

На правах рукописи



ТИТОВА Екатерина Валерьевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЫБОРА МЕТОДА
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ**

Специальность 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

А в т о р е ф е р а т
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

ПЕНЗА – 2025

Работа выполнена на кафедре «Хирургия» в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пензенский государственный университет».

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор
Никольский Валерий Исаакович

Официальные оппоненты: **Акимов Владимир Павлович,**
доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры оперативной и клинической хирургии с топографической анатомией имени С. А. Симбирцева;

Матвеев Николай Львович,
доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой экспериментальной и клинической хирургии Института биомедицины (МБФ);

Самарцев Владимир Аркадьевич,
доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой общей хирургии

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 30 мая 2025 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.357.05 в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пензенский государственный университет» по адресу: 440026, г. Пенза, ул. Красная, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пензенский государственный университет» и на сайте: https://dissov.pnzgu.ru/ecspertiza/med_nauki/titova

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Бурмистрова Лариса Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Несмотря на наличие в современной герниологии большого числа протезирующих материалов и способов их фиксации, вопросы формирования и рецидивирования грыж живота остаются актуальными (Абатов Н. Т. и соавт., 2020; Акимов В. П. и соавт., 2023; Базаев А. В. и соавт., 2016; Белоусов А. М. и соавт., 2024; Матвеев Н. Л. и соавт., 2020; Самарцев В. А. и соавт., 2023; Gillion J. F. et al., 2019; Krishna S. G. et al., 2017). Большинство пациентов с послеоперационными и паховыми грыжами – это люди трудоспособного возраста, а следовательно, удлинение продолжительности реабилитации делает лечение данных групп пациентов социально и экономически значимой проблемой (Белоконев В. И. и соавт., 2024; Гогия Б. Ш. и соавт., 2023; Antic A. et al., 2022; Forester B. et al., 2021; Onyekaba G. et al., 2022).

Ежегодно в мире выполняют около 2 млн хирургических вмешательств, направленных на пластику грыжевых дефектов. Эта цифра составляет около четверти от всего объема хирургической помощи, осуществляемой по профилю общей абдоминальной хирургии (Bittner R. et al., 2019). Рост числа операций может быть связан с увеличением продолжительности жизни, оптимизацией лечения патологий сердечно-сосудистой и дыхательной систем, усовершенствованием анестезиологического сопровождения, вследствие чего появляется возможность оперировать пациентов, которым ранее герниопластику не предлагали исходя из позиций безопасности больного. Если оценивать грыжи по частоте возникновения, то на первом месте находятся паховые, на втором – послеоперационные, которые составляют от 20 до 30,7 % от общего числа больных с грыжами (Гогия Б. Ш. и соавт., 2023).

В Российской Федерации в 2022 г. было выполнено более 165 000 плановых герниопластик, из них 42 681 по поводу послеоперационных вентральных грыж (ПОВГ), более 123 тыс. по поводу паховых грыж (ПГ). Доля операций с использованием сетчатых эндопротезов при открытом методе лечения ПОВГ составила 80,3 %, лапароскопических вмешательств – 4,82 %. Следует отметить, что применение протезирующих методик не приводит к уменьшению числа рецидивов грыжи, частота развития которых колеблется в широких пределах и может превышать 30 % (Клинические рекомендации «Послеоперационная вентральная грыжа», 2021). Укрепление стенок пахового канала составляет 54,5 % от общего количества герниопластик. Доля применения сетчатых эндопротезов при открытых методах герниопластики достигла 66,6 % (Клинические рекомендации «Паховая грыжа», 2021). Однако добиться отсутствия развития рецидивов заболевания к настоящему дню не удалось. Неблагоприятный исход лечения ПОВГ отмечают в 8–30,3 % случаев после протезирующей герниопластики, а повторные операции увеличивают этот показатель до 20–64 % (Гогия Б. Ш. и соавт., 2023; Горский В. А. и соавт., 2022; Ревитшвили А. Ш. и соавт., 2022; Acar T. et al., 2020; Reinhorn M. et al., 2023).

Поиск причин неблагоприятных исходов после выполнения протезирующей герниопластики в настоящее время приводит к изучению звеньев патогенеза развития рецидивов, которые основываются на иммунологических, ферментативных, генетических параметрах пациентов (Акимов В. П. и соавт., 2023; Матвеев Н. Л. и соавт., 2020; Рустамов Э. А. и соавт., 2019; Самарцев В. А. и соавт., 2020; Kowalik C. R. et al., 2022). В настоящее время стало очевидным, что не только прочность протезирующего материала, но и реакции организма больного, развивающиеся в ответ на имплантацию, имеют результирующее значение, определяя отдаленный исход лечения больных с грыжами (Паршиков В. В., 2019; Суковатых Б. С. и соавт., 2019).

Проведение учета и анализа большого числа факторов, способных оказывать влияние на результаты хирургического лечения больных с грыжами живота, довольно сложно выполнимо в условиях практического здравоохранения, когда ежедневно необходимо принимать решение в отношении тактики протезирования для множества пациентов. В связи с этим становится актуальным вопрос разработки и внедрения методов математического моделирования, позволяющих оптимизировать процесс индивидуального выбора герниопротеза, что в конечном счете позволило бы уменьшить число осложнений и рецидивов заболевания.

Степень разработанности проблемы. Различным аспектам диагностики и лечения больных с грыжами живота посвящены многочисленные исследования (Акимов В. П. и соавт., 2023; Белоусов А. М. и соавт., 2024; Самарцев В. А. и соавт., 2023; Forester B. et al., 2021).

Наряду с изучением влияния общепризнанных факторов, таких как пожилой возраст, роды в анамнезе, наличие у пациентов сопутствующих заболеваний, приводящих к повышению внутрибрюшного давления, осложнения послеоперационного периода, все больше исследований в настоящее время посвящено различным специфическим параметрам, отражающим сложность процессов интеграции имплантатов с тканями брюшной стенки пациента (Белоконев В. И. и соавт., 2024; Гогия Б. Ш. и соавт., 2023; Коптеев Н. Р. и соавт., 2023; Самарцев В. А. и соавт., 2023; Patel V. et al., 2022).

Многие авторы проводят оценку реакций организма в ответ на имплантацию инородного тела. К настоящему времени было определено, что в ответ на имплантацию синтетических материалов развивается целый каскад реакций, выраженность и направленность которых зависят от множества факторов. Формирование послеоперационного рубца и особенности репарации раны коррелируют не только с клеточной реакцией организма в ответ на операционную травму и имплантацию любого протезирующего материала, но и с реакцией иммунной системы. В первую очередь иммунный ответ характеризуется изменением цитокинового статуса пациента (Измайлов С. Г. и соавт., 2024). Полноценность коллагеногенеза коррелирует со сбалансированностью уровней металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов (Богдан В. Г. и соавт., 2017). Ряд исследований посвящен изучению влияния различных ге-

нетических мутаций на частоту развития рецидивов. Доказано, что в целом все варианты нарушения формирования соединительной ткани, а также синдромы ее дисплазии являются важнейшими факторами грыжеобразования (Кириенко А. И. и соавт., 2016; Кравцов Ю. А. и соавт, 2020; Федосеев А. В. и соавт., 2010; Эттингер А. П., 2009; Harji D. A. et al., 2021). В актуальных исследованиях сделан акцент на изучение предикторов рецидива после имплантации синтетических материалов. Работ, посвященных особенностям интеграции ксеногенных протезов крайне мало.

Количество предлагаемых к определению у больных с грыжами живота параметров и показателей неуклонно растет, однако не существует универсального инструмента, обладающего понятным интерфейсом и позволяющего просто и эффективно выбирать способ оперативного вмешательства и вид протезирующего материала для конкретного пациента.

Цель исследования: разработать метод персонифицированного выбора способа герниопластики с помощью нейросетевого прогнозирования на основе патогенетических предикторов образования и рецидивирования вентральных грыж.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности иммунного статуса пациентов с грыжами и выявить его изменения на фоне имплантации синтетических и биологических протезирующих материалов.

2. Оценить влияние генетических полиморфизмов на результаты лечения пациентов с грыжами.

3. Изучить параметры коллагеногенеза путем оценки динамики секреции матриксной металлопротеиназы-9 в ответ на имплантацию синтетических и биологических герниопротезов.

4. Выявить предикторы формирования грыж, в том числе с учетом активности коллагеногенеза, иммунологических и генетических факторов риска рецидива заболевания.

5. Разработать искусственную нейронную сеть, позволяющую осуществлять индивидуальный подбор материала для протезирования передней брюшной стенки пациентам с грыжами, и обосновать математическое прогнозирование исхода лечения в клинической практике.

6. Оценить результаты герниопластики у больных с послеоперационными и паховыми грыжами в зависимости от выбранного способа протезирования.

7. Провести сравнительную оценку результатов протезирующей герниопластики, выполненной на основании рекомендаций нейронной сети, в отдаленный период после операции.

Научная новизна. Впервые изучена динамика параметров иммунологического статуса пациентов с грыжами живота в ответ на имплантацию пластины ксеноперикарда.

Для изучения особенностей коллагеногенеза в ранний послеоперационный период после имплантации синтетического и биологического протезов впервые выполнен анализ динамики матриксной металлопротеиназы-9.

Впервые исследовано значение сочетания ассоциаций генотипа MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT в развитии осложнений и рецидивирования грыж после выполнения протезирующей комбинированной герниопластики.

Для хирургического лечения пациентов с послеоперационными грыжами впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ протезирующей герниопластики срединных вентральных грыж (Патент РФ на изобретение № 2400160 от 02.06.2009), основанный на применении в качестве имплантата пластины ксеноперикарда.

С целью протезирования задней стенки пахового канала при паховых грыжах впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ протезирующей герниопластики паховых грыж (Патент РФ на изобретение № 2392874 от 25.05.2009), включающий использование пластины ксеноперикарда.

Разработана, обучена и впервые использована нейронная сеть, позволяющая осуществлять индивидуальный выбор протезирующего материала у больных с грыжами живота.

Впервые проведен сравнительный анализ результатов лечения пациентов с грыжами живота с использованием математического прогнозирования исходов протезирующей герниопластики после персонифицированного выбора имплантата.

Теоретическая и практическая значимость работы. Разработанный и внедренный в клиническую практику метод индивидуального выбора протезирующего материала с учетом дооперационных иммунных, ферментативных и генетических параметров больного позволяет определять оптимальный способ операции.

Предложенный вариант протезирующей герниопластики вентральных грыж позволяет улучшить результаты лечения больных с ПОВГ путем уменьшения риска формирования сером, снижения частоты ощущения инородного тела в отдаленные сроки после хирургического вмешательства. Разработанный метод паховой герниопластики с укреплением задней стенки пахового канала пластиной ксеноперикарда позволил минимизировать частоту послеоперационных осложнений и рецидивов.

Использование индивидуального подхода к выбору имплантата с учетом предикторов развития неблагоприятного исхода протезирования позволило добиться безрецидивных результатов лечения грыж живота в срок наблюдения до 2 лет после выполнения герниопластики.

Методология и методы исследования. В научно-квалификационной работе представлено открытое прикладное контролируемое исследование, проведенное на базе хирургических отделений ГБУЗ «Пензенская областная

клиническая больница им. Н. Н. Бурденко» и одобренное локальным комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет» (протокол № 4 от 28.04.2010, протокол № 2 от 28.10.2016 и протокол № 10 от 30.07.2021). В работе соблюдены принципы доказательной медицины: отбор больных и статистическая обработка результатов. Объектом исследования явились 561 пациент с грыжами живота, из них 355 – с послеоперационными вентральными грыжами и 206 пациентов с паховыми грыжами. Дизайн исследования включал три этапа. На первом этапе проведен поиск и учет основных факторов патогенеза, влияющих на рецидивирование грыж. На втором этапе исследования выполняли изучение особенностей течения послеоперационного периода у пациентов, выбор материала протеза которым осуществляли на основании рекомендаций обученной искусственной нейронной сети (ИНС). Третий этап заключался в сравнительной оценке результатов лечения больных с послеоперационными и паховыми грыжами, выбор имплантата которым осуществлялся случайным образом (группа сравнения) и с применением математического прогнозирования (основная группа) и включал анализ частоты развития раневых осложнений, рецидивов заболевания, изучение качества жизни больных после герниопротезирования.

Система методов, применяемых в исследовании, была определена исходными методическими предпосылками, целями и задачами как всего исследования, так и отдельных его этапов.

С позиции методологии научного познания исследование проведено с применением следующих методов: математизация, наблюдение, описание, измерение, формализация, сравнение, моделирование, индукция, дедукция, анализ, синтез и обобщение.

Положения, выносимые на защиту:

1. Динамика уровней цитокинов после применения биологического протеза свидетельствует о сбалансированности иммунных реакций, развивающихся в ответ на протезирование грыжевых ворот пластиной ксеноперикарда.

2. Идентификацию у пациентов с послеоперационными грыжами сочетания аллелей генов MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT следует рассматривать как противопоказание к применению полипропиленовых имплантатов, поскольку их использование увеличивает риск развития осложнений и рецидива заболевания.

3. Разработанная искусственная нейронная сеть позволяет достоверно определять имплантат, применение которого сопряжено с наименьшим риском развития осложнений после герниопротезирования у конкретного больного.

4. Выбор имплантата у пациентов с послеоперационными и паховыми грыжами, основанный на рекомендациях нейронной сети, позволяет достоверно уменьшить частоту развития ранних послеоперационных осложнений и существенно снизить количество рецидивов грыж в срок наблюдения до двух лет после протезирующей герниопластики с использованием синтетического и биологического материалов.

Степень достоверности полученных результатов. Достаточное количество клинических наблюдений в работе, применение современных методов исследования, проведенных на сертифицированном оборудовании и воспроизводимых в различных условиях, наличие полной первичной документации, использование достоверных методов статистики и лицензионных статистических компьютерных программ определяют достоверность полученных результатов.

С целью устранения смещения коэффициентов регрессии и повышения точности прогнозирования согласно правилу 20 EPV (Event Per Variable) для моделей, в которые включено несколько предикторов с разной степенью распространенности в группе, минимальным числом пациентов, необходимым для оценки одного предиктора, считали 20 пациентов (Harrell F. E., 2001).

Для статистической обработки данных использовались программы Microsoft Office профессиональный плюс (2007), статистический пакет BioStat 2010 5.8.3.0 и IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0.

Внедрение результатов исследования. Разработанные методики диагностики и лечения пациентов с грыжами живота внедрены в учебный процесс на кафедре «Хирургия» Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», в клиническую практику хирургических отделений ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», хирургического отделения ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г. А. Захарьина», хирургической службы ГБУЗ «Городищенская районная больница».

Личный вклад автора. Личный вклад автора диссертации заключается в изучении актуальности и определении проблем диагностики и лечения пациентов с послеоперационными и паховыми грыжами, разработке концепции научного исследования, определении цели, задач и методологии научной работы, обосновании предложенной тактики при лечении больных, выполнении хирургических вмешательств у пациентов обеих исследуемых групп, проведении анализа полученных данных с последующей их статистической обработкой, формулировке выводов и практических рекомендаций.

Апробация работы. Основные положения диссертационного исследования доложены и обсуждены на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии в хирургии и интенсивной терапии» (Саранск, 2015); XI съезде хирургов России (Ростов-на-Дону, 2015); Международной научно-практической конференции «Медицинские импланты» (Курск, 2016); Первом съезде хирургов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2016); XI Международной (XX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции (Москва, 2016); XIX юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ПИУВ «Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных» (Пенза, 2017); VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 30-летию Ульяновского

государственного университета «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2018); Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2021); International Conference «Process Management and Scientific Developments» (Бирмингем, 2021); Третьем съезде хирургов Приволжского федерального округа (Нижний Новгород, 2022); Юбилейной сессии Всероссийского общества герниологов в рамках Национального хирургического конгресса (Москва, 2022); VI Всероссийском съезде герниологов «Современные тенденции в герниологии» (Санкт-Петербург, 2023); XV съезде хирургов России совместно с IX конгрессом московских хирургов (Москва, 2023); Международных научных конференциях «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2023, 2024); IX Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 35-летию Ульяновского государственного университета «Медико-физиологические проблемы экологии человека» (Ульяновск, 2023); Национальном хирургическом конгрессе (Санкт-Петербург, 2024); VII Всероссийском съезде герниологов «Научно-технический прогресс в практической герниологии» (Москва, 2024).

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета. Работа выполнена в рамках комплексной научной программы кафедры «Хирургия» Пензенского государственного университета в соответствии с тематическим планом кафедральных (инициативных) НИР на 2021–2025 гг. «Изучение патогенеза развития рецидивных и послеоперационных вентральных грыж», код ГРНТИ 79.29.39. Код международной классификации отраслей наук 3.02. УА. Направление из стратегии НТР РФ «В», по шифру научной специальности 3.1.9. Код направления подготовки/специальности 14.01.17.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.1.9 Хирургия: п. 1. Изучение причин, механизмов развития и распространенности хирургических заболеваний; п. 2. Разработка и усовершенствование методов диагностики и предупреждения хирургических заболеваний; п. 4. Экспериментальная и клиническая разработка методов лечения хирургических болезней и их внедрение в клиническую практику.

Публикации. Результаты научных исследований изложены в 42 научных работах, в том числе 19 – в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук (из них 3 публикации в журналах, индексируемых на платформе Scopus, 2 публикации в журнале, индексируемом на платформе Web of Science), получены 4 патента РФ на изобретение. По материалам научной работы опубликована монография.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 266 страницах и состоит из введения, обзора литературы, трех глав изло-

жения собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка сокращений, списка литературы и двух приложений. Список литературы включает 321 источник, в том числе 174 отечественных и 147 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 56 таблицами и 39 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено на базе Медицинского института ПГУ и хирургических отделений Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко. Под наблюдением находился 561 пациент, в том числе 355 больных – с послеоперационными вентральными грыжами и 206 пациентов с паховыми грыжами.

Включение в исследование как послеоперационных, так и паховых грыж было обусловлено различным патогенезом этих заболеваний – предрасполагающим фактором образования послеоперационных вентральных грыж является нарушение целостности, а паховых грыж – анатомические особенности строения передней брюшной стенки. Этот факт имел значение в процессе «обучения» нейросети выбору оптимального метода герниопластики при различных аспектах патогенеза грыжеобразования.

Анализ клинического материала проводился в три этапа. На первом этапе проведен поиск и учет основных факторов патогенеза, влияющих на рецидивирование грыж, у пациентов, находившихся на лечении в период с 2017 по 2020 г. (группа сравнения), при лечении которых протезирующий материал определяли случайным образом. Пациентам данной группы выполняли как стандартные методы исследования (лабораторные и инструментальные), так и оценку уровней и динамики иммунологических, ферментативных и генетических параметров на фоне имплантации синтетического и биологического протезов. В группу сравнения вошли 233 пациента с ПОВГ средних (W2) и больших (W3) размеров и 102 пациента с паховыми грыжами.

Выявленные предикторы и их числовые значения стали основой для создания и обучения искусственной нейронной сети, позволяющей определять оптимальный для каждого больного имплантат. Второй этап исследования включал в себя изучение особенностей течения послеоперационного периода у пациентов основной группы, находившихся на лечении в период с 2021 по 2023 г., выбор материала протеза которым осуществляли на основании рекомендаций обученной нейронной сети. В основную группу вошли 122 пациента с ПОВГ средних (W2) и больших (W3) размеров и 104 пациента с паховыми грыжами. Третий этап заключался в сравнительной оценке результатов лечения больных с послеоперационными и паховыми грыжами, выбор имплантата которым осуществлялся случайным образом (группа сравнения) и с применением математического прогнозирования (основная группа) и включал анализ частоты развития раневых осложнений, рецидивов заболевания, изучение качества жизни пациентов после герниопротезирования.

Первичная конечная точка – развитие рецидива грыжи в период проведения исследования.

Вторичные конечные точки – развитие местных и общих осложнений раннего послеоперационного периода.

Схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

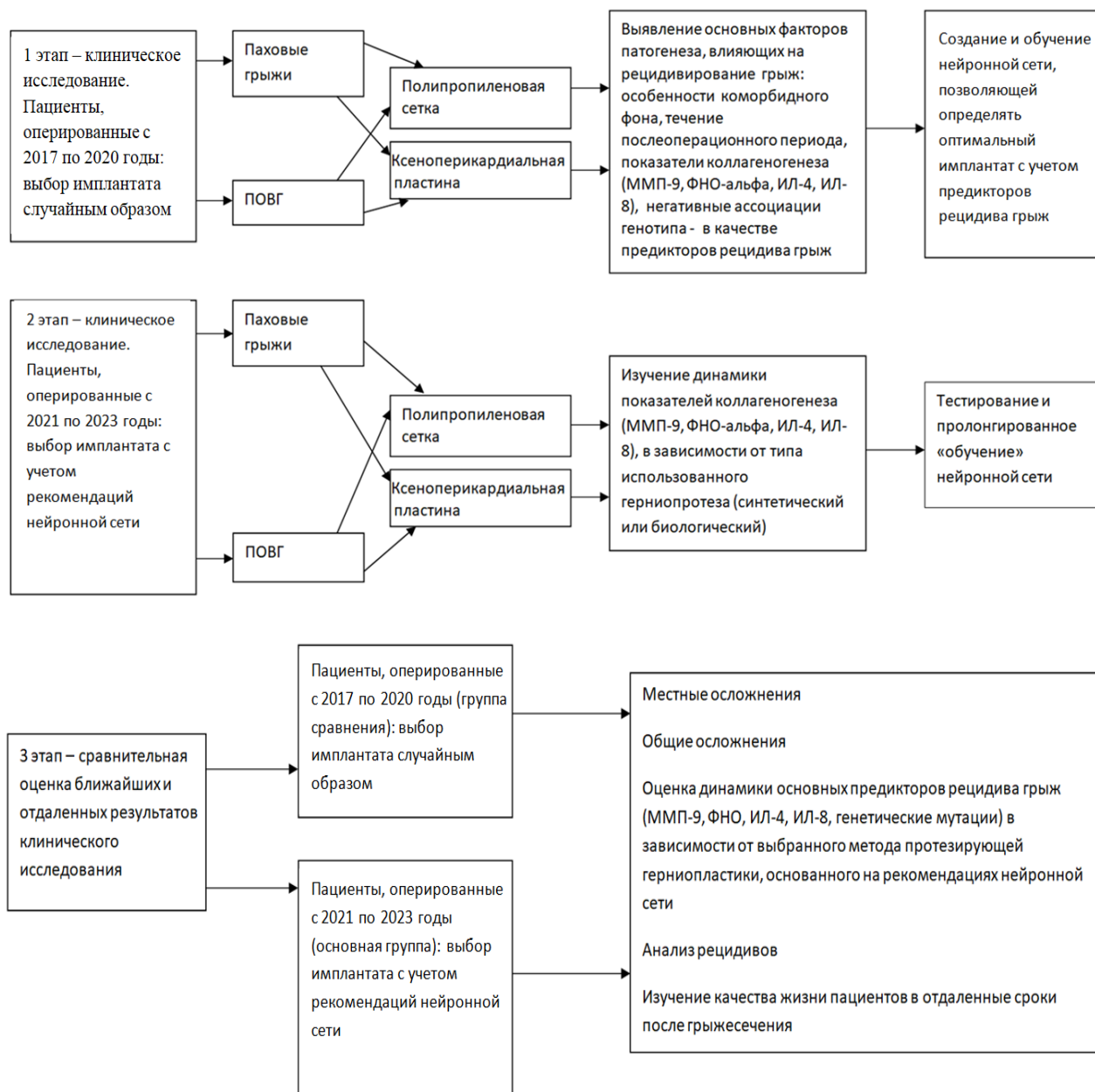


Рисунок 1 – Схема дизайна исследования

Анализируемые группы больных с ПОВГ и паховыми грыжами по полу, возрасту, размерам и локализации грыж, срокам формирования грыжи после ранее выполненной лапаротомии, операциям, предшествующим формированию грыж, длительности грыженосительства, характеру сопутствующей патологии были сопоставимы ($p > 0,05$).

С целью изучения влияния оцениваемых в исследовании биохимических маркеров на исходы лечения больных с ПОВГ и паховыми грыжами в группе сравнения от общего числа больных с ПОВГ были отобраны 80 пациентов (40 человек с имплантированной полипропиленовой сеткой (ППС) и 40 больных после имплантации пластины ксеноперикарда (ПКП); из числа больных с паховыми грыжами – 60 пациентов (30 человек после операции Лихтенштейна и 30 больных после ксенопластики).

Сопоставление пациентов обеих подгрупп по основным параметрам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнительная оценка исследуемых подгрупп

Признак	ППС группа, % <i>n</i> = 70	ПКП группа, % <i>n</i> = 70	<i>p</i>
Удельный вес пациентов старше 60 лет	30,0	31,4	0,855
Удельный вес мужчин в группе	38,6	37,1	0,862
Удельный вес женщин в группе	61,4	62,9	0,862
Удельный вес пациентов – грыженосителей со сроком более 2 лет в группе	50,0	48,6	0,866
Удельный вес пациентов с ПОВГ и размерами грыжевых ворот более 10 см	17,1	15,7	0,820

Статистический анализ выполняли на IBM-PC совместимом компьютере с помощью лицензионной программы BioStat 2010 5.8.3.0 и IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Для анализа имеющегося материала использовали описательную статистику, корреляционный анализ, параметрические и непараметрические методы. Для оценки качества модели предложенных методов лечения пациентов с грыжами живота выполнен ROC-анализ (receiver operating characteristic).

Определение показателей, играющих роль предикторов развития рецидива грыжи, проводили с помощью логистической регрессии, ROC-анализа (receiver operating characteristic) и искусственной нейронной сети (многослойный перцептрон).

Методы диагностики, применяемые у пациентов с вентральными грыжами

Всем пациентам с ПОВГ и паховыми грыжами при поступлении был проведен тщательный сбор жалоб и анамнестических данных, выявлены возможные этиологические факторы возникновения заболевания, выполнено полное физикальное обследование. Комплексное предоперационное обследование пациентов включало стандартные методы, а также идентификацию маркеров, характеризующих статус иммунной системы пациентов (ФНО-

альфа, ИЛ-4 и ИЛ-8), наличие либо отсутствие специфических генетических полиморфизмов (TGFB1 C-509T и MMP3 -1171 5A->6A) и показателей коллагеногенеза (уровень матриксной металлопротеиназы-9 ММП-9). В отдаленный период (1–4 года после операции) проводили изучение качества жизни пациентов после ранее выполненной протезирующей герниопластики с использованием модифицированного европейского опросника по здоровью EQ-5D-5L.

Способы хирургического лечения больных с вентральными грыжами

Пациентам с ПОВГ с размерами грыжевых ворот W2 (но не более 6 см) по классификации EHS (2009) и их локализации в эпигастральной и околопупочной областях выполняли протезирующую герниопластику по способу onlay. В качестве герниопротезов применяли ксеноперикардальную пластину «Кардиоплант» (ТУ 9444-001-99509105–2009; регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07629) или полипропиленовую сетку «Линтекс». Распределение пациентов в зависимости от локализации, размеров грыжевых ворот и используемого имплантата представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных с ПОВГ, оперированных по способу onlay, в зависимости от локализации и размеров грыжевых ворот (EHS, 2009) и используемого герниопротеза

Признак	Группа 1 (основная группа), n = 122		Группа 2 (группа сравнения), n = 233		Всего		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Эпигастральная грыжа M2	24	19,7	48	20,6	72	20,3	0,837
Пупочная грыжа M3	24	19,7	43	18,4	67	18,9	0,781
Ширина грыжевых ворот ≥4–10 см W2	48	39,4	91	39,1	139	32,2	0,958
Пластина ксеноперикарда	29	23,8	44	18,9	73	20,6	0,280
Полипропиленовая сетка	19	15,6	47	20,2	66	18,6	0,291

Пациентам с ПОВГ и размерами грыжевых ворот W2 (6 см и более) и W3 по классификации EHS (2009) выполняли комбинированную протезирующую герниопластику по способу, разработанному сотрудниками кафедры «Хирургия» Медицинского института ПГУ с применением пластины ксеноперикарда «Кардиоплант» (патент РФ на изобретение № 2400160 от 02.06.2009) или комбинированную герниопластику по способу В. И. Белоконева с использованием полипропиленовой сетки «Линтекс» (патент № 2137432 от 11.02.1998).

Распределение пациентов в зависимости от локализации, размеров грыжевых ворот и используемого имплантата представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных с ПОВГ, оперированных с применением комбинированного способа герниопластики, в зависимости от локализации и размеров грыжевых ворот (ЕНС, 2009) и используемого герниопротеза

Признак	Группа 1 (основная группа), n = 122		Группа 2 (группа сравнения), n = 233		Всего		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Эпигастральная грыжа М2	47	38,5	90	38,6	137	38,6	0,986
Пупочная грыжа М3	20	16,4	36	15,4	56	15,8	0,817
Инфраумбиликальная грыжа М4	7	5,7	16	6,9	23	6,5	0,682
Ширина грыжевых ворот $\geq 4-10$ см W2	41	33,6	70	30,0	111	31,3	0,492
Ширина грыжевых ворот ≥ 10 см W3	33	27,0	72	30,9	105	29,6	0,451
Пластина ксеноперикарда	49	40,2	52	22,3	101	28,4	0,001
Полипропиленовая сетка	25	20,5	90	38,6	115	32,4	0,001

Хирургическое лечение пациентов с паховыми грыжами выполняли путем протезирования задней стенки пахового канала с использованием модифицированного способа ксенопластики паховых грыж, разработанного сотрудниками кафедры «Хирургия» Медицинского института ПГУ (патент Российской Федерации на изобретение № 2392874 от 25.05.2009) или выполняя операцию Лихтенштейна с применением полипропиленовой сетки. Распределение пациентов обеих групп по типу и размерам грыжевых ворот, применяемому имплантату представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных с паховыми грыжами в зависимости от локализации и размеров грыжевых ворот (ЕНС, 2014), виду герниопротеза

Признак	Группа 1 (основная группа), n = 104		Группа 2 (группа сравнения), n = 102		Всего		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
L – латеральная/косая грыжа	56	53,8	58	56,9	114	55,3	0,664
M – медиальная/прямая грыжа	48	46,2	44	43,1	92	44,7	0,664
P – первичная грыжа	104	100	102	100	206	100	
Ширина грыжевых ворот 1 – $\leq 1,5$ см (один палец)	27	26,0	26	25,5	53	25,7	0,939
Ширина грыжевых ворот 2 – 1,5 – 3 см (два пальца)	72	69,2	69	67,6	141	68,5	0,807
Ширина грыжевых ворот 3 – > 3 см (более двух пальцев)	5	4,8	7	6,8	12	5,8	0,529
Пластина ксеноперикарда	61	58,7	40	39,2	101	49,0	0,006
Полипропиленовая сетка	43	41,3	62	60,8	105	51,0	0,006

Клинико-лабораторные особенности течения раннего послеоперационного периода у больных группы сравнения

В послеоперационном периоде проводили учет и анализ осложнений, развившихся после хирургического вмешательства. Было установлено, что имплантация синтетического протеза достоверно чаще приводит к развитию раневых осложнений, которые были диагностированы в 34 (17,1 %) случаев после пластики грыжевых ворот с ППС и у 6 (4,4 %) больных после имплантации ПКП ($p = 0,001$).

Оценку параметров иммунного статуса изучили у 80 (34,3 %) пациентов группы сравнения, которым была выполнена комбинированная герниопластика с использованием ППС и ПКП. Исследование проводили путем мониторинга уровней ФНО-альфа и интерлейкинов 4 и 8 до операции, спустя 6 и 10 суток после хирургического вмешательства. Благоприятное течение раннего послеоперационного периода может быть охарактеризовано балансом между уровнями провоспалительных ФНО-альфа и ИЛ-8, с одной стороны, и ИЛ-4, реализующим противовоспалительные и опосредованно профиброгенные эффекты, с другой стороны. Было выявлено, что оперативное вмешательство с имплантацией синтетического и биологического герниопротезов приводит к повышенной продукции провоспалительных ФНО-альфа и ИЛ-8. Прирост концентрации ФНО-альфа и ИЛ-8 к 6-м суткам послеоперационного периода обусловлен развитием фазы экссудации как закономерного этапа развития местной воспалительной реакции организма. Увеличение концентрации ФНО-альфа у пациентов с имплантированной полипропиленовой сеткой происходило в среднем втрое от предоперационного показателя (с $3,8 \pm 0,8$ до $11,1 \pm 0,9$ пг/мл). Среди пациентов, которым в качестве герниопротеза использовали ксеноперикард, отмечали двукратное повышение уровня ФНО-альфа (с $4,0 \pm 0,5$ до $8,9 \pm 0,6$ пг/мл). Различия в динамике прироста уровня ФНО-альфа между группами с имплантированной ППС и ПКП были достоверны ($p = 0,045$). К 10-м суткам послеоперационного периода наблюдали различные темпы снижения концентрации ФНО-альфа: после выполнения ксенопластики показатель снижался практически до исходных значений ($4,3 \pm 0,6$ пг/мл), в то время как у пациентов после протезирования грыжевых ворот полипропиленовой сеткой – сохранялся повышенным в среднем в 2,5 раза ($9,8 \pm 0,6$ пг/мл, $p = 0,045$). Таким образом, динамика провоспалительного цитокина ФНО-альфа характеризуется длительной продукцией и высокой концентрацией в отдаленные сроки в группе пациентов с имплантированным синтетическим материалом, что свидетельствует о продолжающемся воспалении, присутствии в зоне пластики соответствующих клеток, которые и продуцируют ФНО-альфа.

Пациентам группы сравнения определяли уровень ММП-9, которая является одним из маркеров течения раннего послеоперационного периода, определяющим отдаленные результаты герниопротезирования вследствие влияния данной металлопротеиназы на степень выраженности воспалитель-

ных реакций и процессы созревания соединительной ткани. У пациентов с ПОВГ на предоперационном этапе был выявлен повышенный уровень данного маркера, больные с паховыми грыжами демонстрировали показатели, которые укладывались в диапазон нормальных значений. В послеоперационный период наблюдали максимальное повышение уровня ММП-9 у пациентов с ПОВГ после имплантации полипропиленовой сетки (увеличение на 40,2 %). У больных с паховыми грыжами также происходило нарастание данного показателя с тенденцией к переходу в зону патологических значений (подъем на 43,2 %). В то же время среди пациентов, которым в качестве имплантата применяли пластину ксеноперикарда, отмечали умеренное повышение уровня ММП-9 (на 2,52 % от исходного у больных с ПОВГ и на 19,6 % у пациентов с паховыми грыжами).

Изучение полиморфизмов генов матриксных металлопротеиназ и цитокинов, ассоциированных с риском развития вентральных грыж, у пациентов группы сравнения проводили путем идентификации С-509Т аллеля гена TGFB1 и 6А6А аллеля гена MMR3-1171, а также определения частоты встречаемости патогенетически важных, способствующих развитию заболевания ассоциаций (MMR3-1171 6А6А х TGFB1 С-509ТТ). Пациенты, страдающие ПОВГ, достоверно чаще являлись носителями сочетания аллельных вариантов двух генов, повышающего риск грыжеобразования в 18,5 % случаев. У больных с паховыми грыжами данную комбинацию идентифицировали в 6,7 % наблюдений. При анализе распространенности носительства неблагоприятного сочетания аллелей MMR3-1171 6А6А х TGFB1 С-509ТТ среди пациентов, госпитализированных с диагнозом рецидивной послеоперационной вентральной грыжи, было отмечено, что данная комбинация генов представлена в 64 % случаев. Таким образом, проведенное исследование показало, что наличие мутантных аллелей и их ассоциаций приводит к изменению процессов формирования и созревания соединительной ткани ввиду нарушения баланса синтеза ферментов, отвечающих за различные этапы коллагеногенеза. Следствием неблагоприятного течения процессов репарации в зоне имплантации герниопротеза может явиться развитие рецидива ПОВГ ввиду недостаточной прочности, сформировавшейся в месте пластики соединительной ткани.

Выявление иммунологических, ферментативных и генетических предикторов развития рецидивов грыж с применением методов статистического анализа

На основании всего комплекса параметров, полученных при лечении пациентов группы сравнения, был выполнен ряд статистических исследований, направленных на выявление факторов, способных оказывать влияние на развитие рецидивов после герниопластики с использованием синтетического и биологического герниопротезов. Проведенная статистическая оценка предикторов формирования грыж у пациентов, которым в качестве герниопротезов применяли полипропиленовую сетку, включающая построение ИНС

структуры многослойного перцептрона, выполнение унивариантного регрессионного анализа и ROC-анализа, позволила выявить предикторы развития рецидива ПОВГ после герниопластики с использованием ППС, определить их пороговые значения, которые с наибольшей вероятностью могут определять неблагоприятный исход лечения (рисунок 2, таблица 5).

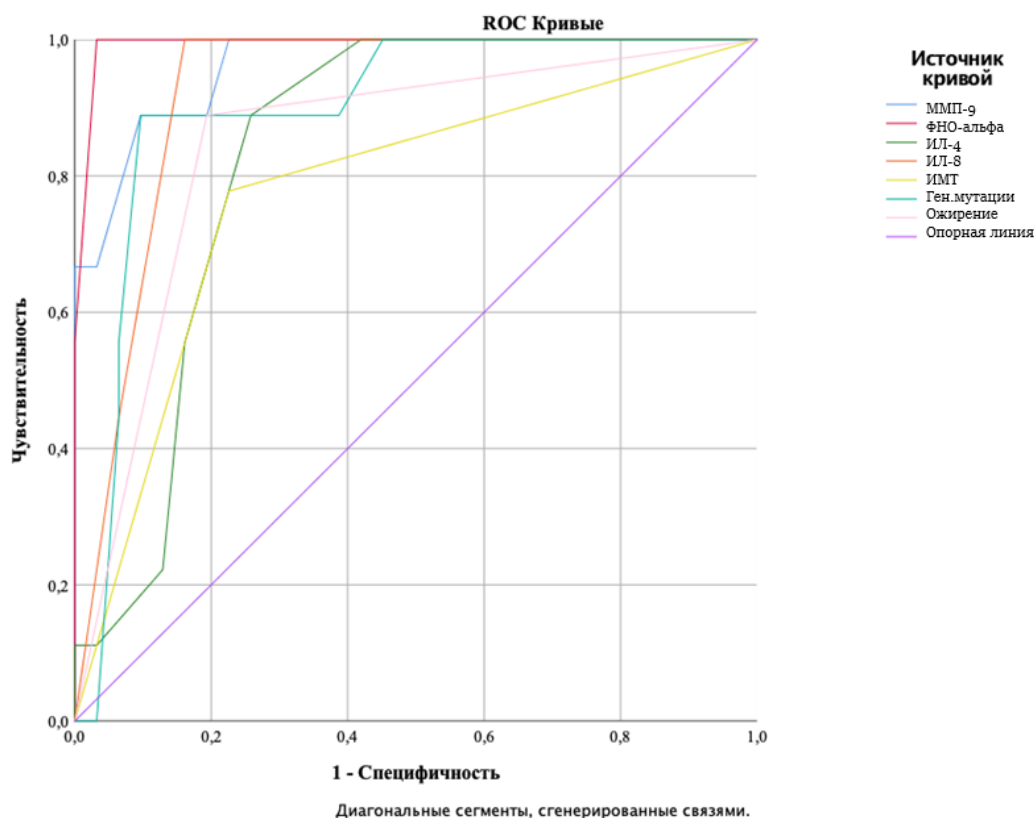


Рисунок 2 – График ROC-кривых для оцениваемых предикторов риска рецидива ПОВГ после имплантации полипропиленовой сетки

Таблица 5 – Анализ пороговых значений для оцениваемых предикторов

Переменные результаты проверки	Координаты кривой		
	Верно, если больше или равно	Чувствительность	Специфичность
ММП-9	93,00	,889	,903
ФНО-α	3,550	1,000	,968
ИЛ-8	1,450	1,000	,839
ИЛ-4	3,150	,889	,258
Генетическое сочетание MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT	,50	,889	,742
Ожирение	,50	,889	,806

Таким образом, критериями выбора протезирующего материала в пользу биологического имплантата, позволяющими минимизировать процент рециди-

вов у пациентов с ПОВГ являются: наличие у пациентов ожирения, выявление негативных ассоциаций генотипа MMR3-1171 6A6A x TGFB1 C-509TT, предоперационные значения ФНО-альфа > 3,55 пг/мл, ИЛ-8 > 1,45 пг/мл, ИЛ-4 > 3,15 пг/мл, ММП-9 > 93,0 нг/мл.

По данным, полученным в результате аналогично проведенной статистической оценки исходов лечения пациентов группы сравнения с паховыми грыжами, критериями выбора протезирующего материала в пользу биологического имплантата у больных основной группы следует считать предоперационный уровень ФНО-альфа > 3,15 пг/мл, ИЛ-4 > 2,55 пг/мл, ММП-9 > 89,5 нг/мл.

Определенные в рамках данного исследования предикторы использовали для обучения нейронной сети, которая позволяла выбирать протезирующий материал индивидуально.

Разработка и «обучение» нейронной сети

Возможность персонифицированного подбора имплантата, позволяющая снизить риск развития послеоперационных осложнений и рецидива грыжеобразования, была реализована путем создания и «обучения» ИНС на платформе среды моделирования «БиоНейроАвтограф 0.1», разработанной на базе лаборатории биометрических и нейросетевых технологий ОАО «Пензенский научно-исследовательский электротехнический институт».

В результате «обучения» искусственной нейронной сети было получено две подгруппы «образов», позволяющих осуществлять выбор имплантата пациенту с грыжей живота на основании предоперационных уровней предикторов. Пациентам основной группы в предоперационном периоде проводили оценку уровней ранее выявленных статистически предикторов. Затем выполняли построение индивидуальной диаграммы и кривой. Осуществляли перенос рукописного «образа индивидуальной кривой» в среду моделирования «БиоНейроАвтограф 0.1», тестируя ее на двух подгруппах образов, которые загрузили и сохранили ранее для обучения нейронной сети. Первая подгруппа – «образы графических кривых» пациентов группы сравнения, у которых имплантация ППС не приводила к развитию осложнений; вторая – выборка «образов графических кривых» пациентов группы сравнения с осложнениями или рецидивами грыж после применения ППС.

Если в результате проверки «образ графической кривой» пациента основной группы совпадал с данными выборки больных группы сравнения, у которых имплантация ППС не приводила к развитию осложнений, пациенту в качестве герниопротеза применяли полипропиленовую сетку (рисунок 3). В том случае, когда «образ графической кривой» распознавала как «Свой» нейронная сеть, обученная на параметрах больных группы сравнения с синтетическим имплантатом и неблагоприятным исходом лечения, материалом выбора для герниопластики считали пластину ксеноперикарда. Исходя из результатов нейросетевого анализа осуществляли выбор протезирующего материала у всех пациентов основной группы.

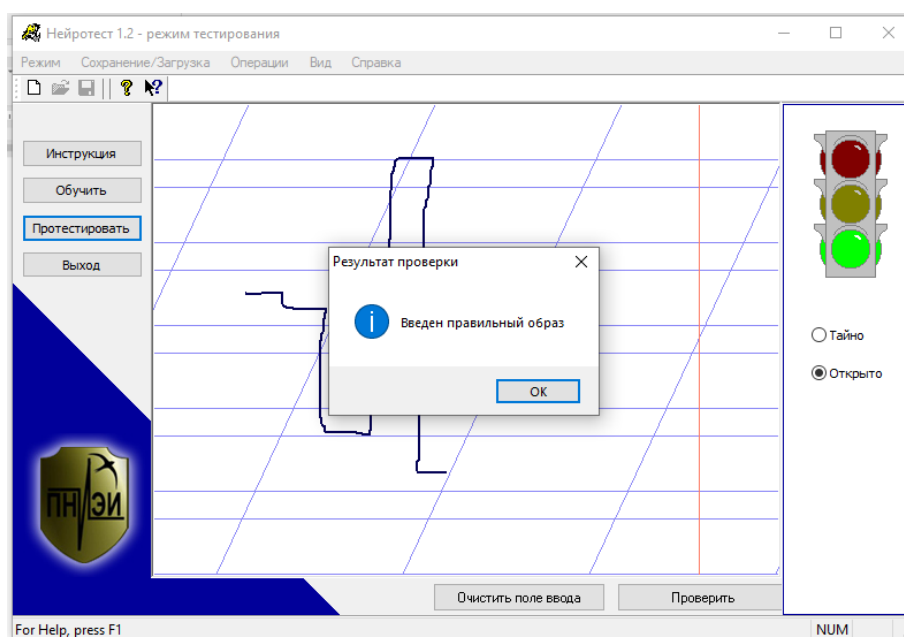


Рисунок 3 – Пример ввода «образа кривой», совпадающего с параметрами обучающей выборки

Показатели иммунологического статуса у пациентов основной группы

При оценке показателей иммунного статуса больных основной группы главным отличием от группы сравнения являлось то, что выбор имплантата проводили с учетом рекомендаций разработанной нейронной сети, основанных на определенных статистических уровнях предоперационных значений ФНО-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-8. У больных, которым выполняли протезирование с использованием ППС, числовые значения данных цитокинов должны были быть ниже выявленных пороговых уровней, приводящих к увеличению риска развития рецидива после герниопластики.

Динамика параметров в послеоперационном периоде не имела достоверных различий вне зависимости от используемого герниопротеза (таблица 6).

Таблица 6 – Показатели иммунного статуса у больных с ПОВГ основной группы

Показатель	Пластика комбинированным способом					
	С применением ППС, <i>n</i> = 25			С применением ПКП, <i>n</i> = 49		
	До операции (1)	6-е сут после операции (2)	10-е сут после операции (3)	До операции (4)	6-е сут после операции (5)	10-е сут после операции (6)
ФНО-альфа (пг/мл)	3,1 ± 0,2	8,5 ± 0,5	5,6 ± 0,4	3,9 ± 0,3	7,6 ± 0,2	4,1 ± 0,7
ИЛ-8 (пг/мл)	1,0 ± 0,1	3,5 ± 0,5	1,9 ± 0,7	1,4 ± 0,1	3,1 ± 0,6	1,4 ± 0,5
ИЛ-4 (пг/мл)	2,8 ± 0,1	6,9 ± 0,5	3,7 ± 0,4	3,1 ± 0,1	6,6 ± 0,3	3,6 ± 0,8

Динамическое изменение уровней продуцируемых цитокинов сходно по своей направленности с тем, что было продемонстрировано у пациентов группы сравнения. Однако обращает на себя внимание не столь интенсивный прирост ФНО-альфа к 6-м суткам (на 174 % от исходного) со значимым снижением к 10-м суткам (на 87 % от исходного) у пациентов после имплантации ППС. У больных с биологическим имплантатом изменение уровней данного цитокина происходило подобно тому, что наблюдали ранее при изучении параметров иммунного статуса у пациентов группы сравнения: к 6-м суткам отмечали двукратный рост показателя с его нормализацией к 10-м суткам. Изменение концентрации ИЛ-8 к 6-м суткам послеоперационного периода не имело достоверных различий между подгруппами ($p = 0,099$). Важно отметить, что повышение данного цитокина у пациентов с имплантированной ППС было менее выраженным (на 218 % от исходного уровня) по отношению к аналогичным пациентам в группе сравнения (на 325 % от исходного уровня). К 10-м суткам уровень ИЛ-8 достоверно снижался у всех пациентов вне зависимости от используемого герниопротеза.

Таким образом, выбор протезирующего материала на основании рекомендаций обученной нейронной сети, осуществляемый с учетом предоперационных уровней цитокинов, позволил добиться менее выраженной воспалительной реакции в зоне имплантации синтетического герниопротеза, о чем свидетельствовала динамика провоспалительных ФНО-альфа и ИЛ-8 у данных пациентов основной группы. Уменьшение степени интенсивности воспаления в зоне имплантации, в свою очередь, позволило снизить риск возникновения как ранних местных послеоперационных осложнений, так и неблагоприятных отдаленных исходов протезирования.

С целью изучения параметров иммунного статуса у пациентов с паховыми грыжами был проведен мониторинг показателей у 60 больных основной группы, которым выполнили протезирующую герниопластику с использованием ППС и ПКП (рисунок 4). Отбор пациентов, которым выполняли протезирование с использованием ППС, проводили с учетом рекомендаций ИНС на основании предоперационных уровней ФНО-альфа, ИЛ-4, определенных как предикторы для развития неблагоприятного исхода протезирования.

При делении пациентов на подгруппы в зависимости от используемого имплантата наблюдали достоверную разницу в значениях изучаемых интерлейкинов между подгруппами ($p < 0,05$). В послеоперационном периоде динамика параметров ФНО-альфа и ИЛ-4 была сходной, достоверной разницы между показателями выявлено не было ($p > 0,05$).

Изменение параметров иммунного ответа протекало сходно с тем, что было отмечено у пациентов группы сравнения. Однако обращает на себя внимание не столь интенсивный прирост ФНО-альфа к 6-м суткам (в 2,1 раза от исходного) у пациентов после имплантации ППС. У больных с биологическим имплантатом повышение уровня данного цитокина к 6-м суткам происходило в среднем в 1,3 раза. Изменение концентрации ИЛ-8 к 6-м суткам послеопера-

ционного периода не имело достоверных различий между подгруппами. Однако интенсивность нарастания ИЛ-8 у больных, оперированных с использованием синтетического имплантата, была ниже по сравнению с аналогичными пациентами группы сравнения (повышение в 2,5 раза у больных основной группы, в 3 раза у пациентов группы сравнения).

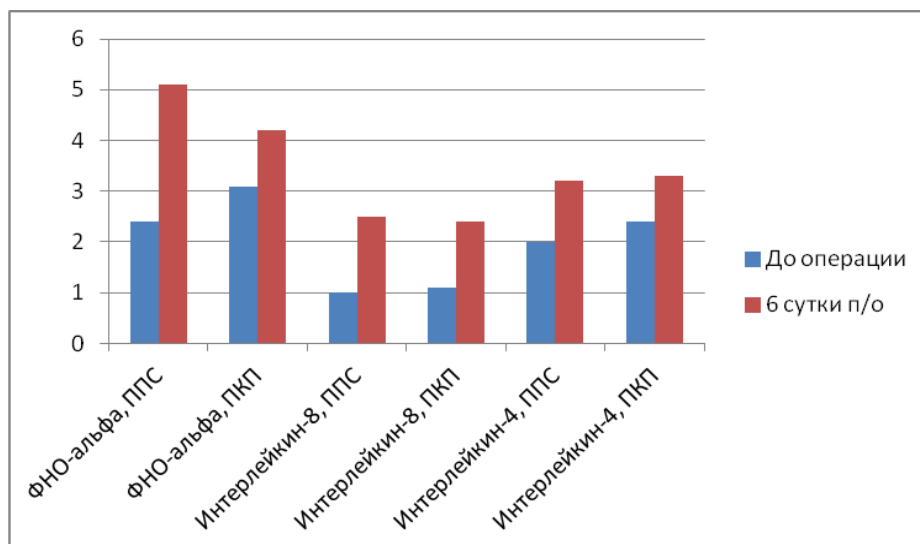


Рисунок 4 – Динамика показателей иммунного статуса у больных основной группы, оперированных по поводу паховой грыжи

Концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных основной группы коррелирует с уровнями провоспалительных хемокинов: происходило нарастание к 6-м суткам после имплантации (в 1,6 раза у больных с ППС и в 1,3 раза у пациентов с ПКП).

Динамика параметров цитокинов, полученная у больных с имплантированной ППС, свидетельствует о пролонгированном воспалении в зоне протезирования. Особенности иммунных реакций организма пациента в ответ на имплантацию ПКП описаны впервые в рамках данного исследования.

Таким образом, персонифицированный выбор имплантата у пациентов с грыжами живота, основанный на рекомендациях нейронной сети, учитывающих дооперационные уровни интерлейкинов, определенных в ходе статистической обработки как предикторы неблагоприятного исхода имплантации ППС, сопровождался менее выраженным иммунным ответом при имплантации полипропиленовой сетки, что позволило снизить частоту развития послеоперационных осложнений.

Исследование уровня матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов основной группы

Предоперационный уровень (ММП-9) также являлся предиктором, который учитывала разработанная ИНС при выборе способа протезирования у больных основной группы. У пациентов с ПОВГ, чей предоперационный

уровень ММП-9 составлял $> 93,0$ нг/мл, в качестве имплантата использовали ПКП (таблица 7). Для пациентов с паховыми грыжами данный показатель составлял $> 89,5$ нг/мл.

Таблица 7 – Динамика уровня матричной металлопротеиназы-9 у пациентов основной группы

Показатель	Вид протезирующего материала							
	Пластика с применением ППС, $n = 557$				Пластика с применением ПКП, $n = 79$			
	ПОВГ, $n = 25$		ПГ, $n = 30$		ПОВГ, $n = 49$		ПГ, $n = 30$	
	До операции	6-е сут после операции	До операции	6-е сут после операции	До операции	6-е сут после операции	До операции	6-е сут после операции
ММП-9, нг/мл	$88,3 \pm 3,9$	$115,3 \pm 17,1$	$67,6 \pm 7,1$	$81,4 \pm 11,2$	$103,3 \pm 6,2$	$109,6 \pm 7,5$	$84,9 \pm 4,9$	$95,6 \pm 8,7$

У всех пациентов основной группы с ПОВГ и у части больных с ПГ, которым с учетом рекомендаций нейронной сети была выполнена пластика с использованием ПКП, отмечали повышенный уровень ММП-9. В предоперационный период показатели данной металлопротеиназы имели достоверные различия в подгруппах больных ($p < 0,05$), это было обусловлено тем, что критерием отбора в группу пациентов, которым в качестве протеза использовали биологический имплантат, было дооперационное значение ММП-9 выше порогового, определенного ранее в качестве предиктора развития рецидива грыжи в случае использования ППС. Имплантация ПКП больным с ПОВГ не приводила к значимому повышению уровня ММП-9 в послеоперационный период. У больных, которым в качестве герниопротеза применяли полипропиленовую сетку, было выявлено увеличение данного показателя на 27 %, что было достоверно ниже аналогичного показателя у пациентов группы сравнения (40,2 %). У пациентов с паховыми грыжами имплантация ППС сопровождалась повышением уровня ММП-9 на 20,2 %. В группе сравнения аналогичный показатель к 6-м суткам нарастал на 43,2 %, имея тенденцию к переходу в зону патологических значений ММП-9, оказывающих негативные эффекты на коллагеногенез в зоне герниопротезирования. Пациенты с паховыми грыжами, которым в качестве имплантата использовали ПКП, исходно имели высокие уровни ММП-9, находящиеся на верхней границе нормальных значений. В послеоперационный период отмечали повышение данного показателя на 12,6 %. Применение биологического имплантата не приводило к значимому увеличению концентрации ММП-9 у больных основной группы, что могло свидетельствовать об умеренно выраженной фазе экссудативного воспаления, а, следовательно, меньшем риске формирования раневых послеоперационных осложнений.

Распространенность генетических мутаций у пациентов основной группы

Наличие негативных ассоциаций генотипа MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT было определено как значимый предиктор риска развития рецидива ПОВГ. С учетом данного фактора пациентам с ПОВГ и данным вариантом генетической ассоциации было рекомендовано применение биологического имплантата.

С учетом ранее доказанной исследователями мультифакториальности грыжеобразования, основанной на сочетаниях аллельных вариантов различных генов (Цуканов А. В. и соавт., 2024; Henriksen N. A. et al, 2015), был проведен анализ частоты встречаемости патогенетически важных, способствующих развитию заболевания (MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT) и протективных, снижающих риск развития ПОВГ (MMR3-1171 5A5A × TGFB1 C-509CC), вариантных генотипов у больных группы сравнения (таблица 8).

Таблица 8 – Анализ частоты встречаемости генотипов у больных основной группы

Парные комбинации генотипов	Частота комбинаций генотипов, <i>n</i> = 134			
	Пластика с применением полипропиленовой сетки, <i>n</i> = 55		Пластика с применением пластины ксеноперикарда, <i>n</i> = 79	
	ПОВГ, <i>n</i> = 25	ПГ, <i>n</i> = 30	ПОВГ, <i>n</i> = 49	ПГ, <i>n</i> = 30
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
MMR3-1171 5A5A × TGFB1 C-509CC	2 (8,2)	6 (20)	3 (6,1)	5 (16,7)
MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT	0	2 (6,7)	11 (22,4)	2 (6,7)
<i>p</i>	<i>p</i> = 0,149	<i>p</i> = 0,129	<i>p</i> = 0,021	<i>p</i> = 0,228

Пациенты, страдающие ПОВГ, которым с учетом рекомендаций нейронной сети выполняли пластику с использованием ПКП, достоверно чаще являлись носителями сочетания аллельных вариантов двух генов, повышающего риск грыжеобразования. Применение биологического имплантата у больных с наличием негативной генной ассоциации было обусловлено тем, что среди пациентов группы сравнения, у которых в отдаленный период диагностировали рецидив грыжи, в большинстве случаев (64 %) было идентифицировано сочетание MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT. При статистическом анализе было отмечено, что наличие негативной генной ассоциации является предиктором, повышающим риск развития рецидива грыжи в случае применения синтетического герниопротеза.

Пациенты с паховыми грыжами значительно чаще демонстрировали носительство протективного сочетания аллельных вариантов; взаимосвязи между наличием ассоциации MMR3-1171 6A6A × TGFB1 C-509TT и развитием рецидива паховой грыжи при статистическом анализе выявлено не было.

Сравнительная оценка непосредственных результатов лечения пациентов с вентральными грыжами

Анализ частоты развития осложнений раннего послеоперационного периода продемонстрировал снижение абсолютного количества осложнений у всех подгрупп пациентов основной группы, которым с учетом рекомендаций нейронной сети, построенных на индивидуальных значениях предикторов каждого больного, в качестве имплантата использовали полипропиленовую сетку. Общее количество осложнений, развившихся у пациентов обеих групп, приведено в таблице 9.

Таблица 9 – Сравнительная оценка осложнений у пациентов обеих групп

Осложнения	Группа сравнения		Основная группа		<i>p</i>
	С применением		С применением		
	ППС, <i>n</i> = 199 (1)	ПКП, <i>n</i> = 136 (2)	ППС, <i>n</i> = 87 (3)	ПКП, <i>n</i> = 139 (4)	
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	
Местные	34 (17,1)	6 (4,4)	5 (5,7)	3 (2,1)	<i>p</i> 1-3 = 0,011 <i>p</i> 2-4 = 0,294
Общие	2 (1,0)	0 (0)	1 (1,1)	2 (1,4)	<i>p</i> 1-3 = 0,913 <i>p</i> 2-4 = 0,161
Всего	36 (18,1)	6 (4,4)	6 (6,8)	5 (3,5)	<i>p</i> 1-3 = 0,014 <i>p</i> 2-4 = 0,731

Применение у больных основной группы индивидуального подхода к выбору протезирующего материала позволило достоверно сократить число местных осложнений у пациентов с имплантированной ППС с 17,1 % в группе сравнения до 5,7 % в основной группе (*p* = 0,011). Частота развития осложнений раннего послеоперационного периода среди пациентов с биологическим протезом сохранялась на уровне ниже 5 %.

С учетом корреляции между неблагоприятным течением раннего послеоперационного периода и повышенным риском развития рецидива грыжи был проведен анализ частоты развития рецидивов у больных обеих групп (таблица 10).

Таблица 10 – Количество рецидивов ПОВГ

Показатель	Группа сравнения, <i>n</i> = 233		Основная группа, <i>n</i> = 122		<i>p</i>
	С применением		С применением		
	ППС, <i>n</i> = 137 (1)	ПКП, <i>n</i> = 96 (2)	ППС, <i>n</i> = 44 (3)	ПКП, <i>n</i> = 78 (4)	
Количество рецидивов, абс. (%)	12 (8,7)	2 (2,0)	–	1 (1.3)	<i>p</i> 1-3 = 0,043 <i>p</i> 2-4 = 0,687

Среди пациентов с ПОВГ в группе сравнения, оперированных с использованием полипропиленовой сетки, было зарегистрировано 12 (8,7 %) рецидивов, из них 7 (5,1 %) пациентам ранее выполняли комбинированную герниопластику, 5 (3,6 %) пациентам – протезирование по способу onlay. В основной группе индивидуальный подбор имплантата с учетом рекомендаций нейронной сети привел к отсутствию рецидивирования грыж в срок наблюдения до 2 лет после хирургического вмешательства.

В большинстве случаев (78,6 %) развитие рецидива грыжи отмечали у пациентов, у которых ранний послеоперационный период осложнялся формированием серомы или инфильтрата в зоне операции. Неблагоприятное течение послеоперационного периода являлось следствием чрезмерно выраженной секреции провоспалительных цитокинов и ММП-9, что в свою очередь приводило к пролонгированию явлений активного воспаления с длительной продукцией серозного отделяемого, создавая тем самым трудности для активной интеграции герниопротеза с тканями брюшной стенки.

Отдаленные результаты лечения пациентов с вентральными грыжами

Срок наблюдения пациентов группы сравнения составлял 3–4 года после хирургического вмешательства, в этот период было анкетировано 140 (60 %) больных с ПОВГ и 75 (73,5 %) пациентов, оперированных по поводу паховой грыжи. На очный прием в клинику были приглашены 72 пациента группы сравнения. Срок наблюдения пациентов основной группы составил 1–2 года после хирургического вмешательства, в этот период было анкетировано 80 (65,5 %) больных с ПОВГ и 65 (62,5 %) пациентов, оперированных по поводу паховой грыжи, в клинике были осмотрены 55 пациентов основной группы. Сравнительный анализ оцениваемых в анкете параметров выявил достоверную разницу по показателю «наличие боли/дискомфорта в зоне операции». Среди пациентов группы сравнения реже предъявляли жалобы те больные, которым в качестве имплантата использовали ПКП (*p* = 0,002). Выбор герниопротеза в основной группе, выполняемый с учетом рекомендаций разработанной нейронной сети, позволил существенно умень-

шить число больных после имплантации ППС, испытывающих боль в отдаленные сроки после хирургического лечения с 46,2 % в группе сравнения до 25,6 % в основной группе ($p = 0,033$).

Среди пациентов группы сравнения отмечали достоверную разницу по частоте развития боли/дискомфорта: имплантация ПКП реже приводила к развитию данных симптомов в отдаленный послеоперационный период ($p = 0,032$).

Результаты анкетирования пациентов с паховыми грыжами демонстрировали тенденцию, сходную с данными опроса больных с ПОВГ. В группе сравнения 18 (40 %) больных предъявляли жалобы на наличие боли в зоне хирургического вмешательства после имплантации ППС. Применение индивидуального подхода к выбору материала для герниопластики позволило достоверно уменьшить число пациентов, испытывающих боль после имплантации полипропиленовой сетки с 40 до 16,6 % в основной группе ($p = 0,032$).

ВЫВОДЫ

1. Анализ иммунологических маркеров интеграции протезов в ткани передней брюшной стенки (ФНО-альфа, ИЛ-4 и ИЛ-8) продемонстрировал различия в динамике исследуемых показателей у больных с имплантированными синтетическим и биологическим материалами. Использование пластины ксеноперикарда приводит к сбалансированности иммунных реакций, что подтверждается снижением уровней цитокинов до исходных значений к десятому дню после хирургического вмешательства. Применение полипропиленовой сетки пролонгирует фазу экссудативного воспаления, что сопровождается сохранением повышенных значений изучаемых интерлейкинов длительное время после имплантации ($p < 0,05$).

2. Наличие у пациентов с послеоперационными грыжами сочетания аллелей генов MMR3-1171 6A6A x TGFB1 C-509TT в 1,4 раза повышает риск развития рецидива грыжи вследствие нарушения баланса синтеза ферментов, отвечающих за различные этапы процессов формирования и созревания соединительной ткани. У больных с паховыми грыжами изучаемая комбинация аллелей встречается лишь в 6,7 % наблюдений и не оказывает влияния на исход лечения.

3. Имплантация полипропиленовой сетки пациентам с послеоперационными грыжами приводит к повышению ММП-9, являющейся маркером активности коллагеногенеза, на 40,2 %; применение пластины ксеноперикарда сопровождается ростом показателя на 2,52 % от исходного уровня ($p = 0,040$). У больных с паховыми грыжами использование синтетического материала являлось причиной нарастания данного показателя с тенденцией к переходу в зону патологических значений (подъем на 43,2 %). В то же время среди пациентов, которым в качестве имплантата применяли пластину ксеноперикарда, отмечали умеренное повышение уровня ММП-9 на 19,6 % ($p = 0,048$).

4. Статистическая обработка клинико-лабораторных данных с применением нейронных сетей, регрессионного и ROC-анализа позволила выявить виды и значения предикторов неблагоприятного исхода герниопротезирования. Использование синтетического имплантата сопровождается высоким риском развития рецидива послеоперационных грыж при предоперационном уровне ФНО-альфа $> 3,55$ пг/мл, ИЛ-8 $> 1,45$ пг/мл, ИЛ-4 $> 3,15$ пг/мл, ММП-9 $> 93,0$ нг/мл. Наличие ожирения и негативных ассоциаций генотипа MMR3-1171 6A6A x TGFB1 C-509TT также значимо повышало риск развития осложнений и рецидива грыжи. Критериями выбора биологического имплантата у больных с паховыми грыжами следует считать предоперационный уровень ФНО-альфа $> 3,15$ пг/мл, ИЛ-4 $> 2,55$ пг/мл, ММП-9 $> 89,5$ нг/мл.

5. Созданная искусственная нейронная сеть на платформе среды моделирования «БиоНейроАвтограф 0.1» предоставляет возможность персонифицированного подбора имплантата, что позволяет снизить риск развития послеоперационных осложнений и рецидива грыж.

6. Применение индивидуального подхода к выбору протезирующего материала с учетом рекомендаций искусственной нейронной сети, базирующихся на иммунологических, ферментативных и генетических параметрах, позволило достоверно сократить число местных осложнений после имплантации полипропиленовой сетки с 17,1 % в группе сравнения до 5,7 % случаев в основной группе ($p = 0,011$).

7. Выбор имплантата, выполняемый с учетом рекомендаций разработанной нейронной сети, позволил добиться безрецидивного результата лечения больных с послеоперационными грыжами, которым в качестве герниопротеза применяли полипропиленовую сетку, а также у пациентов с паховыми грыжами вне зависимости от используемого протезирующего материала в срок до двух лет после хирургического вмешательства. Разработанный и внедренный в клиническую практику способ индивидуального подбора герниопротеза позволил существенно уменьшить число больных после имплантации полипропиленовой сетки, испытывающих боль в зоне протезирования в отдаленные сроки после хирургического лечения с 46,2 % в группе сравнения до 25,6 % в основной группе ($p = 0,033$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае необходимости протезирующей герниопластики пациенту следует определить дооперационный уровень ФНО-альфа, ИЛ-4, ИЛ-8, ММП-9, поскольку выбор типа герниопротеза должен быть выполнен с учетом значений данных предикторов, влияющих на течение раннего послеоперационного периода и отдаленные результаты лечения.

2. Нецелесообразно повторно использовать полипропиленовые герниопротезы в тех случаях, когда рецидив грыжи возник после применения синтетического имплантата, а также при выявлении у пациента ассоциаций генотипа MMR3-1171 6A6A x TGFB1 C-509TT. В этих ситуациях методом выбора является ксенопластика.

3. Выбор протезирующего материала должен основываться не на предпочтениях хирурга, традициях лечебного учреждения, а на математически обоснованном учете предоперационных показателей предикторов неблагоприятного исхода лечения у каждого конкретного больного, для чего целесообразно использовать разработанную на платформе среды моделирования «БиоНейроАвтограф 0.1» искусственную нейронную сеть.

4. В целях уменьшения риска развития ранних послеоперационных осложнений после протезирующей герниопластики необходимо выполнять активное дренирование зоны имплантации с созданием отрицательного давления сразу на операционном столе после послойного ушивания тканей брюшной стенки.

5. В тех случаях, когда течение послеоперационного периода осложняется развитием сером, инфильтратов и гематом, необходимо тщательное диспансерное наблюдение с периодическими осмотрами пациентов не реже одного раза каждые три месяца для своевременного выявления рецидива заболевания.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие научные исследования проблемы лечения пациентов с грыжами живота будут заключаться в разработке и обучении нейронной сети, способной определять индивидуальные риски пациента в случае имплантации любого из широко применяемых герниопротезов. В настоящее время проводится математическое моделирование относительно разработанного совместно с ООО «Кардиоплант» комбинированного имплантата (патент РФ № 163329 от 13.07.2015) и способа его фиксации (патент РФ № 2591646 от 27.05.2015), применяемых в лечении больных с ПОВГ; метода протезирующей герниопластики параколотомических грыж (патент РФ № 2719955 от 11.04.2019); а также способа хирургического лечения диастаза прямых мышц живота (патент РФ № 2801500 от 11.04.2022). В дальнейшем планируется включение в обучение нейронной сети способов герниопротезирования с применением полиэфирных, поливиденфторидных, комбинированных синтетических и ксеногенных материалов.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

1. Баулин, А. В. Некоторые аспекты хирургии грыж брюшной стенки / А. В. Баулин, А. Н. Митрошин, В. И. Никольский, А. В. Нестеров, Г. А. Зюлькин, В. А. Баулин, **Е. В. Титова** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2009. – № 4. – С. 35–45. (ВАК)

2. Никольский, В. И. Клинико-морфологическое обоснование ксенопластики вентральных грыж / В. И. Никольский, О. В. Калмин, **Е. В. Титова**, А. А. Венедиктов, М. Г. Федорова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2012. – № 1. – С. 11–17. (ВАК)

3. Калмин, О. В. Морфологические изменения тканей в зоне операции при имплантации ксеноперикарда и полипропиленовой сетки в разные сроки после хирургического вмешательства / О. В. Калмин, В. И. Никольский, М. Г. Федорова, **Е. В. Титова**, Е. В. Янгуразова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – № 4 (8). – С. 1008–1012. (ВАК)

4. Никольский, В. И. Что происходит с ксеноперикардом в отдаленные сроки после имплантации / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, М. Г. Федорова, Е. В. Янгуразова, А. В. Никольский // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 7 (21). – С. 69–70. (ВАК, Scopus)

5. Никольский, В. И. Изучение спаечного процесса в брюшной полости крыс после интраабдоминальной имплантации комбинированного герниопротеза / В. И. Никольский, А. А. Самородова, **Е. В. Титова** // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1. – С. 1204–1207. (ВАК)

6. Никольский, В. И. Изучение качества жизни пациентов после протезирующей герниопластики / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, А. А. Самородова, Я. Е. Феоктистов // Новости хирургии. – 2016. – № 1 (24). – С. 19–25. (ВАК, Scopus)

7. Никольский, В. И. Способ интраабдоминальной фиксации комбинированного герниопротеза / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, Я. Е. Феоктистов, М. Г. Федорова // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 2. – С. 23–30. (ВАК)

8. Никольский, В. И. Реакция брюшины после интраабдоминальной имплантации комбинированного герниопротеза (экспериментальное исследование) / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, Я. Е. Феоктистов // Наука молодых (Eruditio Juvenium) – 2019. – № 1 (7). – С. 93–96. (ВАК)

9. Феоктистов, Я. Е. Сравнительная оценка клинико-экономической эффективности интраабдоминальной герниопластики комбинированным эндопротезом (из биологического и синтетического материала и полипропиленовой сетки с антиадгезивным покрытием) / Я. Е. Феоктистов, В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, Е. Г. Феоктистова, Е. В. Огородник // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 3. – С. 54–65. (ВАК)

10. Nikolskiy, V. A tissue reaction to combined hernia prosthesis at different postoperative periods / V. Nikolskiy, **E. Titova**, Ya. Feoktistov, K. Sergatskiy, V. Kiselev // Arhiv euromedica. – 2020. – № 4 (10). – P. 94–95. (Web of Science)

11. **Титова, Е. В.** Характер морфологических процессов в зоне имплантации биологического герниопротеза / Е. В. Титова, О. В. Калмин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2021. – № 2. – С. 132–136. (ВАК)

12. Mitroshin, A. A tissue reaction to combined hernia prosthesis at different postoperative periods / A. Mitroshin, V. Nikolskiy, **Е. Титова**, K. Sergatskiy, A. Gerasimov // Arhiv euromedica. – 2022. – № 1 (112). – P. 46–48. (Web of Science)
13. Сергацкий, К. И. Диастаз прямых мышц живота: истинные вопросы диагностики и лечения неистинной грыжи / К. И. Сергацкий, В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, П. Р. Пулотова, А. В. Коробов, А. С. Ивачев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2022. – № 2. – С. 22–37. (ВАК)
14. Сергацкий, К. И. Постулаты и современные тенденции в хирургии грыж белой линии живота / К. И. Сергацкий, А. В. Коробов, В. И. Никольский, В. С. Романова, **Е. В. Титова**, А. С. Ивачев // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2023. – № 2. – С. 47–61. (ВАК)
15. **Титова, Е. В.** Динамика цитокинового профиля пациентов после герниопротезирования / Е. В. Титова, В. И. Никольский, Н. И. Микуляк, А. Н. Митрошин, К. И. Сергацкий // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2023. – № 3. – С. 73–79. (ВАК)
16. Коробов, А. В. Оценка факторов риска формирования грыж белой линии живота / А. В. Коробов, К. И. Сергацкий, Е. В. Муромцева, **Е. В. Титова**, М. Альджабр // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2023. – № 3. – С. 39–45. (ВАК)
17. Киселев, В. Е. Особенности морфологических изменений тканей толстой кишки и передней брюшной стенки после имплантации ксеноперикарда / В. Е. Киселев, В. И. Никольский, К. И. Сергацкий, М. Г. Федорова, **Е. В. Титова** // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2023. – № 4. – С. 53–64. (ВАК)
18. Коробов, А. В. Одномоментная аутопластика грыжевого дефекта и ликвидация диастаза прямых мышц живота у пациентов с первичными грыжами белой линии / А. В. Коробов, К. И. Сергацкий, В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, А. Г. Макаров // Доказательная гастроэнтерология. – 2024. – № 4 (13). – С. 34–39. (ВАК, Scopus)
19. **Титова, Е. В.** Сравнительная оценка отдаленных результатов протезирующей герниопластики с применением двух различных имплантатов / Е. В. Титова // Современные проблемы науки и образования. – 2025. – № 1. – doi: 10.17513/spno.33890. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=33890> (дата обращения: 03.02.2025). (ВАК)

Публикации в других изданиях

20. Никольский, В. И. Ближайшие и отдаленные результаты ксенопластики вентральных грыж / В. И. Никольский, **Е. В. Титова** // Новые технологии в хирургии : всероссийская научно-практическая конференция : сборник материалов. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 76–77.
21. Никольский, В. И. Опыт применения ксеноперикарда «Кардио-плант» при послеоперационных вентральных грыжах / В. И. Никольский,

Е. В. Титова, М. Г. Федорова, А. А. Венедиктов // Инновационные имплантаты в хирургии : сборник трудов / НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – Москва, 2014. – Ч. III. – С. 196–199.

22. Никольский, В. И. Особенности процесса регенерации соединительной ткани передней брюшной стенки после имплантации ксеноперикардимальной пластины / В. И. Никольский, О. В. Калмин, **Е. В. Титова**, М. Г. Федорова, А. А. Венедиктов, Е. В. Янгуразова // Инновационные имплантаты в хирургии : сборник трудов / НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – Москва, 2014. – Ч. III. – С. 201–206.

23. Никольский, В. И. Возможности использования ксеноперикарда в хирургии, урологии и андрологии / В. И. Никольский, А. В. Никольский, **Е. В. Титова**, М. Г. Федорова, А. А. Самородова // Современные технологии в хирургии и интенсивной терапии : межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием : сборник материалов. – Саранск, 2015. – С. 321–324.

24. Никольский, В. И. Биологические протезы в герниологии / В. И. Никольский, **Е. В. Титова** // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского : XI съезд хирургов России. – 2015. – № 2. – С. 207.

25. Никольский, В. И. Ксеноперикардимальные имплантаты в герниологии / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, Я. Е. Феоктистов // Медицинские импланты : сборник материалов научно-практической конференции с международным участием. – Курск, 2016. – С. 84–85.

26. Никольский, В. И. Опасности и осложнения ксенопластики вентральных грыж / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, К. И. Сергацкий, А. В. Климашевич // Первый съезд хирургов Приволжского федерального округа (с международным участием) : сборник материалов. – Нижний Новгород, 2016. – С. 37–38.

27. Никольский, В. И. Изучение качества жизни пациентов в отдаленные сроки после протезирующей герниопластики / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, Я. Е. Феоктистов // Актуальные вопросы диагностики, лечения и реабилитации больных : сборник материалов XIX юбилейной межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ПИУВ. – Пенза, 2017. – С. 326–327.

28. Никольский, В. И. Особенности биоинтеграции комбинированного герниопротеза в ткани передней брюшной стенки (экспериментальное исследование) / В. И. Никольский, **Е. В. Титова**, Я. Е. Феоктистов, М. Г. Федорова // Медико-физиологические проблемы экологии человека : сборник материалов VII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 30-летию Ульяновского государственного университета. – Ульяновск, 2018. – С. 211–213.

29. **Титова, Е. В.** Влияние биологических имплантатов на качество жизни пациентов после герниопластики / Е. В. Титова // Высшая школа: научные исследования : сборник материалов Межвузовского международного конгресса. – Москва, 2021. – С. 72–78.

30. **Титова, Е. В.** Изменение качества жизни пациентов, перенесших герниопластику / Е. В. Титова // East European Scientific Journal. – 2020. – № 12 (64). – С. 30–33.

31. Nikolskiy, V. Tissue reaction after intra-abdominal implantation of a combined hernioprosthesis in experiment / V. Nikolskiy, **Е. Titova**, M. Fedorova // Process Management and Scientific Developments : Proceedings of the International Conference (United Kingdom, January 13, 2021). – Birmingham, 2021. – Part 1. – P. 82–89.

32. Сергацкий, К. И. Параколомостомические грыжи: оценка факторов риска и профилактика грыжеобразования методами / К. И. Сергацкий, В. И. Никольский, **Е. В. Титова** // Третий съезд хирургов приволжского федерального округа : сборник тезисов. – Нижний Новгород, 2022. – С. 22–23.

33. **Титова, Е. В.** Некоторые аспекты формирования соединительной ткани после имплантации биологического герниопротеза / Е. В. Титова // Юбилейная сессия Всероссийского общества герниологов в рамках НХК-2022 : сборник тезисов. – Москва, 2022. – С. 58.

34. **Титова, Е. В.** Динамика уровня интерлейкина-4 при использовании различных имплантатов у пациентов с послеоперационными вентральными грыжами / Е. В. Титова // Современные тенденции в герниологии : сборник тезисов VI Всероссийского съезда герниологов. – Санкт-Петербург, 2023. – С. 128–130.

35. **Титова, Е. В.** Оценка параметров иммунного ответа организма пациентов с послеоперационными вентральными грыжами после протезирующей герниопластики с применением различных имплантатов / Е. В. Титова, В. И. Никольский, К. И. Сергацкий, А. С. Ивачев // XV съезд хирургов России совместно с IX конгрессом московских хирургов : сборник тезисов. – Москва, 2023. – С. 461–462.

36. Коробов, А. В. Клинические факторы риска формирования грыж белой линии живота: результаты множественного регрессионного анализа / А. В. Коробов, В. И. Никольский, К. И. Сергацкий, А. С. Ивачев, **Е. В. Титова**, В. Е. Киселев, М. Альджабр // XV съезд хирургов России совместно с IX конгрессом московских хирургов : сборник тезисов. – Москва, 2023. – С. 14–15.

37. **Титова, Е. В.** Особенности иммунной реакции и параметры формирования соединительной ткани у пациентов после ксенопластики вентральных грыж / Е. В. Титова, В. И. Никольский, А. Н. Митрошин, Н. И. Микуняк // Актуальные проблемы медицинской науки и образования : сборник статей IX Международной научной конференции. – Пенза, 2023. – С. 166–167.

38. **Титова, Е. В.** Параметры регенерации тканей после герниопротезирования / Е. В. Титова // Медико-физиологические проблемы экологии человека : сборник материалов IX Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 35-летию Ульяновского государственного университета. – Ульяновск, 2023. – С. 330–331.

Объекты интеллектуальной собственности

39. Патент 2400160 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ протезирующей герниопластики срединных вентральных грыж / Никольский В. И., Титова Е. В., Баулин А. В. ; заявитель и патентообладатель ПГУ. – заявл. 02.06.2009 ; опубл. 27.09.2010, Бюл. № 27. – 7 с.

40. Патент 2392874 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ протезирующей герниопластики паховых грыж / Баулин А. В., Баулин В. А., Митрошин А. Н., Сиваконь С. В., Титова Е. В., Баулин В. А. ; заявитель и патентообладатель ПГУ. – заявл. 25.05.2009 ; опубл. 27.06.2010, Бюл. № 18. – 8 с.

41. Патент 2591646 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ фиксации комбинированного герниопротеза / Никольский В. И., Самородова А. А., Никольский А. В., Титова Е. В., Феоктистов Я. Е. ; заявитель и патентообладатель ПГУ. – заявл. 27.05.2015 ; опубл. 20.07.2016, Бюл. № 20. – 7 с.

42. Патент 2801500 Российская Федерация, МПК А61В 17/00. Способ хирургического лечения диастаза прямых мышц живота / Коробов А. В., Сергацкий К. И. Никольский В. И., Митрошин А. Н., Титова Е. В. ; заявитель и патентообладатель ПГУ. – заявл. 11.04.2022 ; опубл. 09.08.2023, Бюл. № 22. – 7 с.

Монографии

43. Сергацкий, К. И. Параколомостомические грыжи : монография / К. И. Сергацкий, Е. В. Титова, В. И. Никольский, В. Е. Киселев. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2025. – 96 с.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ПОВГ – послеоперационная вентральная грыжа

ПГ – паховая грыжа

ППС – полипропиленовая сетка

ПКП – пластина ксеноперикардальная

ИНС – искусственная нейронная сеть

ИЛ-4 – интерлейкин – 4

ИЛ-8 – интерлейкин – 8

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9

AUC – area under curve (площадь под кривой)

ROC – receiver operating characteristic (рабочая характеристика приемника)

Научное издание

ТИТОВА Екатерина Валерьевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВЫБОРА МЕТОДА
ПРОТЕЗИРОВАНИЯ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ**

Специальность 3.1.9. Хирургия (медицинские науки)

Редактор *А. Г. Темникова*
Технический редактор *Р. Б. Бердникова*
Компьютерная верстка *Р. Б. Бердниковой*

Подписано в печать 27.02.2025.
Формат 60×84¹/₁₆. Усл. печ. л. 1,86.
Тираж 100. Заказ № 5.

Издательство ПГУ.
440026, г. Пенза, ул. Красная, 40.
Тел.: (8412) 66-60-49, 66-67-77; e-mail: iic@pnzgu.ru