

АНОТАЦІЯ

Грубник В.В. Обґрунтування доцільності використання сіток при лапароскопічному оперативному лікуванні хворих з великими грижами стравохідного отвору діафрагми.

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. Грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) в 79-85% спостережень поєднуються з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), їх виявляють приблизно у 20-30% дорослого населення розвинених країн (D. Stefanidis et al., 2010). ГЕРХ значно погіршує якість життя хворих і може призводити до серйозних ускладнень: виразкового езофагіту, пептичних виразок з розвитком кровотечі, стравоходу Барретта, аденокарциноми стравохідно-шлункового переходу (D. Stefanidis et al., 2010). Хворим із ГЕРХ з перерахованими ускладненнями показано оперативне лікування. «Золотим стандартом» хірургічного лікування пацієнтів з ГЕРХ є лапароскопічна фундоплікація з крурорафією (Kohn GP et al., 2013). Істотним недоліком лапароскопічних антирефлюксних операцій при наявності великих ГСОД вважають високий ризик рецидиву грижі, частота якого досягає 25-50% (Rathore MA et al., 2007).

Використання сітчастих імплантатів призвело до істотного зниження частоти рецидивів (Furnée E at al., 2013). У той же час сітчасті імплантати з поліпропілену, політетрафторетилену, біологічних матеріалів можуть стати причиною розвитку серйозних післяопераційних ускладнень. Сітчасті імплантати можуть викликати утворення рубців, стриктур, ерозію і перфорацію стравоходу, що спричиняє необхідність виконання повторних травматичних оперативних втручань аж до резекції стравоходу і кардіального відділу шлунку (Hazebroek EJ et al., 2009). Щоб зменшити ризик виникнення

таких ускладнень, сітка повинна бути правильно закріплена поверх ніжок діафрагми. Зсув сітки може викликати стриктуру і ерозію стравоходу (Balagué C et al., 2020). Тому дуже важливо, щоб метод фіксації імплантату запобігав його зміщенню, був безпечним, надійним, і при цьому перешкоджав розвитку рецидивів у післяопераційному періоді. Ряд хірургів вважають, що варто відмовитися від сітчастих імплантатів, оскільки можливі ускладнення після їх застосування більш загрожують здоров'ю та життю пацієнтів, ніж ризик виникнення рецидиву грижі (Huddy JR et al., 2016). Залишається дискутабельним питання про необхідний розмір, матеріал, та конфігурацію сітчастого імплантату, для його надійного та безпечного використання.

На даний момент немає чіткого консенсусу з приводу чітких показань до використання сітчастих імплантатів. Істотним чинником, який має вплив на розвиток та пластику ГСОД є біологічний стан структур, які стабілізують стравохідно-шлункове з'єднання, таких як ніжки діафрагми, діафрагма та зв'язковий апарат стравохідно-шлункового з'єднання. Існує низка досліджень в яких висловлюється висновок, що порушення синтезу колагену призводить до слабкості сполучної тканини, тому, утворення великих ГСОД може бути пов'язано з низьким вмістом колагену I і III типів у стравохідно-діафрагмальній зв'язці (Brown SR et al., 2011). Але всі ці дослідження колагену так і не знайшли обґрунтованого подовження в клінічній практиці, тобто відсутні рекомендації, що до вибору методу лікування в залежності від порушень синтезу колагену.

Первинна пластика великої ГСОД шляхом зшивання ніжок діафрагми разом під натягом має значний ризик подальшого руйнування за рахунок дихальних маневрів діафрагми та підвищеного внутрішньочеревного тиску. D.D. Bradley et al в 2015 році провели дослідження, в якому виявили, що існує позитивна кореляція між шириною стравохідного отвору діафрагми і натягом швів крурорафії. Одним із головних принципів пластики ГСОД полягає в виконанні крурорафії без значного натягу. Однак невідомо, який

допустимий поріг натягу повинен бути, та який натяг може приводити до високого ризику рецидиву. Вивчення залежності величини натягу на результати операцій з приводу ГСОД дозволяє створити об'єктивні показники для необхідності використання сітчастих імплантатів для зміцнення швів крурорафії (Bradley DD et al., 2015).

Нашою метою дослідження було вивчення факторів, що впливають на розвиток та рецидив ГСОД та підвищення ефективності і надійності лапароскопічних антирефлюксних операцій у хворих з великими грижами стравохідного отвору діафрагми за рахунок використання сітчастих імплантатів.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

1. За матеріалами Одеської обласної клінічної лікарні виявлення частоти рецидивів після лапароскопічних антирефлюксних операцій у хворих з великими ГСОД з використанням сітчастих імплантатів та без них.

2. Вивчення складу колагену I та III типу у зв'язковому апараті СШП у хворих з великими ГСОД.

3. Вивчення впливу сили натягу швів під час виконання лапароскопічної крурорафії на результати операції у хворих з великими ГСОД.

4. Розроблення методики та вивчення ефективності використання самофіксуючих сіток при лапароскопічних антирефлюксних операцій з приводу великих ГСОД.

5. Проведення порівняльного дослідження ефективності лікування хворих з великими ГСОД з використанням різних типів сітчастих імплантатів.

Об'єктом дослідження стали пацієнти з ГЕРХ та великими ГСОД.

Предмет дослідження був вплив хірургічного лікування з використанням різних методик пластики СОД на клінічний перебіг захворювання в пацієнтів з великими ГСОД.

Наукова новизна:

- Вперше були вивчені особливості біологічної будови сполучної тканини в зв'язках в проекції стравохідно-шлункового переходу, визначено кількісне співвідношення колагену I і III типу, що може бути обґрунтуванням для зміцнення грижового дефекту за допомогою сітчастих імплантатів.
- Була доведена висока ступінь кореляції між площею стравохідного отвіру діафрагми та силою натягу швів крурорафії.
- Була розроблена методика пластики великих ГСОД з використанням самофіксуючихся сітчастих імплантатів.
- Було виконано порівняльне дослідження різних типів сітчастих імплантатів та визначена їх ефективність у хворих з великими ГСОД.

Практичне значення: Нами були визначені чіткі покази до застосування сітчастого імплантату у хворих з великими ГСОД в залежності від анатомічної будови стравохідного отвіру діафрагми та особливостей складу колагену у кожного хворого.

Загалом 263 пацієнтам, з наявністю ГЕРХ і великими ГСОД, було проведено оперативне лікування на базі відділення загальної хірургії Одеської обласної клінічної лікарні за період з 2011 по 2018 рр. Для виконання завдань дисертаційної роботи було проведено 4 пов'язаних один з одним дослідження:

1. Дослідження біологічних властивостей стравохідно-шлункового переходу, при якому за допомогою імуноферментного аналізу проводилося порівняння вмісту колагену I і III типу в ДСЗ у пацієнтів з великими ГСОД і аутопсійних зразків ДСЗ у трупів з підтвердженою відсутністю ГСОД.

2. Вивчення результатів нової методики вимірювання сили натягу швів під час виконання лапароскопічної крурорафії у хворих з ГСОД за допомогою вимірювальних цифрових приладів (цифровий динамометр).

3. Проспективне рандомізоване дослідження з вивчення ефективності оригінального методу з пластики ГСОД за допомогою самофіксуючого сітчастого імплантату ProGrip у хворих з великими ГСОД.

4. Ретроспективне дослідження порівняння ефективності різних типів сітчастих імплантатів для пластики великих ГСОД.

В першому дослідженні, присвяченому вивченню складу колагену I та III типу діафрагмово-стравохідної зв'язки приймали участь 18 пацієнтів оперованих з приводу ГСОД, у яких була інтраопераційно виконана біопсія (основна група). Для порівняння, зразки діафрагмово-стравохідних зв'язок були відібрані у 14 трупів (контрольна група). Кількість I та III типу колагену було визначено шляхом використання первинних монокланальних антитіл до відповідних білків. За результатами дослідження склад колагену було вивчено у 8 чоловіків (44.4 %) і 10 жінок (55.6 %) в основній групі та 6 чоловіків (42.9 %) і 8 жінок (57.1 %) в групі контролю ($p > 0.01$). Середній вік був 49 ± 15.4 в основній групі та 49.3 ± 9.6 в контрольній групі ($p > 0.01$). Індекс маси тіла суттєво не відрізнявся в обох групах ($p > 0.01$). Вміст колагену I та III типу в діафрагмово-стравохідній зв'язці у хворих з ГСОД був на 50 % та 29,7 % відповідно нижчий чим в групі контролю ($p < 0.01$). Згідно отриманих результатів дослідження у хворих з великими і гігантськими грижами має місце дефект синтезу сполучної тканини. Таким чином якість ДСЗ може бути етіологічним фактором виникнення ГСОД і даний фактор потрібно враховувати при виборі методики лапароскопічної крурорафії.

В другому дослідженні ми за допомогою цифрового динамометра Walcom FM-204-50k вимірювали силу натягу ніжок діафрагми при виконанні лапароскопічної крурорафії у 73 пацієнтів з великими ГСОД. Результати вимірювання включали середнє значення сили натягу кожного шва для надійного зближення ніжок діафрагми. Згідно з результатами вимірювання натягу швів при крурорафії, середня сила натягу найближчого до стравоходу шва при задньої крурорафії склала 3,8 Н (від 2,9 до 8,2 Н). При виконанні передньої крурорафії сила натягу швів склала в середньому 3,5 Н (від 2,4 до 4,7 Н).

При статистичній обробці даних ми виявили кореляційну залежність сили натягу при зшиванні ніжок діафрагми з площею поверхні стравохідного

отвору діафрагми і віком. Найбільший позитивний кореляційний зв'язок був з величиною грижового дефекту, при цьому коефіцієнт кореляції r склав 0,95 ($p < 0,001$). Дещо менше була кореляція з віком хворих, $r = 0,21$ ($p < 0,05$). Не було виявлено кореляційного зв'язку між силою натягу зшивання ніжок діафрагми і ІМТ. Наші результати показали, що натяг ніжок діафрагми менше ніж 4 Н може бути допустимим порогом натягу для шовної круропластики, а вищий натяг часто призводить до розщеплення м'язів під час круропластики і корелює з підвищеним ризиком виникнення рецидивів. Отримані дані можуть бути основою застосування сітчастих імплантатів у хворих з натягом ніжок > 4 Н.

В третьому проспективному рандомізованому дослідженні приймало участь 98 пацієнтів з наявністю ГЕРХ та великих ГСОД, яким була виконана лапароскопічна фундопликація за Ніссеном з сітчастою круропластикою та фундопликацією з стандартною крурорафією. Ми використовували сітчастий імплантат ProGrip™, що самофіксується. Усі пацієнти шляхом подвійної сліпої рандомізації були поділені на групу з сіткою ($n=50$) та групу без сітки ($n=48$). Групи оцінювалися за наступними критеріями: дисфагія, якість життя згідно опитувальника Gastroesophageal Reflux Disease-Health (GERD-HRQL), наявність анатомічного рецидиву грижі стравохідного отвору діафрагми за даними гастроскопії та рентгену шлунка з барієвим контрастом. Подальше спостереження було завершено у 95 (97%) пацієнтів із середньою тривалістю спостереження 54 місяці (від 12 до 62 місяців). Середня тривалість операції достовірно не відрізнялась ($p = 0,30302$). Протягом 48 місяців спостереження один рецидив відбувся у групі, де пластика ГСОД була виконана з сітчастим імплантатом, та вісім рецидивів виникли у групі без сітки ($p = 0,027$). Задоволеність пацієнтів була значно вищою у групі де застосовувався сітчастий імплантат ($p = 0,004$). У групі з сіткою спостерігалось більш значне покращення показника GERD-HRQL ($p < 0,0001$) порівняно з групою без сітки. Результати дослідження підтверджують гіпотезу, що лапароскопічна пластика великих ГСОД ефективна і довговічна протягом тривалого періоду

часу. Зміцнення швів крурорафії за допомогою сітчастого імплантату ProGrip™ є безпечною методикою та дозволяє запобігти виникненню анатомічних рецидивів.

В четвертому дослідженні було виконано ретроспективне порівняння груп хворих де були використані різні типи сітчастих імплантатів. Всі пацієнти були розділені на 4 групи в залежності від способу пластики ГСОД. До I групи увійшли 48 пацієнтів, яким виконувалася крурорафія без використання сітчастих імплантатів. II група складала 50 пацієнтів, у яких застосовувався сітчастий імплантат ProGrip®, що самофіксується, для зміцнення швів крурорафії. III група включила в себе 49 пацієнтів, у яких використовувався сітчастий імплантат Parietex®. У IV групу увійшли 25 пацієнтів, у яких крурорафія була посилена сітчастим імплантатом Vikryl®, що розсмоктується. Достовірної різниці між групами згідно показників якості життя, післяопераційної дисфагії, де використовувалися сітчасті імплантати не було виявлено. За весь період спостереження статистична різниця в кількості анатомічних рецидивів спостерігалась між I і II групами (26,3% vs 3,7%, $p < 0.05$) та I і III групами (33,3% vs 5,88%, $p < 0.05$) пацієнтів.

Впровадження результатів досліджень у практику вирішує важливе наукове питання – розширення знань про механізм виникнення рецидиву ГСОД та можливість за допомогою розробленого алгоритму обрати оптимальну методику операційного лікування хворих з великими ГСОД.

Ключові слова: грижа стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, лапароскопічна фундопликація, лапароскопічна крурорафія, алопластика грижі стравохідного отвору діафрагми, сітчастий імплантат.

Список публікацій здобувача

1. Grubnyk, V. V., Grubnik, V. V., & Tkachenko, O. I. (2020). Використання сітчастих імплантатів при лапароскопічному лікуванні великих гриж стравохідного отвору діафрагми. Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука, (3), 17–23. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.3.11123> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
2. Грубнік В.В., Грубнік В.В., Воротинцева К.О. Спосіб лапароскопічної пластики гриж стравохідного отвору діафрагми з використанням поліпропіленового сітчастого імплантату: пат. на винахід. № 113697 Україна; опубл. 15.12.2015. (Дисертантом проведено клінічні, дослідження, оформлення патенту).
3. Pyashenko, V.V., Grubnyk, V.V. & Grubnik, V.V. Laparoscopic management of large hiatal hernia: mesh method with the use of ProGrip mesh versus standard crural repair. Surg Endosc 32, 3592–3598 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6087-2>. (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, переклад, оформлення статті).
4. Grubnik, V. V., Paranyak, N. R., Grubnik, V. V., & Ilyashenko, V. V. (2018). Possibility of application of a self-fixing mesh ProGrip™ in laparoscopic plasty of large hiatal hernias. Klinicheskaiia Khirurgiia, 85(7), 5-8. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.07.05> (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, ретроспективний аналіз карток, підготовку статті до друку)
5. Грубнік В. В., Ільяшенко В. В., Грубнік В. В., Параняк Н. Р. Пути улучшения результатов лапароскопических антирефлюксных операций у больных с большими хиатальными грыжами. *Медичні перспективи*. 2018. - Т. 23, № 4. - С. 51-58. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.4.152995>
6. Грубнік В.В., Савенко Т.А. (2019). Вивчення складу колагену I та III типу в стравохідно-шлунковому переході у хворих з грижами стравохідного

отвору діафрагми. Хірургія України. (1), 34–38.

<https://doi.org/10.30978/SU2019-1-34>

7. В. В. Грубник, В. В. Грубнік, М. Р. Параняк. (2020). Повторні лапароскопічні антирефлюксні операції у пацієнтів з грижами стравохідного отвору діафрагми. «Харківська хірургічна школа» № 3(102), 36–39.

<https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2020.07> *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, підготовку статі до друку).*

8. Grubnik, V. V., Tkachenko, A. I., & Grubnik, V. V. (2020). Dependence of the recurrence development on the sutures tension force while performance of laparoscopic cruroraphy. *Klinicheskaia Khirurgiia*, 87(1-2), 30-34.

<https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.1-2.30> *(Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті)*

Матеріали конференцій

1. V. Grubnyk, V. Grubnik, M. Paranyak. Autologous augmentation of hiatal hernia repair with platelet concentrate improves results in patients with large hiatal hernias. 48th World Congress of Surgery WCS, Krakow, Poland, 11 – 15 August 2019. P. 25. *(Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, підготовка тез до друку).*

2. Laparoscopic management of large hiatus hernia with self-fixation progrip mesh. V.V. Grubnik, V.V. Plyashenko. 25th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Frankfurt Messe (2017).

3. Paranyak M, Grubnyk V. The effectiveness of Nissen fundoplication in patients with respiratory manifestations of gastroesophageal reflux disease. ALSGBI Annual Scientific Meeting in Leeds, UK, 14-15 November 2019. P. 6.

(Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).

4. Autologous Augmentation of Hiatal Hernia Repair with Platelet Concentrate Improves Results in Patients with Large Hiatal Hernias Viktor V. Grubnyk, M.R. Paranyak. 26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), London, United Kingdom, 30 May–1 June 2018: Oral Presentations. *Surg Endosc* 32, 430–482 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6180-6> (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
5. M. Paranyak, V. Grubnyk. The new approach to perform nissen fundiplication. 27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Sevilla, Spain. 12–15 June 2019. *Surg Endosc* 33, 485–781 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07109-x> (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
6. Грубнік В. В., Ільяшенко В. В., Грубник В. В. Параняк Н. Р. Лапароскопические антирефлюксные операции: критический анализ 20-летнего опыта. *Матеріали XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова*, 26–28 вересня 2018 р. Київ, 2018. С. 50–51. (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
7. Грубнік В. В., Ільяшенко В. В., Грубник В. В. Возможность использования самофиксирующихся сеток проггир при лапароскопической пластики больших грыж пищеводного отверстия диафрагмы *Матеріали XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова*, 26–28 вересня 2018 р. Київ, 2018. С. 565–566. (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
8. V.V. Grubnik, V.V. Ilyashenko, V.V. Grubnyk, M.R. Paranyak. Autologous augmentation of hiatal hernia repair with platelet concentrate improves results: in patients with large hiatal hernias. 27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Sevilla, Spain, 12–15 June 2019. *Surg Endosc* 33, 485–781 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07109-x>

(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, підготовку та переклад тез)

9. Paranyak M, Grubnyk V. Influence of wrap fixation technique on the results of fundoplication // Surg Endosc (2020) 34:S169. doi.org/10.1007/s00464-020-07972-z SAGES Virtual Meeting, USA, August 11-13, 2020. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, підготовку та переклад тез)*

10. Grubnyk V.V., Paranyak M,R. Outcomes of Redo-laparoscopic anti-reflux surgery // Surg Endosc (2020) 34:S19. doi.org/10.1007/s00464-020-07834-8 Virtual congress EAES, June 23-26, 2020 *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, підготовку та переклад тез)*