки полягає в формуванні грубої рубцової фіброзної тканини в контакті з протезом. Окремі мікрогранульоми навколо кожного волокна сітчастого протезу, що розглядаються окремо як вогнища хронічного запалення, призводять до гіперпродукції фіброзної тканини, що крім загального об'єму може значно варіювати за біомеханічними властивостями виходячи з колагенового та клітинного її складу. Крім того, навіть для макропористих сіток, залишається актуальним bridging феномен, що полягає в прискореному об'єднанні в одну сусідніх гранульом при досягненні ними розміру близького до розмірності дистанції між ними. В деякій мірі такий феномен пояснює більшу схильність до фібротизації старих сітчатих протезів з простим плетінням та малими порами в порівнянні з сучасними макропористими сітчастими конструкціями. З іншого боку, на нашу думку, коректний контроль за рідинними скупченнями в зоні імплантації протезу, коректня хірургічна та електрохірургічна техніка по відношенню до тканин, використання оригінальних протезів та шовних матеріалів та адекватна корекція супутньої

патології є суттєвими факторами, що сприяють кращому загоєнню післяопераційної рани та знижують ризик зазначених вище ускладнень.

Кишково-протезна нориця є ускладненням, зазвичай, притаманним інтраперитонеальній техніці розміщення протезу при технологічній недосконалості виготовлення антиадгезивного шару покриття чи рідше - при преперитонеальному розміщенні протезу за умови часткового некрозу очеревини, при якому безпосередньо протез контактує з вмістом черевної порожнини. Як результат, злуковий процес призводить до запалення в стінці кишківника з його можливою перфорацією. Іншим механізмом можна вважати ушкодження кишківника в процесі адгезіолізу грижових воріт. В такому випадку частіше ускладнення може бути виявлено ще в ранньому післяопераційному періоді. Слід відзначити, що таке ускладнення є одним із найскладніших в курації та найбільш небезпечним за потенційними подальшими ускладненнями. Лікування полягає в виконанні хірургічного втручання з ліквідації нориці з резекцією кишківника та, можливо, частково резекції фрагменту протезу на фоні антибактеріальної терапії. Серед групи дослідження випадків кишково-протезної нориці ми не спостерігали.

Рецидив вентральної грижі може бути визначено клінічно базуючись на характерних скаргах та за даними фізикального обстеження - наявності пальпаторно грижового вип'ячування з позитивним симптомом кашльового поштовху. Частота рецидивів грижі в групі спостереження в загальному склала 5 (9,3%) з яких 3 (14,3 %) після герніопластики "onlay", 1 - після герніопластики "sublay" (3,6%) та 1 - після герніопластики з передньою компонентною сепарацією у варіанті за Ramires (20,0%). Такий розподіл частоти рецидивів за техніками виконання герніопластики відповідає теоретичному підґрунтю та знаходить підтвердження перевагам ретромускулярного позиціонування сітчастого протезу над надапоневротичним. Частота рецидивів після герніопластики "onlay" у 2,0 рази ($p < 0,05$) вища в порівнянні з "sublay" технікою. В усіх випадках, що було реоперовано, сітчатий протез зберігав цілісність але був зміщений з контуру фіксації, де і виникав новий грижовий

дефект. Відзначалось зморщування протезу зі зменшенням його лінійних розмірів приблизно на 10 - 20%.

Хронічний больовий синдром - ускладнення, що спостерігається протягом більше 1 місяця, чи поновлюється періодично протягом більше 3 місяців. Такий біль було зафіксовано в 2 (9,5%) пацієнтів оперованих за технікою "onlay", та у 3 (10,7%) оперованих за технікою "sublay" в її модифікаціях, що свідчить про недостовірно вищий рівень ($p > 0,05$) ризику виникнення хронічного больового синдрому в модифікаціях "sublay". Пояснення цьому полягає в особливостях фіксації протезу при ретромускулярному розміщенні глибокими трансмускулярними швами, що збільшують ризик виникнення больового синдрому пов'язаного з подразненням нервових закінчень на цьому рівні особливо при динамічних навантаженнях. Слід відзначити, що з високою вірогідністю маємо можливість визначити нейропатичний характер болю за допомогою спеціальних шкал оцінки (Douleur Neuropathique 4 questions- DN4, NPS).

У разі підтвердження нейропатичного характеру больового синдрому виконували корекцію консервативної терапії. Окрім нестероїдних протизапальних засобів високу ефективність демонструють препарати з групи антиконвульсантів: габапентин, прегабалін. Однак призначення таких препаратів має бути жорстко контрольованим та передбачає високий рівень комплаєнтності від пацієнта. Фізіотерапевтичне лікування локально також має позитивний вплив на такі стани у переважній більшості хворих з вираженим хронічним больовим синдромом було підтверджено його нейропатичний характер з подальшою терапією НПЗП+прегабалін в дозуванні від 150 до 300 мг на добу. В 4 з 5 пацієнтів було повністю ліквідовано больові відчуття протягом 4 тижнів прийому, ще в 1 випадке регрес симптоматики був суттєвим, що дозволило отримати зниження рівня больових відчуттів до прийняттого рівня та констатувати задовільний рівень якості життя. В жодному з випадків не виникла необхідності в виконанні регіонарних міжфасціальних блоків (хоч такий варіант розглядався за неефективності консервативного лікування) чи виконанні повторних оперативних втручань.

Виходячи з проаналізованого вище, герніопластичні операції з використанням полегшених макропористих поліпропіленових сітчастих імплантатів є досить ефективними за рахунок відносно низьких рівнів рецидування (9,3%). Однак залишається досить значним відсоток віддалених післяопераційних ускладнень, що потребує удосконалення лікування не лише за рахунок хірургічної техніки, але й модифікації тканинних реакцій в зоні інтеграції протезу.

3.2. Обґрунтування застосування плазми, збагаченої тромбоцитами, в лікуванні хворих з післяопераційними вентральними грижами (експериментальна частина)

3.2.1. Удосконалення техніки отримання плазми збагаченої тромбоцитами.

Метою цього етапу дисертаційного дослідження була розробка технології отримання ПЗТ, що дозволяла б отримувати варіабельний об'єм ПЗТ з використанням доступних витратних матеріалів з більш високою економічною ефективністю.

Запропонована техніка спиралась на базові принципи подвійного центрифугування цільної крові в пробірках з антикоагулянтом, сепарацією з виділенням шару плазми з підвищеним вмістом тромбоцитів.

Аналізували кількісні показники гематологічного аналізу, що був проведений у 20 добровольців: 11 чоловіків та 9 жінок середнім віком $25,3 \pm 4.1$.

У пацієнта шляхом венепункції периферичної або центральної вени кров забирали в шприці з механізмом кріплення ЛуерЛок, які заздалегідь заповнювали на 10% об'єму розчином антикоагулянту (цитрат глюкози розчин А (ACD-A)) і доповнювали до повного обсягу кров'ю пацієнта після чого шприц закривали в асептичних умовах герметично, конгруентною до ЛуерЛок заглушкою КомбіСтоппер.

З метою зменшення розміру «шприца-контейнера» пропонується видалення надлишку довжини поршня з формуванням рівномірно плоскої поверхні, на яку в процесі центрифугування спиратиметься контейнер. Модифікацію форми шприца-контейнера проводили гостро і це не вимагала дотримань жорстких умов асептики в зв'язку з фактом закритості системи на даних етапах отримання ПЗТ. З метою адаптації діаметра «шприца-контейнера» додатково необхідно аналогічним чином видалити надлишок поверхні упору для пальців (рис. 3.2.1.1).

Відбір центрифугованих фаз виконували через триходовий краник ДіскофіксС з дотриманням умов асептики.

У виборі протоколу центрифугування спирались на дані показники, адаптуючи прискорення до конструкції ротора використовуваної центрифуги за рахунок підбору коректної частоти обертання. Виконували суб'єктивну оцінку розшарування буферного шару, базуючись на характері розподілу фаз в стандартних пробірках з аналогічними умовами.

Спираючись на біологічну інертність, доступність та конгруентність компонентів оптимальним контейнером для центрифугування нами були визначені шприци з конектором конструкції ЛуерЛок.

Отриманий «шприц-контейнер» повинен отримати розміри, що відповідають внутрішнім розмірам контейнера центрифуги, що використовували в даному випадку. Таким чином, для більшості центрифуг, що використовуються в лабораторній та клінічній практиці доцільно використання шприців 10 мл, в деяких випадках при використанні роторів центрифуг з чашами більшого діаметру доцільно використання шприців 20 мл. Лімітуючими умовами для вибору центрифуг є можливість дотримання контрольованої частоти обертання, що забезпечує прискорення в діапазоні 100 - 250g і наявність горизонтального ротора з чашами, що вільно відхиляються. Після розміщення «шприц-контейнерів» в чашах ротора центрифуги попарно, виконували центрифугування з прискоренням 160g в діапазоні від 12 до 16 хв (так званий «soft spin»), тобто центрифугування з відносно меншим прискоренням та частотою обертів. Час можна варіювати в залежності від умов виконання процедури (рівень гематокриту, що було визначено напередодні, температури і вологості повітря в приміщенні). Після виконання першого центрифугування обережно виймали «шприц-контейнери» і встановлювали штатив вертикально.



Рис. 3.2.1.1. Вид адаптації зовнішніх розмірів шприца після забору матеріалу, закриття заглушкою “КомбіСтоппер”.

Результатом першого етапу центрифугування є розподіл крові з відділенням фракції еритроцитів, що осідають з боку поршня шприца, плазми крові, що залишається поверхнево в контейнері і тромболойкоцитарного шару, що знаходиться в буферній зоні між шаром еритроцитів і плазми і при правильному режимі вибору умов центрифугування виглядає градієнтно на протязі до 20% від загальної висоти стовпчика плазми. Після видалення КомбіСтоппера по черзі на кожен з шприців зберігаючи строго вертикальну орієнтацію до ЛуерЛок коннектора приєднували відповідний кінець ходового крана ДисксфіксС, до іншого аналогічного виходу якого приєднували новий

шприц ЛуерЛок аналогічного об'єму, який було використано для першого центрифугування.

Поверотний механізм ДислофіксС встановлювали в положення блокуючу вільний коннектор і об'єднували між собою обидва шприці. Порожній шприц повинен бути встановлений з поршнем на позначці 0. Виконуючи рух поршнем порожнього шприца «на себе» контрольованим рухом виконували аспірацію шару плазми разом з буферним шаром через триходовий краник (рис. 3.2.1.2). Таку процедуру виконували з кожним з шприців по черзі. При цьому доцільне доповнення шприца аспірацією плазми з буферним шаром до повного об'єму. Шприци закривали заглушками КомбіСтоппер.



Рис. 3.2.1.2. Відділення еритроцитарного шару. Відбір аспірацією сепарованого шару: плазма + буферний шар.

Наприклад: використовуючи на першому етапі центрифугування 4 шприца об'ємом 20 мл плазма з буферним шаром в кожному шприці буде займати приблизно 11 мл, тобто з 4-х шприців може бути відібрано в два шприці по 20 мл.

Важливим на даному етапі є дотримання рівня аспірації з максимальним наближенням до еритроцитарного шару. Необхідність візуального контролю за рівнем аспірації є одним з ключових недоліків даного способу сепарації компонентів крові. Даний недолік може бути частково усунутий за рахунок використання контролюючого механізму з вільного поршня, що рухається по різьбі з широким кроком в муфті що закріплюється на корпусі «шприц-контейнера». Завдяки різьбі виконується добре контрольоване дозоване просування поршня «шприца-контейнера», що дозволяє більш прецизійно встановити рівень сепарації еритроцитарного шару і зменшити ризик надмірного забору еритроцитів або недостатнього забору буферного шару. Отримавши шприци, в яких відібрано плазму з буферним шаром, з ними виконували аналогічну процедуру-видалення надлишку довжини поршня і пальцевих упорів з наданням форми адаптованої до внутрішнього розміру контейнера ротора центрифуги. Шприци контейнери попарно центрифугували. Метою другого етапу центрифугування є концентрація тромбоцитарного шару. Центрифугування виконується з великим прискоренням -250g протягом – 10 - 15 хв (так званий «hard spin», тобто центрифугування з більшою частотою та відповідно більшим прискоренням. Можливо розміщувати «шприц- контейнери» в чаші центрифуги вертикально - КомбіСтоппер- тоді в результаті центрифугування фракція плазми, збагаченої тромбоцитами займатиме третину обсягу з боку поршня (рис. 3.2.1.3).

Через ДіскофіксС необхідно аспірувати 2/3 об'єму так званої «бідної на тромбоцити плазми», таку плазму не використовували. 1/3 об'єму, що залишилася і є плазма збагачена тромбоцитами. Аналогічно через триходовий краник збагачену на тромбоцити плазму аспірували в шприц конструкції ЛуерЛок. З метою активації ПЗТ використовували 10% розчин CaCl_2 в співвідношенні 10% об'єму від загального обсягу ПЗТ. Обсяг введення активатора, як і вибір іншого активуючого агента може варіювати в залежності від потенційного застосування і потреби в експозиції або віддаленому використанні ПЗТ.



Рис. 3.2.1.3. Результат 2-го центрифугування («hard spin»). ПЗТ в $\frac{1}{3}$ базального об'єму.

Даний метод передбачає дотримання умов асептики при виконанні процедури тільки в конекторних частинах шприців і ДискофіксС, що контактує крові і її компонентів але не вимагає умов загальної стерильності, тобто стерилізація частини ротора, що центрифугується, (чаш ротора) і може бути виконано в умовах операційного блоку, маніпуляційного кабінету або клінічної лабораторії. ПЗТ, придатну для застосування, з нестерильних ззовні шприців можливо аспірувати стерильним шприцем зі змінною голкою та після зміни голки використовувати в асептичних умовах операційної.

З метою контролю ефективності концентрування і визначення безпосередньої якості ПЗТ доцільно визначати кількість тромбоцитів і рівня гемоглобіну за допомогою стандартних лабораторних аналізаторів,

використовуваних в загальноклінічній лабораторній практиці. Для досягнення відповідної якості центрифугування і фракціонування важливим критерієм є збереження максимальної кількості тромбоцитів в кінцевому субстраті. Іншим критерієм є мінімальний рівень гемоглобіну (до 5 г/л), що є індикатором достатньої прецизійності відшарування буферного шару на етапі першого центрифугування. При рівні гемоглобіну крові пацієнта 130 г/л і рівня тромбоцитів 250 Г/л при концентруванні в 5 разів (тобто з забраних у пацієнта 72 мл цільної крові отримано приблизно 15 мл ПЗТ) Ідеальним буде результат концентрування по досягненню рівня тромбоцитів за даними аналізатора в 1 000 Г/л.

Проаналізовано результати кількісної оцінки концентрації тромбоцитів в цільній крові досліджуваних пацієнтів, а також в отриманому описаної вище технікою отримання субстрату ПЗТ. Так з початкового середнього рівня тромбоцитів в $227,3 \pm 57,2$ Г/л в ПЗТ цей показник склав $945,5 \pm 279,2$ Г/л тобто був збільшений в 4,16 разів.

Дані порівняння концентрації тромбоцитів в результуючому субстраті при різних режимах центрифугування наведені на рис. 3.2.1.4. Наведені данні демонструють перевагу режиму центрифугування 150g x 15хв з достовірним ($p < 0,05$) підвищенням рівня тромбоцитів вище в порівнянні з групами 100g x 15хв, 150g x 10хв, 200g x 10хв, 200g x 15хв. Тим самим демонструється принципово менш низька ефективність режимів 100g з огляду на те, що дане прискорення в умовах нашого дослідження продемонструвало неспроможність концентрування, а саме, ймовірно, в недостатній різниці в швидкості седиментації еритроцитарного і буферного шару. З іншого боку підвищення швидкості швидкості центрифугування зі збільшенням відцентрового прискорення до 200g також демонструє деяке зниження ефективності. Результати близькі до оптимальних (150g x 15хв) спостерігалися також в групі 150g x 20хв, однак така модифікація в порівнянні з оптимальною несе лише додаткові часові витрати не демонструючи переваг.

Порівнюючи ефективність концентрування тромбоцитів при одноразовому і двократному протоколі центрифугування нами достовірно

відзначено перевагу подвійного протоколу ($p = 0.013$) в порівнянні з одноразовим в тих режимах, які були оцінені як оптимальні. Відмінності втрачають статистичну значущість в групах 100g, 200g.

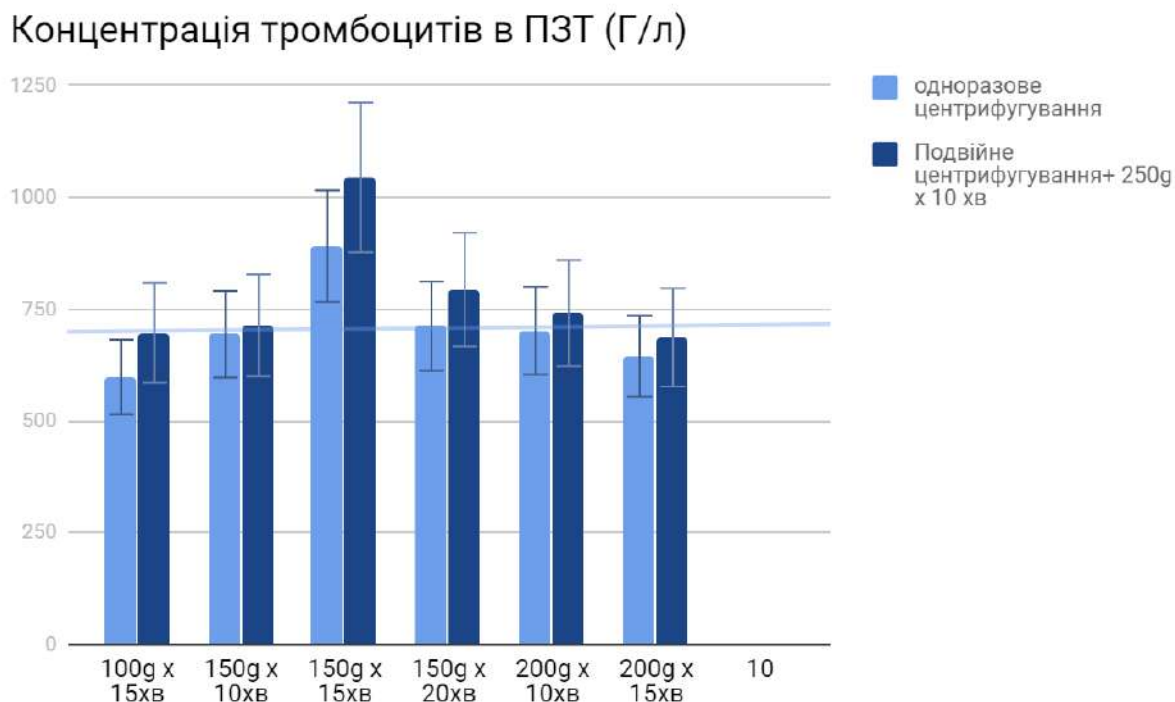


Рис. 3.2.1.4 . Концентрація тромбоцитів в результуючому субстраті ПЗТ в режимах центрифугування: 100g x 15хв, 150g x 10хв, 150g x 15хв, 150g x 20хв, 200g x 10хв, 200g x 15хв. При одноразовому і двократному (з доповненням 250g x 10хв)

Аналогічним чином спостерігається перевага протоколу 150g x 15хв серед всіх протоколів одноразового центрифугування а також протоколу 150g x 15хв + 250g x 10хв із загального ряду спостережень з достовірною статистичною перевагою ($p < 0,05$) (рис. 3.2.1.5.).

Коефіцієнт примноження кількості тромбоцитів

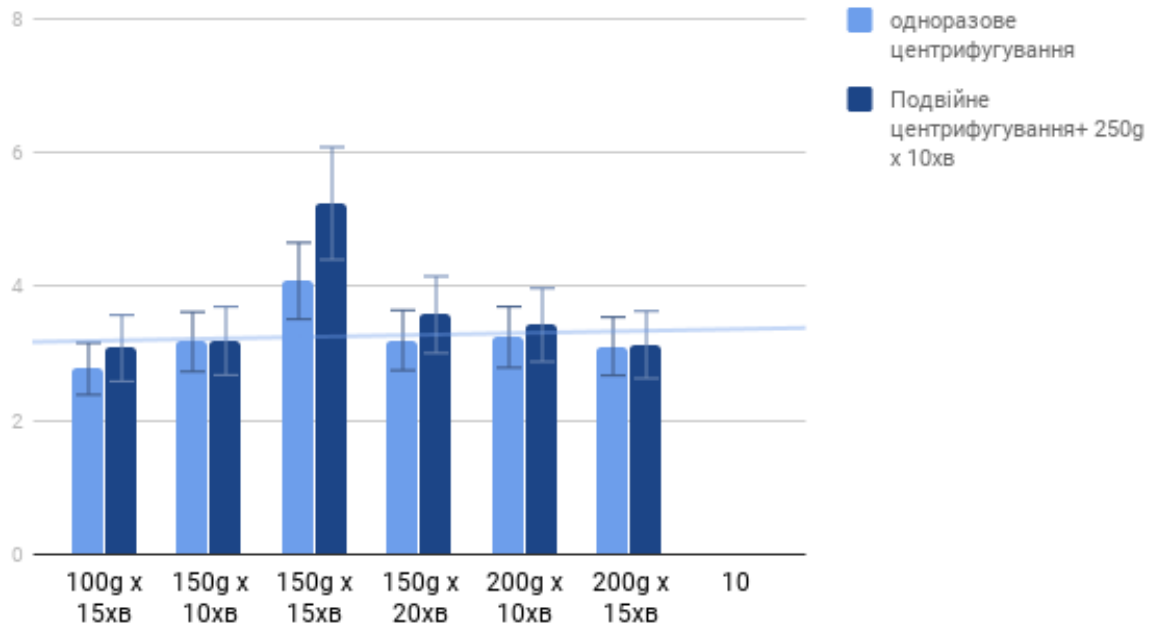


Рис. 3.2.1.5. коефіцієнт множення кількості тромбоцитів: в результуючому субстраті ПЗТ в режимах центрифугування: 100g x 15хв, 150g x 10хв, 150g x 15хв, 150g x 20хв, 200g x 10хв, 200g x 15хв. При одноразовому і двократному (з доповненням 250g x 10хв).

Одним з доступних критеріїв оцінки коректності сепарації шарів при отриманні ПЗТ є оцінка кількості еритроцитів або рівня гемоглобіну в кінцевому субстраті ПЗТ (рис. 3.2.1.6.). Важливість визначення та оцінки цього критерію залишається дискусійною. Цей показник може кардинально варіювати в залежності від технічних особливостей процедури, відбору сепарованих шарів, досвіду виконавця, а також використання різних систем. За даними наших спостережень, мінімальний рівень концентрації еритроцитів був досягнутий в режимі центрифугування 200g x 10 хв. Оптимальний в плані кількості тромбоцитів режим 150g x 15хв + 250g x 10хв демонструє достовірно ($p < 0,05$) більш високий рівень концентрації еритроцитів.

Концентрація еритроцитів (Т/л)

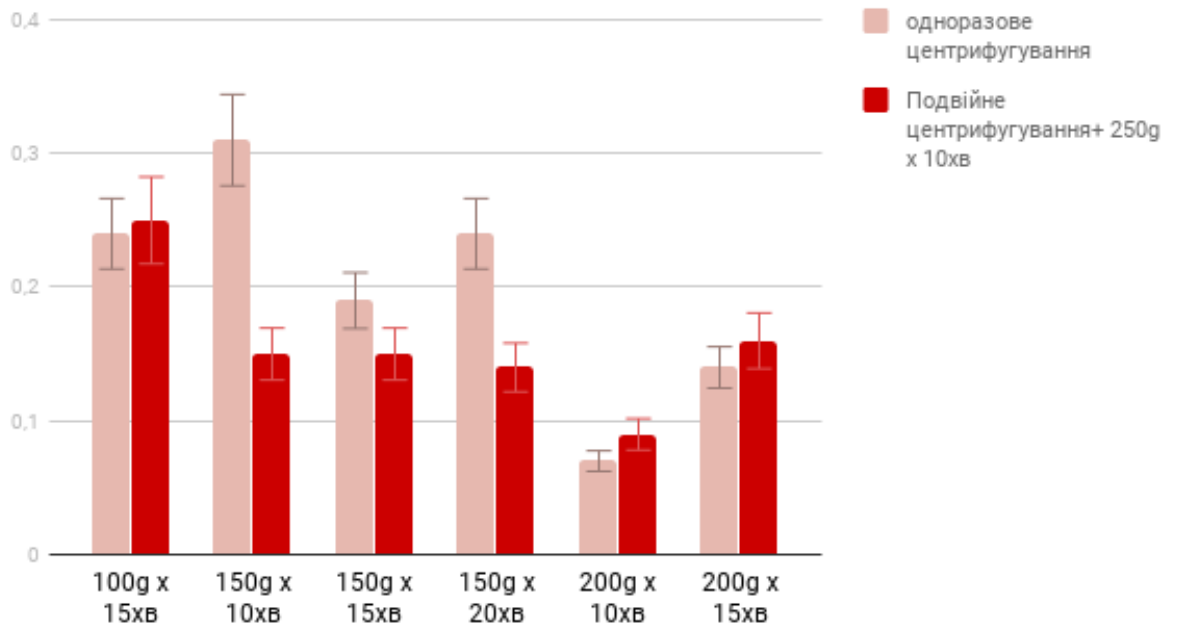


Рис. 3.2.1.6 . Вміст еритроцитів в ПЗТ в режимах центрифугування: 100g x 15хв, 150g x 10хв, 150g x 15хв, 150g x 20хв, 200g x 10хв, 200g x 15хв при одноразовому і двократному (з доповненням 250g x 10хв).

Концентрація лейкоцитів в субстраті ПЗТ також може бути розцінена двояко. За даними різних авторів оцінюються як позитивні, так і негативні ефекти підвищеної концентрації лейкоцитів в ПЗТ і багато в чому така оцінка залежить від цілей застосування субстрату. Ми можемо констатувати, що рівень лейкоцитів при режимі центрифугування 150g x 15хв + 250g x 10хв не перевищує допустимі межі (рис. 3.2.1.7.). Також динаміка концентрації лейкоцитів в групах порівняння, не дивлячись на статистичну достовірність, не повинна розцінюватися як вирішальний фактор у виборі режиму центрифугування. На нашу думку, продемонстрований достовірно нижчий рівень концентрації лейкоцитів в групі 200g x 15хв + 250g x 10хв може бути визначальним у виборі такого протоколу лише в вузько спеціалізованих цілях.

Концентрація лейкоцитів (Г/л)

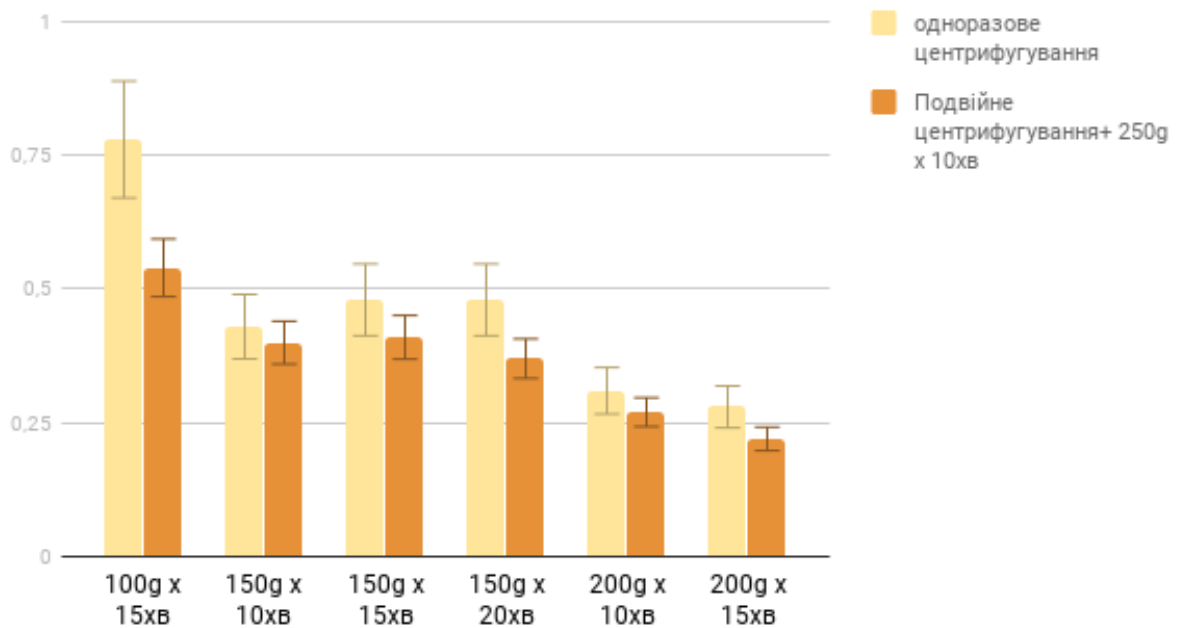


Рис. 3.2.1.7. Зміст лейкоцитів в результуючому субстраті ПЗТ в режимах центрифугування: 100g x 15хв, 150g x 10хв, 150g x 15хв, 150g x 20хв, 200g x 10хв, 200g x 15хв. При одноразовому і двократному (з доповненням 250g x 10хв).

3.2.2. Особливості тканинної реакції в ділянці імплантації поліпропіленових імплантатів ізольовано та в умовах модифікації плазмою, збагаченою тромбоцитами.

Метою експериментального дослідження на щурах було: оцінити локальну реакцію біологічних тканин в зоні інтеграції полегшеного поліпропіленового сітчастого імплантату, а також оцінити особливості інтеграції імплантату в умовах місцевого привнесення жирової тканини і плазми, збагаченої тромбоцитами.

За результатами морфологічного дослідження визначено, що на першому етапі дослідження (30 доба) найбільш виражена інфільтрація лімфоцитами і плазмоцитами спостерігалася в зоні імплантації поліпропіленового сітчастого

імплантату в комбінації з жировою тканиною і ПЗТ. Кількість клітинних елементів в інших групах спостережень була значно меншою, що свідчить про більш ранню і активну клітинну імунну відповідь. У свою чергу нижчий рівень клітинної імунної відповіді в зонах груп ізольованого привнесення жирової тканини, а також жирової тканини з поліпропіленовим імплантатом в порівнянні з основною досліджуваною групою, а також групою ізольованої імплантації поліпропіленового імплантату свідчить про досить низьку імуногенність жирового субстрату як ксенотрансплантата, що підтверджує можливість і доцільність використання чужорідної жирової тканини в якості донатору стовбурових клітин в експерименті.

Однак до другого етапу вивчення (60 діб) ця гостра імунна тканинна реакція стає приблизно однаковою у всіх зонах спостереження. До третього етапу дослідження (90 діб) знову відзначаються значні відмінності в кількості клітинних елементів імунної відповіді на користь значного їх зниження в групі спостереження, де протез був імплантований у поєднанні з жировою тканиною і ПЗТ. Як результат - поява численних фібробластів в місцях імплантації протеза, які створюють поля фіброзу, їх оцінка наведена нижче.

При ізольованій імплантації суспензії жирової тканини спостерігається значний лізис ліпоцитів. На 30-ту добу експерименту спостерігалася різко виражена інфільтрація лейкоцитами, частково некроз ліпоцитів (рис. 3.2.2.1).

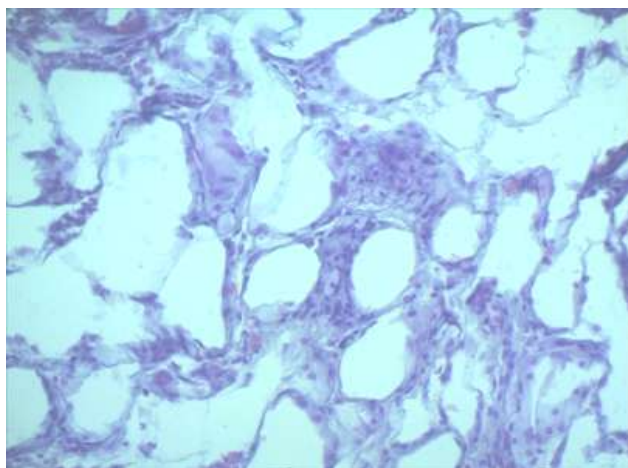


Рис. 3.2.2.1. Жирова тканина 30-ту добу. Різко виражена інфільтрація лейкоцитами, некроз частини ліпоцитів. Зб. 200. Забарвлення - гематоксилін-еозин.

На 60-ту добу серед великих ліпоцитів зменшується лейкоцитарна інфільтрація; збільшується частка ліпоцитів в загальній площі зразка (рис. 3.2.2.2).

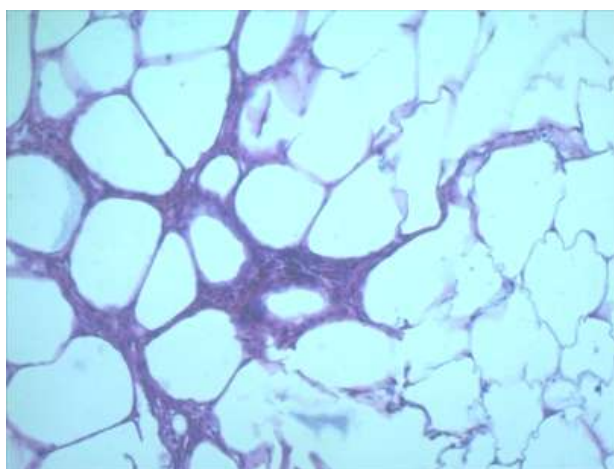


Рис. 3.2.2.2. Жирова тканина на 60-ту добу. Серед великих ліпоцитів зменшується лейкоцитарна інфільтрація; збільшується частка ліпоцитів в загальній площі зразка. Зб.200.

На 90-у добу спостерігалось утворення кісти в зоні загиблих ліпоцитів з помірною інфільтрацією лімфоцитами, перицитами, склерозом, формування олеогранульоми (рис. 3.2.2.3).

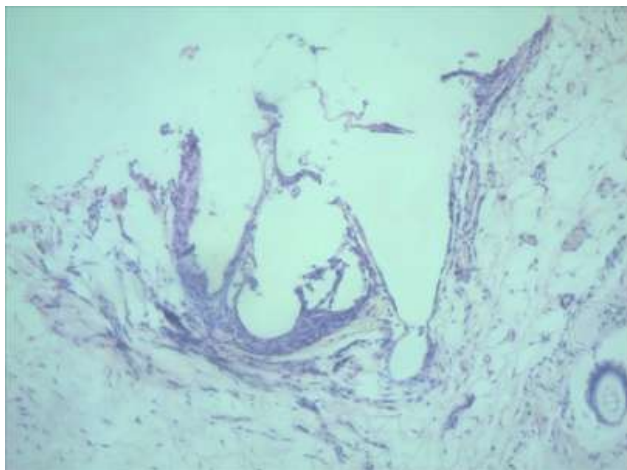


Рис. 3.2.2.3. Жирова тканина на 90-ту добу. Формування кісти в зоні загиблих ліпоцитів з інфільтрацією лімфоцитами, перицитами, склерозом. Формування олеогранульоми. Зб. 100.

При імплантації полегшеного поліпропіленового сітчастого імплантату ізолювано спостерігали масивну фібротизацію тканин, оточуючих протез. На 30-у добу відзначається поява сполучної тканини навколо імплантату, волокна переважно середнього і великого діаметру збільшення числа судин дрібного і середнього калібру (рис 3.2.2.4).

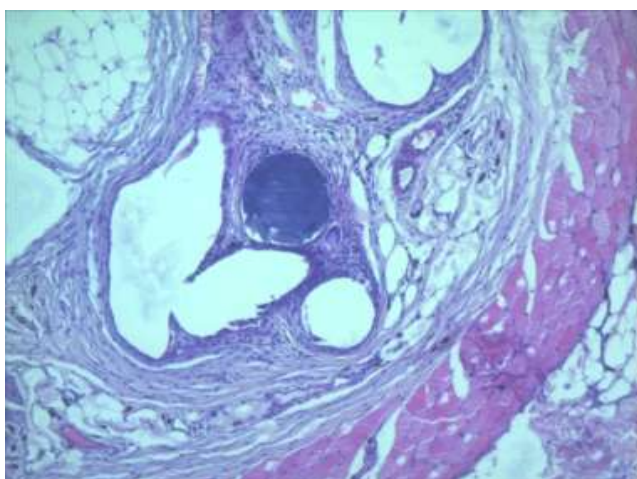


Рис. 3.2.2.4. Сітчастий імплантат на 30-ту добу. Поява сполучної тканини навколо СІ, збільшення числа судин дрібного і середнього калібру. Зб.100.

На 60-у добу спостерігаються поодинокі лімфоцити, перицити в стромі, збільшення числа колагенових волокон навколо сітки, поява фібробластів і фіброцитів (рис 3.2.2.5).

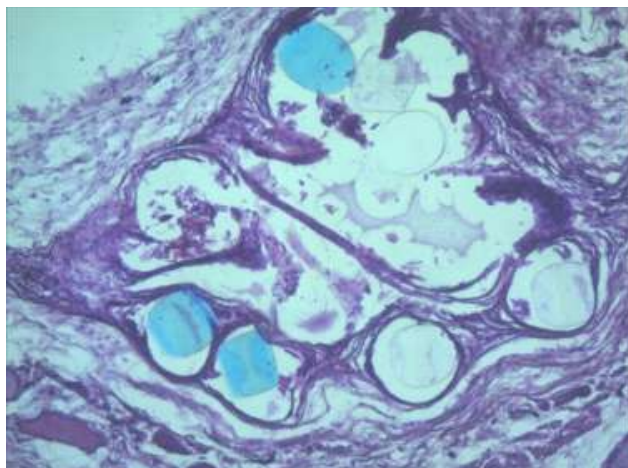


Рис. 3.2.2.5. СІ на 60-ту добу. Поодинокі лімфоцити з перицитами в стромі, збільшення числа колагенових волокон навколо сітки. Зб. 100.

На 90-у добу відзначено виражений склероз і тонка смужка колагенових волокон навколо імплантату, зберігається крупноклітинна інфільтрація в стромі (рис.3.2.2.6).

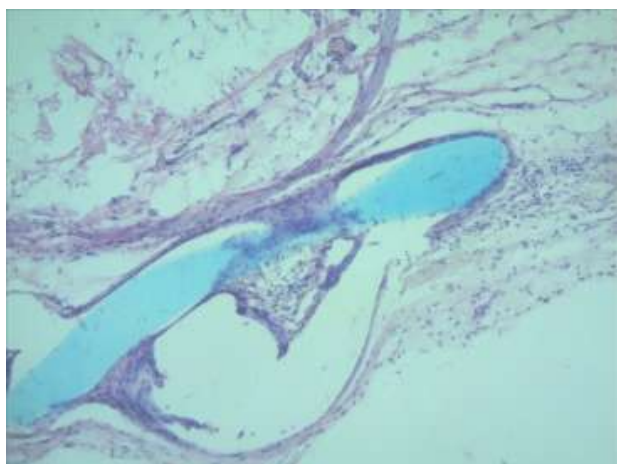


Рис. 3.2.2.6. СІ на 90-ту добу. Слабо виражений склероз і тонка смужка колагенових волокон навколо СІ, зберігається крупноклітинна інфільтрація в стромі. Зб.100.

При імплантації ППСІ з жировою тканиною на 30-у добу відзначено осередкову передчасну появу сполучної тканини, збільшення числа капілярів, поєднання великих лімфоцитів і дрібних мультилокулярних (рис 3.2.2.7).

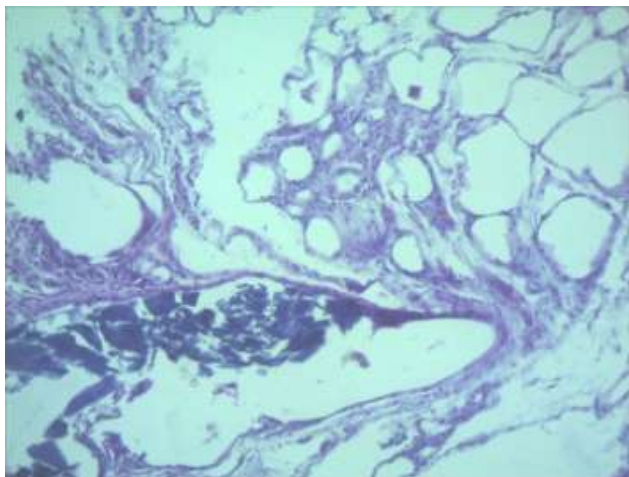


Рис. 3.2.2.7. СІ + жирова тканина на 30-ту добу. Осередкова передчасна поява сполучної тканини, збільшення числа капілярів, поєднання великих лімфоцитів і дрібних мультилокулярних. Зб.100.

На 60-ту добу зберігається лімфоцитарна інфільтрація навколо СІ, потовщення колагенових волокон і збільшення їх числа, поява дрібних лейкоцитів у вигляді скупчень (рис.3.2.2.8).

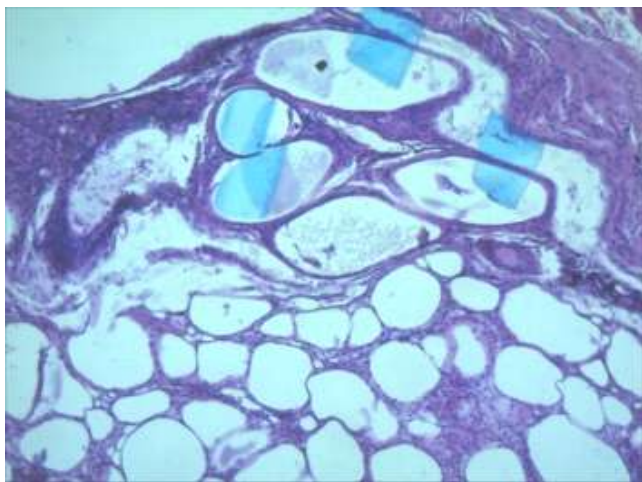


Рис. 3.2.2.8. СІ + жирова тканина на 60-ту добу. Зберігається лімфоцитарна інфільтрація навколо СІ, потовщення колагенових волокон і збільшення їх числа, поява дрібних лейкоцитів у вигляді скупчень. Зб.100.

Ці процеси тривають до 90-х діб (рис 3.2.2.9), до появи фібробластів.

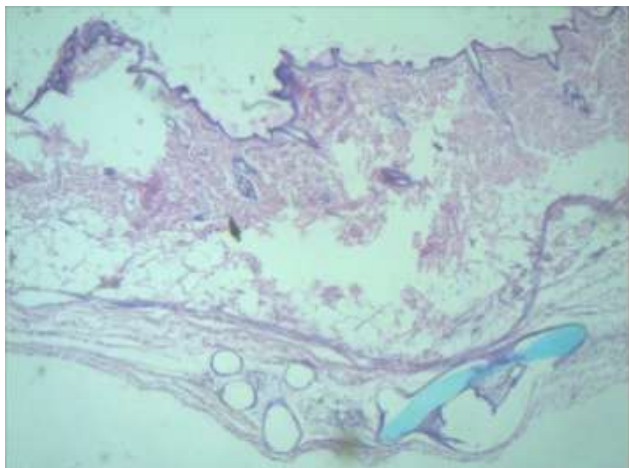


Рис. 3.2.2.9. СІ + жирова тканина, 90-а доба. Зб.100.

При комбінованій імплантації поліпропіленового сітчатого імплантата з жировою тканиною та ПЗТ на 30 - 60-у добу відзначається рання поява і збільшення числа колагенових волокон переважно за рахунок тонких і середніх волокон, рання поява фібробластів, збільшення числа фіброцитів до 60-ї доби, дифузна помірна лімфоцитарна інфільтрація значно знижується до 60-ї доби, велика кількість капілярів (рис. 3.2.2.10, рис. 3.2.2.11).

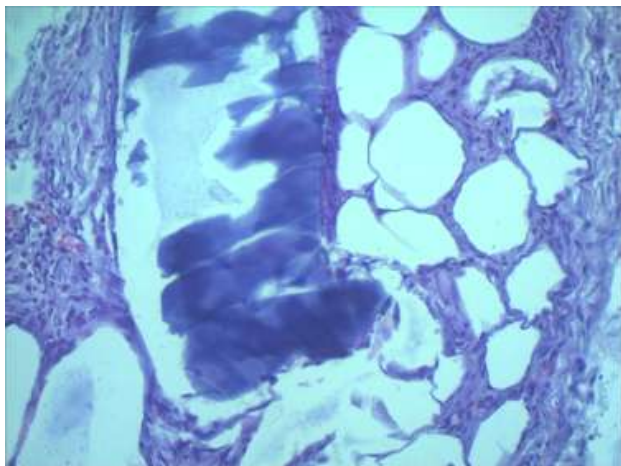


Рис. 3.2.2.10. СІ+ПЗТ+жирова тканина, 30-а доба. Зб.100.

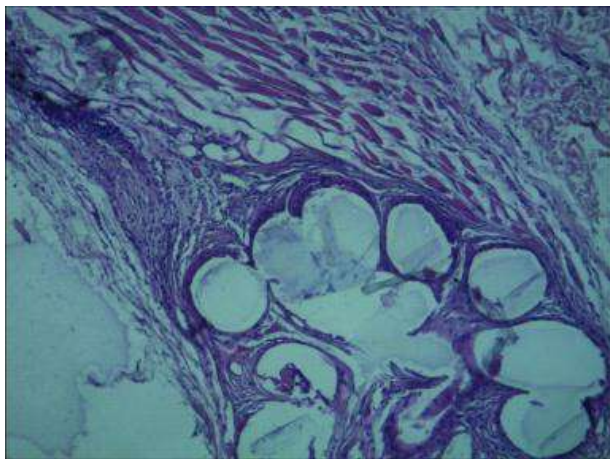


Рис. 3.2.2.11. СІ + ПЗТ + жирова тканина, 60-а доба. Збільшення числа колагенових волокон переважно за рахунок тонких і середніх волокон, дифузна помірна лімфоцитарна інфільтрація, велика кількість капілярів. Зб.100.

На 90-ту добу після імплантації СІ з жирОВОЮ тканиною і ПЗТ зберігається помірна інфільтрація лімфоцитами, перицитами, гістіоцитами, тонка смужка зрілих колагенових волокон переважно середнього і малого діаметра, помірна фібротизація переважно за рахунок фіброцитів з мінімальними включеннями фібробластів (рис. 3.2.2.12).

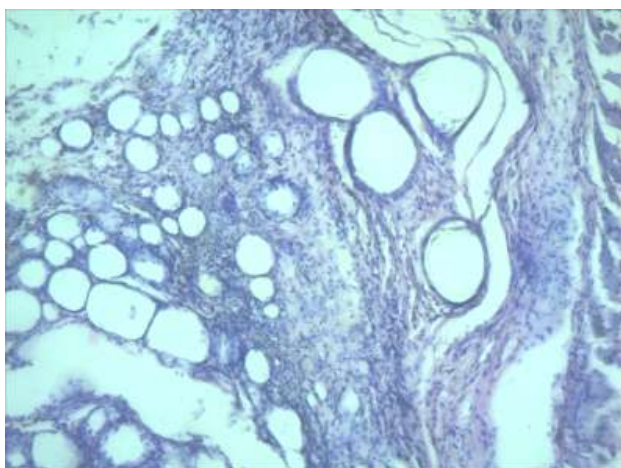


Рис. 3.2.2.12. СІ + ПЗТ + жирова тканина, на 90-ту добу. Зберігається виражена інфільтрація лімфоцитами, перицитами, гістіоцитами. Тонка смужка колагенових волокон. Зб.100.

Була підрахована середня площа ділянок фіброзу в кожній групі. Отримані результати демонструють, що при поєднанні поліпропіленового сітчастого імплантату з ПЗТ і жирОВОЮ тканиною сполучна тканина займає

достовірно меншу площу, в порівнянні з іншими групами дослідження. Найбільший рівень локальної фібротизації був в зоні ізольованої імплантації сітчастого протезу. Близькими за кількісними значеннями є прояви фібротизації в групі імплантат + жирова тканина. Статистично достовірні розбіжності показнику фібротизації основної групи (імплантат+ЖТ+ПЗТ) в порівнянні з іншими отримані на 60 добу експерименту ($p < 0,05$). Розбіжність збільшується на 3-му етапі дослідження. Результати наведені на графіку (рис. 3.2.2.13).

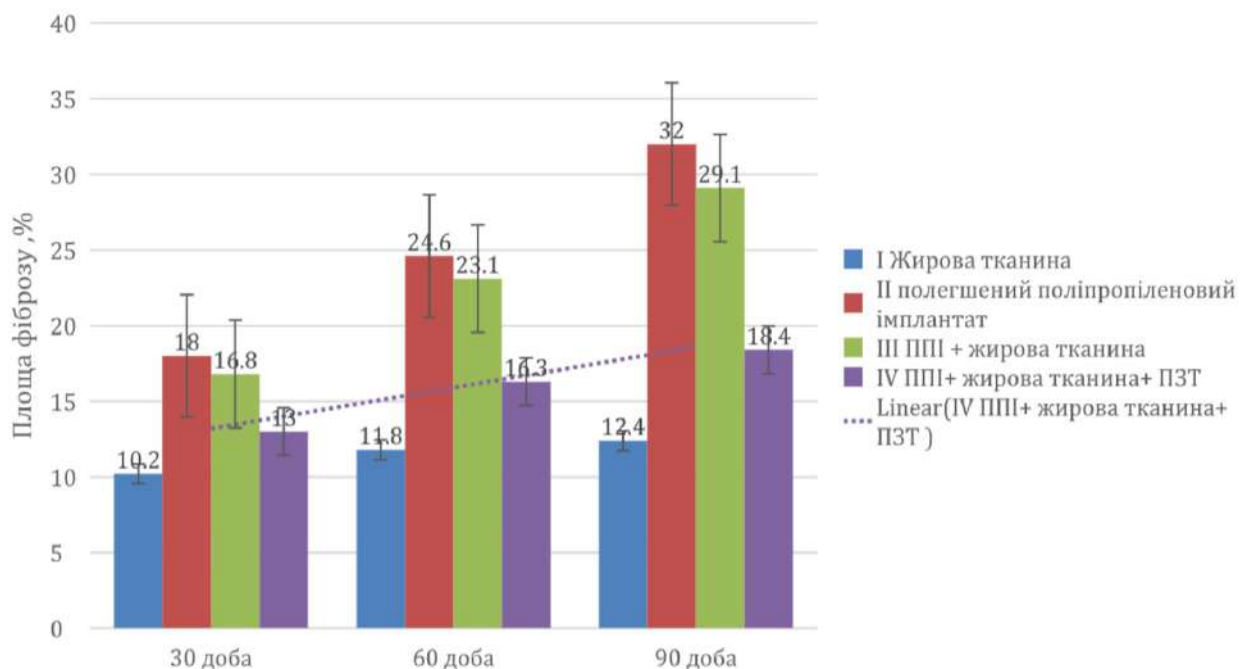


Рис. 3.2.2.13. Морфометричний аналіз утворення сполучної тканини (площа фіброзу,%)

Наступним важливим фактором інтеграції синтетичного полегшеного поліпропіленового імплантату в навколишні тканини, крім відсутності надлишкового фіброзу, є ступінь васкуляризації сформованого комплексу протез-сполучна тканина. При аналізі отриманих даних по васкуляризації тканин навколо протеза (було підраховано по 10 полів зору діаметром 1 мм). Середнє значення визначалося в кожній групі всіх трьох етапів експерименту

з розрахунком середньоквадратичного відхилення. Статистично доведеним ($p < 0,05$) є збільшення одиниць мікроциркуляторного русла з 60 доби. Динаміка зберігається на 90 добу, підтверджуючи розбіжність статистично. При імплантації полегшеного протеза в поєднанні з ПЗТ і жировою тканиною вже починаючи з першого місяця помітно збільшення кількості судин у вогнищі експерименту, яке значно зростає до 3 місяця (рис. 3.2.2.14). Очевидно, що введення ПЗТ стимулює неоангіогенез за рахунок пролонгованої дії регенеративних цитокінів.

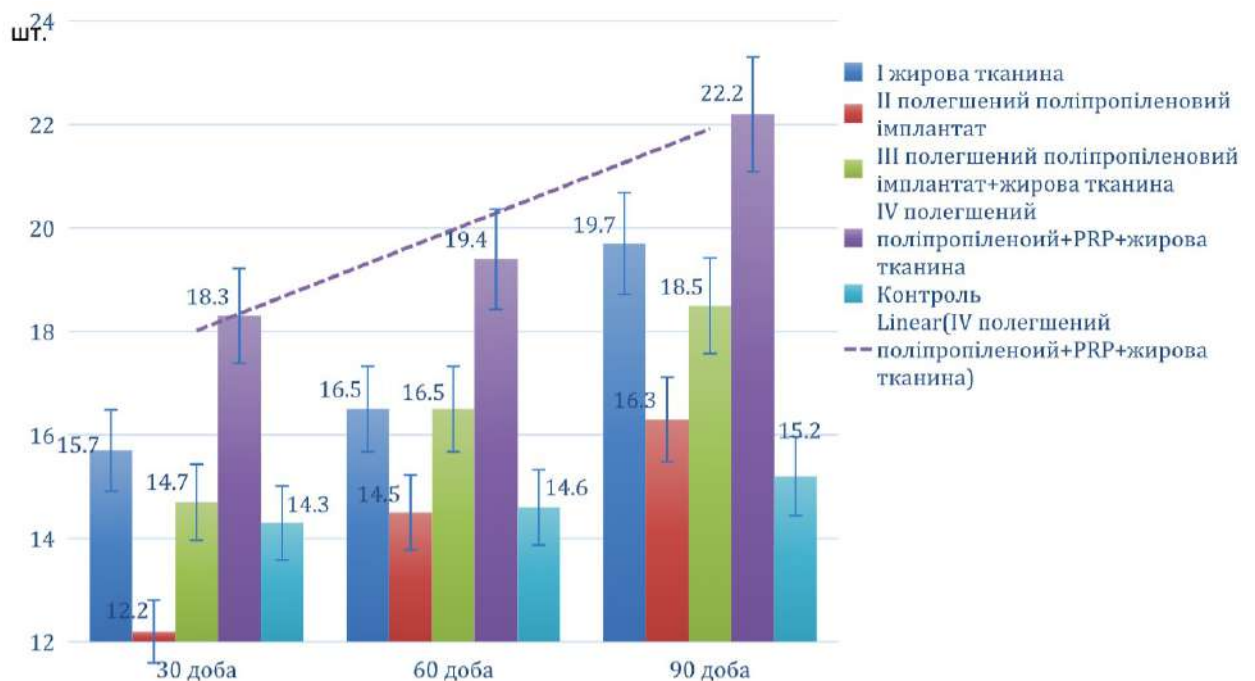


Рис. 3.2.2.14. Морфометричний аналіз інтенсивності локального неоангіогенезу. Середня кількість судин мікроциркуляторного русла навколо трансплантата в полі діаметром 1 мм

Ізольоване використання суспензії жирової тканини тільки незначною мірою зменшує ступінь фібротизації перипротезної зони і підсилює неоангіогенез в цій області. Це пов'язано зі слабкою інтеграцією ліпоцитів в утворений комплекс «сітчастий імплантат - сполучна тканина», їх значним лізисом і резорбцією.

Таким чином при поєднанні суспензії жирової тканини з ПЗТ в зоні імплантації протеза з'являються і мультипотентні стовбурові клітини, здатні до активного диференціювання в різноманітні клітинні структури сполучної тканини і активні цитокіни, що стимулюють більш ранній неоангіогенез. Як результат, інтеграція імплантату відбувається швидше за рахунок більш якісної васкуляризації зони навколо волокон протезу, меншої ішемізації тканин. Наслідком цього є менш виражене в віддаленому періоді після імплантації (2 - 3 місяці) хронічне запалення, менший ступінь гіперфіброзу. Все це створює умови для формування на полегшеному поліпропіленовому імплантаті тонкої, еластичної сполучної тканини з добрим кровопостачанням, що за своїми властивостями максимально наближена до природного непошкодженого апоневрозу людини.

3.3. Ефективність використання плазми, збагаченої тромбоцитами, локально при лікуванні хворих з післяопераційними вентральними грижами

3.3.1. Особливості перебігу післяопераційного періоду за умов локального використання в зоні герніопластики плазми, збагаченої тромбоцитами

З метою покращення результатів лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі запропоновано модифікувати хірургічну процедуру герніопластики з використанням сітчастих поліпропіленових протезів за рахунок локального внесення субстрату плазми, збагаченої тромбоцитами безпосередньо в м'якотканинній структурі черевної стінки, що дотичні до сітчастого протезу. Згідно запропонованої вище технології (розд. 3.2.1-2), отримували аутологічну ПЗТ в об'ємі від 16 до 40 мл. Кров в об'ємі 72 чи 144 мл забирали в пацієнта в приміщенні операційної через периферійний катетер 16 - 18G. За період передопераційної підготовки та ініціації наркозу протягом до 35 хвилин (за деякими винятками) отримували субстрат ПЗТ, що аналізували на кількісний клітинний склад за допомогою напіваавтоматичного аналізатора в умовах загальноклінічної лабораторії. Середні показники кількості тромбоцитів зафіксовано на рівні 1042 ± 131 Г/л при вихідному рівні кількості тромбоцитів цільної крові в 311 ± 61 Г/л. Коефіцієнт примноження кількості тромбоцитів склав 3,35. Активацію ПЗТ проводили розчином CaCl_2 10% в об'ємному співвідношенні 1:10 за 10 хвилин до застосування. У всіх випадках виконували видалення грижі з сепарацією тканин монополярною коагуляцією, а також із застосуванням біполярного диссектора "ЕК 300M1" (Патонмед, Україна) в режимі зварювання. Виконували герніопластику структур передньої черевної стінки із застосуванням сітчастого полегшеного поліпропіленового імплантату Parietene Macroporous Mesh (46 г/м²), Covidien-Medtronic (Ірландія).

У всіх випадках вибір способу пластики розглядався індивідуально інтраопераційно, спираючись на розмір, локалізацію, стан опорних шарів

передньої черевної стінки, вираженість підшкірної жирової клітковини, а також важкість стану хворого з урахуванням анестезіологічних ризиків.

Розподіл пацієнтів за характером пластики продемонстровано в табл. 3.3.1.1. У всіх випадках герніопластику можна вважати ненатяжною. Перевагу віддавали виконанню пластики "sublay" при грижових дефектах невеликого розміру, в цю ж групу були включені пацієнти яким виконувалися варіанти задньої компонент сепараційної пластики, а також пластики за Ramirez при грижах великого розміру.

В інших випадках (20 (41,7%) основної та 21 (38,9%) контрольної) при великих дефектах і наявності супутньої патології перевагу віддавали пластиці "onlay", а також варіантам так званої "sandwich" пластики з вимушеним розміщенням верхнього шару сітчастого імплантату в безпосередньому контакті з підшкірної жирової клітковиною. Критерії контакту сітки з підшкірною жировою клітковиною, а також велика площа диссекції жирової клітковини від апоневроза були вирішальним в об'єднанні цих пацієнтів в одну групу. Слід відзначити, що жодним чином можливість виконання локального внесення ПЗТ не впливала на тактику хірургічного лікування, а саме варіант диссекції, або характер розміщення чи фіксації протезу. Забезпечення таких умов є суттєвим предиктором збереження однорідності груп вибірки.

Табл. 3.3.1.1 Розподіл пацієнтів згідно характеру пластики.

	Основна група n=48	Контрольна група n=54
"sublay"+component separation	28 (58,3%)	33(61,1%)
"onlay" + sandwich	20 (41,7%)	21 (38,9%)

У пацієнтів основної групи виконували локальне внесення рідкого субстрату ПЗТ в об'ємі 16-32 мл шляхом пункційної інфільтрації м'яких тканин, що контактують з протезом. Більш контрольоване введення за рахунок дозованості і безпеки нами досягнуто застосуванням голки 13x0,3 мм. Таким чином значно знижувався ризик травми структур, що розміщуються безпосередньо в зоні проекції: судинних структур, кішківника. В процесі інфільтрації перевагу віддавали жировим структурам в зв'язку з наявністю в них в більшій кількості мезенхімальних стовбурових клітин, що слугують мішенню для регенераторних цитокінів привнесених ПЗТ. Такий характер введення дозволяє рівномірно розподілити обсяг ПЗТ по значній площі поверхні контакту з імплантатом і також поверхні вільного підшкірного жирового клаптя по всій поверхні диссекції. За нашими спостереженнями така процедура займала від 4 до 13 хвилин. Ми не виконували фіксування шкірно-підшкірного клаптя до підлеглих структур черевної стінки, зважаючи на суперечливість даних різних авторів про ризики і ефективність даної техніки.

У переважної більшості випадків простір над сітчастим протезом залишався єдиним і дрениувався силіконовим дренажем діаметром 6 мм з поздовжніми прорізами ("Каммед", Україна), активно за Редоном, в ємність об'ємом 200 - 600 мл. Дренування не виконували в разі пластики "sublay" при гризових дефектах W1. Дренаж зберігали в рані від 1 до 5 діб, так як було доведено що надмірно тривалий термін дрениування достовірно підвищує ризик гнійно-септичних ускладнень. Іншим критерієм видалення дренажу визначили зниження обсягу виділень до 30 мл на добу. Після видалення дренажу локальний контроль за серозним скупченнями в зоні пластики проводили шляхом регулярного виконання УЗД моніторингу (Medison Mysono 201, Medison Sonoace Pico, лінійним датчиком L 5-9, 40 mm та 60 mm, Південна Корея) з періодичністю від 3 до 7 діб, за даними якого визначали наявність і проводили непряму оцінку об'єму рідини з одномоментним контролем за тонкоголковою аспіраційною пункцією з метою досягнення завершеності аспірації, а також забезпечення безпеки процедури. Приблизний обсяг сероми ми визначали шляхом прямого лінійного вимірювання

максимального розміру сероми в трьох проекціях з урахуванням коефіцієнта- k , що є загальноприйнятим в вимірюванні об'єму за трьома лінійними розмірами.

$$V (\text{мл}) = k \times A \times B \times C.$$

Де A , B , C лінійні розміри накопичення (см), k - коефіцієнт з фіксованим значенням = 0,52.[88]

Критерієм пункційної аспірації був обраний обсяг більше 30 мл за період менше 4 діб з моменту попередньої пункції. При меншому обсязі в переважній більшості наших спостережень відзначався регрес рідинного скупчення, який вимагав одноразового контрольного УЗД через 2 тижні.

Післяопераційне ведення всіх хворих передбачало пришвидчену рухову активність. Рання активізація і самостійна ходьба пропонувалась через 12 годин після втручання. Всім пацієнтам було рекомендовано носіння абдомінального бандажа до 6 тижнів після оперативного втручання. Режим антибіотикопрофілактики, профілактика тромбоемболічних ускладнень, характер харчування були однаковим в обох групах пацієнтів. Контроль болю здійснювався на вимогу самого пацієнта введенням НПЗЗ (декскетопрофен 50 мг).

В якості сигналу до знеболення хворим було визначено дискомфорт при виконанні глибокого вдиху. Ступінь виразності больового синдрому розраховувалася за візуально аналоговою шкалою болю (ВАШ) (табл. 3.3.1.2).

Порівняльними критеріями перебігу раннього післяопераційного періоду були визначені наступні: ступінь виразності больового синдрому, наявність ускладнень, об'єм серозних виділень у перерахунку на добовий дебіт, терміни перебування в стаціонарі, строки реабілітації з урахуванням кількості, періодичності та загальної тривалості аспіраційних пункцій з приводу рідинних скупчень.

Наведено дані оцінки больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою після операції через 2 години, через 24 години, на 3 і 7 післяопераційну добу (табл 3.3.1.2.).

Таб 3.3.1.2. Оцінка інтенсивності больового синдрому згідно з візуально - аналоговою шкалою (ВАШ).

Термін спостереження	Ступінь виразності больового синдрому (Me)	
	Основна група (n=48)	Контрольна група (n=54)
2 год	63,5±7,1	69,1±8,0
24 год	44,4±6,4	46,5±6,5
3 доба	22,8±3,9	20,1±3,4
7 діб	11,9±3,1	13,4±2,5

Згідно ВАШ відзначали тенденцію до зниження інтенсивності больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів основної досліджуваної групи.

Кількісно проаналізовано ускладнення в кожній з досліджуваних груп (табл. 3.3.1.3). Наведені дані демонструють відсутність значущих інфекційних, пірогенних, алергічних післяопераційних ускладнень, що може свідчити про достатню безпеку і повної біологічну сумісність ПЗТ, отриманої за запропонованою технологією.

Табл. 3.3.1.3. Кількісна оцінка післяопераційних ускладнень ізольовано в кожній з досліджуваних груп.

Ускладнення	Контрольна група (без ПЗТ), n=54				Основна група (з ПЗТ), n=48			
	Варіант герніопластики			Всього, n = 54 (100 %)	Варіант герніопластики			Всього, n = 48 (100 %)
	"onlay"+"sublay" в модифікації sandwich, n = 17+ 4 (31,4+7,4 %)	"sublay", n = 28 (51,8 %)	"sublay" розширений до компонентної сепарації n = 5 (9,2 %)		"onlay"+"sublay" в модифікації sandwich, n = 17+ 3 (35,4+6,2 %)	"sublay", n = 25 (52,1 %)	"sublay" розширений до компонентної сепарації n = 3 (6,3 %)	
1	2	3	4	5	6	7	8	
Серома	11 (52,4%)	8 (28,6%)	2 (40,0%)	21 (38,9%)	7 (33,3%)	6 (24,0 %)	1 (33,3%)	21 (29,2%)
	$\chi^2_{1,5} = 5.879, p < 0.016$ $\chi^2_{2,6} = 0, p = 1$ $\chi^2_{3,7} = 0, p = 1$							
Інфільтрат	4 (19,0 %)	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)	5 (9,3%)	1 (5,0 %)	1 (4,0 %)	0 (0,0 %)	2 (4,1%)
	$\chi^2_{1,5} = 11.141, p < 0.001$ $\chi^2_{2,6} = 0, p = 1$ $\chi^2_{3,7} = 10.526, p = 0.002$							
Гематома	1 (4,7 %)	1 (3,5 %)	0 (0,0 %)	2 (3,7 %)	1 (5,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (4,1 %)
	$\chi^2_{1,5} = 0, p = 1$ $\chi^2_{2,6} = 4.082, p = 0.044$ $\chi^2_{3,7} = 0, p = 1$							
Некроз шкірного клаптя	1 (4,7 %)	1 (3,5 %)	0 (0,0 %)	2 (3,7 %)	2 (9,5 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (4,1 %)
	$\chi^2_{1,5} = 1.802, p = 0.18$ $\chi^2_{2,6} = 4.082, p = 0.044$ $\chi^2_{3,7} = 0, p = 1$							

Кількісна оцінка та візуальна демонстрація кількісних рідинних скупчень в зоні герніопластики, приведена в графіку, демонструє усереднений добовий об'єм виділень в кожній з досліджуваних груп за даними реєстрації об'єму виділень по активній дренажній системі, даними УЗД дослідження про об'єм рідинних скупчень, а також реєстрації обсягу після виконання аспіраційних пункцій.

Представлені дані демонструють достовірно зниження обсягу рідинних скупчень в основній досліджуваній групі в порівнянні з контрольною. Достовірні відмінності відзначаються з першої доби спостереження. Одним з пояснень такого

раннього отримання ефекту від ПЗТ слід вважати наявний склеючий ефект субстрату, що сприяє більш ранньому змиканню порожнини та зменшення площі що продукує ексудат.

Кількісно тенденція зберігається, відмінності фіксуються на всьому протязі дослідження зі зміцненням статистично достовірних відмінностей.

За виникнення ключових ускладнень не виявлено статистично значущих міжгрупових відмінностей: $p > 0,05$ за критерієм χ^2 Пірсона.

Для кількісного аналізу обсягу і динаміки зміни рідинних виділень в зоні імплантації сітки в залежності від техніки закриття грижового дефекту додатково сформовані симетричні підгрупи порівняння: "sublay" + "component separation" (з нормальною і підвищеною масою тіла) і "onlay" + "sandwich" (з нормальною і підвищеною масою тіла) з модифікованим підходом: застосуванням або без застосування ін'єкцій ПЗТ в зоні імплантації протеза.

В результаті аналізу зв'язку інтенсивності ексудативної фази запалення з варіантом розміщення сітчастого імплантату з застосуванням критерію χ^2 Пірсона між пацієнтами, що зазнали "onlay" та "sandwich" варіанти герніопластики, і пацієнти, для закриття грижових дефектів у яких виконували "sublay" і component separation техніки, виявлено статистично достовірно меншу кількість рідини серед останніх ($p < 0,05$) при порівнянні середніх значень об'єму рідини на кожному етапі (рис 3.3.1.1.).

Загальна група з надапоневротичним розміщенням протезу("onlay"+"sandwich")

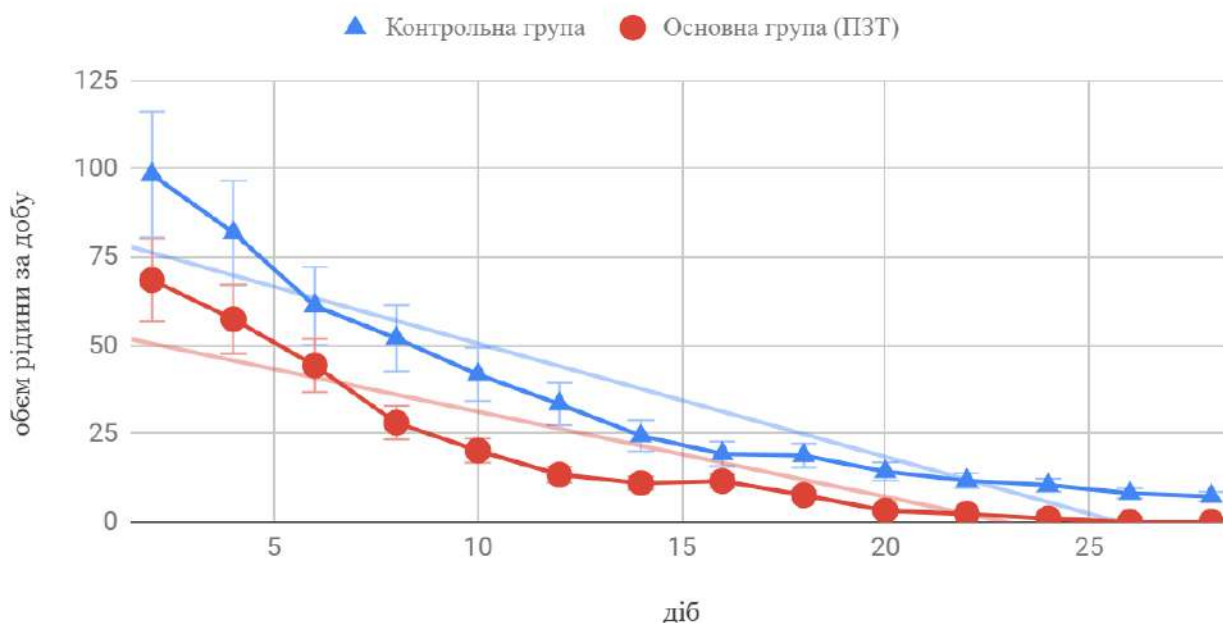


Рис 3.3.1.1. Середній об'єм рідинних скупчень (мл/добу): пацієнти, з розміщенням протезу надапоневротично;

Ця закономірність простежується при ізольованому аналізі підгруп з підвищеною ($IMT > 25 \text{ кг / м}^2$) і надлишковою ($IMT > 30 \text{ кг / м}^2$) масою тіла (для 1 групи $\chi^2 = 7,148$, $p = 0,008$; для 2 групи $\chi^2 = 6,862$, $p = 0,009$). При цьому значимість інтенсивності формування серозного рідинного компонента в області імплантації сітки у таких пацієнтів в порівнянні з відповідними їм групами без урахування маси тіла збережена до 10-12 діб ($10,2 \pm 1,3$) у контрольних пацієнтів і до 7-8 ($6,8 \pm 0,9$) - у досліджуваних (рис 3.3.1.2.).

Група з надापоневротичним розміщенням протезу("onlay"+"sandwich")
Пацієнти з ожирінням (BMI>25) та великими (W 2-3) гризовими дефектами)

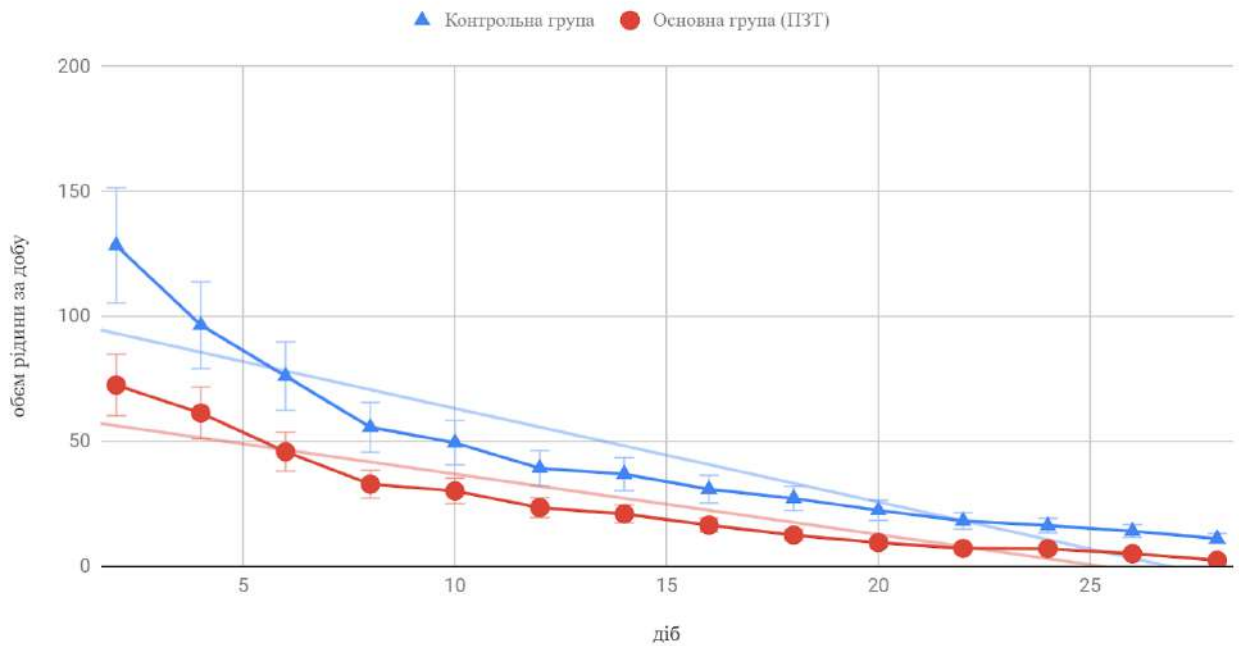


Рис 3.3.1.2. Середній об'єм рідинних скупчень (мл/добу): пацієнти, протез яким розміщено надापоневротично (пацієнти з ожирінням (BMI>25) та гризовими дефектами більше за 5 см (W2-3).

При попарному порівнянні з використанням критерію χ^2 Пірсона на 1-2 добу післяопераційного періоду за критерієм початкового об'єму ексудату виявлено статистичну відмінність між контрольними і досліджуваними пацієнтами в підгрупах із застосуванням технік "onlay" + sandwich з підвищеною + нормальною масою тіла та пацієнтів з надмірною вагою після "sublay" і component separation герніопластик з превалюванням такого у пацієнтів контрольної групи (рис 3.3.1.3.).

Група з ретромускулярним розміщенням ("sublay" + "component separation") (пацієнти з ожирінням)

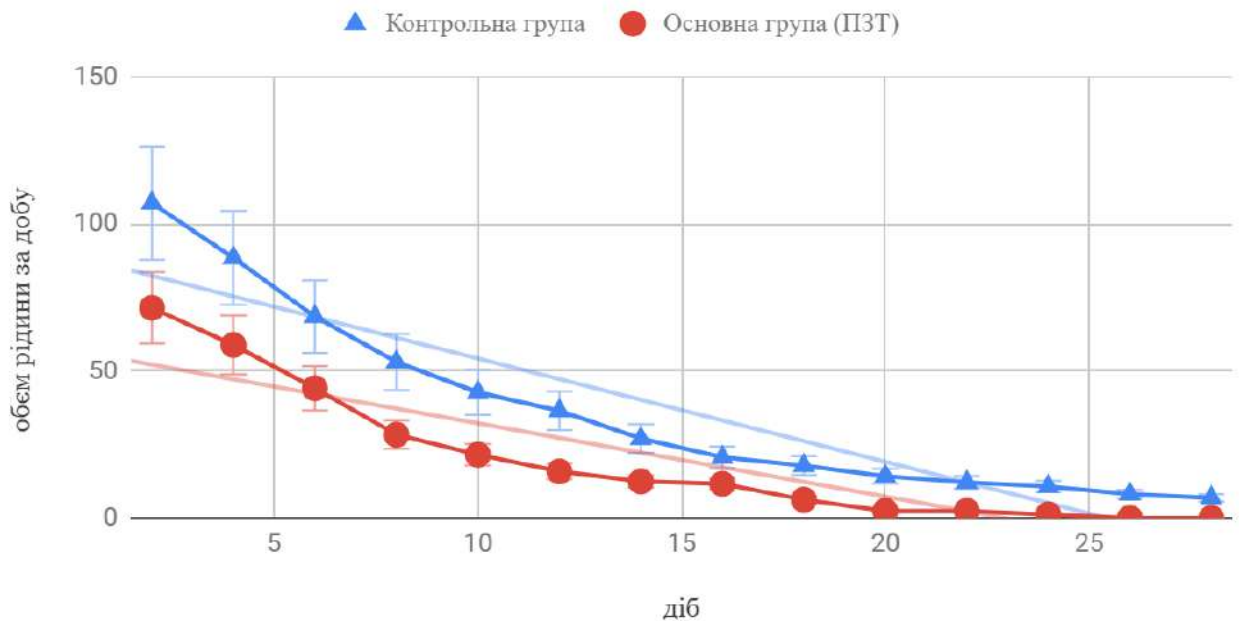


Рис 3.3.1.3. Середній об'єм рідинних скупчень (мл/добу): ретромускулярні варіанти розміщення протезу (пацієнти з ожирінням, ІМТ >25);

У пацієнтів після операцій "sublay" і "component separation" з нормальною масою тіла відмінності ($\chi^2_1 = 6,323, p < 0,05$ та $\chi^2_2 = 4,879, p < 0,05$) спостерігалися протягом першого - другого контрольних оглядів, після чого кількість серозного компонента на кожному етапі стала можливо порівняною в обох групах (χ^2 від 3,114 і менше, $p > 0,05$), при цьому зі збереженням візуальної переваги за досліджуваними пацієнтами в графічній моделі (рис 3.3.1.4.).

Загальна група з ретромускулярним розміщенням ("sublay" + "component separation")

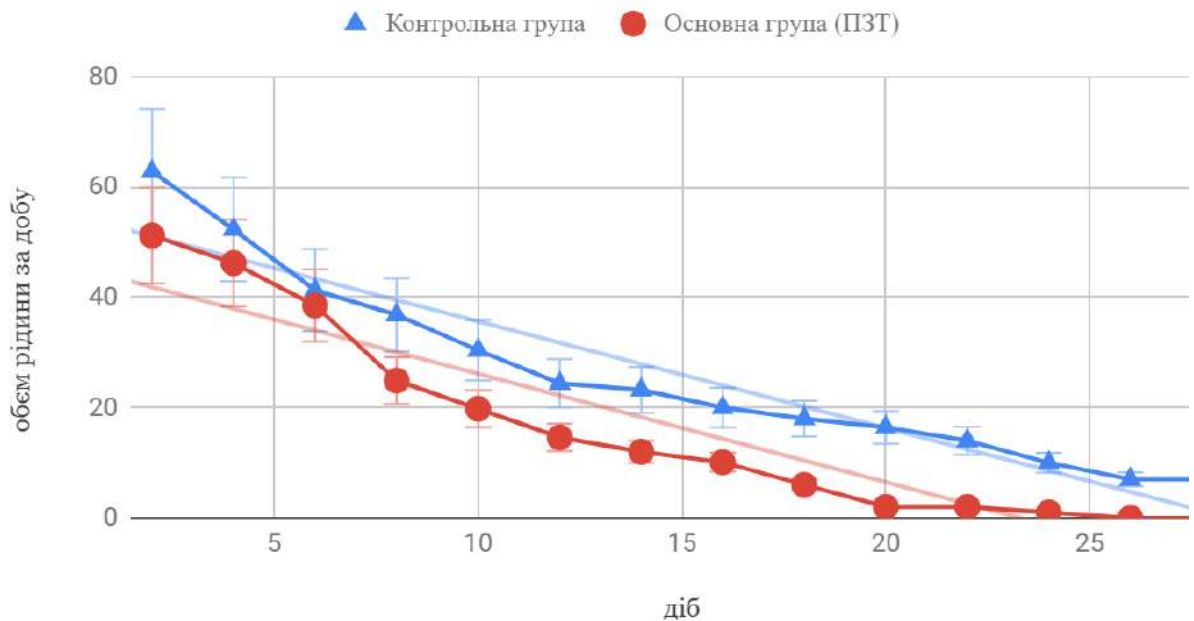


Рис 3.3.1.4. Середній об'єм рідинних скупчень (мл/добу): ретромускулярні варіанти розміщення протезу;

У пацієнтів досліджуваної групи після "onlay" і "sandwich" за допомогою ПЗТ вдалося привести дебіт ексудації до результатів пацієнтів після "sublay" і "component separation" технік при збереженні статистичної переваги за обсягом виділень в порівнянні з відповідними контрольними пацієнтами (χ^2 від 4,378 і вище, $p < 0,05$) (рис 3.3.1.1 та рис 3.3.1.4).

Логарифмічний ранговий аналіз динаміки регресії дебіту ексудату в зоні імплантації сітки виявив статистичну значущість змін протягом першого тижня спостереження ($p < 0,05$) у пацієнтів контрольної групи при використанні "sublay" і "component separation" технік і значимість в альтернативному варіанті за умови збереження резидуальної рідинної порожнини з низькою динамікою у останніх. У досліджуваних пацієнтів не спостерігалось різкої динаміки змін ($p > 0,05$) внаслідок малого об'єму серозного ексудату в абсолютному вимірі. Така ж тенденція простежувалася і для підгруп з підвищеною масою тіла.

3.3.2. Частота віддалених ускладнень та рецидивів за умови локального використання плазми, збагаченої тромбоцитами. Оцінка відновлення функції передньої черевної стінки у хворих, що оперовані з приводу післяопераційних вентральних гриж з використанням поліпропіленових імплантатів та локальним внесенням плазми, збагаченої тромбоцитами.

В післяопераційному періоді в терміні, щонайменше за 12 місяців спостереження у хворих за скаргами чи при контрольному огляді визначали наявність післяопераційних ускладнень: кісти, асоційовані з протезом, відчуття стороннього тіла, хронічний біль, суб'єктивно - обмеження рухливості черевної стінки, та виявлення недостатнього відновлення функції прямих м'язів живота. В табл 3.3.2.1 наведено структуру ускладнень у пацієнтів основної та контрольної групи, розділених на відповідні підгрупи згідно з варіантом герніопластики, що було виконано.

Наведені дані демонструють нижчий рівень ускладнень при попарному порівнянні відповідних підгруп основної та контрольної групи. Спостерігаємо зменшення частоти проявів хронічної кісти у порівнянні як груп загалом ($\chi^2 = 20,411$, $p < 0,001$), так і в підгрупах після пластики "onlay". Відчуття стороннього тіла спостерігали вірогідно рідше серед пацієнтів основної групи дослідження. Статистично достовірними є відмінності в попарному порівнянні "onlay" та "sublay" груп ($\chi^2 = 5,879$, $p < 0,05$) відповідно. Показники в групах компонентної сепарації є досить близькими та не мають статистично достовірної розбіжності при порівнянні.

Таб. 3.3.2.1. Кількісна оцінка зафіксованих віддалених післяопераційних ускладнень ізольовано в кожній з досліджуваних груп.

Ускладнення	Контрольна група (без ПЗТ), n=54				Основна група (з ПЗТ), n =48			
	Варіант герніопластики			Всього, n = 54 (100 %)	Варіант герніопластики			Всього, n = 48 (100 %)
	"onlay"+"sublay" в модифікації sandwich, n = 17+ 4 (31,4+7,4 %)	"sublay", n = 28 (51,8 %)	"sublay" розширений до компонентної сепарації n = 5 (9,2 %)		"onlay"+"sublay" в модифікації sandwich, n = 17+ 3 (35,4+6,2 %)	"sublay", n = 25 (52,1 %)	"sublay" розширений до компонентної сепарації n = 3 (6,3 %)	
1	2	3	4	5	6	7	8	
Кіста асоційована з протезом	2 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0 %)	6 (3,7%)	1(5,0%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (2,1%)
$\chi^2_{1,5} = 2,411, p < 0,001$ $\chi^2_{2,6} = 0, p = 1$ $\chi^2_{3,7} = 0, p = 1$								
Відчуття стороннього тіла	11 (52,4 %)	8 (28,6 %)	2 (40,0 %)	21 (38,9%)	7 (35,0 %)	3 (12,0 %)	1 (33,3 %)	11 (22,9%)
$\chi^2_{1,5} = 5,879, p = 0,016$ $\chi^2_{2,6} = 8,866, p = 0,003$ $\chi^2_{3,7} = 0,687, p = 0,408$								
Хронічний біль	5 (23,8 %)	1 (3,6 %)	0 (0,0 %)	4 (7,4 %)	1 (5,0 %)	1 (4,0 %)	0 (0,0 %)	2 (4,1 %)
$\chi^2_{1,5} = 6,117, p = 0,014$ $\chi^2_{2,6} = 0, p = 1$ $\chi^2_{3,7} = 0, p = 1$								
Обмеження рухливості передньої черевної стінки	7 (33,3 %)	2 (7,1 %)	0 (0,0 %)	5 (9,3 %)	2 (10,0 %)	1 (4,0 %)	1 (33,3 %)	4 (8,3 %)
$\chi^2_{1,5} = 15,672, p < 0,001$ $\chi^2_{2,6} = 1,802, p = 0,180$ $\chi^2_{3,7} = 1,802, p = 0,180$								
Недостатнє відновлення функції прямих м'язів, 1- бал	4 (19,1%)	1(3,6 %)	0 (0,0%)	2 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)	1 (2,1%)
$\chi^2_{1,5} = 1,802, p < 0,001$ $\chi^2_{2,6} = 4,082, p = 0,044$ $\chi^2_{3,7} = 0,687, p = 0,408$								
Рецидив	3 (14,3%)	1(3,6 %)	1(20,0%)	5 (9,3 %)	1(5,0%)	1 (4,0 %)	(0,0 %)	2 (4,1 %)
$\chi^2_{1,5} = 4,711, p = 0,030$ $\chi^2_{2,6} = 4,082, p = 0,044$ $\chi^2_{3,7} = 0, p = 1$								

Частота виявлення хронічного болю серед пацієнтів оперованих "onlay" в основній групі дослідження є достовірно ($\chi^2 = 6,117, p < 0,05$) нижчою (в 2,9 рази) в порівнянні з контрольною, що демонструє клінічне підтвердження теоретичного обґрунтування патогенетичного механізму дії ПЗТ в зоні інтеграції протезу.

Різниця цього показника серед хворих після "sublay" пластики не продемонструвала статистичної достовірності.

Навпаки показник обмеження рухливості черевної стінки демонструє статистичну достовірність в групі "sublay" з перевагою у 1,8 рази на користь основної групи дослідження ($\chi^2 = 15.672$, $p < 0,001$). Одночасно в групі компонентної сепарації основної групи є випадок, що відповідає гіршому результату в основній групі, але такі результати важко статистично аналізувати за рахунок малого об'єму вибірки. Аналізуючи ці групи в цілому маємо недостовірно нищий рівень цього показника серед пацієнтів основної групи.

За кількістю рецидивів маємо достовірно ($\chi^2 = 4.711$, $p < 0,05$) нижчий рівень серед пацієнтів основної групи (в 1,8 рази).

У віддаленому періоді проводили оцінку якості життя за стандартизованою шкалою SF-36 в терміни від 6 до 12 місяців. Дані порівнювали з аналогічними показниками анкетування доопераційно. Додатково у пацієнтів зі скаргами на наявність болю в ділянці втручання проводили диференційну діагностику характеру больового синдрому за шкалою Douleur Neuropathique 4 questions (DN4) та за допомогою опитування за ID Pain.

Порівняльними критеріями перебігу віддаленого післяопераційного періоду були визначені: наявність рецидиву грижового дефекту, віддалених ускладнень, а також критерії якості життя згідно SF-36. 2 пацієнтів були оперовані повторно з приводу рецидиву грижі. Інтенсивний больовий синдром, який після дообстеження шляхом виключення коморбідної патології, був пов'язаний з перенесеним протезуванням відзначався у 6 пацієнтів (2 - основної, 4 - контрольної групи). 4 з пацієнтів перенесли ретромускулярну герніопластику. Середня інтенсивність болю по ВАШ становила $3,4 \pm 0,8$ бали. Згідно Douleur Neuropathique 4 questions (DN4) і опитувальником ID Pain у 2 пацієнта основної і 4 пацієнтів контрольної групи було виявлено нейропатичний характер болю в період від 1 до 3 тижнів. У всіх випадках практично повний регрес больового синдрому було досягнуто застосуванням нестероїдних протизапальних

препаратів в комбінації з прегабаліном (150 - 450 мг на добу) в терміни від 2 до 8 тижнів. Дозування було підбрано та коректовано індивідуально з урахуванням переносимості препарату.

3.3.3. Оцінка якості життя.

Нижче наведені діаграми демонструють динаміку показників якості життя (згідно SF-36) в різних групах а також підгрупах обстеження (рис. 3.3.3.1).

Результати надаються у вигляді 8 показників: фізичне функціонування (Physical Functioning - PF); рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning - RP); інтенсивність болю (Bodily pain - BP); загальний стан здоров'я (General Health - GH); життєва активність (Vitality - VT); соціальне функціонування (Social Functioning - SF); рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional - RE); психічне здоров'я (Mental Health - MH).



Рис 3.3.3.1. Показники якості життя відповідно до шкали SF-36 (бали) в порівнянні до операції, а також після операції в підгрупах основної та контрольної груп: загальне порівняння всіх пацієнтів двох груп;

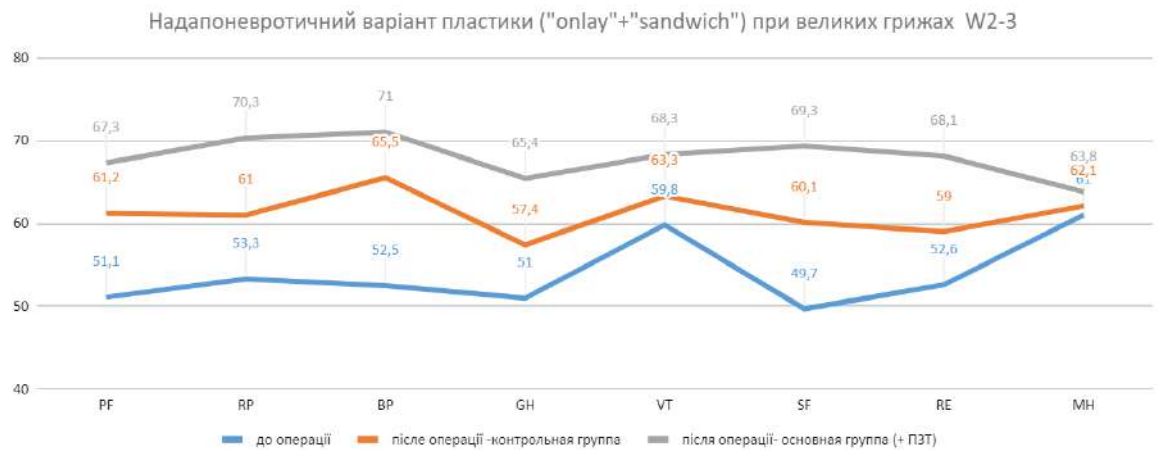


Рис 3.3.3.4. Показники якості життя відповідно до шкали SF-36 (бали) в порівнянні до операції, а також після операції в підгрупах основної та контрольної: підгрупа з ретромускулярним розміщенням протеза а також перенесли сепараційні техніки пластики при розмірі грижового дефекту, що перевищує 5 см (W2-3).

Принципово звертає на себе увагу статистично достовірне підвищення оцінки фізичного і психологічного стану обох груп дослідження в порівнянні з передопераційними даними ($\chi^2 = 5,397$, $p < 0,05$) з недостовірною перевагою запропонованої модифікації над традиційними методиками ($\chi^2 = 1,972$, $p > 0,05$).

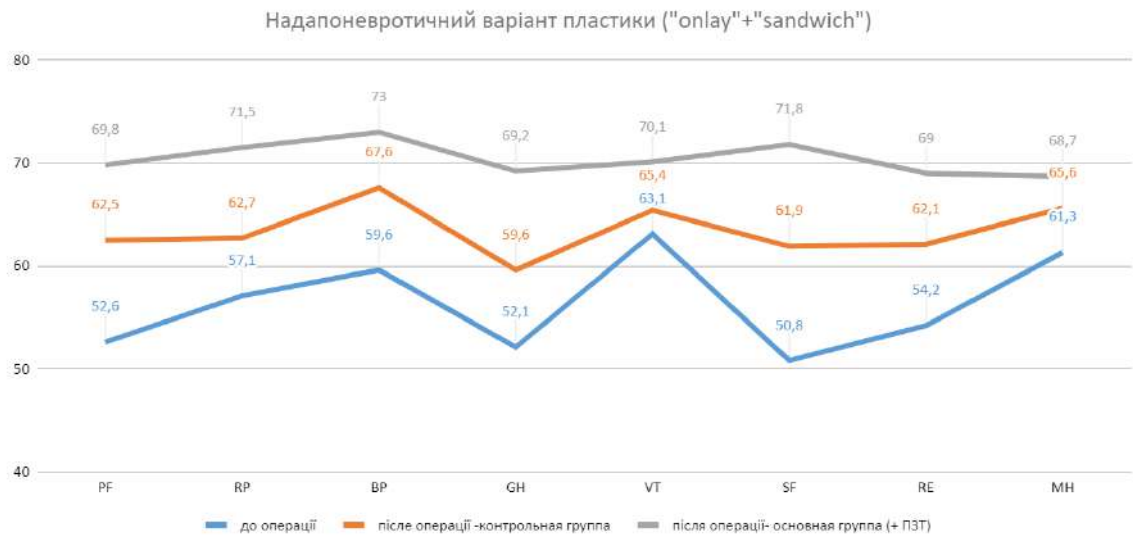


Рис 3.3.3.2. Показники якості життя відповідно до шкали SF-36 (бали) в порівнянні до операції, а також після операції в підгрупах основної та контрольної груп: підгрупи хворих, що перенесли герніопластику "onlay" а також "sublay" з sandwich доповненням;

Очікуваним і зрозумілим результатом стало поліпшення фізичного і соціального загального і рольового функціонування внаслідок проведеного оперативного лікування і усунення морфологічного субстрату хвороби і потенційних ускладнень. Позитивні зміни загального та психічного здоров'я, а також життєвої активності носили менш значний характер і мали незначну цінність для комплексної оцінки без статистичної значущості ($\chi^2 = 2,484$, $p > 0,05$) між групами порівняння.

Окремої уваги заслуговував параметр болю, як незалежний оцінний фактор характеристики локального статусу, при графічному аналізі слід інвертувати вираз больового компонента для правильного розуміння абсолютних значень і динаміки показника). Передопераційний больовий синдром у всіх ситуаціях описувався як дискомфорт в області грижового дефекту і був наслідком механічного і транзиторного ішемічного роздратування нервових закінчень мішка або вмісту в результаті активного і пасивного відносного зміщення структур передньої черевної стінки і дислокованого черевного об'єму. Післяопераційні ж

явища були повністю обумовлені альтеративним і ексудативним компонентами фазового раньового процесу внаслідок операційної травми і реактивного запалення на наявність чужорідного матеріалу. Принципова відмінність природи і характеру цих двох синдромів обумовила оцінку результату лікування: у переважної більшості хворих спостерігалася трансформація відчуття болю. Отримані результати вказують на позитивний вплив введення ПЗТ на загальний вектор і співвідношення компонентів процесу післяопераційного запалення в перипротезних тканинах з переважанням фази альтерації, мінімізацією ексудативного процесу, а також запуском більш ранньої та інтенсивної проліферативної стадії.

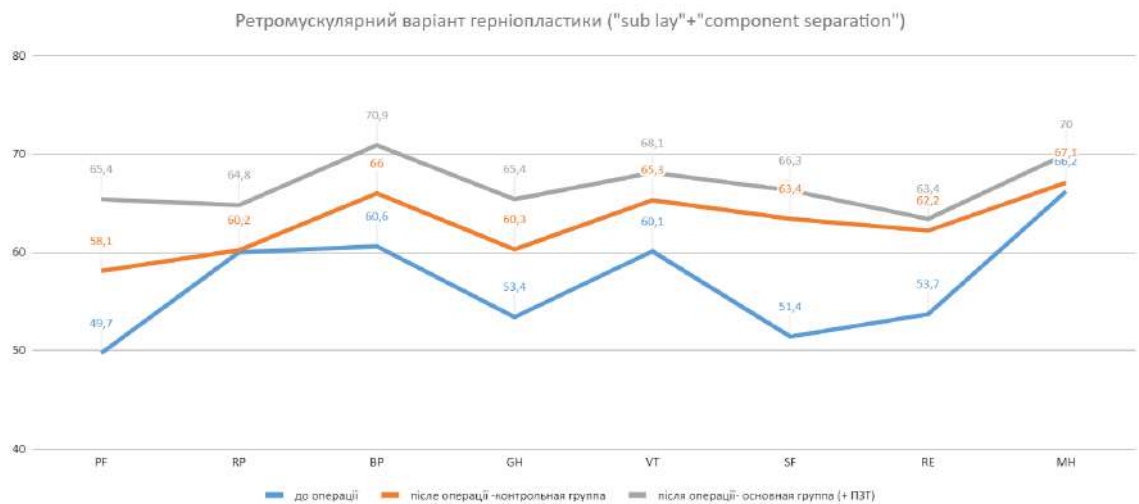


Рис 3.3.3.3. Показники якості життя відповідно до шкали SF-36 (бали) в порівнянні до операції, а також після операції в підгрупах основної та контрольної груп:

В- підгруп з ретромускулярним розміщенням протеза а також тих, що перенесли сепараційні техніки пластики;

Важливим фактором для оцінки якості життя є техніка виконання оперативного доступу та розташування сітчастого імпланту щодо м'язово-фасциального масиву передньої черевної стінки. При груповій оцінці передопераційні відмінності показників якості життя в підгрупах з над- і підапоневротичною локалізацією і фіксацією поліпропіленового імплантату

визначені як статистично незначущі з подібною непараметричною статистикою Колмагорова-Смірнова, в результаті чого підгрупи визнані придатними для подальшого порівняння. В даному контексті в сформованих когортах при попарній оцінці збережені пропорції загальної вибірки з однозначною візуальною і статистичною ($\chi^2 = 2,941$, $p > 0,05$) перевагою запропонованої методики над класичними варіантами виконання герніопластики. В результаті виконання аналізу відповідних показників за графіками (рис. 3.3.3.2-3): різницю виявлено статистично непідтвердженою ($\chi^2 = 2,524$, $p > 0,05$), але спостерігали відмінність на користь субапоневротичних методик пластики дефектів каркаса передньої черевної стінки. Отримані результати дозволяють підкреслити ефективність запропонованої модифікації над класичною технікою герніопластики і зробити висновок про переваги "sublay" методик в межах, окреслених клінічної ситуацією, показань до такого вибору об'єму оперативного лікування.

Окремого розгляду заслуговують досліджувані параметри в додатково виділеній когорті пацієнтів з великими розмірами дефектів і, відповідно, імплантатів для їх закриття, які є об'єктом підвищеної уваги для герніологів зважаючи схильності до ускладнень і рецидивів. В першу чергу, показники передопераційних даних в загальній і розглянутої вибірках визначені як такі які, що можна порівняти. По-друге, мінімальні відмінності виявлені між відповідними значеннями за всіма критеріями в основній групі ($\chi^2 = 2,871$, $p > 0,05$). При цьому різниця для аналогічних параметрів у контрольній групі значно вище і досягає 8 балів в максимальній амплітуді при збереженні статистичної порівнянності ($\chi^2 = 3,134$, $p > 0,05$). Отримані дані свідчать про наявність суб'єктивної чутливості пацієнтів з великими розмірами гризових дефектів до місцевого ефекту введення ПЗТ в точки фіксації імпланту в віддаленому періоді після проведеного втручання (рис. 3.3.3.4).

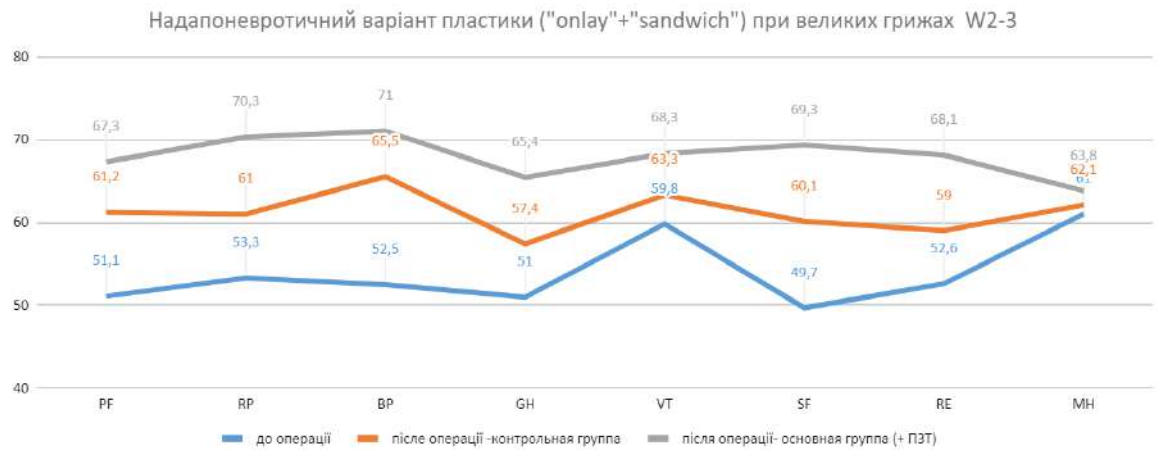


Рис 3.3.3.4. Показники якості життя відповідно до шкали SF-36 (бали) в порівнянні до операції, а також після операції в підгрупах основної та контрольної: підгрупа з ретромускулярним розміщенням протеза а також перенесли сепараційні техніки пластики при розмірі грижового дефекту, що перевищує 5 см (W2-3).

Показники ментального стану в підгрупах основної та контрольної груп відрізнялися несуттєво, і не представляють значного інтересу для вивчення даної патології. Також менш значущі відмінності в результатах вивчення рольового функціонування обумовленого емоційним станом, проте визначаються тенденції в підвищенні рівня показника у обстежуваних хворих основної групи незалежно від характеру пластики.

Решта критеріїв фізичного здоров'я і асоційовані з ними показники соціальної активності, загального стану здоров'я демонструють значимо вищий рівень якості життя у пацієнтів основної групи. Ступінь достовірності і кількісні відмінності в показниках вище в підгрупі пацієнтів, що перенесли надапоневротичну пластику. У визначенні критерію GH підгрупі хворих, що перенесли надапоневротичну пластику був достовірно вище ($\chi^2 = 7.841$, $p < 0,05$) в разі застосування ПЗТ- $69,2 \pm 3,7$, в контрольній групі- $59,6 \pm 4,2$.

3.4 Реабілітація хворих, оперованих з приводу післяопераційної вентральної грижі з використанням сітчастих імплантатів

3.4.1. Раціональна медикаментозна терапія післяопераційного періоду.

Проблема хронічного болю та нейропатичних больових синдромів.

Реабілітаційні заходи в післяопераційному лікуванні

В ранньому післяопераційному періоді хворі після герніопластичних оперативних втручань потребують адекватної корекції гемодинамічних показників, перш за все - контролю за об'ємом циркулюючої крові, показниками електролітного балансу. Найбільш актуально це питання постає у хворих, що оперовані з приводу великих чи гігантських черевних гриж з масивною дислокацією об'єму органів черевної порожнини, що значно збільшує ризик компартмент синдрому. Вкрай важливим для таких хворих є наявність постійного уретрального катетеру з метою контролю діурезу та контролю внутрішньочеревного тиску. За умови достатнього ОЦК та ознак олігурії необхідним є використання діуретичних засобів з контролем електролітних показників (у першу чергу K^+). Іншим важливим фактором профілактики виникнення компартмент синдрому є адекватна доопераційна підготовка кишківника, що включає пиття осмотичних проносних засобів (Фортранс, Діагнол) з метою зменшення об'єму його вмісту. З іншого боку, слід досягти максимально раннього та адекватного відновлення перистальтики за рахунок нейротропних препаратів (метоклопрамід, нейромідин), механічно (вазелінова олія) та профілактуючи надмірне газоутворення (еспумізан).

Адекватна антибіотикопрофілактика та антибіотикотерапія відіграють значну роль за рахунок зменшення ризиків інфікування зони хірургічного втручання, що є вкрай актуальним за умови наявності значного об'єму іншорідного матеріалу: сітчастий протез, шовний матеріал, що не розсмоктується, а також значної площі диссекції з великим об'ємом ексудату. У пацієнтів з помірним ризиком септичних ускладнень виконували

антибіотикопрофілактику препаратом цефуроксім, що вводився внутрішньовенно за 30 хв до початку оперативного втручання. При великих, рецидивних грижах, з наявністю лігатурних гранульом, після виконання адгезіолізу чи симультанного втручання проводили антибіотикотерапію, переважно парентерально терміном до 5 - 7 діб. У випадках виникнення ознак гнійно - септичних ускладнень після антибіотикопрофілактики переходили до антибіотикотерапії.

Для всіх пацієнтів з урахуванням об'єму оперативного втручання проводили в обов'язковому порядку оцінку ризиків тромбоемболічних ускладнень. Для пацієнтів, середнього і високого ризику, а таких була більшість, за показаннями використовували низькомолекулярні гепарини. Нами використовувався переважно еноксапарин (клексан). Дозування підбирали індивідуально зважаючи на наявність кардіальних ризиків та маси тіла. У пацієнтів середнього ризику термін призначення еноксапарину обмежували у 5 - 7 діб, з подальшою антиагрегантною терапією (аспірин, 75 - 100 мг) перорально на період, щонайменше у 2 тижні. У випадках, коли напередодні операції пацієнти регулярно використовували антикоагулянти непрямой дії (варфарин, рівароксабан, дабігатран) виконували так званий "Bridge-перехід", що представляє собою відміну перорального антикоагулянту з заміною його низькомолекулярним гепарином (еноксапарин) за 3 - 5 діб до передбачуваної дати операції, останнє введення якого передопераційно планували за 12 годин до початку втручання. Через 4 - 8 годин після завершення оперативного втручання виконували перше післяопераційне введення, з подальшим продовженням терапії з поверненням до базової схеми антикоагулянтної пероральної терапії.

В деяких випадках для мінімізації ризиків тромбогеморагічних ускладнень з метою оцінки потенціалу до агрегації, коагуляції та гемолізу виконували низькочастотну п'єзоелектричну тромбоеластографію. Таке дослідження дозволяє оцінити кожну з ланок гемостазу та може слугувати аргументом для корекції плану тромбопрофілактики. Хворі, що мали надмірну

вагу чи прояви варикозної хвороби нижніх кінцівок, з дня операції до 5 діб носили компресійний трикотаж (панчохи 2 класу компресії), чи (як виключення) використовували бинтування еластичним бинтом.

У випадках підвищеного ризику ішемії та некрозу шкірно-підшкірного клаптя призначали препарати з метою покращення мікроциркуляції (трентал, пентоксифілін) внутрішньовенно на час перебування в стаціонарі з продовженням у таблетованій формі на амбулаторному етапі. Також з метою зменшення локальних запальних проявів, об'єму ексудації, в деякій мірі - больового синдрому використовували препарати серапептази. За механізмом дії препарат блокує синтез прозапальних цитокінів та за рахунок протеолітичної активності зменшує активність процесів ексудації в рані та прискорює розсмоктування наявних рідинних скупчень чи гематом. Термін призначення серапептази досягав 3 - 4 тижнів. В деяких випадках, дозування залежало від маси тіла (по 10 мг : 2-4 табл.- на добу).

Адекватне знеболення також є важливим компонентом медикаментозної терапії. В переважній більшості випадків достатнього рівня знеболення досягали нестероїдними протизапальними препаратами (декскетопрофен, кеторолак, парацетамол), що вводяться внутрішньовенно або внутрішньом'язово в період госпіталізації та прийом яких може бути продовжено у таблетованій формі на амбулаторному етапі. У випадках розвитку больового синдрому, що має ознаки нейропатичного (за тестуванням Douleur Neuropathique 4 questions- DN4, NPS), ми використовували препарат прегабалін, що демонструє найбільшу ефективність в лікуванні такого больового синдрому. У виключних випадках больовий синдром може потребувати наркотичних анальгетиків в першу післяопераційну добу, чи виконання регіонарного блоку, що передбачає введення місцевого анестетику у фасціальний простір поперечного м'яза живота під УЗД контролем на рівні максимальної больової імпульсації, чи на декількох рівнях.

3.4.2. Периопераційне ведення як складова частина комплексної реабілітації хворих.

Адекватна периопераційна терапія є вкрай важливою в лікуванні хворих на післяопераційні вентральні грижі зважаючи на те, що вона впливає на результати та терміни лікування за рахунок запобігання багатьох ускладнень. Враховуючи що більшість герніопластик виконується в плановому порядку, передопераційна підготовка має бути комплексною, що передбачає повне клінічне обстеження на наявність супутньої патології. Обов'язковим, на нашу думку, є виконання загальноклінічних лабораторних тестів, рентген дослідження органів грудної клітки та ЕКГ. Для пацієнтів старшого віку (більше за 60 років) обов'язковим є виконання ехокардіоскопії. Хворі з анамнезом захворювання легень, чи з ознаками дихальної недостатності ($SpO_2 < 90\%$) чи ЧД > 24 в хв обов'язково проходили спірометрію з медикаментозними тестами на доопераційному етапі з подальшою консультацією пульмонолога. Хворі на цукровий діабет потребували дообстеження з визначенням рівня глікозильованого гемоглобіну та визначенням добового рівня глікемії. За потребою виконували коррекцію терапії під контролем ендокринолога, перевага віддавалась препаратам короткого інсуліну. У хворих з ознаками серцево судинної недостатності досягали стабільних показників гемодинаміки за рахунок корекції антигіпертензивної та кардіотропної терапії.

Обов'язковим на доопераційному етапі є визначення анестезіологічних ризиків та їх обговорення з пацієнтом. В деяких випадках надмірні анестезіологічні ризики можуть слугувати ключовим аргументом у відмові пацієнта від оперативного втручання з приводу вентральної грижі в плановому порядку. Слід відзначити, що питання виконання, чи відмови в оперативному втручанні є досить складним і багатогранним. На кінцевий вибір впливає не лише соматичний, а й психосоціальний статус пацієнта, його вік, фізична активність, наявність перенесених епізодів защемлення та їх характер. Пацієнт має бути максимально повно інформованим про можливі ускладнення як свого

випадку хвороби, так і про можливі ускладнення лікування та їх очікувану вірогідність. У складних випадках вибір тактики лікування слід визначати консилиумом із залученням провідних хірургів установи, анестезіологів, суміжних спеціалістів.

Післяопераційний період передбачає ранню. Дренажі зазвичай залишаються не більше як на 4 доби, але їх наявність майже не лімітує мобільність пацієнтів. Компресійні панчохи використовуємо рутинно в терміни до 5 - 7 діб, за окремими показаннями - довше. Обов'язковим, на нашу думку, є носіння м'якого, еластичного (без ущільнювачів) абдомінального бандажу. Цей фактор зменшує поперечне навантаження на білу лінію живота а також в певній мірі притискає черевну стінку, зменшуючи вільний простір для формування сероми, що підвищує ефективність дренажу. Носіння бандажу у термін до 6 тижнів є фактором профілактики рецидивів за рахунок відриву протезу від опорних структур черевної стінки та формування хронічної кісти над протезом. Всі хворі активізувалися і підіймалися не пізніше як через 24 години після втручання. Хворим з підвищеним ризиком легеневих ускладнень призначали виконання вправ з дихальної гімнастики. У хворих з ризиком компартмент - синдрому обов'язковою є наявність уретрального катетеру з метою контролю за діурезом та внутрішньочеревним тиском. Після 2 діб післяопераційного лікування та діурезу 1000 мл і більше виконували видалення катетеру.

УЗД дослідження структур черевної стінки проводили після видалення останнього дренажу з простору над сіткою у терміні, щонайменше за 3 доби. Подальший термін спостереження визначався за результатами виконаного УЗД. Найчастіше кратність спостережень становила один раз на 4 - 7 діб. За ознаками рідинного об'єму більше за 30 мл виконували видалення рідини шляхом тонкоголкової аспіраційної пункції.

З метою відновлення фізичної активності через 2 тижні після втручання дозволяли частково виконання фізичних вправ без навантаження на м'язи живота. Повне відновлення тренувальної активності рекомендовано

розпочинати не раніше як через 8 тижнів від моменту операції, попередньо узгодивши з лікарем.

На нашу думку, рання активізація мобільної активності пацієнтів є одним із предикторів зниження ризиків післяопераційних ускладнень та кращого функціонального результату лікування.

Результати досліджень даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. Ткаченко А.И. Четвериков С.Г. Атанасов Д.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы с целью профилактики поздних осложнений и болевого синдрома после герниопластики. *Klinicheskaiia khirurgiia* 2019-08-29 | journal-article DOI: [10.26779/2522-1396.2019.08.13](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.08.13) *(Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).*
2. D.Atanasov. Use of platelets rich plasma as a factor of the reduction of risk of early postoperative complications in patients with postoperative ventral hernias. *EUREKA: Health Sciences*. 2019-07-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00957](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00957) *Part of ISSN: 2504-5660 ISSN: 2504-5679*
3. D.Atanasov. Estimation of the effect of platelet rich plasma products in the integration of polypropylene mesh implant in biological tissues. Experimental model in rats. *EUREKA: Health Sciences* 2018-09-28 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2018.00736](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2018.00736) *Part of ISSN: 2504-5660 Part of ISSN: 2504-5679*
4. D.Atanasov. Evaluation of centrifuging regimes for the purpose of optimizing the harvesting protocol of plasma-enriched plasma *EUREKA: Health Sciences*. 2019-03-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00881](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00881) *Part of ISSN: 2504-5660 Part of ISSN: 2504-5679*

5. S. Chetverikov D.Atanasov. Original effective, safe technique of obtaining platelet rich plasma by centrifugation of the blood plasma in modified syringe containers. EUREKA: Health Sciences. 2019-01-31 | journal-article DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00844 Part of ISSN: 2504-5660. Part of ISSN: 2504-5679 (*Дисертанту належить ідея, збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті*)
6. Monothematic conference of the state of art in hernia repair under the auspices of the European hernia society. Ukraine, Lviv, 2018. Local use of PRP in patients with incisional hernias. Analysis of complications risks and short- term results
7. IX науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні способи лікування та технології у хірургічному лікуванні гриж живота», Коблеве 2016. Місцеве використання та роль клітинних факторів росту у тканинній інтеграції композитного сітчастого імплантату.
8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії- 95 років кафедрі хірургії та проктології», Київ 2017. Інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами. Обґрунтування та оцінка ризиків ускладнень та безпосередніх результатів.
9. XII науково практична конференція «Зварювання та термічна обробка живих тканин» Теорія. Практика. Перспективи, Київ, 2017. Використання технології електрозварювання в сепарації шарів черевної стінки та інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами як фактори зменшення вираженості післяопераційних сером.
10. XI-та Міжнародна Науково-практична Конференція «Зварювання та Термічна Обробка Живих Тканин. Теорія. Практика. Перспективи»,

Київ, 2016. Моделювання змін в біологічних тканинах на інтеграцію композитного сітчастого імплантату одночасно із плазмою, збагаченою тромбоцитами, в експерименті на щурах.

11.V Міжнародна наукова конференція СумДУ "Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини". Експериментальна модель змін в м'яких тканинах на одночасну інтеграцію сітчастого імплантату разом з аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами. 2017р.

РОЗДІЛ 4. ЗАКЛЮЧЕННЯ. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Виходячи з результатів експерименту з дослідження тканинних змін на сітчастий імплантат з поліпропілену слід відзначити, що ізольоване використання суспензії жирової тканини тільки незначною мірою зменшує ступінь фібротизації перипротезної зони і підсилює неоангіогенез в цій області. Це пов'язано зі слабкою інтеграцією ліпоцитів в утворений комплекс «сітчастий імплантат - сполучна тканина» та їх резорбцією. При поєднанні суспензії жирової тканини з ПЗТ в зоні імплантації протеза одночасно виявляються і мультипотентні стовбурові клітини, з потенціалом до диференціювання в клітинні сполучнотканинні структури та цитокіни, що стимулюють цей процес. Таким чином пришвидшуються тканинні репаративні процеси та зокрема неоангіогенез. Як результат інтеграція імплантату відбувається в коротші терміни за рахунок кращої васкуляризації зони навколо волокон імплантату, меншої ішемізації тканин, що зазнають травми в контакті з протезом. Наслідком цього є менш виражене в віддаленому періоді після імплантації (2 - 3 місяці) хронічне запалення. Це обумовлює менший ступінь надлишкової фібротизації ($32,0 \pm 3,6$ проти $18,4 \pm 2,9$, % площі фіброзу, $p < 0,05$) в тому числі і за рахунок оптимізації клітинних та матричних структур в комплексі “протез- сполучна тканина”. Все це створює умови для формування на поліпропіленовому імплантаті тонких, еластичних, сполучнотканинних структур з кращим кровопостачанням ($22,2 \pm 2,7$ проти $16,3 \pm 2,1$, одиниць мікроциркуляторного русла, $p < 0,05$), що за своїми властивостями більш наближені до природного непошкодженого апоневрозу та очікувано будуть мати кращі біомеханічні властивості.

Серед недоліків експерименту слід відзначити, що забір жирової суспензії людини та введення її як ксенотрансплантат вносить деяку похибку в оцінку отриманих результатів. На захист технології можна констатувати, що такий підхід не є новим та раніше демонстрував свою спроможність через досить низьку HLA активність саме жирової тканини. В нашому експерименті

теоретичне підґрунтя підтверджується найнижчим рівнем імунної клітинної реакції саме в досліджуваних матеріалах групи з ізольованої імплантації жирової тканини як ксенотрансплантату, що свідчить про її досить низьку імуногенність[61,91,176].

В порівнянні з опублікованими раніше даними, в яких моделюється аналогічні тканинні реакції на кролях [Oscar Rubini Ávila, 2016] отримані дані корелюють з визначеними автором збільшенням кількості клітин запальної реакції в групі дослідження. Слід зауважити, що в якості мішені для ПЗТ в експерименті виступала власне жирова тканина кроля. Визначення автором типів колагену так само опосередковано може пояснювати отримані нами дані щодо зменшення площі фіброзу.

В роботі [Jeffrey Van Eps1,2 2016] продемонстрована краща інкорпорація біологічного сітчастого протезу за рахунок локального привнесення ПЗТ. Авторами був зроблений акцент на вивченні гістологічних змін в структурах черевної стінки при розміщенні сітки інтраперитонеально та визначення її адгезивності та ризику виникнення спайок. До іншої принципової відмінності слід віднести використання біологічних сіток, реакції на які можуть бути обумовлені відносно більшою імуногенністю.

Інша робота [J.S. Fernandez-Moure, M.D. M.S., 2015] продемонструвала позитивний вплив ПЗТ на неоангіогенез та імплантацію біологічних протезів. Загальна ідея дослідження є достатньо близькою, однак принциповою є різниця в матеріалі сітчастого імплантату, що, на нашу думку, є важливим в аспекті оцінки локальних тканинних реакцій.

Таким чином, отримані експериментальні дані відповідають теоретичному підґрунню та дещо схожі з результатами відносно близьких за своєю ідеєю та дещо відмінних в деталях досліджень.

Запропонований протокол отримання плазми, збагаченої тромбоцитами, відрізняється використанням широко доступних в клінічній практиці витратних матеріалів, а також дозволяє бути адаптованим до багатьох типів центрифуг і їх роторів, що дозволяє вважати запропоновану технологію

принципово більш доступною в порівнянні з наявними на ринку аналогами. Для центрифугування адаптується більшість роторних відцентрових центрифуг, що комплектуються роторами з поворотними чашами, які широко використовуються в клінічній і лабораторній практиці. В якості витратних матеріалів метод вимагає відповідно до об'єму ПЗТ, що очікується, кількість шприців з кріпленням ЛуерЛок. Наприклад, для отримання 16 мл PRP необхідно 7 шприців 20.0. На кожен шприц для кожного етапу центрифугування використовується заглушка КомбіСтоппер. При акуратному виконанні і дотриманні асептичних умов в коннекторах протягом процедури можливо використання одного триходового краника ДискофіксС. Розчин АСД-А, який використовується в якості антикоагулянту, є доступним і не вимагає особливих умов зберігання і може бути використаний в різних об'ємах фасування за умови збереження в асептичних умовах. Розчин CaCl_2 10%, що використовується в якості активатора є широко доступним. Крім того запропонований метод дозволяє отримати різні об'єми ПЗТ (від 2 мл до 16 мл за одну процедуру), що є зручним в лікарській практиці з огляду на широкий діапазон завдань застосування субстрату. Можливість отримання значних у порівнянні зі стандартними методиками об'ємів ПЗТ є важливим удосконаленням, що дозволяє рекомендувати методику для використання в загальнохірургічній практиці, де найчастіше потрібна значна кількість ПЗТ (10 мл і більше).

Крім суттєвих відмінностей в технологіях відбору шарів після центрифугування, відкритим залишається питання вибору режиму центрифугування. Аналізуючи дані тематичних публікацій можна прийти до висновку, що різними авторами було принципово відмінно оцінено аналогічні протоколи центрифугування, що і обумовлює актуальність дослідження в цій сфері, особливо з урахуванням особливостей форми контейнерів та процедури відбору центрифугованих фаз.

Дослідження Bausset et al [111,113] продемонструвало максимальну ефективність центрифугування в режимі 250g x 15 хв. Однак такий протокол

досить рідко використовується в даний час за даними інших авторів. Можлива причина може полягати в тому, що надмірне прискорення надає негативний ефект в тому числі і на активність тромбоцитів. Слід відзначити, що деякими авторами констатується як оптимальний протокол з прискоренням до 900g, що на нашу думку є принципово надмірним через високий ризик порушення герметичності контейнерів під час центрифугування. Інші автори декларують переваги протоколів не за ознаками центробіжного прискорення? а з урахуванням частоти обертів ротору центрифуги, такий підхід є некоректним через відсутність інформації про лінійні характеристики ротору центрифуги, форму і розміщення контейнерів, що центрифугують. Такі дані наводилися з урахуванням не лише кількості тромбоцитів, а також активності за показниками ключових факторів росту (VEGF, тощо), але не є однозначними. При першому центрифугуванні Bausset et al. [113], в режимі 130g x 15хв, демонструє схожі дані із запропонованим нами. Результати власного дослідження показали, що перше центрифугування в 150g x 15хв демонструє більше тромбоцитів, в порівнянні з іншими розповсюдженими протоколами. Це є близьким до деяких протоколів для “готових рішень”, що доводить те, що форма контейнеру не є принциповим фактором, що впливає на процес отримання ПЗТ.

Доведено переваги подвійного центрифугування з доповненням режиму 150g x 15хв за рахунок другого центрифугування (“hard spin”) в режимі 250g x 10 хв, що є дещо дискутабельним за даними окремих авторів [23,50,113]. Однак, на нашу думку, подвійне центрифугування несе переваги, що компенсують дещо збільшення часу процедури та кількості витратних компонентів, але суттєво не збільшує собівартість процедури.

Отриманий в нашому дослідженні рівень еритроцитів відповідає допустимим межам, що підтверджує спроможність технології центрифугування в шприц-контейнерах а саме технологію відбору сепарованих шарів за допомогою аспірації шприцом мануально під візуальним контролем через триходовий краник ДіскофіксС.

Кількісна оцінка запропонованої технології центрифугування і відбору фаз з опрделеним оптимальним протоколом центрифугування демонструє високий рівень ефективності та не поступається запропонованим на ринку готовим рішенням [111].

На нашу думку, рівень еритроцитів у меншій мірі впливає на вибір режиму центрифугування. Певний рівень лейкоцитів результуючого субстрату ПЗТ нижче в умовах центрифугування 250g 15 хв, що може бути розцінено як значимий фактор в модифікації процедури в разі реалізації клінічного завдання, в якому лейкоцитарний буфер може надати негативний ефект. Однак в переважній більшості випадків концентрація лейкоцитів в меншій мірі впливає на вибір режиму центрифугування з метою отримання ПЗТ.

Дані власних досліджень щодо ранніх післяопераційних ускладнень демонструють зв'язок ступеня виразності післяопераційних сером відповідно до наявності факторів ризику, а також в залежності від вибору техніки герніопластики. Кореляція між індексом маси тіла і частотою і ступенем виразності сером була наведена в роботах багатьох авторів [48,133,163] Констатували зв'язок вибору техніки герніопластики з наявніст. ускладнень Сонис АГ, Постніков ДГ [48]. Ключовим аспектом можна вважати факт контакту сітчастого протезу з підшкірною жировою клітковиною, як фактор, що значно збільшує ризик ранніх післяопераційних ускладнень. Такі дані були продемонстровані в роботах Klink CD [133].

Таким чином, після статистичного аналізу встановлено, що ступінь виразності таких ранніх післяопераційних ускладнень як наявність рідинних скупчень в зоні алопластики, за нашими даними, підтверджує залежність від загальновідомих чинників ризику. До них можна віднести: надмірну масу тіла, наявність супутньої патології, характер пластики, а саме факт контакту протеза з підшкірною жировою клітковиною і ширину диссекції тканин, розмір протезу.

Нами не було розглянуто залежність ступеню виразності ускладнень відповідно до щільності та характеру плетіння протезу, оскільки такі дослідження існують та демонструють переваги полегшених та крупнопористих імплантатів. В нашому дослідженні не враховувався маркер ІЛ-1RA плазми крові, як доведено специфічний індикатор підвищеного ризику утворення сером (Klink CD) [3]. Очікувано таке дослідження може мати суттєвий прогностичний вплив щодо післяопераційного ведення, однак дискусійним є його використання в широкій практиці через складність та дороговартісність. Однак інтерес до маркеру ІЛ-1RA плазми крові залишається, що розглядається нами як можливий об'єкт наступних досліджень.

Провівши оцінку післяопераційних ускладнень в основній і досліджуваній групі, можна стверджувати що запропонована техніка інфільтрації зони імплантації протеза аутологічною ПЗТ не несе жодних додаткових ризиків в порівнянні з контрольною групою, де інфільтрацію ПЗТ не виконували, що продемонстровано відповідно відсутністю специфічних ускладнень, що можуть бути розцінені як такі, що асоційовані з процедурою забору крові, чи з введенням ПЗТ. Інші ускладнення, специфічні для герніопластики з використанням сітчастих протезів в основній групі дослідження демонструють нижчий рівень. Больовий синдром в основній досліджуваній групі в порівнянні з контрольною не має суттєвих статистичних відхилень. Ефективність наведеної методики в зменшенні ступеня виразності рідинних скупчень в зоні герніопластики за рахунок зменшення об'єму та тривалості відзначається практично у всіх пацієнтів основної групи в порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Статистично достовірність, а також кількісна різниця в значеннях зростають при порівнянні в групах з більшим розміром грижового дефекту, а відповідно з більшою площею використаного протеза при однаковій техніці пластики. Достовірно більше відмінності в групі пацієнтів, оперованих за методикою "onlay" та "sandwich". Це пояснюється потенційно більшим очікуваним об'ємом рідинних скупчень,

а також за рахунок прицільного внесення ПЗТ саме в тканини, що мають найбільший клітинний потенціал у вигляді мезенхімальних стовбурових клітин. З іншого боку варіанти “sublay” пластики мають менший потенціал до формування рідинних утворень та тканини, що контактують з протезом при такому варіанті його розміщення та інфільтруються ПЗТ, мають дещо менший клітинний потенціал як мішені для стимулюючих цитокінів. У свою чергу кількісна різниця в значеннях вище в групі пацієнтів, що страждають на ожиріння. Такі результати цілком відповідають теоретичному підґрунтя. Слід відзначити також адгезивний потенціал ПЗТ, що ймовірно відіграє роль в склеюванні шарів підшкірної жирової клітковини між собою та з підлеглими апоневротичними структурами.

Таким чином, запропонована методика інфільтрації зони імплантації протеза аутологічною ПЗТ є безпечною і ефективною з метою профілактики таких ранніх післяопераційних ускладнень як рідинні скупчення (сероми). Ефективність її використання варіює в залежності від наявності специфічних факторів ризику. Ретромускулярні варіанти пластики гризових дефектів у пацієнтів нормальної статури демонструють найнижчий рівень ефективності використання ПЗТ, що є статистично недостовірним. З іншого боку висока ефективність технології демонструється у пацієнтів, що оперовані з приводу великих гриж з надапоневротичним розміщенням протезу та за наявності надмірної маси тіла. На нашу думку, таким пацієнтам слід рекомендувати використання запропонованої техніки з очікуванням найкращих результатів. У більшості інших пацієнтів на етапі планування об'єму хірургічного лікування слід індивідуально оцінювати потенційні ризики ранніх ускладнень герніопластики та доцільність виконання локально інфільтрації аутологічною ПЗТ.

Ефективність наведеної модифікованої техніки в зменшенні ступеня виразності хронічного больового синдрому, а також біомеханічної дисфункції, що є визначальним в даному випадку критерієм оцінки фізичних аспектів якості життя, відзначається практично у всіх підгрупах основної

досліджуваної групи в порівнянні з відповідними контрольної. Статистично достовірність, а також кількісна різниця в значеннях, зростають при порівнянні в групах з великим розміром гризового дефекту, а відповідно з більшою площею використаного протеза при однаковій техніці пластики. Достовірно більше відмінності в групі пацієнтів, оперованих за методикою "onlay", "sublay" та "sandwich". У свою чергу кількісна різниця в значеннях трохи нижче в групі пацієнтів з гризовими дефектами більше 5 см. У визначенні критерію GH підгрупі хворих, що перенесли надапоневротичну пластику був достовірно вище в разі застосування ПЗТ- $69,3 \pm 3,8$, в контрольній групі - $59,7 \pm 4,1$ при $p < 0,05$. У групі ретромускулярного розміщення імплантату статистичні відмінності в показниках якості життя основної та контрольної підгруп менш значущі що може пояснюватися дещо малою вибіркою а також меншим ефектом застосування плазми збагаченої тромбоцитами при інфільтрації м'язово апоневротического шару в порівнянні з жировими структурами при надапоневроти́чній пластичі. При цьому переважно при ретромускулярному розміщенні протеза відзначали розвиток вираженого нейропатичного больового синдрому, що з більшою ймовірністю пов'язане з технікою оперативного втручання. Більш широкий обсяг дисекції м'язово-апоневротичних структур, які мають більш інтенсивну іннервацію, а також власне розміщення протеза в ретромускулярном просторі і наявність трансмускулярних швів підвищують ймовірність травмування нервових волокон безпосередньо швами або щільним контактом з протезом.

Застосування опитувальників DN4 і ID Pain продемонструвало ефективність в верифікації нейропатичного характеру болю що дозволило коректно підібрати варіант консервативної терапії. Комбінація нестероїдних протизапальних препаратів з прегабаліном продемонструвала ефективність в таких випадках.

Таким чином, запропонована методика інфільтрації зони імплантації протеза аутологічної плазмою, збагаченої тромбоцитами, є безпечною і ефективною з метою профілактики біомеханічної дисфункції, хронічного

більшового синдрому, що може бути істотним лімітуючим фактором якості життя пацієнтів, що перенесли герніопластику.

Результати досліджень даного розділу наведено в наступних публікаціях:

1. D.Atanasov. Use of platelets rich plasma as a factor of the reduction of risk of early postoperative complications in patients with postoperative ventral hernias. EUREKA: Health Sciences. 2019-07-31 | journal-article DOI: [10.21303/2504-5679.2019.00957](https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.00957) Part of ISSN: [2504-5660](https://doi.org/10.21303/2504-5660) ISSN: [2504-5679](https://doi.org/10.21303/2504-5679)
2. Ткаченко А.И. Четвериков С.Г. Атанасов Д.В. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы с целью профилактики поздних осложнений и болевого синдрома после герниопластики. Klinicheskaiia khirurgiia 2019-08-29 | journal-article DOI: [10.26779/2522-1396.2019.08.13](https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.08.13) (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
3. Monothematic conference of the state of art in hernia repair under the auspices of the European hernia society. Ukraine, Lviv, 2018. Local use of PRP in patients with incisional hernias. Analysis of complications risks and short-term results
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання абдомінальної хірургії- 95 років кафедри хірургії та проктології», Київ 2017. Інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами. Обґрунтування та оцінка ризиків ускладнень та безпосередніх результатів.
5. XII науково практична конференція «Зварювання та термічна обробка живих тканин» Теорія. Практика. Перспективи, Київ, 2017. Використання технології електрозварювання в сепарації шарів черевної стінки та інфільтрація зони імплантації сітчастого поліпропіленового

протезу аутологічною плазмою збагаченою тромбоцитами як фактори зменшення вираженості післяопераційних сером.

Висновки

У дисертаційному дослідженні наведено вирішення актуальної задачі підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на післяопераційні вентральні грижі шляхом модифікації місцевих тканинних реакцій в зоні імплантації сітчастого протезу плазмою, збагаченою на тромбоцити.

1. Ризик розвитку і ступінь виразності рідинних скупчень в зоні герніопластики може бути прогнозований з урахуванням таких факторів ризику як розмір грижового дефекту, характер пластики, розмір протезу, наявність супутньої патології, надлишкової маси тіла (наявність рідинних скупчень спостерігали в 52,4% випадків з надапоневротицим розміщенням протезу та в 28,6% випадків з ретромускулярним розміщенням протезу $p < 0,05$).

2. В експерименті продемонстровано, що використання плазми, збагаченої тромбоцитами в умовах наявності мезенхімальних стовбурових клітин жирової тканини демонструє позитивний ефект на інтеграцію сітчастого поліпропіленового протезу за рахунок більш активного неоангіогенезу ($22,2 \pm 2,7$ проти $16,3 \pm 2,1$ одиниць мікроциркуляторного русла, $p < 0,05$) та, відповідно, меншої ішемізації та відсутності надлишкової фібротизації ($32,0 \pm 3,6$ проти $18,4 \pm 2,9$, % площі фіброзу, $p < 0,05$) в створеному комплексі “протез - сполучна тканина”.

3. Запропонований протокол отримання ПЗТ з використанням доступних розхідних матеріалів та обладнання демонструє задовільні кількісні показники якості ПЗТ та суттєві переваги над іншими методиками такі, як значна економічна ефективність та широка варіабельність об'єму ПЗТ, доступного для отримання. Оптимальним для отримання ПЗТ є режим подвійного центрифугування: $150g \times 15xv + 250g \times 10xv$, який

продемонстрував найкращі показники примноження кількості тромбоцитів ($5,27 \pm 1,4$). Така плазма, збагачена тромбоцитами не спричинила жодних локальних чи системних ускладнень, пов'язаних з її отриманням чи введенням.

4. Запропонована методика інтраопераційної ін'єкції плазми, збагаченої тромбоцитами в сполучно-тканинній структурі, що оточують сітчастий протез, продемонструвавши безпечність, достовірно знижує ризик розвитку і ступінь виразності рідинних скупчень в зоні імплантації протезу особливо в групі пацієнтів з високим ризиком утворення сером та є максимально ефективною в надапоневротичних варіантах герніопластики. У пацієнтів досліджуваної групи після "onlay" пластики за допомогою плазми, збагаченої тромбоцитами вдалося привести дебіт ексудації до рівня пацієнтів після "sublay" технік при збереженні статистичної переваги за об'ємом виділень (χ^2 від 4,378 і вище, $p < 0,05$).

5. Інфільтрація зони герніопластики плазмою, збагаченої тромбоцитами, сприяє кращій інтеграції сітчастого протезу з меншими проявами надмірної фібротизації та достовірно знижує ризик розвитку і ступінь виразності біомеханічних порушень, хронічного больового синдрому що позитивно позначається на якості життя пацієнтів. У визначенні критерію GH (загальний стан здоров'я за SF-36) підгрупі хворих, що перенесли надапоневротичну пластику був достовірно вище в разі застосування ПЗТ ($69,2 \pm 3,9$), ніж в контрольній групі ($59,6 \pm 4,2$, $p < 0,05$). У випадку наявності хронічного больового синдрому доцільним є виключення або корекція його нейропатичного характеру.

Список використаних джерел

1. A meta-analysis comparing open anterior component separation with posterior component separation and transversus abdominis release in the repair of midline ventral hernias. Hodgkinson JD, Leo CA, Maeda Y, Bassett P, Oke SM, Vaizey CJ, Warusavitarne J. *Hernia*. 2018 Aug;22(4):617-626. doi: 10.1007/s10029-018-1757-5.
2. A Method for the Activation of Platelet-Rich Plasma via Bead Mill Homogenizer for Mesenchymal Stem Cell Culture. Myung H, Jang H, Myung JK, Kim MJ, Lee SB, Jang WS, Lee SJ, Kim HY, Lee SS, Shim S, Park S. *Tissue Eng Part C Methods*. 2017 Aug;23(8):465-473. doi: 10.1089/ten.TEC.2017.0178.
3. A Proposal of Pseudo-periosteum Classification After GBR by Means of Titanium-Reinforced d-PTFE Membranes or Titanium Meshes Plus Cross-Linked Collagen Membranes. Cucchi A, Sartori M, Aldini NN, Vignudelli E, Corinaldesi G. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2019 Jul/Aug;39(4):e157-e165. doi: 10.11607/prd.3598.
4. A Systematic Review of Autologous Platelet-Rich Plasma and Fat Graft Preparation Methods. Luck J, Smith OJ, Mosahebi A. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017 Dec 6;5(12):e1596. doi: 10.1097/GOX.0000000000001596.
5. A systematic review of laparoscopic versus open abdominal incisional hernia repair, with meta-analysis of randomized controlled trials. Al Chalabi H, Larkin J, Mehigan B, McCormick P. *Int J Surg*. 2015 Aug;20:65-74. doi: 10.1016/j.ijсу.2015.05.050.
6. Abdominal wall dynamics after component separation hernia repair. Lisiecki J, Kozlow JH, Agarwal S, Ranganathan K, Terjimanian MN, Rinkinen J, Brownley RC, Enchakalody B, Wang SC, Levi B. *J Surg Res*. 2015 Jan;193(1):497-503. doi: 10.1016/j.jss.2014.08.008.
7. Abdominal Wall Reconstruction for Incisional Hernia Optimizes Truncal Function and Quality of Life: A Prospective Controlled Study. Jensen KK, Munim K, Kjaer M, Jorgensen LN. *Ann Surg*. 2017 Jun;265(6):1235-1240. doi: 10.1097/SLA.0000000000001827.
8. Abdominal wall reconstruction for large incisional hernia restores expiratory lung

- function. Jensen KK, Backer V, Jorgensen LN. *Surgery*. 2017 Feb;161(2):517-524. doi: 10.1016/j.surg.2016.08.015.
9. All 'complex' abdominal incisional hernia repairs using mesh must be drained: it's the law. Truskett PG. *ANZ J Surg*. 2018 Jan;88(1-2):5-6. doi: 10.1111/ans.14376.
 10. An atlas of transcriptional, chromatin accessibility, and surface marker changes in human mesoderm development. Koh PW, Sinha R, Barkal AA, Morganti RM, Chen A, Weissman IL, Ang LT, Kundaje A, Loh KM. *Sci Data*. 2016 Dec 20;3:160109. doi: 10.1038/sdata.2016.109.
 11. Analysis of platelet-rich plasma extraction: variations in platelet and blood components between 4 common commercial kits. Fitzpatrick, J., Bulsara, M. K., McCrory, P. R., Richardson, M. D., Zheng, M. H. (2017). *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5 (1). doi: <http://doi.org/10.1177/2325967116675272>
 12. Anterior versus Posterior Component Separation: Which Is Better? Kumar S, Edmunds RW, Dowdy C, Chang YW, King R, Roth JS. *Plast Reconstr Surg*. 2018 Sep;142(3 Suppl):47S-53S. doi: 10.1097/PRS.00000000000004852.
 13. Anti-inflammatory coatings of hernia repair meshes: A pilot study. Gil D, Rex J, Cobb W, Reukov V, Vertegel A. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018 Feb;106(2):589-597. doi: 10.1002/jbm.b.33834.
 14. Autologous augmentation of hiatal hernia repair with filtered platelet concentrate improves tissue remodeling in a swine model. Altieri MS, Pagnotti G, Corthals A, Shroyer K, Pryor AD, Talamini M, Telem DA. *Surg Endosc*. 2017 Apr;31(4):1591-1598. doi: 10.1007/s00464-016-5145-x.
 15. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. Martinez-Zapata, M. J., Martí-Carvajal, A. J., Solà, I., Expósito, J. A., Bolívar, I., Rodríguez, L. et. al. (2016). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd006899.pub3>
 16. Autologous Pure Platelet-Rich Plasma Dermal Injections for Facial Skin Rejuvenation. Cameli, N., Mariano, M., Cordone, I., Abril, E., Masi, S., Foddai, M. L. (2017). *Dermatologic Surgery*, 43 (6), 826–835. doi: <http://doi.org/10.1097/dss.0000000000001083>

17. Balancing mesh-related complications and benefits in primary ventral and incisional hernia surgery. A meta-analysis and trial sequential analysis. López-Cano M, Martín-Dominguez LA, Pereira JA, Armengol-Carrasco M, García-Alamino JM. *PLoS One*. 2018 Jun 6;13(6):e0197813. doi: 10.1371/journal.pone.0197813.
18. Bioactivity of freeze-dried platelet-rich plasma in an adsorbed form on a biodegradable polymer material. Nakajima Y, Kawase T, Kobayashi M, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. *Platelets*. 2012;23(8):594-603. doi: 10.3109/09537104.2011.645923.
19. Biological meshes for abdominal hernia: Lack of evidence-based recommendations for clinical use. Trippoli S, Caccese E, Tulli G, Ipponi P, Marinai C, Messori A. *Int J Surg*. 2018 Apr;52:278-284. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.02.046.
20. Biological Mesh Combined With Topical Negative Pressure Therapy in Complex Abdominal Wounds: A Short Series and a Review of the Literature. Schembari E, Santangelo A, Pesce A, Mannino M, Maria S, Russello D, Latteri S, La Greca G. *Wounds*. 2019 Dec 9.
21. Breast reconstruction with autologous fat combined with platelet rich plasma: fighting between medical novelty and cancer biology. Syllaios A, Tsimpoukelis A, Vagios I, Kyros E, Davakis S. *J BUON*. 2019 Jul-Aug;24(4):1516-1520.
22. Carcinogenic potential of polypropylene mid-urethral slings: what do we know so far? Adel E, Shapiro R, Zaslau S. *Int Urogynecol J*. 2017 May;28(5):657-660. doi: 10.1007/s00192-016-3170-x.
23. Centrifugation Conditions in the L-PRP Preparation Affect Soluble Factors Release and Mesenchymal Stem Cell Proliferation in Fibrin Nanofibers. Melo BAG, Luzo CM, Lana JFSD, Santana MHA. *Molecules*. 2019 Jul 27;24(15). pii: E2729. doi: 10.3390/molecules24152729.
24. Challenging abdominal incisional hernia repaired with platelet-rich plasma and bone marrow-derived mesenchymal stromal cells. A case report. Palini GM, Morganti L, Paratore F, Coccolini F, Crescentini G, Nardi M, Veneroni L. *Int J Surg Case Rep*. 2017;37:145-148. doi: 10.1016/j.ijscr.2017.06.005.
25. Characteristics of the fibroplasia and collagen expression in the abdominal wall after

- implant of the polypropylene mesh and polypropylene/polyglycolic mesh in rats. Biondo-Simões Mde L, Morais CG, Tocchio AF, Miranda RA, Moura PA, Colla K, Robes RR, Ioshii SO, Tomasich FD. *Acta Cir Bras*. 2016 May;31(5):294-9. doi: 10.1590/S0102-865020160050000001.
26. Characterization of ventral incisional hernia and repair using shear wave elastography. Chaudhry A, Fernandez-Moure JS, Shajudeen PS, Van Eps JL, Cabrera FJ, Weiner BK, Dunkin BJ, Tasciotti E, Righetti R. *J Surg Res*. 2017 Apr;210:244-252. doi: 10.1016/j.jss.2016.11.041.
27. Clinical and Functional Outcome After Abdominal Wall Incisional Hernia Repair: Evaluation of Quality-of-Life Improvement and Comparison of Assessment Scales. Licari L, Guercio G, Campanella S, Scerrino G, Bonventre S, Tutino R, Gulotta L, Profita G, Scaturro D, Letizia Mauro G, Salamone G. *World J Surg*. 2019 Aug;43(8):1914-1920. doi: 10.1007/s00268-019-05003-0.
28. Closure methods for laparotomy incisions for preventing incisional hernias and other wound complications. Patel SV, Paskar DD, Nelson RL, Vedula SS, Steele SR. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 3;11:CD005661. doi: 10.1002/14651858.CD005661.pub2. Review.
29. Commercial Separation Systems Designed for Preparation of Platelet-Rich Plasma Yield Differences in Cellular Composition. Degen, R. M., Bernard, J. A., Oliver, K. S., Dines, J. S. (2016). *HSS Journal* ®, 13 (1), 75–80. doi: <https://doi.org/10.1007/s11420-016-9519-3>
30. Comparative study of four different types of intraperitoneal mesh prostheses in rats. Fuziy RA, Artigiani Neto R, Caetano Junior EM, Alves AKS, Lopes Filho GJ, Linhares MM. *Acta Cir Bras*. 2019 Sep 12;34(7):e201900703. doi: 10.1590/s0102-865020190070000003.
31. Comparison of biological and alloplastic meshes in ventral incisional hernia repair. Koscielny A, Widenmayer S, May T, Kalff J, Lingohr P. *Langenbecks Arch Surg*. 2018 Mar;403(2):255-263. doi: 10.1007/s00423-017-1639-9. Epub 2017 Dec 6.
32. Comparison of complete versus partial mesh removal for the treatment of chronic mesh infection after abdominal wall hernia repair. Levy S, Moszkowicz D,

- Poghosyan T, Beauchet A, Chandeze M-, Vychnevskaiia K, Peschaud F, Bouillot J-. *Hernia*. 2018 Oct;22(5):773-779. doi: 10.1007/s10029-018-1785-1.
33. Comparisons of Onlay versus Sublay Mesh Fixation Technique in Ventral Abdominal Wall Incisional Hernia Repair. Ahmed M, Mehboob M. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019 Sep;29(9):819-822. doi: 10.29271/jcpsp.2019.09.819.
34. Component Separation Technique: an Effective Way of Treating Large Ventral Hernia. Punjani R, Shaikh I, Soni V. *Indian J Surg*. 2015 Dec;77(Suppl 3):1476-9. doi: 10.1007/s12262-015-1265-0.
35. Component separation technique for giant incisional hernia: A systematic review. Cornette B, De Bacquer D, Berrevoet F. *Am J Surg*. 2018 Apr;215(4):719-726. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.032.
36. Computed tomographic measurements predict component separation in ventral hernia repair. Blair LJ, Ross SW, Huntington CR, Watkins JD, Prasad T, Lincourt AE, Augenstein VA, Heniford BT. *J Surg Res*. 2015 Dec;199(2):420-7. doi: 10.1016/j.jss.2015.06.033.
37. Computed tomography findings associated with the risk for emergency ventral hernia repair. Mueck KM, Holihan JL, Mo J, Flores-Gonzales JR, Ko TC, Kao LS, Liang MK. *Am J Surg*. 2017 Jul;214(1):42-46. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.09.035.
38. Concentrated Growth Factor Enhanced Fat Graft Survival: A Comparative Study. Hu Y, Jiang Y, Wang M, Tian W, Wang H. *Dermatol Surg*. 2018 Jul;44(7):976-984. doi: 10.1097/DSS.0000000000001337.
39. Continuous local analgesia is effective in postoperative pain treatment after medium and large incisional hernia repair. Gherghinescu MC, Copotoiu C, Lazar AE, Popa D, Mogoanta SS, Molnar C. *Hernia*. 2017 Oct;21(5):677-685. doi: 10.1007/s10029-017-1625-8.
40. Costs and Complications Associated with Infected Mesh for Ventral Hernia Repair. Plymale MA, Davenport DL, Walsh-Blackmore S, Hess J, Griffiths WS, Plymale MC, Totten CF, Roth JS. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019 Dec 9. doi: 10.1089/sur.2019.183.
41. Cross-linking of porcine acellular dermal matrices negatively affects induced

- neovessel formation using platelet-rich plasma in a rat model of hernia repair. Fernandez-Moure JS, Van Eps JL, Peterson LE, Shirkey BA, Menn ZK, Cabrera FJ, Karim A, Tasciotti E, Weiner BK, Ellsworth WA 4th. *Wound Repair Regen*. 2017 Jan;25(1):98-108. doi: 10.1111/wrr.12508.
42. CT findings of complications after abdominal wall repair with prosthetic mesh. Lacour M, Ridereau Zins C, Casa C, Venara A, Cartier V, Yahya S, Barbieux J, Aubé C. *Diagn Interv Imaging*. 2017 Jul - Aug;98(7-8):517-528. doi: 10.1016/j.diii.2017.01.002.
43. CT Scan Reliability in Detecting Internal Hernia after Gastric Bypass. Farukhi MA, Mattingly MS, Clapp B, Tyroch AH. *JLS*. 2017 Oct-Dec;21(4). pii: e2017.00054. doi: 10.4293/JLS.2017.00054.
44. Decreased hernia recurrence using autologous platelet-rich plasma (PRP) with Strattice™ mesh in a rodent ventral hernia model. Van Eps, J., Fernandez-Moure, J., Cabrera, F., Wang, X., Karim, A., Corradetti, B. et. al. (2015). *Surgical Endoscopy*, 30 (8), 3239–3249. doi: <http://doi.org/10.1007/s00464-015-4645-4>
45. Decreasing Surgical Site Infections after Ventral Hernia Repair: A Quality-Improvement Initiative. Cherla DV, Holihan JL, Flores-Gonzalez JR, Lew DF, Escamilla RJ, Ko TC, Kao LS, Liang MK. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Oct;18(7):780-786. doi: 10.1089/sur.2017.142.
46. Degradation of polypropylene in vivo: A microscopic analysis of meshes explanted from patients. Iakovlev VV, Guelcher SA, Bendavid R. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2017 Feb;105(2):237-248. doi: 10.1002/jbm.b.33502.
47. Detecting Incisional Hernia at Clinical and Radiological Examination. Björk D, Cengiz Y, Weisby L, Israelsson LA. *Surg Technol Int*. 2015 May;26:128-31.
48. Diagnosis and treatment of seroma after anterior abdominal wall hernia repair by using of mesh implant]. Degovtsov EN, Kolyadko PV. *Khirurgiia (Mosk)*. 2018;(1):99-102. doi: 10.17116/hirurgia2018199-102. Review. Russian. No abstract available.
49. Does Abdominoplasty Add Morbidity to Incisional Hernia Repair? A Randomized Controlled Trial. Moreno-Egea A, Campillo-Soto Á, Morales-Cuenca G. *Surg*

- Innov. 2016 Oct;23(5):474-80. doi: 10.1177/1553350616646480.
- 50.Does Double Centrifugation Lead to Premature Platelet Aggregation and Decreased TGF- β 1 Concentrations in Equine Platelet-Rich Plasma? Seidel SRT, Vendruscolo CP, Moreira JJ, Fülber J, Ottaiano TF, Oliva MLV, Michelacci YM, Baccarin RYA. *Vet Sci.* 2019 Aug 21;6(3). pii: E68. doi: 10.3390/vetsci6030068.
- 51.Does non-activated platelet-rich plasma (PRP) enhance fat graft outcome? An assessment with 3D CT-scan in mice. Atashi F, André-Lévigne D, Colin DJ, Germain S, Pittet-Cuénod B, Modarressi A. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019 Apr;72(4):669-675. doi: 10.1016/j.bjps.2018.12.039. E
- 52.Effect of Fat Grafting on Postoperative Intraabdominal Adhesions on a Rat Model. Cil ATB, Aydogdu IO. *Arch Med Res.* 2018 May;49(4):235-239. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.09.009.
- 53.Effect of Multiwalled Carbon Nanotubes on the Mechanical Properties of Carbon Fiber-Reinforced Polyamide-6/Polypropylene Composites for Lightweight Automotive Parts. Nguyen-Tran HD, Hoang VT, Do VT, Chun DM, Yum YJ. *Materials (Basel).* 2018 Mar 15;11(3). pii: E429. doi: 10.3390/ma11030429.
- 54.Effect of Platelet-Rich Fibrin on Fat Grafting in Animal Models: A Meta-Analysis. Liu R, Long Y, Liu L, Zhao X. *Aesthetic Plast Surg.* 2019 Dec 16. doi: 10.1007/s00266-019-01563-7.
- 55.Effect of platelet-rich plasma on patients after blepharoplasty surgery. Parra F, Morales-Rome DE, Campos-Rodríguez R, Cruz-Hernández TR, Drago-Serrano ME. *Orbit.* 2018 Apr;37(2):81-86. doi: 10.1080/01676830.2017.1383453.
- 56.Effect of platelet-rich plasma on polypropylene meshes implanted in the rabbit vagina: histological analysis. Parizzi, N. G., Rubini, O. Á., Almeida, S. H. M. de, Ireno, L. C., Tashiro, R. M., Carvalho, V. H. T. de. (2017). *International Braz j Urol*, 43 (4), 746–752. doi: <https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2016.0177>
- 57.Effect of the platelet-rich plasma covering of polypropylene mesh on oxidative stress, inflammation, and adhesions. Belebecha V, Casagrande R, Urbano MR, Crespigio J, Martinez RM, Vale DL, de Almeida SHM. *Int Urogynecol J.* 2020 Jan;31(1):139-147. doi: 10.1007/s00192-019-03938-5.

58. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. Wang, X., Zhang, Y., Choukroun, J., Ghanaati, S., Miron, R. J. (2017). *Platelets*, 29 (1), 48–55. doi: <http://doi.org/10.1080/09537104.2017.1293807>
59. Effects of blocking $\alpha v\beta 3$ integrin by a recombinant RGD disintegrin on remodeling of wound healing after induction of incisional hernia in rats. Oliveira CR, Marqueti Rde C, Cominetti MR, Douat ES, Ribeiro JU, Pontes CL, Borghi-Silva A, Selistredede-Araujo HS. *Acta Cir Bras*. 2015 Feb;30(2):134-42. doi: 10.1590/S0102-86502015002000008.
60. Efficacy of Blood and Its Products-boon for Oral Surgeons: Fareed, W. M., Tandon, P., Ahmad Z, E., Gazal, G., Hussain Khan, A., Zaidi, T. et. al. (2017). Review. *Journal of Universal Surgery*, 05 (01). doi: <https://doi.org/10.21767/2254-6758.100071>
61. Efficacy of Platelet-Rich Plasma Containing Xenogenic Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Restoring Intervertebral Disc Degeneration: A Preclinical Study in a Rabbit Model. Ma C, Wang R, Zhao D, Wang N, Han Y, Wang S, Gao T, Wang B, Lu L. *Pain Res Manag*. 2019 Apr 16;2019:6372356. doi: 10.1155/2019/6372356. eCollection 2019.
62. Enhanced recovery after abdominal wall reconstruction reduces length of postoperative stay: An observational cohort study. Jensen KK, Dressler J, Baastrup NN, Kehlet H, Jørgensen LN. *Surgery*. 2019 Feb;165(2):393-397. doi: 10.1016/j.surg.2018.07.035.
63. Enhancement of abdominal wall defect repair using allogenic platelet-rich plasma with commercial polyester/cotton fabric (Damour) in a canine model. Abouelnasr K, Hamed M, Lashen S, El-Adl M, Eltaysh R, Tagawa M. *J Vet Med Sci*. 2017 Jul 28;79(7):1301-1309. doi: 10.1292/jvms.17-0139. Epub 2017 Jul 11.
64. ESTIMATION OF THE EFFECT OF PLATELET RICH PLASMA PRODUCTS IN THE INTEGRATION OF POLYPROPYLENE MESH IMPLANT IN BIOLOGICAL TISSUES. EXPERIMENTAL MODEL IN RATS. D. Atanasov. *EUREKA: Health Sciences* 2018-09-28 | journal-article DOI: 10.21303/2504-

5679.2018.00736

65. European Hernia Society guidelines on the closure of abdominal wall incisions. Muysoms FE, Antoniou SA, Bury K, Campanelli G, Conze J, Cuccurullo D, de Beaux AC, Deerenberg EB, East B, Fortelny RH, Gillion JF, Henriksen NA, Israelsson L, Jairam A, Jänes A, Jeekel J, López-Cano M, Miserez M, Morales-Conde S, Sanders DL, Simons MP, Śmietański M, Venclauskas L, Berrevoet F; European Hernia Society. *Hernia*. 2015 Feb;19(1):1-24. doi: 10.1007/s10029-014-1342-5.
66. EVALUATION OF CENTRIFUGING REGIMES FOR THE PURPOSE OF OPTIMIZING THE HARVESTING PROTOCOL OF PLASMA-ENRICHED PLASMA. D. Atanasov *EUREKA: Health Sciences*. 2019-03-31 | journal-article DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00881
67. Evaluation of Quality of Life After Incisional Hernia Repair Using Condition-specific Scales and Risk Factors. Coskun K. *Ann Surg*. 2017 Dec;266(6):e65. doi: 10.1097/SLA.0000000000001554.
68. Evolution of ventral hernia repair. Faylona JM. *Asian J Endosc Surg*. 2017 Aug;10(3):252-258. doi: 10.1111/ases.12392.
69. External Validation of the European Hernia Society Classification for Postoperative Complications after Incisional Hernia Repair: A Cohort Study of 2,191 Patients. Kroese LF, Kleinrensink GJ, Lange JF, Gillion JF; Hernia-Club. *J Am Coll Surg*. 2018 Mar;226(3):223-229.e1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.11.018.
70. Fast and inexpensive production of "homemade" PRP: A simple method. Picard F, Hersant B, Mezi M, Bastard C, Brault N, Meningaud JP. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2019 Feb;72(2):356-362. doi: 10.1016/j.bjps.2018.10.027.
71. Fat, Stem Cells, and Platelet-Rich Plasma. James IB, Coleman SR, Rubin JP. *Clin Plast Surg*. 2016 Jul;43(3):473-88. doi: 10.1016/j.cps.2016.03.017.
72. Female sex as independent risk factor for chronic pain following elective incisional hernia repair: registry-based, propensity score-matched comparison. Köckerling F, Hoffmann H, Adolf D, D Weyhe, Reinpold W, Koch A, Kirchhoff P. *Hernia*. 2019 Nov 27. doi: 10.1007/s10029-019-02089-2.

73. Full-thickness skin graft vs. synthetic mesh in the repair of giant incisional hernia: a randomized controlled multicenter study. Clay L, Stark B, Gunnarsson U, Strigård K. *Hernia*. 2018 Apr;22(2):325-332. doi: 10.1007/s10029-017-1712-x.
74. Giant ventral hernia-relationship between abdominal wall muscle strength and hernia area Strigård K, Clay L, Stark B, Gunnarsson U, Falk P. *BMC Surg*. 2016 Aug 2;16(1):50. doi: 10.1186/s12893-016-0166-x.
75. Groin hernia diagnostics: dynamic inguinal ultrasound (DIUS). Niebuhr H, König A, Pawlak M, Sailer M, Köckerling F, Reinpold W. *Langenbecks Arch Surg*. 2017 Nov;402(7):1039-1045. doi: 10.1007/s00423-017-1604-7. Epub 2017 Aug 15.
76. Highly purified collagen coating enhances tissue adherence and integration properties of monofilament polypropylene meshes. Siniscalchi RT, Melo M, Palma PC, Dal Fabbro IM, Vidal Bde C, Riccetto CL. *Int Urogynecol J*. 2013 Oct;24(10):1747-54. doi: 10.1007/s00192-013-2109-8.
77. Histological response to platelet-rich plasma added to polypropylene mesh implemented in rabbits. Ávila OR, Parizzi NG, Souza AP, Botini DS, Alves JY, Almeida SH. *Int Braz J Urol*. 2016 Sep-Oct;42(5):993-998. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0319.
78. Human umbilical cord mesenchymal stem cells: an overview of their potential in cell-based therapy. Li T, Xia M, Gao Y, Chen Y, Xu Y. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1293-306. doi: 10.1517/14712598.2015.1051528.
79. Human and Autologous Adipose-derived Stromal Cells Increase Flap Survival in Rats Independently of Host Immune Response. Toyserkani NM, Jensen CH, Andersen DC, Sheikh SP, Sørensen JA. *Ann Plast Surg*. 2018 Feb;80(2):181-187. doi: 10.1097/SAP.0000000000001184.
80. Imaging and Treatment of Complications of Abdominal and Pelvic Mesh Repair. Gavlin A, Kierans AS, Chen J, Song C, Guniganti P, Mazzariol FS. *Radiographics*. 2020 Mar-Apr;40(2):432-453. doi: 10.1148/rg.2020190106.
81. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Autologous Non-Activated Platelet-Rich Plasma (A-PRP) and Activated Platelet-Rich Plasma (AA-PRP) in Plastic Surgery: Wound Healing and Hair Regrowth Evaluation. Gentile P,

- Calabrese C, De Angelis B, Dionisi L, Pizzicannella J, Kothari A, De Fazio D, Garcovich S. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 9;21(2). pii: E431. doi: 10.3390/ijms21020431.
82. In vitro study on the deterioration of polypropylene hernia repair meshes. Gil D, Rex J, Reukov V, Vertegel A. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018 Aug;106(6):2225-2234. doi: 10.1002/jbm.b.34029.
83. In vivo response to polypropylene following implantation in animal models: a review of biocompatibility. Kelly M, Macdougall K, Olabisi O, McGuire N. *Int Urogynecol J*. 2017 Feb;28(2):171-180. doi: 10.1007/s00192-016-3029-1.
84. Incisional hernia in the elderly: risk factors and clinical considerations. Caglià P, Tracia A, Borzì L, Amodeo L, Tracia L, Veroux M, Amodeo C. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 2:S164-S169. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.08.357.
85. Incisional hernia prevention and use of mesh. A narrative review. Hernández-Granados P, López-Cano M, Morales-Conde S, Muysoms F, García-Alamino J, Pereira-Rodríguez JA. *Cir Esp*. 2018 Feb;96(2):76-87. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.01.003.
86. Incisional Hernia Repair of Medium- and Large-Sized Defects: Laparoscopic IPOM Versus Open SUBLAY Technique. Alizai PH, Lelaona E, Andert A, Neumann UP, Klink CD, Jansen M. *Acta Chir Belg*. 2019 Aug;119(4):231-235. doi: 10.1080/00015458.2018.1501962.
87. Incisional Hernia Repair: What the Radiologist Needs to Know. Parikh KR, Al-Hawary M, Millet JD, Burney R, Finks J, Maturen K. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Dec;209(6):1239-1246. doi: 10.2214/AJR.17.18137.
88. Intra- and inter-rater reliability of post-void residual bladder volume with ultrasound. Padilha JF, da Silva JB, Seidel EJ, Driusso P. *Int Urogynecol J*. 2019 Jul 13. doi: 10.1007/s00192-019-04045-1.
89. Is Onlay Polypropylene Mesh Repair an Available Option for Incisional Hernia Repair? A Retrospective Cohort Study. Cano-Valderrama O, Porrero JL, Quirós E, Bonachia O, Castillo MJ, Cervantes N, Marcos A, Torres AJ. *Am Surg*. 2019 Feb 1;85(2):183-187.
90. Is platelet-rich plasma effective in the treatment of alopecia areata? Bagherani N.

Dermatol Ther. 2016 Jul;29(4):284. doi: 10.1111/dth.12292.

91. Is the combination of fat grafts and platelet rich plasma effective in rats? *Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia* 31(10):668-674 · October 2016 DOI: 10.1590/S0102-865020160100000005
92. Long-term Comparison of Recurrence Rates Between Different Lightweight and Heavyweight Meshes in Open Anterior Mesh Inguinal Hernia Repair: A Nationwide Population-based Register Study. Melkemichel M, Bringman SAW, Widhe BOO. *Ann Surg.* 2019 Jan 31. doi: 10.1097/SLA.0000000000003219.
93. Long-term evaluation of adhesion formation and foreign body response to three new meshes. Vogels RR, van Barneveld KW, Bosmans JW, Beets G, Gijbels MJ, Schreinemacher MH, Bouvy ND. *Surg Endosc.* 2015 Aug;29(8):2251-9. doi: 10.1007/s00464-014-3936-5.
94. Long-Term Follow-Up of Retromuscular Incisional Hernia Repairs: Recurrence and Quality of Life. Rogmark P, Smedberg S, Montgomery A. *World J Surg.* 2018 Apr;42(4):974-980. doi: 10.1007/s00268-017-4268-0.
95. Long-term Outcome of Incisional Hernia Repairs Using the Erlangen Inlay Onlay Mesh (EIOM) Technique. Ayik N, Klein P, Grützmann R, Demir R. *J Surg Res.* 2019 Nov;243:14-22. doi: 10.1016/j.jss.2019.04.045.
96. Long-term patient-reported outcomes and quality of the evidence in ventral hernia mesh repair: a systematic review. Sandø A, Rosen MJ, Heniford BT, Bisgaard T. *Hernia.* 2020 Mar 9. doi: 10.1007/s10029-020-02154-1.
97. Long-term Recurrence and Complications Associated With Elective Incisional Hernia Repair. Kokotovic D, Bisgaard T, Helgstrand F. *JAMA.* 2016 Oct 18;316(15):1575-1582. doi: 10.1001/jama.2016.15217.
98. Long-term results of a prospective randomized trial of midline laparotomy closure with onlay mesh. Caro-Tarrago A, Olona C, Millán M, Olona M, Espina B, Jorba R. *Hernia.* 2019 Apr;23(2):335-340. doi: 10.1007/s10029-019-01891-2.
99. Long-term retromuscular and intraperitoneal mesh size changes within a randomized controlled trial on incisional hernia repair, including a review of the literature.

- Rogmark P, Ekberg O, Montgomery A. *Hernia*. 2017 Oct;21(5):687-696. doi: 10.1007/s10029-017-1624-9.
100. Lower recurrence rate with full-thickness mesh fixation in incisional hernia repair. Gemici K, Acar T, Barıs S, Yıldız M, Sever C, Bilgi M, Sentürk S. *Hernia*. 2015 Dec;19(6):927-33. doi: 10.1007/s10029-015-1355-8.
101. Mechanical failure of a lightweight polypropylene mesh. Lintin LA, Kingsnorth AN. *Hernia*. 2014 Feb;18(1):131-3. doi: 10.1007/s10029-012-0959-5.
102. Mesenchymal stem cells derived from human iPS cells via mesoderm and neuroepithelium have different features and therapeutic potentials. Eto S, Goto M, Soga M, Kaneko Y, Uehara Y, Mizuta H, Era T. *PLoS One*. 2018 Jul 25;13(7):e0200790. doi: 10.1371/journal.pone.0200790.
103. Mesh sutured repairs of contaminated incisional hernias. Dumanian GA, Lanier ST, Souza JM, Young MW, Mlodinow AS, Boller AM, Mueller KH, Halverson AL, McGee MF, Stulberg JJ. *Am J Surg*. 2018 Aug;216(2):267-273. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.025.
104. Mini- or Less-open Sublay Operation (MILOS): A New Minimally Invasive Technique for the Extraperitoneal Mesh Repair of Incisional Hernias. Reinpold W, Schröder M, Berger C, Nehls J, Schröder A, Hukauf M, Köckerling F, Bittner R. *Ann Surg*. 2019 Apr;269(4):748-755. doi: 10.1097/SLA.0000000000002661.
105. Molecular, Cellular and Pharmaceutical Aspects of Autologous Grafts for Peri-implant Hard and Soft Tissue Defects. Lu, J., Hao, Y., Zhao, W., Lyu, C., Zou, D. (2017). *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 18 (1), 85–94. doi: <http://doi.org/10.2174/1389201017666161201165742>
106. Novel large-pore lightweight polypropylene mesh has better biocompatibility for rat model of hernia. Qiu W, Zhong C, Xu R, Zou T, Wang F, Fan Y, Wang L, Yang Z. *J Biomed Mater Res A*. 2018 May;106(5):1269-1275. doi: 10.1002/jbm.a.36326.
107. Open retrofascial incisional hernia repair is a safe and effective operation. Bender JS. *Am J Surg*. 2016 Mar;211(3):589-92. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.12.004.

108. Open retromuscular mesh repair of complex incisional hernia: predictors of wound events and recurrence. Cobb WS, Warren JA, Ewing JA, Burnikel A, Merchant M, Carbonell AM. *J Am Coll Surg*. 2015 Apr;220(4):606-13. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.12.055.
109. Open retromuscular mesh repair versus onlay technique of incisional hernia: A randomized controlled trial. Demetrashvili Z, Pipia I, Loladze D, Metreveli T, Ekaladze E, Kenchadze G, Khutsishvili K. *Int J Surg*. 2017 Jan;37:65-70. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.12.008.
110. Open Versus Laparoscopic Management of Incisional Abdominal Hernia: Cohort Study Comparing Quality of Life Outcomes. Asti E, Sironi A, Lovece A, Bonitta G, Bonavina L. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2016 Apr;26(4):249-55. doi: 10.1089/lap.2016.0060.
111. Optimization of pure platelet-rich plasma preparation: A comparative study of pure platelet-rich plasma obtained using different centrifugal conditions in a single-donor model. Yin, W., Xu, H., Sheng, J., Zhu, Z., Jin, D., Hsu, P. et. al. (2017). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14 (3), 2060–2070. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4726>
112. Optimized approach to the surgical treatment of patients with large and giant postoperative ventral hernia]. Ermolov AS, Blagovestnov DA, Alekseev AK, Upyrev AV, Yartsev PA, Shlyakhovskiy IA, Koroshvili VT, Burbu AV. *Khirurgiia (Mosk)*. 2019;(9):38-43. doi: 10.17116/hirurgia201909138.
113. Optimized centrifugation preparation of the platelet rich plasma: Literature review. Croisé B, Paré A, Joly A, Louisy A, Laure B, Goga D. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2019 Jul 9. pii: S2468-7855(19)30165-X. doi: 10.1016/j.jormas.2019.07.001.
114. ORIGINAL EFFECTIVE, SAFE TECHNIQUE OF OBTAINING PLATELET RICH PLASMA BY CENTRIFUGATION OF THE BLOOD PLASMA IN MODIFIED SYRINGE CONTAINERS. S. Chetverikov D. Atanasov. *EUREKA: Health Sciences*. 2019-01-31 | journal-article DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00844

115. Outcomes after Ventral Hernia Repair Using the Rives-Stoppa, Endoscopic, and Open Component Separation Techniques. Muse TO, Zwischenberger BA, Miller MT, Borman DA, Davenport DL, Roth JS. *Am Surg*. 2018 Mar 1;84(3):433-437.
116. Outcomes in complex ventral hernia repair with anterior component separation in class III obesity patients. Smolevitz J, Jacobson R, Thaqi M, Millikan S, Millikan KW. *Am J Surg*. 2018 Mar;215(3):458-461. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.10.056.
117. Pain and Surgical Outcomes Reporting After Laparoscopic Ventral Hernia Repair in Relation to Mesh Fixation Technique: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Ahmed MA, Tawfic QA, Schlachta CM, Alkhamesi NA. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018; 28(11):1298-1315. doi: 10.1089/lap.2017.0609.
118. Patient perceptions on mesh use in hernia repair: A prospective, questionnaire-based study. AlMarzooqi R, Petro C, Tish S, Fafaj A, Alkhatib H, Tastaldi L, Tu C, Prabhu A, Krpata D, Rosen M. *Surgery*. 2020 Feb 12. pii: S0039-6060(19)30785-8. doi: 10.1016/j.surg.2019.12.005. [Epub ahead of print] PMID: 32061401
119. Pericytes, mesenchymal stem cells and their contributions to tissue repair. Wong SP, Rowley JE, Redpath AN, Tilman JD, Fellous TG, Johnson JR. *Pharmacol Ther*. 2015 Jul;151:107-20. doi: 10.1016/j.pharmthera.2015.03.006.
120. Persistent posterior seroma after laparoscopic repair of ventral abdominal wall hernias with expanded polytetrafluoroethylene mesh: prevalence, independent predictors and detached tacks : Retrospective review. Stirler VMA, de Haas RJ, Raymakers JTFJ, Rakic S. *Hernia*. 2018 Apr;22(2):285-291. doi: 10.1007/s10029-017-1722-8.
121. Platelet rich plasma enhances tissue incorporation of biologic mesh. Fernandez-Moure JS, Van Eps JL, Menn ZK, Cabrera FJ, Tasciotti E, Weiner BK, Ellsworth WA 4th. *J Surg Res*. 2015 Dec;199(2):412-9. doi: 10.1016/j.jss.2015.06.034.

122. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine. Mlynarek, R. A., Kuhn, A. W., Bedi, A. (2016). *American journal of orthopedics*, 45 (5), 290–326.
123. Platelet-Rich Plasma and the Knee—Applications in Orthopedic Surgery. Wasserman, A., Matthewson, G., MacDonald, P. (2018). *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*, 11 (4), 607–615. doi: <http://doi.org/10.1007/s12178-018-9521-0>
124. Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. Joshi Jubert, N., Rodríguez, L., Reverté-Vinaixa, M. M., Navarro, A. (2017). *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5 (2), 232596711668938. doi: <https://doi.org/10.1177/2325967116689386>
125. Platelet-rich plasma-enriched autologous fat graft in regenerative and aesthetic facial surgery: Technical note. Picard, F., Hersant, B., La Padula, S., Meningaud, J.-P. (2017). *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 118 (4), 228–231. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jormas.2017.05.005>
126. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. Cavallo, C., Roffi, A., Grigolo, B., Mariani, E., Pratelli, L., Merli, G. et. al. (2016). *BioMed Research International*, 2016, 1–7. doi: <http://doi.org/10.1155/2016/6591717>
127. Point-of-Care Ultrasound Diagnosis of Traumatic Abdominal Wall Hernia. Bjork LB, Bellew SD, Kummer T. *Pediatr Emerg Care*. 2017 May;33(5):367-369. doi: 10.1097/PEC.0000000000001126.
128. Polypropylene mesh seeded with fibroblasts: A new approach for the repair of abdominal wall defects in rats. Mohsina A, Kumar N, Sharma AK, Shrivastava S, Mathew DD, Remya V, Sonal, Maiti SK, Singh K, Singh KP *Tissue Cell*. 2017 Jun;49(3):383-392. doi: 10.1016/j.tice.2017.04.004.
129. Polypropylene-based composite mesh versus standard polypropylene mesh in the reconstruction of complicated large abdominal wall hernias: a prospective randomized study. Kassem MI, El-Haddad HM. *Hernia*. 2016 Oct;20(5):691-700. doi: 10.1007/s10029-016-1526-2.

130. Postoperative Seroma Deep to Mesh after Laparoscopic Ventral Hernia Repair: Computed Tomography Appearance and Implications for Treatment. Scott PD, Harold KL, Craft RO, Roberts CC. *Radiol Case Rep.* 2015 Nov 6;3(1):128. doi: 10.2484/rcr.v3i1.128.
131. Postoperative-treatment following open incisional hernia repair: A survey and a review of literature. Paasch C, Anders S, Strik MW. *Int J Surg.* 2018 May;53:320-325. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.04.014.
132. Predictive Factors for Intraabdominal Hypertension after Incisional Hernia Repair. Coțofană M, Mușat F, Păduraru DN, Andronic O, Bolocan A, Ion D. *Chirurgia (Bucur).* 2019 Jan-Feb;114(1):12-17. doi: 10.21614/chirurgia.114.1.12.
133. Prevention of Seroma Formation Following Abdominoplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. Seretis K, Goulis D, Demiri EC, Lykoudis EG. *Aesthet Surg J.* 2017 Mar 1;37(3):316-323. doi: 10.1093/asj/sjw192.
134. Primary and incisional ventral hernias are different in terms of patient characteristics and postoperative complications - A prospective cohort study of 4,565 patients. Kroese LF, Gillion JF, Jeekel J, Kleinrensink GJ, Lange JF; Hernia-Club Members. *Int J Surg.* 2018 Mar;51:114-119. doi: 10.1016/j.ijssu.2018.01.010.
135. Pro - inflammatory cytokines and metalloproteinase activation in polypropylene mesh implant in rat subcutaneous tissue. Bronzatto E, Riccetto CLZ. *Int Braz J Urol.* 2018 Jul-Aug;44(4):819-825. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0553.
136. Prophylactic antibiotic therapy for hernia repair]. Fonnes S, Holzknecht BJ, Arpi M, Rosenberg J. *Ugeskr Laeger.* 2017 Sep 11;179(37). pii: V01170080. Review. Danish. PMID: 28918776
137. PRP: the new frontier in regenerative medicine and aesthetic medicine Sister, D. (2016).. Firenze, 158.
138. Quality measures in ventral hernia repair: a systematic review. Sun BJ, Kamal RN, Lee GK, Nazerali RS. *Hernia.* 2018 Dec;22(6):1023-1032. doi: 10.1007/s10029-018-1794-0. Epub 2018 Jun 30.
139. Recipient-Site Preconditioning with Deferoxamine Increases Fat Graft

- Survival by Inducing VEGF and Neovascularization in a Rat Model. Kim J, Park M, Jeong W, Lee HW, Lee G, Suk Lee K, Park SW, Choi J. *Plast Reconstr Surg*. 2019 Oct;144(4):619e-629e. doi: 10.1097/PRS.0000000000006036.
140. Recovery after abdominal wall reconstruction. Jensen KK. *Dan Med J*. 2017 Mar;64(3). pii: B5349.
141. Recurrent Incisional Hernia Repair-An Overview. Köckerling F. *Front Surg*. 2019 May 14;6:26. doi: 10.3389/fsurg.2019.00026.
142. Retro-rectus repair of complex incisional hernia leads to low recurrence rate. Warwick AM, Smart NJ, Daniels IR. *ANZ J Surg*. 2017 Jul;87(7-8):591-594. doi: 10.1111/ans.13402.
143. Retroprosthetic seroma after laparoscopic ventral hernia repair: incidence, risk factors and clinical significance. Morales-Conde S, Suarez-Artacho G, Socas-Macias M, Barranco-Moreno A. *Hernia*. 2015 Dec;1
144. Revisiting HERQL, the hernia-specific quality-of-life assessment instrument, to extend the clinical applicability for abdominal wall hernias. Huang CC, Lien HH, Wong JU, Ho TF, Chang WP, Hunag CS. *Hernia*. 2019 Nov 28. doi: 10.1007/s10029-019-02066-9.
145. Risk of recurrence following mesh associated incisional hernia repair using the retromuscular technique in patients with relevant medical conditions. Stodolski M, Papadakis M, Zirngibl H, Ambe PC. *Asian J Surg*. 2018 Nov;41(6):562-568. doi: 10.1016/j.asjsur.2018.01.005.
146. Safety and feasibility of platelet rich fibrin matrix injections for treatment of common urologic conditions. Matz, E. L., Pearlman, A. M., Terlecki, R. P. (2018). *Investigative and Clinical Urology*, 59 (1), 61–65. doi: <http://doi.org/10.4111/icu.2018.59.1.61>
147. Sandwich' technique in the treatment of large and complex incisional hernias. Martín-Cartes JA, Tamayo-López MJ, Bustos-Jiménez M. *ANZ J Surg*. 2016 May;86(5):343-7. doi: 10.1111/ans.13285.
148. Seroma prevention strategies in laparoscopic ventral hernia repair: a systematic review. He C, Lu J, Ong MW, Lee DJK, Tan KY, Chia CLK. *Hernia*.

2019 Nov 29. doi: 10.1007/s10029-019-02098-1.

149. Significant improvement of biocompatibility of polypropylene mesh for incisional hernia repair by using poly- ϵ -caprolactone nanofibers functionalized with thrombocyte-rich solution. Plencner M, Prosecká E, Rampichová M, East B, Buzgo M, Vysloužilová L, Hoch J, Amler E. *Int J Nanomedicine*. 2015 Apr 1;10:2635-46. doi: 10.2147/IJN.S77816.
150. Single-incision laparoscopic totally extraperitoneal obturator hernia repair in a patient on antiplatelet therapy: a case report. Wakasugi M, Masuzawa T, Tei M, Omori T, Ueshima S, Tori M, Akamatsu H. *Asian J Endosc Surg*. 2015 Feb;8(1):83-6. doi: 10.1111/ases.12132.
151. Spectrophotometric Determination of the Aggregation Activity of Platelets in Platelet-Rich Plasma for Better Quality Control. Tsujino T, Isobe K, Kawabata H, Aizawa H, Yamaguchi S, Kitamura Y, Masuki H, Watanabe T, Okudera H, Nakata K, Kawase T. *Dent J (Basel)*. 2019 Jun 3;7(2). pii: E61. doi: 10.3390/dj7020061.
152. Standardized measurement of quality of life after incisional hernia repair: a systematic review. Jensen KK, Henriksen NA, Harling H. *Am J Surg*. 2014 Sep;208(3):485-93. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.04.004. Epub 2014 Jun 12.
153. Study of a Two-Step Centrifugation Protocol for Concentrating Cells and Growth Factors in Bovine Platelet-Rich Plasma. Gutiérrez CM, López C, Giraldo CE, Carmona JU. *Vet Med Int*. 2017;2017:1950401. doi: 10.1155/2017/1950401.
154. Sublay repair results in superior mesh incorporation and histological fibrogenesis in comparison to onlay and primary suture in an experimental rat model. Ponce Leon F, Manso JEF, Abud VL, Nogueira W, Silva PC, Martinez R. *Hernia*. 2018 Dec;22(6):1089-1100. doi: 10.1007/s10029-018-1808-y.
155. Surgical site infection: the "Achilles Heel" of all types of abdominal wall hernia reconstruction. Tubre DJ, Schroeder AD, Estes J, Eisenga J, Fitzgibbons RJ Jr. *Hernia*. 2018 Dec;22(6):1003-1013. doi: 10.1007/s10029-018-1826-9.
156. Systematic review of the efficacy of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing Smith OJ, Kanapathy M, Khajuria A, Prokopenko M, Hachach-Haram N, Mann H, Mosahebi A. *Int Wound J*. 2018 Aug;15(4):519-526. doi:

- 10.1111/iwj.12892.
157. The abdominal wall incisional hernia repair in cirrhotic patients. Licari L, Salamone G, Ciolino G, Campanella S, Parinisi Z, Sabatino C, Carfi F, Bonventre S, Gulotta G. *G Chir*. 2018 Jan-Feb;39(1):20-23.
158. The comparison of lightweight mesh and standard mesh in incisional hernia repair with the open sublay technique: the results of a meta-analysis. Li J, Ji Z, Zhang W, Li L. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2015 Jun;25(3):238-44. doi: 10.1097/SLE.0000000000000144.
159. The Early Histological Effects of Intravesical Instillation of Platelet-Rich Plasma in Cystitis Models. Dönmez, M. İ., İnci, K., Zeybek, N. D., Doğan, H. S., Ergen, A. (2016). *International Neurourology Journal*, 20 (3), 188–196. doi: <https://doi.org/10.5213/inj.1632548.274>
160. The Effects of Platelet-Rich Plasma and Adipose-Derived Stem Cells on Neovascularization and Fat Graft Survival. Xiong BJ, Tan QW, Chen YJ, Zhang Y, Zhang D, Tang SL, Zhang S, Lv Q. *Aesthetic Plast Surg*. 2018 Feb;42(1):1-8. doi: 10.1007/s00266-017-1062-1.
161. The failure of polypropylene surgical mesh in vivo. Taylor D. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2018 Dec;88:370-376. doi: 10.1016/j.jmbbm.2018.08.041.
162. The Impact of Surgical Approach on Late Recurrence in Incisional Hernia Repair. Yoo A, Corso K, Chung G, Sheng R, Schmitz ND. *JLS*. 2018 Oct-Dec;22(4). pii: e2018.00053. doi: 10.4293/JLS.2018.00053.
163. The Problem of Seroma After Ventral Hernia Repair. Stoikes N, Roan E, Webb D, Voeller GR. *Surg Technol Int*. 2018 Jun 1;32:93-98.
164. The Role of Collagen Metabolism in the Formation and Relapse of Incisional Hernia. Radu P, Brătucu M, Garofil D, Goleanu V, Popa F, Strâmbu V; -. *Chirurgia (Bucur)*. 2015 May-Jun;110(3):224-30.
165. The State of Prophylactic Mesh Augmentation. Lanni MA, Tecce MG, Shubinets V, Mirzabeigi MN, Fischer JP. *Am Surg*. 2018 Jan 1;84(1):99-108.
166. The Treatment of Incisional Hernia. Dietz UA, Menzel S, Lock J, Wiegering A. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jan 19;115(3):31-37. doi: 10.3238/arztebl.2018.0031.

Erratum in: *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Feb;115(6):98.

167. The use of adjuncts to reduce seroma in open incisional hernia repair: a systematic review. Massey LH, Pathak S, Bhargava A, Smart NJ, Daniels IR. *Hernia.* 2018 Apr;22(2):273-283. doi: 10.1007/s10029-017-1690-z.
168. The use of fat grafting and platelet-rich plasma for wound healing: A review of the current evidence. Smith OJ, Jell G, Mosahebi A. *Int Wound J.* 2019 Feb;16(1):275-285. doi: 10.1111/iwj.13029.
169. The Use of Platelet-Rich Plasma in Aesthetic and Regenerative Medicine: A Comprehensive Review. Samadi P, Sheykhhasan M, Khoshinani HM. *Aesthetic Plast Surg.* 2019 Jun;43(3):803-814. doi: 10.1007/s00266-018-1293-9.
170. Transversus Abdominis Muscle Release (TAR) for Large Incisional Hernia Repair. Oprea V, Radu VG, Moga D; -. *Chirurgia (Bucur).* 2016 Nov-Dec;111(6):535-540. doi: 10.21614/chirurgia.111.6.535.
171. Treatment of Large Incisional Hernias in Sandwich Technique - A Review of the Literature. Köckerling F, Scheuerlein H, Schug-Pass C. *Front Surg.* 2018 May 28;5:37. doi: 10.3389/fsurg.2018.00037.
172. Update of Guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (International Endohernia Society (IEHS))-Part A. Bittner R, Bain K, Bansal VK, Berrevoet F, Bingener-Casey J, Chen D, Chen J, Chowbey P, Dietz UA, de Beaux A, Ferzli G, Fortelny R, Hoffmann H, Iskander M, Ji Z, Jorgensen LN, Khullar R, Kirchhoff P, Köckerling F, Kukleta J, LeBlanc K, Li J, Lomanto D, Mayer F, Meytes V, Misra M, Morales-Conde S, Niebuhr H, Radvinsky D, Ramshaw B, Ranev D, Reinhold W, Sharma A, Schrittwieser R, Stechemesser B, Sutedja B, Tang J, Warren J, Weyhe D, Wiegering A, Woeste G, Yao Q. *Surg Endosc.* 2019 Oct;33(10):3069-3139. doi: 10.1007/s00464-019-06907-7. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: *Surg Endosc.* 2019 Jul 12;:.
173. Use of Computed Tomography in Diagnosing Ventral Hernia Recurrence: A Blinded, Prospective, Multispecialty Evaluation. Holihan JL, Karanjawala B, Ko A, Askenasy EP, Matta EJ, Gharbaoui L, Hasapes JP, Tammisetti VS, Thupili CR, Alawadi ZM, Bondre I, Flores-Gonzalez JR, Kao LS, Liang MK. *JAMA Surg.* 2016

- Jan;151(1):7-13. doi: 10.1001/jamasurg.2015.2580.
174. Use of double-layer autologous dermal flap in the treatment of recurrent and/or infected incisional hernias: presentation of the surgical technique and the results of 1-year follow-up-a prospective, consecutive cohort study. Martis G, Damjanovich L. *Hernia*. 2016 Jun;20(3):461-70. doi: 10.1007/s10029-015-1442-x.
175. USE OF PLATELETS RICH PLASMA AS A FACTOR OF THE REDUCTION OF THE RISK OF EARLY POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS. D.Atanasov EUREKA: Health Sciences. 2019-07-31 | journal-article DOI: 10.21303/2504-5679.2019.00957
176. Utility of Adipocyte Fractions in Fat Grafting in an Athymic Rat Model. Akgul Y, Constantine R, Bartels M, Scherer P, Davis K, Kenkel JM. *Aesthet Surg J*. 2018 Nov 12;38(12):1363-1373. doi: 10.1093/asj/sjy111.
177. Vacuum-Assisted Wound Closure and Permanent Onlay Mesh-Mediated Fascial Traction: A Novel Technique for the Prevention of Incisional Hernia after Open Abdomen Therapy Including Results From a Retrospective Case Series. Petersson P, Montgomery A, Petersson U. *Scand J Surg*. 2019 Sep;108(3):216-226. doi: 10.1177/1457496918818979.
178. Vaginal Rejuvenation with Gore-Mycromesh. Park TH, Whang KW. *Aesthetic Plast Surg*. 2015 Aug;39(4):491-4. doi: 10.1007/s00266-015-0502-z.
179. Validation and Extension of the Ventral Hernia Repair Cost Prediction Model. Nisiewicz MJ, Plymale MA, Davenport DL, Saleh S, Buckley TD, Hassan ZU, Roth JS. *Surg Res*. 2019 Dec;244:153-159. doi: 10.1016/j.jss.2019.06.019.
180. Ventral Hernia Management: Expert Consensus Guided by Systematic Review. Liang MK, Holihan JL, Itani K, Alawadi ZM, Gonzalez JR, Askenasy EP, Ballecer C, Chong HS, Goldblatt MI, Greenberg JA, Harvin JA, Keith JN, Martindale RG, Orenstein S, Richmond B, Roth JS, Szotek P, Towfigh S, Tsuda S, Vaziri K, Berger DH. *Ann Surg*. 2017 Jan;265(1):80-89. doi: 10.1097/SLA.0000000000001701.
181. Ventral hernia surgery in morbidly obese patients, immediate or after bariatric

- surgery preparation: Results of a case-matched study. Chandeze MM, Moszkowicz D, Beauchet A, Vychnevskaja K, Peschaud F, Bouillot JL. Surg Obes Relat Dis. 2019 Jan;15(1):83-88. doi: 0.1016/j.soard.2018.09.490.
182. What Do We Know About the Chevrel Technique in Ventral Incisional Hernia Repair? Köckerling F. Front Surg. 2019 Apr 17;6:15. doi: 10.3389/fsurg.2019.00015. eCollection 2019. Review.
183. Баріатрична операція як шлях покращення якості життя в лікуванні хворих із післяопераційною вентральною грижею та супутнім морбідним ожирінням [Електронний ресурс] / О. Ю. Усенко, Б. М. Кондратенко // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковльчука. - 2015. - № 4. - С. 9-12.
184. Вакуумтерапія при інфекційних ускладненнях алопластики вентральних гриж [Електронний ресурс] / С. О. Косульніков, С. О. Тарнопольський, М. О. Кутовий, С. І. Карпенко, К. В. Кравченко // Архів клінічної медицини. - 2014. - № 2. - С. 57-59. -
185. Вибір способу пластики килових воріт у хворих із післяопераційними вентральними килами в залежності від показників функції зовнішнього дихання і внутрішньочеревної гіпертензії [Електронний ресурс] / О. О. Брек // Харківська хірургічна школа. - 2015. - № 6. - С. 163-168.
186. Вибір тактики лікування хворих з приводу післяопераційної грижі передньої черевної стінки з супутнім ожирінням [Електронний ресурс] / Б. М. Кондратенко // Клінічна хірургія. - 2015. - № 8. - С. 13–16.
187. Визначення специфічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини в пацієнтів на післяопераційну вентральну грижу з обґрунтуванням вибору оптимального способу операційного втручання і типу протеза [Електронний ресурс] / В. І. П'ятночка // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковльчука. - 2017. - № 2. - С. 43-49.
188. Влияние метода ушивания брюшной стенки на частоту формирования вентральных грыж после релапаротомий [Електронний ресурс] / А. Б. Кутовой, Е. Н. Завизион, А. А. Иванова // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 3. - С. 170-172.

189. Внутрішньочеревна гіпертензія та респіраторна дисфункція після пластики грижі черевної стінки [Електронний ресурс] / О. М. Павлова // Клінічна хірургія. - 2015. - № 10. - С. 18–21.
190. Вплив нових методик респіраторної підтримки на післяопераційний рестриктивний синдром і газообмін після пластик вентральних гриж [Електронний ресурс] / О. М. Павлова // ScienceRise. Medical science. - 2015. - № 11(3). - С. 50-54.
191. Вплив препаратів збагаченої та збідненої на тромбоцити плазми на метаболічний профіль моноцитів аутологічної периферичної крові людини *in vitro* [Електронний ресурс] / А. В. Ракуха, Є. Л. Голюк, Т. Є. Пшеничний, Т. С. Маслова // Вісник Одеського національного університету. Серія : Біологія. - 2017. - Т. 22, Вип. 1. - С. 103-111.
192. Вплив швидкості прискорення та часу на збагачення плазми тромбоцитами [Електронний ресурс] / В. О. Фіщенко, М. В. Рибінський, О. В. Фіщенко, Н. Ю. Німчик // Вісник ортопедії, травматології та протезування. - 2017. - № 3. - С. 31-35.
193. Динаміка морфологічних змін тканин передньої черевної стінки щурів після проведення пластики значного за розмірами вентрального дефекту [Електронний ресурс] / І. І. Малков, І. В. Твердохліб // Вісник проблем біології і медицини. - 2016. - Вип. 2(2). - С. 195-199.
194. Досвід клінічного застосування плазми, збагаченої факторами росту (PRGF®-Endoret®) у косметичній корекції обличчя [Електронний ресурс] / Ю. О. Медвідь // Новини стоматології. - 2015. - № 4. - С. 68-70.
195. Експериментально-морфологічне обґрунтування інтраперитонеальної алопластики при післяопераційних грижах живота [Електронний ресурс] / Я. П. Фелештинський, В. В. Сміщук, І. В. Іркін, В. І. Заріцька // Вісник морфології. - 2015. - Т. 21, № 2. - С. 343-348.
196. Застосування збагаченої тромбоцитами плазми (ЗТП) при травматичних ушкодженнях сухожилків (огляд літератури) [Електронний ресурс] / І. В. Гайович // Проблеми травматології та остеосинтезу. - 2015. - № 2. - С. 55-81.

197. Застосування концепції швидкого відновлення (fast track) при лікуванні хворих з післяопераційними вентральними грижами [Електронний ресурс] / О. Ю. Іоффе, Т. В. Тарасюк, О. П. Стеценко, Ю. П. Цюра, М. С. Кривопустов // Хірургія України. - 2016. - № 1. - С. 41-45.
198. Интегральная оценка ультразвукового исследования в диагностике и хирургическом лечении вентральных грыж [Електронний ресурс] / Д. Г. Петренко, В. А. Сипливый, Г. Д. Петренко, А. Г. Гузь, А. Г. Петюнин, Б. В. Менкус // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. - Т. 18, № 1(2). - С. 238-241.
199. Інтраабдомінальна алопластика у поєднанні з операцією Ramirez при гігантських післяопераційних грижах живота [Електронний ресурс] / Я. П. Фелештинський, В. В. Сміщук, В. В. Лепський // Хірургія України. - 2015. - № 2. - С. 9-13.
200. Клінічна ефективність застосування аутологічної збагаченої тромбоцитами плазми у лікуванні пацієнтів на ранніх стадіях остеопорозу колінних суглобів [Електронний ресурс] / Л. О. Смоліна // Актуальні проблеми сучасної медицини. - 2016. - Т. 16, Вип. 4(1). - С. 189-193.
201. Лікування хворих із післяопераційними грижами черевної стінки та ожирінням [Електронний ресурс] / О. В. Стороженко // Вісник проблем біології і медицини. - 2018. - Вип. 1(1). - С. 182-186.
202. Лікування хронічних ран у пацієнтів при застосуванні аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами [Електронний ресурс] / С. В. Малик, Я. В. Рибалка, М. В. Безручко, О. С. Осіпов // Медичні перспективи. - 2018. - Т. 23, № 4(1). - С. 161-162.
203. Методика роз'єднання анатомічних компонентів передньої черевної стінки у поєднанні з інтраперитонеальною алопластиком при гігантських післяопераційних грижах живота [Електронний ресурс] / Я. П. Фелештинський, В. В. Сміщук, В. Ф. Ватаманюк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - 2015. - Вип. 24(1). - С. 111-120.
204. Морфометричні та гістологічні зміни тканин у хворих після операцій з

- приводу післяопераційних гриж черевної порожнини [Електронний ресурс] / О. О. Брек // Клінічна хірургія. - 2015. - № 5. - С. 27–30.
205. Недифференцирована дисплазія соединительной ткани как фактор риска развития послеоперационных вентральных грыж [Електронний ресурс] / Е. Н. Завизион // Харківська хірургічна школа. - 2016. - № 4. - С. 61-64.
206. Оптимізація вибору метода пластики вентральних гриж у хворих з ожирінням [Електронний ресурс] / Д. О. Лавренко // Світ медицини та біології. - 2015. - № 4(53). - С. 42-45.
207. Особливості динаміки системних показників цитокінів на імплантацію "легких" і "важких" сіток за умов ретромускулярної пластики у пацієнтів із післяопераційною вентральною грижею [Електронний ресурс] / В. І. П'ятночка // Вісник наукових досліджень. - 2017. - № 2. - С. 105-108.
208. Оцінка післяопераційного больового синдрому при різних видах герніопластики пупкових гриж [Електронний ресурс] / О. Ю. Іоффе, Т. В. Тарасюк, І. М. Швець, О. П. Стеценко, Ю. П. Цюра // Хірургія України. - 2014. - № 3. - С. 67-70.
209. Первинна баріатрична операція як етап передопераційної підготовки хворих на рубцеву грижу з супутнім морбідним ожирінням [Електронний ресурс] / О. Ю. Усенко, А. С. Лаврик, О. С. Тивончук, Б. М. Кондратенко // ScienceRise. Medical science. - 2015. - № 11(3). - С. 81-86.
210. Пластика вентральної грижі проленовим імплантом: реакція нервово-м'язових закінчень передньої черевної стінки [Електронний ресурс] / Т. П. Василик, С. М. Василюк, С. Л. Попель // Art of medicine. - 2018. - № 4. - С. 17-20.
211. Попередня макроскопічна оцінка репаративного хондрогенезу під впливом збагаченої тромбоцитами плазми в експериментальній моделі [Електронний ресурс] / В. О. Фіщенко, М. В. Рибінський, О. В. Фіщенко, Б. Б. Леськів // Вісник морфології. - 2017. - Т. 23, № 1. - С. 19-23.
212. Порівняльне дослідження впливу bFGF та плазми, збагаченої факторами росту, на кріоконсервовані мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини

- з кісткового мозку та сухожильної тканини щурів [Електронний ресурс] / Н. О. Волкова, М. С. Юхта, А. М. Гольцев // Клітинна та органна трансплантологія. - 2017. - Т. 5, № 2. - С. 164-169.
213. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы с целью профилактики поздних осложнений и болевого синдрома после герниопластики. Ткаченко А.И. Четвериков С.Г. Атанасов Д.В. *Klinicheskaia khirurgiia* 2019-08-29 | journal-article DOI: 10.26779/2522-1396.2019.08.13
214. Применение сепарационных методов герниопластики при лечении послеоперационных вентральных грыж [Електронний ресурс] / В. В. Грубник, К. О. Воротынцева // Хірургія України. - 2018. - № 2. - С. 86-92.
215. Профілактика інфільтративно-запальних ускладнень післяопераційних ран у хворих на неускладнені форми гриж передньої черевної стінки [Електронний ресурс] / О. П. Жученко, А. О. Жученко // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2014. - Т. 18, № 1(1). - С. 133-136.
216. Регенерації ахілового сухожилля щурів за умов використання збагаченої тромбоцитами плазми та кортикостероїдів [Електронний ресурс] / О. В. Касатка, Н .О. Ашукіна, Г. В. Іванов, Д. Є. Петренко // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2018. - № 4. - С. 77-85.
217. Регенерація повношарових дефектів хряща в експериментальній моделі під впливом збагаченої тромбоцитами плазми [Електронний ресурс] / С. В. Вернигородський, В. О. Фіщенко, М. В. Рибінський // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2017. - № 4. - С. 73-79.
218. Роль плазми збагаченої тромбоцитами і факторами росту, в практиці хірурга-стоматолога [Електронний ресурс] / О. В. Павленко, Р. Ю. Біда // Український стоматологічний альманах. - 2016. - № 1(2). - С. 41-44.
219. Спосіб пластики сітчастим трансплантатом післяопераційної вентральної грижі [Електронний ресурс] / М. Г. Гнатюк, Ю. П. Петрук, М. В. Лянскорунський, С. І. Райчук, С. Ю. Шевченко, В. Ю. Бодяка // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2014. - Т. 13, № 4. - С. 81-83.
220. Стан сполучної тканини та його вплив на результати хірургічного

- лікування пацієнтів з післяопераційними вентральними грижами [Електронний ресурс] / О. О. Брек // Харківська хірургічна школа. - 2015. - № 1. - С. 31-35.
221. Сучасні методи хірургічного лікування великих вентральних гриж із відновленням функції м'язів передньої черевної стінки [Електронний ресурс] / В. В. Грубнік, Н. Д. Парфентьева, Р. С. Парфентьев // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковльчука. - 2016. - № 2. - С. 10-16.
222. Троакарні грижі: причини утворення, лікування, профілактика [Електронний ресурс] / М. Ю. Ничитайло, І. І. Булик, І. П. Коритко, А. В. Гоман // Клінічна хірургія. - 2014. - № 1. - С. 69–72.
223. Хирургическое лечение больных вентральными грыжами с сопутствующим ожирением [Електронний ресурс] / А. М. Шамсиев, С. С. Давлатов // Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковльчука. - 2016. - № 1. - С. 78-83.
224. Чинники, що впливають на вміст та функціональні властивості тромбоцитів у плазмі, збагаченій факторами росту (PRGF Endoret) [Електронний ресурс] / В. А. Рибак, Л. В. Натрус, А. В. Копчак, Т. О. Павличук, П. А. Черновол // Медицина неотложных состояний. - 2017. - № 1. - С. 159-167.

Додаток 1.

SF-36. Анкета оценки качества жизни

ИНСТРУКЦИИ

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, пометая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

Отличное.....1
 Очень хорошее.....2
 Хорошее.....3
 Посредственное.....4
 Плохое.....5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

Значительно лучше, чем год назад.....1
 Несколько лучше, чем год назад.....2
 Примерно так же, как год назад.....3
 Несколько хуже, чем год назад.....4
 Гораздо хуже, чем год назад.....5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течении своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке)

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятия силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течении последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а).....1
 Очень слабую.....2
 Слабую.....3
 Умеренную.....4
 Сильную.....5
 Очень сильную.....6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала.....1
 Немного.....2
 Умеренно.....3
 Сильно.....4
 Очень сильно.....5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время.....1
 Большую часть времени.....2
 Иногда.....3
 Редко.....4
 Ни разу.....5

11. Насколько ВЕРНЫМ или НЕВЕРНЫМ представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Додаток 2.

Опросник DN4 СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

- | | Да | Нет |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Ощущение жжения | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Болезненное ощущение холода | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Ощущение как от удара током | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

- | | Да | Нет |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Покальванием | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Онемением | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Зудом | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

- | | Да | Нет |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 8. Пониженная чувствительность к прикосновению | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Пониженная чувствительность к покальванию | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

- | | Да | Нет |
|---|--------------------------|--------------------------|
| 10. Проведя в этой области кисточкой | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |