

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Грубник Віктор Володимирович

УДК 616.26 – 007.439 – 616.381 – 072.1

ДИСЕРТАЦІЯ

**Обґрунтування доцільності використання сіток при лапароскопічному
оперативному лікуванні хворих з великими грижами стравохідного
отвору діафрагми**

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ В. В. Грубник

Науковий керівник Ткаченко Олександр Іванович,
доктор медичних наук, професор

Одеса, 2021 р.

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 et 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 дискусійним 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 самофіксуєуючихся 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 отвору 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 самофіксуєуючого 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 фундоплікація за Ніссеном з сітчастою круропластикою та фундоплікацією 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. Ilyashenko, 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 статті 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 progrid mesh. V.V. Grubnik, V.V. Ilyashenko. 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)*

ABSTRACT

Grubnyk V.V. Substantiation of the expediency of using meshes in laparoscopic surgical treatment of patients with large hiatal hernias.

Dissertation for the Degree of Philosophy Doctor in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (specialization «Surgery»). – Odessa National Medical University, Odesa, 2021.

Relevance: Hiatal hernia (HH) in 79-85% of cases is combined with gastroesophageal reflux disease (GERD), they are found in about 20-30% of the adult population of developing countries (D. Stefanidis et al., 2010). GERD significantly impairs the quality of life of patients and can lead to serious complications: ulcerative esophagitis, peptic ulcers with the development of bleeding, Barrett's esophagus, adenocarcinoma of the esophageal-gastric junction (D. Stefanidis et al., 2010). Surgical treatment is indicated for patients with GERD with the listed complications. The gold standard for surgical treatment of patients with GERD is laparoscopic fundoplication with crura repair (Kohn GP et al., 2013). A significant disadvantage of laparoscopic antireflux operations in the presence of large HH is the high risk of hernia recurrence, the frequency of which reaches 25-50% (Rathore MA et al., 2007).

The use of mesh implants has led to a significant reduction in the recurrence rate (Furnée E et al., 2013). At the same time, mesh implants made of polypropylene, polytetrafluoroethylene, biological materials can cause serious postoperative complications. Mesh implants can cause the formation of scars, strictures, erosion and perforation of the esophagus, which leads to the need for repeated traumatic surgical interventions up to resection of the esophagus and the cardiac part of the stomach (Hazebroek EJ et al., 2009). To reduce the risk of these complications, the mesh must be properly fixated over the crura. Mesh displacement can cause esophageal stricture and erosion (Balagué C et al., 2020). Therefore, it is very important that the method of fixation of the implant prevents its displacement, is safe, reliable and prevents the development of recurrences in the postoperative period. A number of surgeons believe that mesh implants should

be abandoned, since possible complications after their use threaten the health and life of patients more than the risk of hernia recurrence (Huddy JR et al., 2016). The problem of the required size, material and configuration of a mesh implant for its reliable and safe use remains controversial.

There is currently no clear consensus on clear indications for the use of mesh implants. A significant factor influencing the development and plasticity of the hiatal hernia is the biological state of the structures that stabilize the esophageal-gastric junction, such as the crura of diaphragm, diaphragm and the ligamentous apparatus of the esophageal-gastric junction. There are a number of studies that conclude that impaired collagen synthesis leads to weakness of the connective tissue, therefore, the formation of large HHs may be associated with a low content of collagen types I and III in the phrenoesophageal ligament (Brown SR et al., 2011). But all these studies of collagen have not found a reasonable application in clinical practice, that is, there are no recommendations on the choice of a treatment method depending on disorders of collagen synthesis.

Primary crura repair in the patients with large HH by stitching the crura together under tension has a significant risk of further destruction due to respiratory maneuvers of the diaphragm and increased intra-abdominal pressure. D.D. Bradley et al conducted a study in 2015, which found that there is a positive correlation between the width of the hiatus and the tension of the sutures of the cruroraphy. One of the main principles of crura repair is to perform cruroraphy without significant tension. However, the allowable tension threshold is unknown, and what tension can lead to a high risk of recurrence. The study of the dependence of the tensile force on the results of plastic of HH allows to create objective indicators for the need to use mesh implants to strengthen the crura repair (Bradley DD et al., 2015).

Our aim of the study was to study the factors influencing the development and recurrence of the HH, increasing the efficiency and reliability of laparoscopic antireflux operations in patients with large HH through the use of mesh implants.

To achieve the set goals, the following tasks were solved:

1. Based on the materials of the Odessa Regional Clinical Hospital, revealing the recurrence rate after laparoscopic antireflux operations in patients with large HH with and without mesh implants.

2. Study of the composition of collagen types I and III in the connected apparatus of the EGJ in patients with large HH.

3. Study of the effect of the tension force of the sutures when performing laparoscopic cruroraphy on the results of the operation in patients with large HH.

4. Development of a methodology and study of the effectiveness of the use of self-fixing meshes in laparoscopic antireflux operations for large HH.

5. Conducting a comparative study of the effectiveness of treatment of patients with large HH using different types of mesh implants.

The object of the study were patients with GERD and large HH.

The subject of the study was the effect of surgical treatment using various methods of HH repair on the clinical course of the disease in patients with large HH.

Scientific novelty:

- for the first time the features of the biological structure of connective tissue in the connections in the projection of the EGJ were studied, the quantitative ratio of type I and III collagen was determined, which may be a justification for strengthening the hernia defect with mesh implants.

- a high degree of correlation between of the hiatal surface area and the tensile force of the sutures of crura repair was proved.

- a technique of HH repair with the use of self-fixing mesh implants was developed.

- a comparative study of different types of mesh implants was performed and their effectiveness was determined in patients with large HH.

A total of 263 patients with GERD and large HH underwent surgical treatment on the basis of the Department of General Surgery of the Odessa Regional Clinical Hospital for the period from 2011 to 2018. To perform the goals of the dissertation, 4 related studies were conducted:

1. Study of the biological properties of the EGJ, in which, by means of enzyme-linked immunosorbent assay, we compared the content of collagen type I and III in the POL in patients with large HH and autopsy POL samples in corpses with a confirmed absence of HH.

2. Study of the results of a new technique for measuring the tension force of the sutures when performing laparoscopic cruroraphy in patients with HH using digital measuring devices (digital force gauge).

3. A prospective randomized study to study the effectiveness of the original method of plastic HH using a self-fixing mesh implant ProGrip in patients with large HH.

4. A retrospective study comparing the effectiveness of different types of mesh implants for the large HH repair.

The first study, which examined the composition of type I and III collagen in the phrenoesophageal ligament (POL), included 18 patients who were operated on for the presence of HH. These patients underwent intraoperative biopsy (main group). For comparison, samples of the POL were collected from 14 cadavers (control group). The amount of type I and III collagen was determined by using primary monoclonal antibodies to the respective proteins. According to the results of the study, the composition of collagen was studied in 8 men (44.4%) and 10 women (55.6%) in the main group and 6 men (42.9%) and 8 women (57.1%) in the control group ($p > 0.01$). The average age was 49 ± 15.4 in the main group and 49.3 ± 9.6 in the control group ($p > 0.01$). Body mass index did not differ significantly in both groups ($p > 0.01$). The content of collagen I and III in the POL in patients with HH was 50% and 29.7%, respectively, lower than in the control group ($p < 0.01$). According to the results of the study, in patients with large and giant hernias, there is a disturbed synthesis of connective tissue. Thus, the quality of POL can be an etiological factor in the onset of HH, and this factor should be taken into account when choosing a technique for laparoscopic crura repair.

In the second study, using a Walcom FM-204-50k digital force gauge, we measured the force of the crural tension during laparoscopic crura repair in 73

patients with HH. The measurement results included the average tensile force of each suture to reliably close the diaphragm crus together. According to the results of measuring the crural tension, the average tensile force of the suture closest to the esophagus during posterior crura repair was 3.8 N (from 2.9 to 8.2 N). When performing anterior crura repair, the force of the crura repair averaged 3.5 N (from 2.4 to 4.7 N).

During statistical processing of the data, we found a correlation dependence of the force crural tension with the hiatal surface area (HAS) and the age of patients. The greatest positive correlation was with the HSA, with the correlation coefficient r being 0.95 ($p < 0.001$). The correlation with the age of the patients was somewhat less, $r = 0.21$ ($p < 0.05$). Our results showed that crural tension less than 4 N may be an acceptable threshold for suture cruroplasty, while higher tension often leads to muscle splitting during cruroplasty. Tension more than 4 N correlates with an increased risk of recurrence rate. The data obtained can serve as a basis for the use of mesh implants in patients with crural tension > 4 N.

The third prospective randomized study involved 98 patients with GERD and large HH, who underwent laparoscopic Nissen fundoplication with mesh cruroplasty and fundoplication with standard crura repair. We used the ProGrip™ self-fixating mesh implant. All patients were divided by double-blind randomization into the mesh group ($n = 50$) and the non-mesh group ($n = 48$). The groups were assessed according to the following criteria: dysphagia, quality of life according to the Gastroesophageal Reflux Disease-Health questionnaire (GERD-HRQL), the presence of anatomical recurrence of a hiatal hernia according to upper endoscopy and a barium contrast swallow study. Long term follow-up was completed in 95 (97%) patients with an average follow-up of 54 months (range 12 to 62 months). The mean duration of surgery did not differ significantly ($p = 0.30302$). During 48 months of follow-up, one recurrence occurred in the group where the HH was performed with a mesh implant and eight recurrences occurred in the group without a mesh ($p = 0.027$). Patient satisfaction was significantly higher in the mesh group ($p = 0.004$). The mesh group showed a

more significant improvement in GERD-HRQL ($p < 0.0001$) compared to the non-mesh group. The results of the study support the hypothesis that laparoscopic repair of large HH is effective and durable over a long period of time. Reinforcement of crura repair with the ProGrip™ mesh implant is a safe technique to prevent anatomical recurrence.

In the fourth study, a retrospective comparison was made between groups of patients where different types of mesh implants were used. All patients were divided into the 4 groups, depending on the method of crura repair. The I group consisted of 48 patients who underwent crura repair without the use of mesh implants. The II group consisted of 50 patients in whom the ProGrip® self-fixing mesh implant was used to strengthen the crura repair. The III group included 49 patients in whom the Parietex® mesh implant was used. The IV group included 25 patients in whom crura repair was enhanced with a Vikryl® absorbable mesh implant. There was no significant difference between groups in terms of quality of life, postoperative dysphagia, where mesh implants were used. Over the entire period of follow-up, a statistical difference in the number of anatomical recurrences was observed between groups I and II (26.3% vs 3.7%, $p < 0.05$) and groups I and III (33.3% vs 5.88%, $p < 0.05$) patients.

The introduction of study results into practice solves an important scientific issue - the expansion of knowledge about the mechanism of recurrence of HH and the possibility, using the developed algorithm, to choose the optimal method of surgical treatment of patients with large HH.

Key words: hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, laparoscopic fundoplication, laparoscopic cruroraphy, hiatal hernia alloplasty, mesh implant.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ВИБОРУ МЕТОДИКИ ПРИ ПЛАСТИЦІ ВЕЛИКИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	31
1.1. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: поширеність, клініка, етіологія, патогенез, діагностики, ускладнення.	31
1.2. Грижі стравохідного отвору діафрагми	34
1.3 Методи лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: консервативна терапія, хірургічні методики	37
1.4. Причини виникнення та рецидиву гриж стравохідного отвору діафрагми	42
1.5. Використання сітчастих імплантатів при пластиці великих гриж стравохідного отвору діафрагми	48
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	55
2.1. Дизайн дослідження.	55
2.2. Дослідження складу колагену в діафрагмально-стравохідній зв'язці у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми.	59
2.3. Дослідження сили натягу швів при виконанні лапароскопічної крурорафії	63
2.4. Проспективне рандомізоване дослідження	70
2.5. Техніка оригінальної методики лапароскопічних фундоплікацій	73
2.6. Вивчення ефективності застосування різних типів сітчастих імплантатів при лапароскопічній пластиці гриж стравохідного отвору діафрагми	76
2.7. Вимірювання площі стравохідного отвору діафрагми	90
2.8. Вивчення віддалених результатів лікування	91

	20
2.9 Статистична обробка отриманих даних	94
РОЗДІЛ 3. СКЛАД КОЛАГЕНУ ТИПА І ТА ІІІ В СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОМУ ПЕРЕХОДІ У ХВОРИХ З ГРИЖАМИ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ	96
РОЗДІЛ 4. ЗАЛЕЖНІСТЬ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ ВІД СИЛИ НАТЯГУ ШВІВ ПІД ЧАС ВИКОНАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ КРУРОРАФІЇ	104
РОЗДІЛ 5. МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СІТКИ PROGRIP™, ЩО САМОФІКСУЄТЬСЯ, ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ПЛАСТИЦІ ВЕЛИКИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ	109
5.1. Безпосередні результати.	111
5.2. Віддалені результати.	112
РОЗДІЛ 6. ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПЛАСТИКИ ВЕЛИКИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ ВИДІВ СІТЧАСТИХ ІМПЛАНТАТІВ	116
6.1. Безпосередні результати.	116
6.2. Віддалені результати.	118
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ	124
ВИСНОВКИ	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	140

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КТ	– Комп'ютерна томографія
МРТ	– Магнітно-резонансна томографія
УЗД	– Ультразвукове дослідження
ОГК	– Органи грудної клітки
ОЧП	– Органи черевної порожнини
ЕКГ	– Електрокардіографія
ГСОД	– Грижа стравохідного отвору діафрагми
ГЕРХ	– Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
СШП	– Стравохідно-шлунковий перехід
РКД	– Рандомізоване контрольоване дослідження
ПТФЕ	– Політетрафторетилен
НСС	– Нижній стравохідний сфінктер
СОД	– Стравохідний отвір діафрагми
SAGES	– Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons
ДСЗ	– Діафрагмально-стравохідна зв'язка
ПСОД	– Площа стравохідного отвіру діафрагми
ХОЗЛ	– Хронічне обструктивне захворювання легень
ЕГДС	– Езофагогастродуоденоскопія
ЛАО	– Лапароскопічні антирефлюксні операції
ІПП	– Інгібітор протоної помпи
GERD-	– Gastroesophageal Reflux Disease-Health Related Quality of Life
HRQL	
СБ	– Стравохід Баретта

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. 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 [1, 2]. 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 [1-3]. Хворим із ГЕРХ з перерахованими ускладненнями показано оперативне лікування. На сьогоднішній день «золотим стандартом» хірургічного лікування пацієнтів з ГЕРХ є лапароскопічна фундоплікація, яку при наявності у хворого ГСОД доповнюють крурорафією з можливим застосуванням сітчастих імплантатів [1-4]. Більшість пацієнтів з великими ГСОД мають показання до хірургічного лікування через супутні симптоми: задишка, аспірація, рецидивна анемія і підвищений ризик механічних ускладнень, таких як заворот і ущемлення шлунку, які можуть призводити до серйозних ускладнень або навіть до летального результату [5, 6].

Істотним недоліком лапароскопічних антирефлюксних операцій при наявності великих ГСОД вважають високий ризик рецидиву грижі, частота якого досягає 25-50% [3, 7, 8]. Така значна частота рецидиву ГСОД істотно погіршує результати лапароскопічних втручань, тому необхідним завданням залишається вдосконалення хірургічної тактики.

Використання сітчастих протезів призвело до істотного зниження частоти рецидивів [1, 3, 7, 9, 10, 11, 12]. У той же час сітчасті імплантати з поліпропілену, політетрафторетилену, біологічних матеріалів можуть стати причиною розвитку серйозних післяопераційних ускладнень. Дані сітчасті імплантати можуть викликати утворення рубців, стриктур, ерозію і перфорацію стравоходу, що спричиняє необхідність виконання повторних

травматичних оперативних втручань, у тому числі з можливими резекціями стравоходу і кардіального відділу шлунку [3, 4, 10, 11, 13-17].

В даний час питання про застосування сітчастих імплантатів при пластиці великих ГСОД залишається дискусійним. Багато хірургів вважають, що варто відмовитись від сітчастих протезів, оскільки можливі ускладнення після їх застосування більш загрожують здоров'ю та життю пацієнтів, ніж рецидив грижі [4, 12, 14]. Щоб зменшити ризик виникнення таких ускладнень, сітка повинна бути правильно закріплена поверх ніжок діафрагми. Зміщення сітчастого імплантату може викликати стриктуру і ерозію стравоходу [3, 4, 13-15, 17]. Тому дуже важливо, щоб метод фіксації імплантату запобігав його зміщенню, був безпечним, надійним, і при цьому перешкоджав розвитку рецидивів у післяопераційному періоді.

В мета аналізі J.R. Huddy et al. (2016) була проведена оцінка частоти ускладнень, рецидивів та повторних операцій у пацієнтів після використання поліпропіленових та біологічних сітчастих імплантатів. Вони також провели опитування хірургів, для визначення перспективи поточної практики використання сіток. Автори дійшли до висновку, що як біологічні, так і поліпропіленові сітчасті імплантати знижують частоту рецидивів у порівнянні з накладенням швів, проте не виявили достатніх доказів щодо оптимальної техніки, якщо враховувати ризики і переваги використання сіток [18]. Автори недавніх багатоцентрових досліджень, в яких вивчалось доцільність використання сітчастих імплантатів у хворих з ГСОД, згодні з тим, що доказів, які б підтверджували рутинне використання сіток для зміцнення швів крурорафії мало і їх слід використовувати на розсуд хірургів на основі результатів оперативних втручань [9, 10].

Таким чином, на даний момент немає остаточного консенсусу з приводу чітких показань до використання сітчастих імплантатів. Згідно з опитуванням європейських хірургів, проведеного у 2013 році, більшість респондентів використовували сітчасті імплантати вибірково в залежності від розміру СОД, натягу швів під час виконання крурорафії та морфологічного

стану ніжок діафрагми [9]. Надмірний натяг швів при виконанні крурорафії є важливою проблемою, з якою стикається кожен хірург. Первинна пластика великої ГСОД шляхом зшивання ніжок діафрагми під натягом має значний ризик подальшого руйнування за рахунок дихальних рухів діафрагми та підвищеного внутрішньочеревного тиску. D.D. Bradley et al. в 2015 році опублікували інтраопераційний метод оцінки напруги закриття стравохідного отвору діафрагми під час пластики ГСОД [19]. Автори виявили, що існує позитивна кореляція між шириною стравохідного отвору діафрагми і натягом швів крурорафії. Одним із головних принципів пластики ГСОД є виконання безнатяжної (tension free) крурорафії. Однак невідомо, який допустимий поріг натягу повинен бути, та який натяг може приводити до вищого ризику рецидиву. Вивчення залежності величини натягу на результати операцій з приводу ГСОД дозволяє створити об'єктивні покази для необхідності використання сітчастих імплантатів для зміцнення швів крурорафії та додаткових прийомів, таких як послаблюючий розріз діафрагми [19, 20].

Бразильські вчені V. Diemen et al. [21], які вивчали доцільність використання сітчастих імплантатів, у своєму дослідженні показали, що при ГСОД істотно порушений синтез колагену: вміст колагену I і III типів у пацієнтів з ГСОД на 60% нижче, ніж у хворих, які не мають даної патології. Порушення синтезу колагену призводить до слабкості сполучної тканини, і є абсолютним показанням для використання сітчастого імплантату при пластиці ГСОД. Також, відповідно до недавніх досліджень, наявність великої ГСОД може бути пов'язаною з низьким вмістом колагену I і III типів у стравохідно-діафрагмальній зв'язці (ДСЗ) [21, 22]. Слабкість ніжок діафрагми і зв'язок, які стабілізують стравохідно-шлунковий перехід (СШП), можуть викликати ранні рецидиви навіть при добре проведеній операції досвідченими хірургами [21-23]. Вивчення залежності складу колагену в СШП від різних факторів (демографічні показники, індекс маси тіла, розмір грижового дефекту та ін.) допоможуть розробити додаткові критерії які

будуть свідчити про доцільність використання сітчастих імплантатів для зменшення ризику утворення рецидивів [21-23].

Проаналізувавши вказані дослідження і спираючись на власний досвід, вважаємо, що актуальним є визначення чітких показань до використання сітчастих імплантатів у хворих з великими ГСОД на основі ретельного вивчення ключових факторів, що впливають на результати лапароскопічної пластики ГСОД. На даний момент відсутні публікації, в яких описується методика інтраопераційного вимірювання сили натягу швів крурорафії. Також відсутні іммуногістохімічні дослідження складу колагену в зв'язковому апараті СШП. Важливим питанням залишається розробка методики та вибір оптимального типу сітчастого імплантату для профілактики частоти рецидивів у хворих з великими ГСОД та зменшення числа ускладнень пов'язаних з сіткою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

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

Мета дослідження

Підвищення ефективності і надійності лапароскопічної пластики великих гриж стравохідного отвору діафрагми шляхом вивчення факторів, що впливають на виникнення та рецидив ГСОД та використання нової методики застосування сітчастих імплантатів.

Завдання дослідження

1. Виявити частоту рецидивів після лапароскопічних антирефлюксних операцій у хворих з великими ГСОД.
2. Дослідити вміст колагену I та III типу у зв'язковому апараті СШП у хворих з великими ГСОД.
3. Дослідити вплив сили натягу швів під час виконання лапароскопічної крурорафії на результати операції у хворих з великими ГСОД.
4. Розробити методику та визначити ефективність використання сітчатих імплантатів, що самофіксуються при лапароскопічних операціях з приводу великих ГСОД.
5. Провести порівняльне дослідження ефективності лікування хворих з великими ГСОД з використанням різних типів сітчастих імплантатів.

Об'єкт дослідження

Великі грижі стравохідного отвору діафрагми.

Предмет дослідження

Вплив хірургічного лікування з використанням різних методик пластики СОД на клінічний перебіг захворювання в пацієнтів з великими ГСОД.

Матеріали та методи дослідження

1. Загально-клінічні, які включатимуть скарги пацієнта, дані анамнезу, загальний огляд.
2. Лабораторні, які включатимуть загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (глюкоза крові, білірубін, трансамінази, креатинін, сечовина, загальний білок), коагулограма (протромбіновий індекс, протромбіновий час, міжнародне нормалізоване відношення), група крові, Rh-фактор.
3. Інструментальні, які включатимуть ЕФГДС, УЗО органів черевної порожнини, стравохідна манометрія, цілодобовий

внутрішньостравохідний Рн-моніторинг, ЕКГ, ЕХО – кардіоскопія, КТ ОГК и ОБП при показаннях, рентгеноскопія шлунку з барієвим контрастом).

4. Статистичні.

5. Опитувальники якості життя.

Критеріями порівняння результатів хірургічного лікування хворих в різних групах наступні:

1. Тривалість операції.
2. Частота інтра- і післяопераційних ускладнень.
3. Середній час перебування пацієнтів у стаціонарі.
4. Частота рецидивів в післяопераційному періоді.
5. Якість життя пацієнтів в найближчі і віддалені терміни після операції.
6. Прояви ГЕРХ.
7. Значення індексу DeMeester.
8. Задоволеність хворих проведеним лікуванням.

Наукова новизна

- Вперше були вивчені особливості біологічної будови сполучної тканини в зв'язках в ділянці СШП.
- Вперше було визначено кількісне співвідношення колагену I і III типу в зв'язках в ділянці СШП, та його зв'язок з вірогідністю розвитку рецидиву після пластики ГСОД.
- Було проведено вимірювання сили натягу швів крурорафії для визначення впливу даного фактору на ризик виникнення рецидивів ГСОД після операції.
- Була розроблена методика пластики великих ГСОД з використанням самофіксуючих сітчастих імплантатів, що дозволило спростити виконання операції та знизити кількість рецидивів ГСОД.

- Було виконано порівняльне дослідження різних типів сітчастих імплантатів та визначені переваги та недоліки їх використання при пластиці великих ГСОД.

Практичне значення

Результати вивчення сили натягу швів при крурорафії показали, що натяг ніжок діафрагми > 4 Н є показником використання сітчастих імплантатів.

Застосування розробленої методики аллопластики стравохідного отвору діафрагми дозволило знизити число рецидивів у віддалені строки спостереження з 33,3 % до 3,7 %, та достовірно покращити якість життя хворих з великими грижами стравохідного отвору діафрагми згідно опитувальника GERD-HRQL.

Розроблено спосіб «Спосіб лапароскопічної пластики гриж стравохідного отвору діафрагми з використанням поліпропіленового сітчастого імплантату» Патент України на винахід № 113697 від 15.12.2015.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційне дослідження є особистою роботою аспіранта кафедри хірургії №3 Одеського національного медичного університету Грубника В.В. Автор особисто виконав планування дисертаційної роботи та інформаційно-патентний пошук, опрацьовував дані виконаних обстежень, сформував групи хворих, аналізував безпосередні та віддалені результати лікування, приймав активну участь в обстеженні і лікуванні хворих з великими ГСОД. Дисертантом здійснено аналіз наукової літератури та патентної інформації за темою дисертації, доведено доцільність та необхідність виконання наукової роботи, визначено мету, завдання, методи дослідження. Автором самостійно виконано формування груп хворих, спостереження за пацієнтами, первинне

опрацювання результатів клінічних, лабораторних, та інструментальних досліджень. Дисертантом особисто виконано статистичні обрахунки та аналіз отриманих результатів, написано основну частину та додатки дисертаційної роботи. Здійснено впровадження в медичну практику, та публікації у фахових виданнях матеріалів досліджень. У друкованих працях, за результатами наукових досліджень, використовувався фактичний матеріал автора, співавтори приймали участь у діагностично-лікувальному процесі пацієнтів та здійснювали консультативно-технічну допомогу.

Дисертаційна робота виконана на базі кафедри хірургії №1 Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), відділення загальної хірургії Одеської обласної клінічної лікарні (ООКЛ), відділення мініінвазивної хірургії ООКЛ, кафедри хірургії №4 ОНМедУ. Лабораторні дослідження виконувалися у лабораторії Одеської обласної клінічної лікарні. Інструментальні дослідження в вигляді УЗО ОЧП, ФЕГДС, цілодобовий рН - моніторинг стравоходу проводились на базі кафедри хірургії №1 ОНМедУ, рентгенологічне дослідження стравоходу та шлунку на базі рентгенологічного відділення ООКЛ. Патоморфологічне дослідження зразків ДСЗ було здійснено на базі Одеського ПАТ бюро.

Одержано патент на винахід:

Грубник В.В. Спосіб лапароскопічної пластики гриж стравохідного отвору діафрагми з використанням поліпропіленового сітчастого імплантату / Грубнік Володимир Володимирович, Грубнік Віктор Володимирович, Воротинцева Ксенія Олегівна // Патент України на винахід № 113697 від 15.12.2015.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень, викладені у дисертації, були представлені і обговорені на IX науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні способи та технології у хірургічному лікуванні гриж живота» (Коблеве, 29–30 вересня 2016 р.); в матеріалах XXIV з'їзду хірургів України, присвяченого 100-річчю з дня народження академіка О. О. Шалімова, (Київ, 26–28 вересня 2018 р.); у

міжнародній конференції: 1st International Clinical Congress of Surgeons “The new horizons in surgery”. (Tbilisi, Georgia, 5-7 October 2017); у міжнародному конгресі «25th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) » (Frankfurt Messe, 14-17 June 2017); у міжнародному конгресі «26th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES), (London, United Kingdom, 30 May–1 June 2018); у міжнародному конгресі «27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) (Sevilla, Spain. 12–15 June 2019), у міжнародній онлайн конференції «SAGES Virtual Meeting » (USA, August 11-13, 2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових робіт, в тому числі 1 стаття у наукометричній базі Scopus, 7 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України, 1 стаття у закордонному науковому періодичному виданні (Германія), 10 тез в матеріалах конференцій, конгресів і з’їздів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 161 сторінках машинописного тексту, містить 18 таблиць, 24 рисунка. Робота складається із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних клінічних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів, висновків. Список літератури містить 160 посилань 14 посилань на вітчизняні джерела і 146 посилань на іноземних авторів.

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ВИБОРУ МЕТОДИКИ ПРИ ПЛАСТИЦІ ВЕЛИКИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

(Огляд літератури)

1.1. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба: поширеність, клініка, етіологія, патогенез, діагностики, ускладнення

Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є одним з найбільш поширених доброякісних захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. 10–20% населення країн Заходу відзначає наявність печії або відрижки як мінімум один раз на тиждень [24]. За останніми епідеміологічними даними зарубіжних авторів поширеність ГЕРХ у всьому світі становить 8–33% [25]. Точні оцінки утруднені через різноманітність методів досліджень, але найвища поширеність ГЕРХ, мабуть, спостерігається в Південній Азії і Південно-Східній Європі (понад 25%), а найнижча в Південно-Східній Азії, Канаді та Франції (нижче 10%) [26]. У США поширеність симптомів ГЕРХ становить 8,8–25,9%, при цьому щорічні витрати на це захворювання оцінюються в 9–10 млрд доларів США, що пов'язано з використанням інгібіторів протонної помпи (ІПП) і діагностичним тестуванням [27]. В Україні, за наявними епідеміологічними даними, поширеність ГЕРХ серед дорослих на підставі скарг становить в середньому 30,0% (25,1% — у чоловіків, 39,1% — у жінок) і є тенденція до збільшення захворюваності [28, 29].

Згідно з визначенням Монреальського консенсусу, ГЕРХ — це стан, який виникає в результаті рефлюксу вмісту шлунку, і викликає несприятливі симптоми та/ або ускладнення, що ведуть до зниження якості життя [30]. ГЕРХ може проявлятися як типовими (печія, кислотна регургітація), так і атипovими симптомами (хронічний кашель, захриплість, аритмії і т. ін.),

може призвести до пошкодження слизової оболонки стравоходу приблизно у 30% хворих [25, 31].

Фактори ризику ГЕРХ включають літній вік, надмірний індекс маси тіла (ІМТ), куріння, шкідлива їжа, прийом лікарських препаратів (блокатори кальцієвих каналів, нітрати, трициклічні антидепресанти і т. ін.), хронічний стрес і недостатність фізичної активності на роботі [31, 32].

Основним механізмом виникнення ГЕРХ є порушення функціонування антирефлюксного бар'єру стравохідно-шлункового переходу (СШП). На ослаблення антирефлюксного бар'єру впливають такі фактори, як знижений тонус нижнього стравохідного сфінктеру (НСС), порушення перистальтики і кліренсу стравоходу, затримка спорожнення шлунку і грижі стравохідного отвору діафрагми (ГСОД) [33, 34]. Великомасштабний метааналіз *Puza Gharahkhani et al*, показав, що генетичний внесок відіграє важливу роль в розвитку ГЕРХ і пов'язаних з ГЕРХ ускладнень, таких як стравохід Барретта й аденокарцинома стравоходу [35].

При відсутності лікування і тривалому перебізі ГЕРХ може призводити до важких ускладнень, включаючи рефлюкс-езофагіт і стравохід Барретта (СБ) [36]. Основним методом діагностики цих патологічних станів є ендоскопічне дослідження. Згідно з Ліонським консенсусом (2018), високий ступінь рефлюкс-езофагіту (ступені С і D за Лос-Анджелеською класифікацією), наявність СБ, і виразкова стриктура вважаються заключними ендоскопічними критеріями ГЕРХ [27]. Рефлюкс-езофагіт може широко варіювати за ступенем тяжкості і призводити до виникнення великих ерозій, виразок і звуження стравоходу. Нині в ендоскопічній практиці, для опису змін при рефлюкс-езофагіті, найбільш широко використовується Лос-Анджелеська класифікація (1996) [37]. Вона ділиться на ступені 0, А, В, С, D в залежності від величини дефектів слизової оболонки стравоходу (дефектом слизової вважаються виразки, ерозії та ділянки еритеми з чіткою демаркацією від нормальної слизової стравоходу). Тривалий перебіг важкого езофагіту (ступеней С і D за ЛА) може призводити до анемічного синдрому

внаслідок хронічної кровотечі з ерозій або виразок стравоходу, утворення рубців і розвитку пептичної стриктури, що призводить до зворотнього звуження стравоходу і є основною причиною скарг пацієнтів на дисфагію при ГЕРХ [36, 38]. Однак ерозивний езофагіт виявляють лише у 30% пацієнтів з печією, що не отримували лікування, і у менш ніж 10% хворих, які вже проходили терапію ІПП [44, 45].

Пацієнти зі стійким кислотним рефлюксом належать до групи ризику щодо розвитку СБ. Згідно з визначенням Американської гастроентерологічної асоціації СБ — це стан, при якому нормальний багатошаровий плоский епітелій замінюється метапластичним циліндричним епітелієм в дистальному відділі стравоходу з гістологічно підтвердженими ознаками кишкової метаплазії [39].

У Великобританії та Азії існує практика діагностики СБ виключно на основі наявності довгого сегмента стравоходу (> 3 см), покритого циліндричним епітелієм (columnar-lined esophagus — CLE), при ендоскопічному обстеженні без необхідності документування кишкової метаплазії [40, 41]. Цей діагностичний підхід був обґрунтований деякими попередніми дослідженнями, які передбачають такий же ризик розвитку раку стравоходу серед пацієнтів, у яких визначався CLE з кишковою метаплазією і без неї, а також з помилкою вибірки при виявленні келихоподібних клітин кишкового епітелію [42, 43]. СБ не має симптоматичних проявів, проте він є єдиним відомим попередником аденокарциноми стравоходу. У зв'язку з цим рання діагностика СБ є надзвичайно важливою для попередження виникнення злоякісної трансформації [43]. СБ може прогресувати від метаплазії до дисплазії низького ступеня, дисплазії високого ступеня та аденокарциноми стравоходу. Щорічний ризик розвитку раку стравоходу становить близько 0,25% для пацієнтів без дисплазії і 6% для пацієнтів з дисплазією високого ступеня.

При відсутності об'єктивних ендоскопічних доказів ГЕРХ, «золотим стандартом» діагностики є 24-годинна рН-метрія стравоходу. Серед

показників рН моніторингу найбільш прогностичним є загальний відсоток часу впродовж якого рН стравоходу <4 (acid exposure time, АЕТ). Ліонський консенсус пропонує вважати АЕТ $<4\%$ остаточно нормальним (фізіологічним), а показник АЕТ $> 6\%$ достовірним проявом ГЕРХ [27, 46]. Для постановки діагнозу при граничних значеннях цього показника повинні використовуватися додаткові критерії, такі як загальне число рефлюксів за добу, дані імпедансометрії стравоходу, дані стравохідної манометрії, гістопатологічного дослідження і виявлення розширених міжклітинних просторів при електронній мікроскопії стравоходу [27].

1.2. Грижі стравохідного отвору діафрагми

Згідно з даними клінічних рекомендацій EAES, у 80–90% хворих з ГЕРХ зустрічається ГСОД [47]. ГСОД — це патологічний стан, при якому через розширений СОД у середостіння пролабує абдомінальна частина стравоходу, частина шлунку (або весь шлунок) або інші органи черевної порожнини [2]. Відповідно до загальноприйнятої у вітчизняній літературі класифікації Василенко, ГСОД поділяються на аксіальні, параезофагеальні та змішані [2, 48]. Відповідно до класифікації Петровського – Каншина, в залежності від того, яка частина шлунку бере участь у формуванні аксіальної грижі виділяють наступні її види: кардіальну, кардіофундальну, субтотальну-шлункову й тотальну-шлункову. Параезофагеальні ГСОД за даною класифікацією поділяються на фундальну, антральну, кишкову, кишково-шлункову та сальникову [48]. В англomовній літературі використовується класифікація ГСОД, згідно з якою грижі поділяються на 4 типи:

- І тип — це аксіальні грижі, при яких СШП мігрує над діафрагмою. Шлунок залишається в своєму звичайному поздовжньому положенні, а дно шлунку залишається нижче СШП.

- II тип — це параезофагеальні грижі, при яких СШП залишається у своєму нормальному анатомічному положенні, але частина дна шлунку пролабує крізь СШП уздовж нормально розташованої кардії.
- III тип — це змішані грижі, які являють собою комбінацію I і II типів, і характеризуються переміщенням дна шлунку і СШП вище діафрагми.
- IV тип характеризується переміщенням в порожнину заднього середостіння інших органів черевної порожнини (сальник, товстий і тонкий кишечник) [3].

Найбільш поширеним є I тип грижі, до нього відносяться більше 95% від усіх ГСОД [3]. У більшості міжнародних джерел II–IV типи ГСОД описуються як параезофагеальні грижі, оскільки частина дна шлунку розташовується поруч зі стравоходом над СШП [3, 49]. Із загальної кількості параезофагеальних ГСОД більше 90% відносяться до III типу, а найменш поширеним є II тип [3]. У літературі часто зустрічається термін гігантська ГСОД [50–52]. Не існує єдиного визначення для гігантської ГСОД; деякі автори визначають її як усі ГСОД III та IV типу, але більшість дослідників характеризують цей термін як пролабування більш ніж $1/3$ – $1/2$ шлунку у ділянку заднього середостіння [3, 53, 54]. Безумовно, будь-яку ГСОД, при якій більш ніж половина шлунку мігрувала в грудну клітину, слід розглядати як гігантську [3, 52].

У більшості пацієнтів наявність аксіальних ГСОД (I тип) не супроводжується патологічною симптоматикою. Якщо симптоми присутні, то в 70% випадків вони проявляються у вигляді печії, відрижки кислим, а у третини пацієнтів протікають у якості болі в епігастральній ділянці живота, відчуття важкості у шлунку. З точки зору патофізіології, це зумовлено наявністю надто довгої внутрішньочеревної частини стравоходу, що призводить до рефлюксу шлункового вмісту. У пацієнтів з параезофагеальними ГСОД можуть розвинути симптоми часткової стравохідної і шлунково-кишкової непрохідності. Якщо обструкція виникає на рівні СШП, то у таких хворих часто спостерігаються симптоми дисфагії.

Коли непрохідність виникає у дистальному відділі шлунку, це призводить до нудоти та блювоти, а в деяких випадках до болю в грудях з іррадіацією в спину, внаслідок розтягнень проксимального відділу шлунку у середостінні. У частини пацієнтів (17–47%) з параезофагеальними ГСОД можливим є розвиток хронічної залізодефіцитної анемії, яка пов'язана з наявністю виразок Кемерона. Виразки Кемерона — це лінійні ерозії або виразки, які утворюються у проксимальному відділі шлунку на рівні ніжок діафрагми, і ендоскопічно визначаються приблизно у 3–5% пацієнтів з ГСОД в анамнезі. Основною причиною їхнього утворення є механічне тертя протилежних слизових оболонок в результаті защемлення шлунку в СОД. Виразки Кемерона можуть призводити до гострих шлунково-кишкових кровотеч (ШКК), але найчастіше вони спричиняють окультні кровотечі, що є основною причиною залізодефіцитної анемії у хворих на ГСОД. При розмірах ГСОД більше 5 см, їх частота зростає до 10–20%.

Респіраторні симптоми зустрічаються у 9–59% пацієнтів з ГСОД. У міру того, як дедалі більша частина шлунку виходить через СОД у грудну клітку, підвищується вираженість респіраторних симптомів у результаті компресії легень і зниження примусової життєвої ємності [33]. Внаслідок цього у хворого з великою ГСОД може виникнути рецидивна аспіраційна пневмонія [52]. Невідкладні ускладнення ГСОД, як-от заворот шлунку, ішемія з подальшою перфорацією або гостре защемлення шлунку з розвитком гангрени, зустрічаються досить рідко (ризик становить 1,2% на пацієнта на рік), проте вимагають складних хірургічних втручань та супроводжуються високим рівнем летальності.

Діагностика ГСОД є складною у зв'язку зі зміною анатомії СШП під час акту ковтання, дихання та зміни положення тіла. Збір анамнезу й фізикальне обстеження є обов'язковими, оскільки вони можуть виявити симптоми, які раніше не були очевидними. Рентгенографія стравоходу й шлунку з барієвим контрастом надає цінну інформацію про розміри грижі шлунку й розташування СШП [37]. Згідно з Siegal et al., за допомогою цього методу

можна діагностувати ГСОД, якщо поперечний розмір грижі перевищує 2 см [39]. Такий спосіб також може допомогти у діагностиці короткого стравоходу [25]. ЕФГДС є цінним методом, при якому можна виявити ерозивний езофагіт, стравохід Барретта, виразки Кемерона та підозрілі новоутворення [37]. Проте, при цій методиці часто важко візуалізувати та оцінити велику ГСОД [42]. Roman et al. відзначають, що при виконанні ендоскопії надлишкова інсуфляція шлунку може призвести до перебільшення розміру ГСОД [28].

Згідно з Andolfi et al., манометрія стравоходу повинна виконуватися перед операцією, оскільки цей метод може виключити ахалазію кардії або інші моторні порушення стравоходу. Незважаючи на дані рекомендації, процедура установки катетеру для стравохідної манометрії може бути досить складною. За повідомленнями Dallemaigne et al., зазначений діагностичний метод виконується менш ніж в 50% випадків [41]. 24-годинна рН-метрія не є обов'язковим методом для діагностики ГСОД, але є «золотим стандартом» визначення частоти й тривалості впливу кислотного рефлюксу на стравохід, що дозволяє прогнозувати успіх подальшого лікування [40]. Комп'ютерна томографія (КТ) зазвичай не рекомендується, але залишається корисною для надання додаткової інформації про місцезнаходження та типи ГСОД, наявність емфіземи або ателектазів. Найчастіше ГСОД діагностують випадково при виконанні комп'ютерної томографії з приводу інших причин [28]. За даними SAGES, для діагностики ГСОД повинні проводитися лише ті дослідження, які будуть мати клінічне значення в тактиці ведення пацієнта [25].

1.3. Методи лікування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби: консервативна терапія, хірургічні методики

Консервативна терапія ІПП є першою лінією лікування ГЕРХ [55]. Як приклад, витрати на охорону здоров'я в США, пов'язані з ГЕРХ, оцінюються

в більш ніж 9 мільярдів доларів на рік [56]. Велика частина цієї суми відводиться на терапію препаратами групи ІПП [57]. За даними метааналізу Mössner J et al., ІПП високоефективні при короткостроковій терапії рефлюкс-езофагіту та неерозивній рефлюксній хворобі [58]. Проте, значна частина пацієнтів не відчуває полегшення симптомів навіть при оптимізованому лікуванні й тривалому контролі [59].

Недостатньою є кількість даних відносно ефективності ІПП при лікуванні печії у дітей та у жінок в період вагітності, а у хворих з симптомами астми така терапія являється малоефективною [59]. При тривалій кислотосупресивній терапії можуть виникнути серйозні ускладнення, такі як підвищений ризик кишкових інфекцій (наприклад, *Clostridium difficile*) і розвиток остеопорозу [60, 61]. Метааналіз Arriola V et al. надав докази, що терапія ІПП підвищує ризик виникнення дисбіозу і появи в кишківнику *Clostridium difficile* (УД II) [62]. За даними метааналізу Sun, S et al. у 2017 (16 рандомізованих досліджень, 7540 пацієнтів), тривалий прийом ІПП для контролю ГЕРХ підвищує ризик серцево-судинних захворювань, таких як гострий інфаркт міокарду та ішемія міокарду у пацієнтів старше 65 років, особливо при лікуванні понад 8 тижнів (РД I) [63].

Пацієнтам з тяжким ступенем рефлюкс-езофагіту, стравохідною кровотечею і стравоходом Барретта може знадобитися довічний прийом кислотознижуючих препаратів [64]. За даними огляду Marcelo F Vela et al., при консервативній терапії ГЕРХ, близько третини пацієнтів будуть відчувати стійкі симптоми рефлюксу [65]. Автори дослідження Funk et al. зробили висновок, що для пацієнтів, яким потрібні високі дози або дорогі ІПП, медикаментозна терапія не є економічно ефективною [64]. Таким хворим рекомендується виконання лапароскопічної фундоплікації або перехід на недорогі ІПП, які не завжди можуть забезпечити адекватний терапевтичний ефект [65]. Кокранівський метааналіз (1232 пацієнта, 4 дослідження) та метааналіз Rickenbacher et al. (1972 пацієнта, 7 досліджень) показали, що лапароскопічні фундоплікації у пацієнтів з ГЕРХ більш

ефективні, ніж медичне лікування, в короткостроковій і середньостроковій перспективі (РД 1) [59, 66].

У той же час дослідження REFLUX продемонструвало достовірне поліпшення якості життя та індексу симптомів у випробовуваних протягом п'ятирічного спостереження за учасниками дослідження [67]. Відповідно до результатів метааналізу, можна зробити висновок, що лапароскопічні антирефлюксні операції більш ефективні та економічно більш вигідні у довгостроковій перспективі, ніж консервативна терапія. З огляду на популярність і частоту прийому ІПП, необхідна більша кількість наукових робіт, які оцінюють безпеку тривалої консервативної терапії.

Відповідно до клінічних рекомендацій SAGES з лікування ГЕРХ, фундоплікація є операцією вибору для хірургічного лікування рефлюксу, і показана в наступних випадках:

1. Неефективність консервативної терапії (неадекватне зниження симптомів рефлюксу або побічні ефекти ліків).
2. Ускладнення ГЕРХ (пептична стриктура, стравохід Барретта і т. ін.).
3. Наявність внаслідок стравохідних проявів ГЕРХ (астма, хронічний ларингіт, кашель, біль у грудях і т. ін.).
4. Вибір пацієнтом операції незважаючи на успішне медикаментозне лікування (потреба в довічному прийомі ліків, якість життя, великі витрати на ліки і т. ін.) [1].

У рекомендаціях EAES для лікування ГЕРХ надані дані, які свідчать про те, що лапароскопічна антирефлюксна хірургія може поліпшити якість життя пацієнтів з наявністю великої ГСОД, відсутністю позитивної відповіді на ІПП, некислотним рефлюксом, серйозним зниженням якості життя і прогресуючим захворюванням з необхідністю збільшення дозування ІПП протягом багатьох років [47].

Повідомлення про виконання антирефлюксних операцій з використанням лапароскопічної техніки були вперше опубліковані у 1991

році [68, 69]. На сьогодні лапароскопічні фундоплікації отримали широке визнання у всьому світі і являються рутинною процедурою [47].

У метааналізі Peters et al. було виявлено значне зниження ймовірності післяопераційних ускладнень на 65% після використання лапароскопічного доступу в порівнянні з відкритою фундоплікацією [70]. Незважаючи на довгу тривалість лапароскопічної операції (час операції більше на 39,02 хв.), в порівнянні з відкритим доступом значно скорочувався час перебування у стаціонарі (на 2,68 дня) і повернення пацієнта до нормальної активності (на 7,75 дня) [70, 71]. У клінічних рекомендаціях SAGES зроблено однозначний висновок про те, що лапароскопічна фундоплікація супроводжується кращими результатами, ніж її відкрита альтернатива, і повинна бути операцією вибору у хірургічному лікуванні ГЕРХ [1].

Незважаючи на те, що лапароскопічна фундоплікація на сьогодні є найбільш поширеною антирефлюксною операцією, існують альтернативні техніки для хірургічного лікування ГЕРХ. В останні роки для профілактики рефлюксу широко використовується установка магнітного кільця Linx™ в області СШП [72]. За допомогою лапароскопічного доступу, цей пристрій встановлюється навколо нижнього кінця дистального відділу стравоходу для посилення тонуусу НСС. При цій методиці більш ніж у 90% пацієнтів було відмічено скорочення прийому ІПП та загальне поліпшення якості життя [72]. За даними метааналізу D. Skubleny et al. (688 пацієнтів), в короткотривалому періоді спостереження ефективність пристрою Linx™ була порівнянна з результатами лапароскопічної фундоплікації з меншою кількістю побічних ефектів [73]. Проте в клінічному огляді E. Asti et al. (2018), у 68% пацієнтів після установки магнітного кільця відзначалася дисфагія у ранньому післяопераційному періоді; також немає чітких показань його застосування у хворих з великими ГСОД і СБ [74]. Незважаючи на те, що початкові результати є багатообіцяючими, для підтвердження довгострокової ефективності, довговічності і безпеки пристрою необхідно проводити подальші дослідження.

За останні 20 років розроблено ендоскопічні методи лікування ГЕРХ. Основне завдання ендоскопічних методик полягає в досягненні аналогічних показників ефективності з хірургічною фундоплікацією, залишаючись при цьому менш інвазивними і, відповідно, більш безпечними втручаннями.

На сьогоднішній день з медичних послуг доступні лише дві ендоскопічні методики: Stretta® і EsophyX®. EsophyX® — пристрій, також відомий як трансорально безопераційна фундоплікація (transoral incisionless fundoplication, TIF), використовується для відновлення кута Гіса шляхом створення клапана в СШП. З часу його першого використання в 2005 році було виконано близько 17 000 процедур за методикою TIF [75]. У багатоцентровому дослідженні було проведено порівняння EsophyX з підробленим плацебо-контролем, де виявлено, що TIF забезпечує кращий контроль печії, ніж фіктивна процедура без прийому ліків [76]. Результати були також підтверджені дослідженням TIF EsophyX і Medical PPI Open Label (TEMPO), в якому повідомлялося про усунення проблемної регургітації у 97% і 93% пацієнтів з TIF, через 6 і 12 місяців спостереження відповідно [77].

Довгострокова ефективність TIF була випробувана в невеликій групі з 50 пацієнтів з симптомами ГЕРХ. Період спостереження за пацієнтами тривав до 6 років. Процедура TIF забезпечила тривале усунення щоденної залежності від лікування ІПП у 75–80% пацієнтів. Ідеальними кандидатами для процедури TIF є пацієнти з хронічним перебігом ГЕРХ, у яких відсутня ГСОД або вона невеликих розмірів (≤ 2 см) [77].

Не менш поширеною технікою ендоскопічного лікування ГЕРХ, яка існує довше, ніж TIF, є процедура Stretta. Пристрій являє собою чотирикутний катетер з балонним наконечником, який передає радіочастотну енергію в гладку мускулатуру СШП. Перший опублікований звіт у 2001 році показав багатообіцяючі результати процедури Stretta у 25 пацієнтів з ГЕРХ [78]. За останні 16 років цей метод лікування помітно покращився і використовувався більш ніж у 20 000 пацієнтів. Нещодавний систематичний

огляд, який включав чотири рандомізовані контрольовані дослідження, показав, що процедура Stretta була більш ефективною, ніж консервативна терапія [79].

Незважаючи на великий вибір медикаментозних препаратів, ендоскопічних операцій і методик установки імплантатів в область СШП, можна стверджувати, що сьогодні лапароскопічні фундоплікації є «золотим» стандартом лікування ГЕРХ.

1.4. Причини виникнення та рецидиву ГСОД

Відповідно до міжнародного керівництва SAGES з хірургічного лікування ГСОД, операція повинна виконуватися при всіх симптоматичних параезофагеальних ГСОД, особливо, при наявності гострих симптомів непрохідності або завороту шлунку [3]. Основною проблемою хірургічного лікування великих ГСОД є висока частота анатомічних рецидивів після операції [12, 80, 81]. У кількох дослідженнях повідомляється про частоту рецидивів після пластики параезофагеальних ГСОД, що досягає до 40–50% у довгостроковому спостереженні [82].

У літературі є дані про можливі фактори, що впливають на частоту рецидивів грижі після лапароскопічної пластики великих ГСОД. Однією з причин невдач під час пластики стравохідного отвору діафрагми є надмірне натягнення швів крурорафії [83]. При великому розмірі СОД може виникнути розходження ніжок діафрагми в результаті прорізування швів через надмірне натягнення при їх зшиванні [84]. Bradley et al. у дослідженні з вивчення інтраопераційної методики оцінки вихідної напруги закриття дефекту СОД під час крурорафії, виявили, що існує позитивна кореляція між шириною СОД і натягом [19]. Lalin Navaratne et al. в у своєму дослідженні провели вимірювання натягнення швів крурорафії у хворих з великими ГСОД, і виявили позитивну кореляцію між площею СОД і кількістю AP [20].

Однак, окрім розміру грижі, структура ніжок діафрагми також має важливе анатомічне значення. При накладанні швів на тонкі ніжки діафрагми зі слабкими м'язовими волокнами може виникнути їх прорізування, що призводить до рецидиву ГСОД [85]. Задля хорошого загоєння, тканини повинні бути апроксимізовані з мінімальним натягом. Крім розміру ГСОД, важливим фактором є біологічна будова структур СШП. Щоб вивчити фактори, що впливають на результати антирефлюксних операцій, необхідно розібратися у питанні патогенезу формування ГСОД.

Незважаючи на безліч досліджень, що описують лікування різних типів ГСОД, патогенез цього патологічного стану до кінця не вивчений. Існуючі теорії все ще є предметом обговорення і проведення експериментальних досліджень [86, 87]. У зарубіжній літературі опубліковано кілька досліджень, в яких вивчалася патофізіологія формування ГСОД [21, 86, 88].

В огляді патофізіологічних теорій виникнення ГСОД Weber et al. представили три основних механізми утворення ГСОД:

1. Підвищений внутрішньочеревний тиск, який зміщує СШП вгору в порожнину середостіння.
2. Вроджене або набуте (внаслідок фіброзу або надмірної стимуляції блукаючого нерву) вкорочення стравоходу, яке призводить до міграції СШП у грудну клітину.
3. Розширення СОД у результаті вікових або вроджених молекулярних і клітинних змін у м'язовій структурі ніжок діафрагми і в сполучній тканині діафрагми.

Оскільки жодна теорія повною мірою не доведена, то можна припустити, що патогенез є багатофакторним [88].

Що стосується першої теорії, багато авторів припускають, що підвищений внутрішньочеревний тиск, наприклад, у пацієнтів з ожирінням або вагітністю, призводить до анатомічного руйнування СШП, у результаті чого СШП більшою мірою зміщується в грудну клітину [89, 90].

За даними літератури, надмірна вага також може бути причиною розвитку ГСОД [91, 92, 93]. У США у пацієнтів з ожирінням частота ГСОД становить 20–52% [92]. У 1999 році Wilson et al. виявили, що у пацієнтів з ІМТ більше 30 кг/м² ймовірність виникнення ГСОД у 4,2 рази вище, ніж у пацієнтів з ІМТ нижче 25 кг/м² [94]. ГСОД також була виявлена у 40% пацієнтів, яким виконувалась передопераційна ЕФГДС для бариатричної хірургії [95]. Також Anvari et al. у своєму рандомізованому контрольованому дослідженні (РКД) прийшли до висновку, що ожиріння збільшує частоту невдач антирефлюксної хірургії [96]. У дослідженні Pandolfino et al. автори виявили позитивну кореляцію ІМТ і окружності талії (ОТ) з підвищенням внутрішньошлункового тиску під час вдиху і видиху [97]. Що стосується внутрішньошлункового тиску, кожен бал, що збільшує ІМТ, призводив до збільшення тиску на 0,17 мм рт. ст., а кожне збільшення ОТ на 1,0 сантиметр підвищувало тиск на 0,1 мм рт. ст. [97].

Дані про зв'язок формування ГСОД з наявністю укороченого стравоходу відносяться до ранніх досліджень на тваринах. Виявлено, що вкорочення стравоходу, викликане стимуляцією блукаючого нерву, призводить до утворення ГСОД. За однією з теорій це може бути результатом фіброзу і рубцювання внаслідок хронічного езофагіту [98, 99].

Christensen та Miftakhov у своєму дослідженні припустили, що патологія блукаючого нерва призводить до втрати інгібуючої функції або збільшення сили поздовжніх м'язів стравоходу, що в свою чергу може призвести до утворення ГСОД, оскільки шлунок при кожному акті ковтання втягується в грудну клітку [100]. Сучасні дослідження з використанням стравохідної манометрії (High Resolution Manometry — HRM) продемонструвати, що акт ковтання викликає перистальтику стравоходу з його поздовжнім скорочуванням, що веде до короткочасного підйому НСС над діафрагмою. Це явище, яке можна спостерігати при HRM, називається транзиторною ГСОД, і відбувається кожного разу під час ковтання. За даними серії досліджень, вкорочення стравоходу в осьовому напрямку

покращує ефективність перистальтичного скорочення і болюсного кліренсу у стравоході [87]. Відразу після укорочення стравохід повторно подовжується, і НСС повертається до свого нормального анатомічного положення.

Однак, як показали результати дослідження Takahiro Masuda et al., у 16,8% пацієнтів процес повторного подовження стравоходу затягується, і НСС залишається над діафрагмою впродовж кількох дихальних циклів після завершення перистальтики стравоходу, що призводить до патологічного рефлюксу [101]. Дані добової рН-метрії показали, що у цих пацієнтів з наявністю персистуючої транзиторної ГСОД спостерігався більш високий індекс DeMeester, більш тривалий АЕТ і висока поширеність патологічного рефлюксу, в порівнянні з пацієнтами з відсутністю або випадковою транзиторною ГСОД. Також у цих пацієнтів кліренс стравоходу був достовірно гіршим [101]. Відкриття цього механізму відіграє важливу роль в розумінні патогенезу розвитку патологічного рефлюксу і ГСОД, що в майбутньому може мати важливе клінічне значення.

Із запропонованих теорій про формування ГСОД, найбільшу кількість об'єктивних доказів існує на підтримку теорії, яка стверджує, що патоморфологічні зміни в м'язах або сполучній тканині можуть сприяти розвитку ГСОД і впливати на результат антирефлюксних операцій [102]. Зокрема, кілька досліджень були спрямовані на те, щоб визначити, як клітинні зміни у періезофагеальній зв'язці і м'язах ніжок діафрагми можуть сприяти розвитку ГСОД [103].

У 2008 році Curci et al. досліджували вміст еластину у стравохідно-діафрагмальній, шлунково-діафрагмальній і шлунково-печінковій зв'язках пацієнтів під час лапароскопічної фундоплікації. [103]. Із 13 пацієнтів, яким виконували фундоплікації з приводу ГЕРХ, у 4 виявили великі ГСОД. Під час біопсії було діагностовано спотворення еластину в стравохідно-діафрагмальних зв'язках у пацієнтів з ГСОД. Еластин, в формі еластичних волокон, присутній у позаклітинному матриксі клітин. Фізичні властивості еластину надають цим волокнам велику пружність, і вони можуть бути

значно розтягнуті, при цьому зберігаючи здатність повертатися до первинної довжини. Крім того, у хворих з великими ГСОД діафрагмально-стравохідні і шлунково-печінкові зв'язки містили на 50% менше еластину, ніж зв'язки пацієнтів з відсутністю ГСОД. Незважаючи на те, що кількість хворих була невеликою, результати засвідчили, що зниження або спотворення еластину в перізофагеальних зв'язках може сприяти розвитку ГСОД [103].

Колаген забезпечує міцність позаклітинного матриксу. Це правобічна суперспіраль, що складається з трьох поліпептидних ланцюгів. Насьогодні описано 19 видів колагену. Колаген типів 1 і 3 становить 95% колагену в організмі, при нормальному співвідношенні 4 до 1. Позаклітинний матрикс (ЕСМ), особливо метаболізм колагену, став предметом численних досліджень [104, 105, 106]. Кореляція декількох захворювань сполучної тканини й утворення грижі стимулювали дослідження в цьому напрямку [104, 107]. У кількох дослідженнях вивчався зв'язок між колагеном і грижами черевної стінки. Було виявлено значне зниження співвідношення колагену типу I до типу III у пацієнтів з післяопераційними і паховими грижами [105, 108]. Таким чином, передбачається, що розлад у колагені має вплив на формування гриж черевної стінки. Встановлено, що волокна колагену розташовані нерегулярно, і що нормальне гідроксильовання колагену змінюється у пацієнтів з прямими паховими грижами [109]. Аналогічним чином, у пацієнтів з паховими і післяопераційними грижами є докази того, що навіть на молекулярному рівні спостерігається підвищений синтез «незрілого» колагену III типу і знижений синтез «зрілого» колагену I типу [104].

Хоча розподіл типів колагену в грижах залишається невизначеним, шведське дослідження 2009 року показало, що у пацієнтів з ГСОД присутня висока поширеність аномального відкладення колагену. Була виявлена кореляція між утворенням ГСОД і присутністю гену COL3A1 у хромосомі 2, яка кодує колаген III типу у 36 сімей. Отримані дані свідчать про те, що

порушений синтез колагену може змінити цілісність періезофагеальних зв'язок, тим самим сприяючи утворенню ГСОД [106].

У роботі Shaun R. Brown et al. (2010) автори досліджували склад колагену I і III типу в шлунково-печінковій зв'язці, шлунково-діафрагмальній зв'язці і діафрагмально-стравохідній зв'язці у 30 пацієнтів з ГСОД. До контрольної групи увійшли 8 пацієнтів з ахалазією і 2 хворих з морбідним ожирінням. У цьому дослідженні автори зробили висновок, що дефіцит колагену в опорних зв'язках СШП не є етіологією утворення ГСОД. Можливо, в цьому дослідженні не цілком коректно було відібрано хворих до контрольної групи, оскільки ахалазія і патологічне ожиріння можуть перешкоджати нормальному синтезу колагену в зв'язках періезофагеальної області [22].

У 2016 році V von Diemen et al. відібрали зразки стравохідно-діафрагмальної зв'язки (ДСЗ) у 29 пацієнтів з ГСОД і 32 трупів без ГСОД (контрольна група). У результаті гістологічний аналіз показав, що рівні загального колагену, колагену I і III типу були знижені приблизно на 60% в ДСЗ у пацієнтів з ГСОД в порівнянні з трупами без ГСОД. В цьому дослідженні автори зробили протилежний висновок про те, що якість ДСЗ може бути етіологічним фактором розвитку ГСОД [21].

Враховуючи дані зарубіжних публікацій, можна зробити висновок, що незважаючи на те, що зв'язок між дефіцитом колагену та утворенням ГСОД залишається до кінця невивченим, склад колагену у сполучних структур в ділянці СШП грає важливу роль у формуванні ГСОД. Також цей фактор слід враховувати при пластиці ГСОД, оскільки слабкі ніжки діафрагми при звичайній круропластиці можуть прорізатися, що підвищує ризик виникнення рецидиву. Необхідністю залишається виконання подальших досліджень на тему біологічних особливостей будови тканин СШП.

1.5. Використання сітчастих імплантатів при пластиці великих ГСОД

У 2008 році був проведений міжнародний консенсус Lotus зі стандартизації техніки лапароскопічної фундоплікації за Нісеном [110]. Вона включає наступні етапи: розсічення стравохідно-діафрагмальної зв'язки, збереження печінкової гілки переднього вагусу, ретельна дисекція обох ніжок діафрагми, трансіатальна дисекція стравоходу для забезпечення довжини його внутрішньочеревної частини принаймні на 3 см, перетин коротких судин шлунку, що проходять до селезінки для формування безнатяжної шлункової манжетки, виконання задньої крурорафії (зшивання ніжок діафрагми), використовуючи шовний матеріал, що не розсмоктується, для створення короткої фундоплікаційної манжетки (2,5–3 см) на 360° за Нісеном. Ця стандартизація дозволяє домогтися найкращих результатів, описаних у літературі [110, 111, 112].

Важливим аспектом хірургічного лікування ГСОД є адекватне закриття дефекту СОД, що може бути досягнуто шляхом крурорафії позаду чи попереду стравоходу. Задня крурорафія є стандартом, і обов'язково показана при лапароскопічних антирефлюксних операціях згідно з рекомендаціями SAGES [3]. При великому розмірі дефекту СОД пластика ГСОД може бути доповнена передньою крурорафією. Лапароскопічна пластика ГСОД продемонструвала добрі результати і низький рівень симптоматичних рецидивів, але при пластиці великих параезофагеальних ГСОД спостерігається висока частота рецидивів. Залежно від досліджень різних авторів, частота рецидивів варіюється від 12 до 60% [82, 113].

Цю проблему може вирішити пластика стравохідного отвору діафрагми з використанням сітчастих імплантатів [114, 115]. Основним показанням для застосування сітчастих імплантатів є великі параезофагеальні ГСОД. Найчастіше сітка застосовується в якості накладки після первинного

зшивання ніжок діафрагми. Крім того, знайшла собі застосування крурорафія з використанням підкладок з тефлону під шви при зшиванні ніжок діафрагми для попередження їх прорізування [116]. При неможливості зближення і зшивання ніжок діафрагми імплантати застосовуються в якості вставки або моста [115].

В останні роки були опубліковані кілька відносно великих досліджень з оцінкою результатів застосування сітчастих імплантатів, але вони не внесли повної ясності у проблеми, пов'язані з їх використанням [117, 118, 119, 120, 121]. PCI Frantzides et al. виявили, що сітка з ПТФЕ знижує частоту рецидивів грижі з 22 до 0% для дуже великих ГСОД діаметром більше 8 см через 2,5 роки спостереження [122]. Метааналіз, проведений Sathasivam et al., показав статистично значущу відмінність на користь використання сітчастих імплантатів при рецидивах, і не показали відмінності у частоті повторних операцій і ускладнень, рекомендуючи рутинне використання сітчастих протезів [117]. Ще два огляди, опубліковані Tam et al. і Zhang et al., також показали зниження частоти рецидивів при використанні сітки, але не рекомендували її в якості рутинної процедури, оскільки немає достатніх доказів, які б свідчили про довгострокову безпеку та ефективність сітчастих імплантатів [118, 119]. Antoniou et al. опублікували метааналіз, який включав в себе 3 РКД, в якому брало участь 267 пацієнтів. Результати метааналізу продемонстрували більш низьку частоту рецидивів при використанні сітчастих імплантатів з приблизно чотириразовим ризиком рецидиву при стандартній пластиці СОД [116]. Проте, подальше спостереження за цими дослідженнями не дозволило зробити висновки про довгостроковий ефект.

Watson et al. провели РКД, в якому порівняли звичайну крурорафію, сітчасті імплантати, які розсмоктуються та ті, які не розсмоктуються. Автори виявили, що через 1 рік спостереження спостерігалися незначні відмінності з точки зору частоти рецидивів і клінічних результатів, які не підтвердили переваги використання сітчастих імплантатів [123].

Щодо типу сітки і досі ведуться серйозні дискусії. В основному це відбувається через відсутність добре спланованих досліджень з довгостроковими функціональними результатами. У багатьох дослідженнях оцінювалися короткострокові результати у невеликих групах пацієнтів, де спостерігалась різноманітність матеріалів, форм, розмірів і методів установки сітчастих імплантатів [120, 121]. Ідеальний матеріал сітчастого імплантату для пластики ГСОД повинен мати достатню міцність, щоб зміцнити СОД та знизити ризик рецидиву грижі, а також уникнути вісцеральних ерозій і післяопераційної дисфагії.

Застосування синтетичних сіток під час пластики ГСОД має відмінності від їх використання при паховій або вентральній грижі через рух ніжок діафрагми, який призводить до постійного тертя сітки на межі стравоходу та шлунку. Це може призводити до міграції сітки до стравоходу та шлунку. [124]. Щоб уникнути таких проблем, ряд хірургів використовує біорозкладний матеріал, який забезпечує основу для вrostання тканини та постійного посилення зони пластики. Ringley та співавт. використовували накладку з людського безклітинного дермального матриксу (ACDM) для посилення швів крурорафії [125]. Oelschlager та співавт. використовували підслизову оболонку тонкої кишки свині («Surgis»; «COOK Surgical»®) для пластики великих параезофагеальних ГСОД [10].

У нещодавно опублікованому метааналізі J. Huddy et al. було об'єднано 9 досліджень, де порівнювалися результати 3 методів лапароскопічної пластики ГСОД: крурорафія ($n = 310$), пластики імплантатами з синтетичних матеріалів ($n = 214$) та біоматеріалів ($n = 152$) [18]. За результатами метааналізу встановлено відсутність відмінностей у частоті розвитку ускладнень після крурорафії і пластики імплантатами обох різновидів. Загальна частота рецидивів після пластики імплантатами обох видів була статистично значно нижче, ніж при крурорафії. Крім того, після застосування синтетичних сіток рецидиви виникали рідше, ніж після сітчастих імплантатів з біоматеріалів: 12,6% проти 17,1%. Проведене в рамках цього метааналізу

опитування 503 хірургів показало, що їх переваги у виборі методу пластики ГСОД та хірургічна техніка значно варіювали. Автори метааналізу зробили висновок, що у порівнянні з крурорафією застосування як синтетичних матеріалів, так і біопротезів знижує частоту рецидивів, але синтетичні імпланти ефективніше біологічних [18]. Oelschlager et al в своєму дослідженні продемонстрували, що у короткостроковому періоді спостереження біологічні сітчасті імпланти сприяють зниженню частоти рецидивів у хворих з великими ГСОД, в той час як при довгостроковому спостереженні користь біологічних сіток втрачається [10, 126]. У результаті короткострокові переваги можуть виправдати використання біологічної сітки хірургами, проте необхідні подальші дослідження, щоб розробити чіткі рекомендації та показання до використання сіток з біологічного матеріалу.

Хоча багато авторів досліджували ефективність застосування сітчастих імплантів в останнє десятиріччя, у ряді досліджень зроблено висновки щодо відсутності доказів стосовно потреби рутинного використання сітчастих імплантів при лапароскопічній пластиці великих ГСОД [127, 128, 123]. Необхідним питанням залишається проведення подальших досліджень, пов'язаних з використанням сітчастих імплантів.

Важливою проблемою залишається нестача даних відносно довгострокової безпеки різних типів сітчастих імплантів і техніки їх застосування. У більшості досліджень на цю тему було відібрано невеликі серії випадків з середнім періодом спостереження менше 3 років [129, 118, 130, 131]. Недоліком використання сітчастих імплантів є ризик серйозних ускладнень, пов'язаних з використанням протезного матеріалу, як-от ерозія та стеноз стравоходу, міграція сітки, локальний фіброз і дисфагія [132]. За даними літератури, навіть при використанні біологічної сітки післяопераційна дисфагія зберігається у 12–17,5% пацієнтів [133]. У літературі описані ускладнення імплантів всіх різновидів, як синтетичних, так і біологічних, а також різних конфігурацій. Огляд R.J. Stadlhuber et al. показав, що частота важких стравохідних ускладнень після пластики

сітчастими імплантатами становить 1,5–20,0% [134]. Хоча найбільш небезпечним ускладненням застосування синтетичних імплантатів є пролежні стравоходу, можуть виникати й інші ускладнення, як-от формування грубої рубцевої тканини навколо стравоходу з розвитком його стенозу, міграція імплантату або утворення випоту і перикардіальна тампонада [81]. За даними огляду E.J.V. Furnee та співавт., на 924 пацієнтах було продемонстровано, що частота рубцевих стриктур стравоходу склала 0,5%, а ерозій стравоходу сітчастим імплантатом — 0,2% [9]. Подібні узагальнені цифри були отримані і в опитуванні членів SAGES, проведеному C. T. Frantzides et al. [4]. У європейському опитуванні, яке провели J.R. Huddy et al. брало участь 366 пацієнтів, у яких була виконана пластика ГСОД за допомогою синтетичних імплантатів, було зафіксовано, що 21% респондентів відзначили ерозії стравоходу, 25% — стеноз стравоходу, 2% — тампонаду перикарда і 7% — інфікування імплантату [18]. В результаті опитувань E.J.V. Furnee та співавт., у 165 респондентів було виявлено, що стриктури й ерозії стравоходу при застосуванні сітчастого імплантату відзначили в своїй практиці 20,0% і 20,6% хірургів відповідно [9]. Parker et al. та інші відзначали необхідність великих резекцій при ускладненнях, пов'язаних з синтетичними і біологічними сітками, які призводять до низької якості життя і смерті [17]. Повідомлялося про різні методи лікування ускладнень, пов'язаних з сітчастими імплантатами, включаючи ендоскопічне вилучення сітки (15,7%), лапароскопічне видалення сітки (11,8%), хірургічне видалення сітки (19,6%). Дистальна резекція стравоходу і резекція шлунку були зареєстровані в 19,6% та 5,9%, відповідно [128].

Один з механізмів, за допомогою якого сітчастий імплантат знижує частоту рецидивів, відбувається через інтенсивне рубцювання, індуковане в оточуючих тканинах [135]. Процес рубцювання і запалення в області СОД, викликаний сітчастим імплантатом, найімовірніше, є причиною ускладнень, які включають в себе утворення стриктури стравоходу, псевдоахалазію, утворення абсцесу або свища і, в окремих випадках, ерозію сітки.

Низка досліджень на тваринах продемонструвала різну ступінь усадження сітки, стійку запальну реакцію в СОД та міграцію сітки майже у половини тварин [136, 137]. Це відповідає опису клінічних випадків, в яких потрібна вісцеральна резекція для видалення сітки. Пов'язана з цим складність збільшує ризик ускладнень при ревізійних операціях, як-от кровотеча і ятрогенне пошкодження в результаті адгезіолізису, можливої езофагектомії, резекції шлунку або спленектомії та реконструкції за Ру [128].

Незважаючи на наявність серйозних ускладнень, в недавньому метааналізі Calista Spiro et al, прийшли до висновку, що позитивний ефект використання сітчастих імплантатів набагато більший, ніж потенційно рідкісні ускладнення, пов'язані з сіткою [128].

Згідно з висновком авторів рекомендацій SAGES з лікування ГСОД, використання сітчастих імплантатів для зміцнення гризових воріт при хірургічному лікуванні великих ГСОД забезпечує зниження частоти рецидивів в ранньому післяопераційному періоді. Однак віддалені наслідки їхнього застосування залишаються недостатньо вивченими, у зв'язку з чим чіткі рекомендації щодо використання сіток відсутні [3].

У зв'язку з цим залишається невизначеність щодо необхідності використання сітчастих імплантатів при пластиці великих ГСОД. Якщо пластика сіткою буде рутинно застосовуватися в хірургічній практиці, її використання повинно мінімізувати ризик рецидиву ГСОД, не збільшуючи ризик ускладнень та інших несприятливих наслідків. Наприклад, розмір грижі або дефекту СОД може бути важливим фактором при визначенні необхідності використання сітки [138, 139].

Існує ряд серйозних питань, які потребують вирішення для того, щоб визначити клінічні наслідки, безпеку та ефективність використання сітчастих імплантатів для пластики великих ГСОД. До них відносяться:

1. Вибір типу використовуваного сітчастого імплантату — біологічний або розсмоктуючийся.
2. Стандартизований метод фіксації сітки.

3. Визначення показань для використання сітчастих імплантатів у хворих з ГСОД.

4. Збір довгострокових післяопераційних даних тривалістю не менше 5 років для визначення істинної частоти рецидивів ГСОД, повторних операцій і ускладнень, пов'язаних з сітчастим імплантатом.

Всі ці невирішені проблеми дозволили б нам запланувати і провести поточне дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

У дисертаційну роботу було включено 263 пацієнта, з наявністю GERX і великими ГСОД, яким було проведено оперативне лікування на базі відділення загальної хірургії Одеської обласної клінічної лікарні за період з 2011 по 2018 рр. Серед них було 129 чоловіків і 134 жінок. З метою вивчення складу колагену в ДСЗ, для контрольного порівняння зразків, проводився забір аутопсійного матеріалу у 14 трупів з обласного ПАТ бюро до 10 годин після смерті з візуальним підтвердженням відсутності ГСОД.

Головним завданням дисертаційної роботи було дослідження факторів, що впливають на причини розвитку рецидивів ГСОД, і розробка оригінального підходу для поліпшення результатів пластики великих ГСОД. Для цієї мети 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.

Для вивчення біологічних причин розвитку ГСОД і виникнення рецидивів після антирефлюксних операцій було проведено вивчення в біопсії ДСЗ для гістологічного визначення кількісного складу колагену у 18 хворих з великими ГСОД, у яких була виконана лапароскопічна пластика ГСОД і лапароскопічна фундоплікація за Ніссеном. Як контрольна група досліджувалися аутопсійні препарати зразків ДСЗ від 14 трупів з підтвердженою відсутністю ГСОД, забір яких проводився під час розтину. За допомогою моноклональних антитіл було проведено ІФА для визначення складу колагену I і III типу в представлених зразках. Аналіз даних проводився за допомогою формули Histoscore (H-SCORE).

Для визначення впливу сили натягу швів при крурорафії на результати пластики ГСОД було проведено дослідження, шляхом вимірювання сили натягу швів у 73 пацієнтів, яким виконувалася лапароскопічна пластика ГСОД і лапароскопічна фундоплікація. Дослідження виконувалось із застосуванням спеціалізованого високоточного динамометру (див. нижче).

При проспективному рандомізованому дослідженні (2011–2014 рр.) було проведено обстеження і лікування 98 хворих, які шляхом сліпої рандомізації були розділені на дві групи. Перша група (основна) — 50 пацієнтів, які були прооперовані в Одеській обласній клінічній лікарні з приводу ГЕРХ і великих ГСОД; даним хворим була виконана лапароскопічна фундоплікація за Ніссеном і лапароскопічна пластика гризового отвору за допомогою сітчастого імплантату ProGrip™, за оригінальною методикою (Патент №113697 від 27.02.2017 р.). У другій групі (контрольній) 48 хворим була виконана лапароскопічна фундоплікація за Ніссеном і зшивання ніжок діафрагми (крурорафія) за стандартною методикою. В обох групах були вивчені безпосередні та віддалені результати хірургічного лікування хворих.

При ретроспективному дослідженні були використані історії хвороби 172 стаціонарних хворих, які проходили лікування у відділенні загальної

хірургії КНП «Одеська обласна клінічна лікарня» за період з 2011 по 2017 роки. З 172 хворих були використані карти 98 пацієнтів, які становили основну та контрольну групу в проспективному рандомізованому дослідженні з вивчення ефективності сітчастого імплантату ProGrip™, що самофіксується (дослідження описано нижче). Були проаналізовані скарги, анамнез захворювання, загальноклінічні дані, результати рентгеноскопії стравоходу і шлунку з барієвим контрастуванням, добової рН-метрії опитувальників якості життя.

2.1.1. Критерії порівняння

Критерії порівняння використовувалися для оцінки передопераційної порівнянності груп (порівнювалися передопераційні дані в різних групах), оцінки ефективності операцій (порівнювалися передопераційні з післяопераційними даними в межах однієї групи) і виявлення післяопераційних відмінностей між групами (порівнювалися післяопераційні дані в різних групах). Оцінка передопераційної порівнянності груп, тобто відсутність певних статистично достовірних відмінностей між ними (в основному, за «демографічними» критеріями, як-от вік, стать і т.ін.) була необхідна для визначення, чи є коректним подальше післяопераційне порівняння цих груп за критеріями, що відображають результат (як-от частота рецидивів, індекс DeMeester і т.ін.). Оцінка ефективності операцій, тобто присутності достовірних відмінностей між передопераційними та післяопераційними даними, показувала, чи «працює» метод взагалі й уточнювала можливість подальшого коректного післяопераційного порівняння груп. Виявлення статистично достовірних післяопераційних відмінностей між групами було останнім етапом, на підставі якого формулювалися висновки про більшу чи меншу ефективність та безпечність одного методу в порівнянні з іншим.

У ретроспективному порівняльному дослідженні для оцінки передопераційної порівняльності груп використовувалися такі критерії порівняння: 1) середній вік, 2) розподіл за статтю, 3) розподіл за операційним ризиком ASA, 4) середня ППСОД, 5) розподіл за типами ГСОД і їх ступенів, 6) середній термін оцінки віддалених результатів. Для виявлення післяопераційних відмінностей між групами використовувалися такі критерії порівняння: 1) частота інтраопераційних ускладнень, 2) частота післяопераційних ускладнень, 3) середній післяопераційний ліжко-день, 4) частота рецидивів різних видів (див. підрозділ 2.4), 5) наявність рефлюкс-езофагіту, 6) середній індекс DeMeester, 7) частота СУ різних видів (див. підрозділ 2.4), 8) частота повторних операцій. Перші 3 показника відображали безпосередні результати, інші — віддалені результати.

У ПРД для оцінки передопераційної порівняльності груп використовувалися такі критерії порівняння: 1) середній вік, 2) розподіл за статтю, 3) розподіл за операційним ризиком ASA, 4) розподіл за ІМТ, 5) середня ППСОД, 6) розподіл за типами ГСОД, 7) розподіл за видами ГСОД, 8) середній термін оцінки результатів, 9) середній бал ВАШ для 4 груп симптомів (рефлюксні, больовий синдром, дисфагія і позастравохідні), 10) відсоток пацієнтів з позастравохідними ускладненнями, 11) середній бал якості життя опитувальника GERD-HRQL, 12) розподіл за задоволеністю станом, 13) розподіл за ступенем рефлюкс-езофагіту за LA класифікацією, 14) середній індекс DeMeester. Для оцінки ефективності операцій використовувалися такі критерії порівняння: 1) середній бал ВАШ для 4 груп симптомів (рефлюксні, больовий синдром, дисфагія і позастравохідні), 2) середній бал якості життя опитувальника GERDHRQL, 3) розподіл за задоволеністю станом, 4) частота анатомічних рецидивів 5) середній індекс DeMeester. Для виявлення післяопераційних відмінностей між групами використовувалися такі критерії порівняння: 1) тривалість операцій, 2) частота інтраопераційних ускладнень, 3) частота післяопераційних ускладнень, 4) середній післяопераційний ліжко-день, 5) середній бал якості

життя опитувальника GERD-HRQL, 7) розподіл за задоволеністю станом, 8) частота анатомічних рецидивів 9) середній індекс DeMeester, 10) частота повторних операцій. Перші 4 показники відображали безпосередні результати, інші — віддалені результати.

2.2. Дослідження складу колагену в діафрагмально-стравохідній зв'язці у хворих з ГСОД

2.2.1. Характеристика груп хворих в яких була виконана біопсія діафрагмально-стравохідної зв'язки

Низка досліджень продемонстрували, що в етіології ГСОД відіграють значну роль біологічні зміни в структурах СШП, такі як ніжки діафрагми та стабілізуючий апарат (шлункова-печінкова зв'язка, шлункова-діафрагмальна зв'язка, ДСЗ), а не лише механічний стрес якому піддається СШП. На противагу цьому існують роботи які не підтверджують взаємозв'язок складу колагену в зв'язках СШП і розвитку ГСОД [7]. Особливості складу сполучної тканини у пацієнтів з ГСОД до кінця не вивчені, а вирішення цього питання являється вагомим при визначенні клінічного й оперативного підходу в лікуванні таких хворих.

Це стало поштовхом для проведення власного дослідження, у якому взяли участь 18 пацієнтів з наявністю ГЕРХ та ГСОД, яким була виконана лапароскопічна крурорафія та лапароскопічна фундоплікація в Одеській обласній клінічній лікарні. Контрольна група складалася з 14 трупів з Одеського обласного патологоанатомічного бюро до 10 годин після смерті, з формою інформованої згоди на проведення лікувальних та діагностичних процедур, підписаною прижиттєво пацієнтом або членом сім'ї. Відсутність ГСОД в трупах оцінювали візуальним дослідженням стравохідного отвору.

Критерії включення пацієнтів і трупів були наступні: вік складав від 20 до 80 років, індекс маси тіла складав до 35,0 кг/м². Ті, у кого були захворювання, пов'язані з синтезом колагену, включаючи ревматоїдний

артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія, дерматоміозит та поліміозит, некротизуючий васкуліт, синдром Шегрена, хвороба змішаної сполучної тканини, синдром Марфана, синдром Данфелеса та інші були виключені з дослідження. Курці та ті, хто раніше переніс операцію в ділянці стравоходу, також були виключені.

Наявність ГСОД у пацієнтів було діагностовано через ендоскопічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та рентгенографію стравоходу та шлунку з барієвим контрастом у всіх випадках. Під час оперативних втручань розраховували площу гризових воріт за формулою F. A. Granderath і співавторів [140].

У дослідження були включені хворі з площею ГСОД від 10 до 20 см², що відповідно нашої класифікації є великими та гігантськими ГСОД [141]. Гризовий дефект стравохідного отвору діафрагми I ступеня було діагностовано у 2 хворих, II ступеня — у 3 хворих, III ступеня — у 7 хворих, IV ступеня — у 6 хворих.

Під час операції і дисекції в ділянці СШП вилучали зразок передньої ДСЗ розміром 1×1 см, після чого операція виконувалася за стандартною методикою.

Контрольна група була набрана шляхом здійснення інспекцій ПАТ бюро, де трупи, які відповідали критеріям включення, були ідентифіковані протягом 10 годин після смерті. Після цього з передньої області стравоходу брали зразки ДСЗ 1 × 1 см. Зразки, зібрані в дослідній та контрольній групах були збережені у 10 % нейтральному розчині формаліну на фосфатному буфері.

Дослідна та контрольна групи хворих суттєво не відрізнялися за статтю та віком. ($p > 0,05$) (таблиця 2.1).

Від ожиріння страждало 3 (16,7 %) пацієнти дослідної групи та 2 (14,3 %) пацієнтів групи контролю. Після статистичного порівняння груп хворих за показником ІМТ суттєвих розбіжностей не виявлено. Отже групи пацієнтів за даним показником значно не відрізнялися.

Таблиця 2.1.

Демографічні характеристики та середній рівень колагену I та III типу в групах порівняння.

Змінна величина	Основна група	Контрольна група	p
Чоловіки	8 (44,4 %)	6 (42,9 %)	> 0,05*
Жінки	10 (55,6 %)	8 (57,1 %)	
Вік	49±15,4	49,3±9,6	> 0,05**
Індекс маси тіла	25,7±4,3	25,1±4,2	> 0,05**
Колаген I типу	137,8 (57,5)	270,7 (17,5)	< 0,01***
Колаген III типу	212,2 (92,5)	300 (0)	< 0,01***

* — точний тест Фішера (підтверджує відсутність перекосу за статтю між дослідом і контролем)

** — t-критерій Стьюдента (вірогідність гіпотези про рівність середніх);

*** — критерій Мана – Уїтні (вірогідність достовірної відмінності між значеннями параметра)

2.2.2. Методи гістології та імуногістохімічного аналізу біопсійних та аутопсійних зразків діафрагмально-стравохідної зв'язки.

Гістологічний метод. Зразки ДСЗ були зафіксовані у 10 % нейтральному розчині формаліну на фосфатному буфері (рН 7,2–7,4) протягом 24 годин. Поміщення у парафін і приготування виконувалася протягом 24 годин за загальноприйнятою методикою [142, 143]. З кожного блоку були приготовлені 10–12 зрізів, які розміщувалися на склі, обробленому полі-L-лізином (фірма Novocastra, England) з метою підвищення адгезивних властивостей парафінових зрізів. Зрізи були забарвлені гематоксиліном та еозином. Приготування барвників, буферних розчинів і техніка забарвлення було виконано за протоколами, вказаними у відповідних посібниках [142, 143]. Перегляд і фотографування мікропрепаратів здійснювалося на фотомікроскопі Carl Zeiss Primostar.

Гістологічне дослідження виконувалося для визначення головних морфологічних особливостей будови тканин зв'язкового апарату СШП.

Імуногістохімічне дослідження виконувалося на серійних парафінових зрізах біопсійного матеріалу зв'язкового апарата СШП. Принцип методу базується на виявленні наявності білків колагену I та III типу у клітинах сполучної тканини СШП за допомогою первинних моноклональних антитіл до відповідних білків. Були використані наступні первинні моноклональні антитіла: Моноклональні антитіла кролика до колагену людини I типу (R&D C11-0,1) серія 1210-20 (фірма «Імтек», Росія), та моноклональні антитіла кролика до колагену людини III типу (R&D C33) серія 1404-03 (фірма «Імтек», Росія). Розведення антитіл було виконано згідно з рекомендованим протоколом проведення дослідження виробника антитіл.

Протокол забарвлення: депарафінізація шматочків тканини на склі, блокування ендогенної пероксидази 3% розчином пероксиду водню, обробка предметного скла водою, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% бичачого сироваткового антигену (BSA), промивання у фосфатному буфері рН 7,4 (PBS), нанесення первинних антитіл до відповідних антигенів на одну годину; нанесення двох крапель комплексу стрептавідинпероксидази та інкубація протягом 30 хв., промивання і нанесення аміноетилкарбазол-хромоген-розчину (AEC) — інкубація 5–20 хв., до появи червоно-коричневого забарвлення з наступним дофарбовуванням гематоксілином Майєра.

Морфометричний метод. Для кількісної оцінки результатів імуногістохімічних реакцій у зрізах при 400-кратному збільшенні мікроскопа було підраховувано число клітин, у яких виявляється імунопероксидазна мітка (позитивне забарвлення) у 10 полях зору, обраних випадковим чином (>200 клітин). Підрахування отриманих результатів проводилося за формулою H-SCORE (Histochemical score — гістохімічний індекс): $1a + 2b + 3c$, де

a — доля клітин зі слабким фарбуванням,%;

b — доля клітин з помірним фарбуванням,%;

c — доля клітин з сильно вираженим фарбуванням,%.

Коефіцієнт експресії білків колагену I та III типу розцінювали: 0–10 балів — відсутність експресії, 11–100 балів — слабка експресія, 101–200 балів — помірна експресія, 201–300 балів — виражена експресія.

Імуногістохімічний аналіз зразків досліджуваного матеріалу основної та контрольної груп був виконаний одноразово, як тільки був здійснений набір достатньої кількості матеріалу та в однакових умовах для дотримання точності експерименту [143, 144].

2.3. Дослідження сили натягу швів при виконанні лапароскопічної крурорафії

2.3.1. Характеристика хворих з групи дослідження.

Як правило у більшості хворих під час ЛАО операції виконуються зшивання ніжок діафрагми — крурорафія. У той же час у хворих з великими ГСОД наявний виражений діастаз між ніжками діафрагми. З цієї причини при їх зшиванні виникає надмірне натягнення, внаслідок чого шви крурорафії можуть прорізати м'язову тканину ніжок діафрагми, що може приводити до розвитку рецидивів ГСОД.

Англійські хірурги Lalin Navaratne et al. розробили нову методику вимірювання сили натягу при затягуванні нитки зшиваючи ніжки діафрагми і показали певну кореляцію між силою натягу нитки і частотою рецидивів ГСОД [20]. Хірургами Bradley et al. також проводилося вимірювання сили натягу швів ніжок діафрагми при крурорафії за допомогою спеціального міні-динамометра, який вводився в черевну порожнину. Нами, на підставі обох згаданих вище методів, був запропонований оригінальний спосіб визначення сили натягу швів крурорафії [19, 20].

У дослідженні за інтраопераційним виміром натягу швів при крурорафії взяли участь 73 хворих. З них: 51 жінки і 22 чоловіків у віці від 28

до 78 років (таблиця 2.2). В аналіз були включені хворі з параезофагеальними й аксіальними ГСОД площею від 10 до 20 см².

Критерії виключення з дослідження були наступні:

1. Наявність попередніх операцій на стравоході і шлунку.
2. Пацієнти з порушеннями перистальтики стравоходу.
3. Пацієнти з важкою супутньою патологією, відповідних операційного ризику ASA IV класу.
4. Пацієнти з ГСОД площа якої становила менше 10 см² яка вимірюється за формулою Granderath.

Таблиця 2.2

Характеристика хворих за антропометричними та клінічними даними.

Змінна величина	Значення
Кількість пацієнтів	73
Стать (чол/жін.)	22/51
Вік (років)	52,8 ± 10,2
Симптоми рефлюксу, n (%)	39 (78%)
Стравохід Барретта, n (%).	5 (10%)
Середній показник GERD-HRQL	16,4 ± 7,2
Розмір грижі, середній (см ²)	15,2 ± 3,8

2.3.2. Методика вимірювання сили натягування швів крурорафії

На початку проведення дослідження нами була застосована методика за Navaratne L та співавторами [20]. Методика вимірювання сили натягу нитки була наступною: після прошивання лівої і правої ніжки діафрагми ниткою Ethibond 0, кінець нитки виводили через верхній 5 мм троакар (рисунок 2.1 А, В, С).

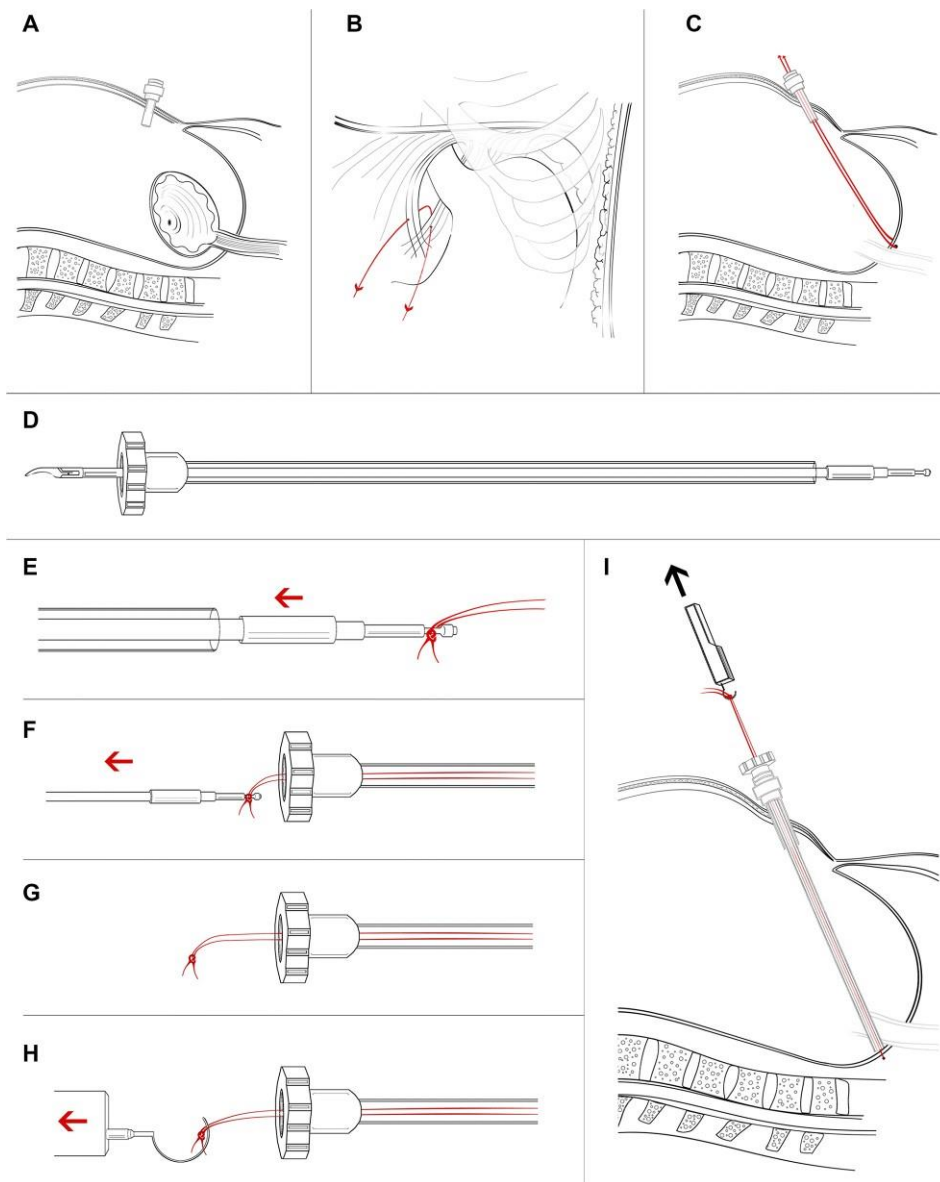


Рисунок 2.1 — Схема вимірювання натягу швів при крурорафії (за Navaratne L, 2019)

До цієї нитки прив'язувалася інша нитка довжиною 30–40 см з петлею на кінці та виводили за допомогою ендоскопічного затискача через троакар назовні (рисунок 2.1 D–G).

Після чого петлю надягали на гачок динамометра та здійснювали вимірювання показника сили (рисунок 2.1 H, I; рисунок 2.4).

Після того, як електронний динамометр був встановлений в режим утримання піку і підготовлений для проведення вимірювань, його обережно відсували від пацієнта, зберігаючи вирівнювання з троакаром і швом. Коли

ліва і права ніжка діафрагми стикалися одна з одною, динамометр переміщався назад до пацієнта, що призводило до автоматичної реєстрації пікової напруги (рисунок 2.2; рисунок 2.5).

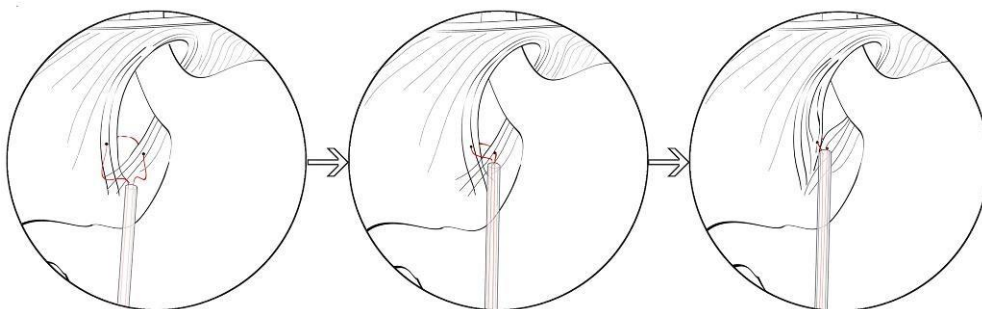


Рисунок 2.2 — Вид дефекту діафрагми під час виконання вимірювання сили натягу. Зліва направо: етапи створення натягу ніжок діафрагми (за Navaratne L, 2019).

Після відпрацювання цієї методики на невеликій групі пацієнтів ми модифікували методику для отримання більш точних результатів та спрощення процесу вимірювання.

Наша методика, яка була використана для проведення поточного дослідження, яке було включено до дисертаційної роботи, була наступною: лапароскопічна пластика ГСОД з фундоплікацією проводилася через стандартне розміщення портів. Тиск пневмоперитонеума під час вимірювань становив 8–10 мм. рт. ст. Щоб визначити натяг, ми спочатку визначили місце, де буде накладено найближчий до стравоходу шов при виконанні задньої крурорафії (місце найбільшого натягу). Методика вимірювання сили натягу нитки була наступною: кінець нитки Ethibond 0 фіксували до пластикового гудзика діаметром 1 см з двома або чотирма отворами після цього прошивали послідовно праву та ліву ніжки діафрагми, після цього нитку знову проводили через отвір гудзика (рисунок 2.3; рисунок 2.4). Далі кінець нитки виводили через верхній 5 мм троакар (рисунок 2.3).

Кінець нитки з голкою виводили за допомогою ендоскопічного затискача через троакар назовні (рисунок 2.1 D–G). Після чого троакар витягувався та формувалася петля, яка була одягнута на гачок динамометра

та здійснювали вимірювання показника сили (рисунок 2.1 Н, І; рисунок 2.6, рисунок 2.7).

Після того вимірювання проводилось, як було описано нижче. Електронний динамометр встановлювався у режим утримання піку та обережно відсувався від пацієнта, зберігаючи вирівнювання з швом. Коли ліва і права ніжки діафрагми стикалися одна з одною, динамометр переміщався назад до пацієнта, що призводило до автоматичної реєстрації пікової напруги (рисунок 2.3; рисунок 2.5).

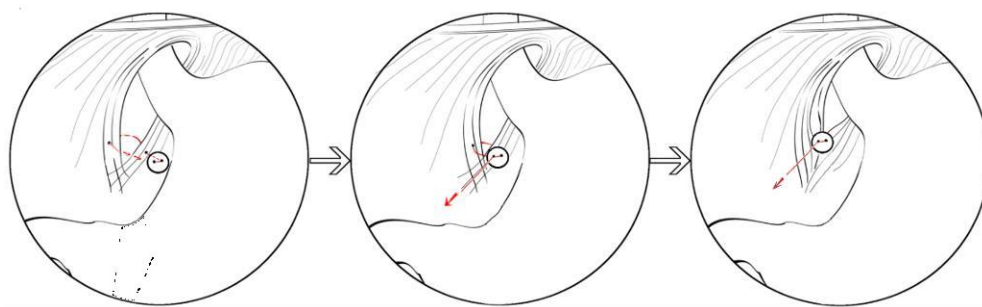


Рисунок 2.3 — Вид дефекту діафрагми під час виконання вимірювання сили натягу. Зліва направо: етапи створення натягу ніжок діафрагми (модифікована власна методика).

При зтягуванні нитки визначали силу натягу до щільного зближення ніжок діафрагми. Силу натягу нитки визначали тричі, після чого обчислювали середнє значення сили натягу для надійного зближення ніжок діафрагми.

Нами був застосований електронний динамометр моделі Walcom Fm-204-50k (рисунок 2.3), що дозволяє виміряти силу натягу з дозволим інтервалом 0,1 Н.



Рисунок 2.4 — фіксація нитки до гудзика.



Рисунок 2.5 — динамометр Walcom® Fm-204-50k.

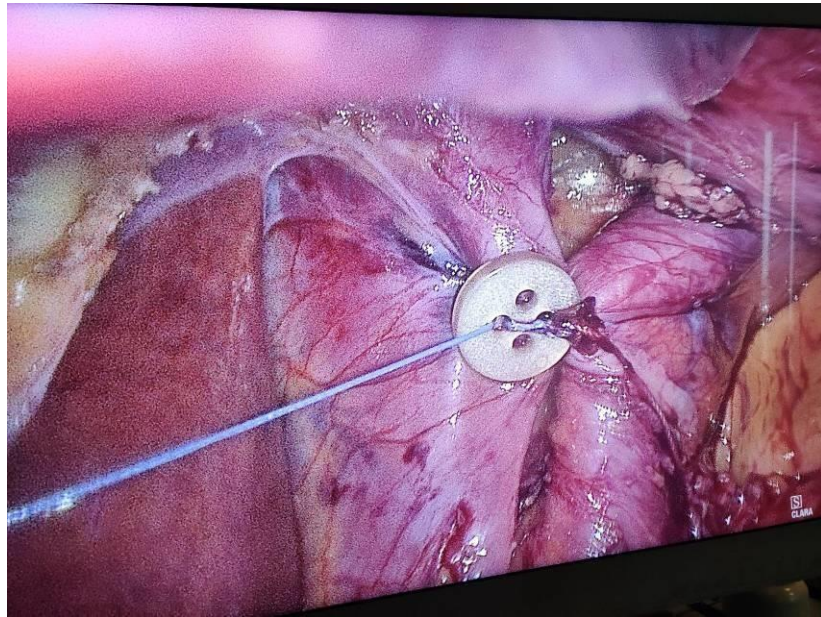


Рисунок 2.6 — момент створення натягу ніжок діафрагми під час власного дослідження.



Рисунок 2.7 — момент виміру сили пікового натягу динамометром під час власного дослідження.

2.4. Проспективне рандомізоване дослідження

За період з 2011 по 2014 рік нами було проведено проспективне рандомізоване дослідження, в якому було виконано порівняння стандартної лапароскопічної крурорафії і власного оригінального методу пластики сітчастим імплантатом ProGrip™ (Covidien), який самофіксується, у хворих з великими ГСОД. Гіпотеза цього дослідження полягала в тому, що пластика сітчастим імплантатом, який самофіксується, є безпечною і більш ефективною у хворих з великими ГСОД, ніж крурорафія. В якості критерію ефективності методики були проаналізовані наступні показники:

- 1) Частота виникнення анатомічних рецидивів ГСОД;
- 2) Індекс якості життя згідно з опитувальником GERD-HRQL;
- 3) Індекс Demeester.

Критерії виключення з дослідження були наступні:

1. Наявність попередніх операцій на стравоході і шлунку.
2. Пацієнти з порушеннями перистальтики стравоходу
3. Пацієнти з важкою супутньою патологією, відповідних операційного ризику ASA IV класу.
4. Пацієнти, у яких ГСОД становила менше 10 см² (вимірюється за формулою Granderath).
5. Пацієнти з вираженим укороченням стравоходу.

З 460 пацієнтів 98 (21,3%) відповідали критеріям включення в дослідження. Шляхом рандомізації всі хворі були розділені на дві групи. Основна група складала 50 пацієнтів, яким виконувалася фундоплікація за Ніссеном з додатковим зміцненням швів (крурорафія) сіткою ProGrip™. Група порівняння включала в себе 48 хворих, у яких проводилася звичайна пластика ГСОД шляхом зшивання ніжок діафрагми (крурорафія). Це дослідження відноситься до типу дослідження з паралельними групами, де кожен учасник випадковим чином розподіляється в групу, і всі учасники групи отримують (або не отримують) втручання.

Для оцінки ефективності досліджуваної оригінальної методики операції, дослідження проходило з ретельно відібраними учасниками і в строго контрольованих умовах, згідно з міжнародними протоколами про проведення РКД.

Для створення репрезентативних груп високого рівня однорідності були порівняні між собою передопераційні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів, які мають найбільший вплив на статистичну потужність (таблиця 2.3).

Наявність супутніх патологій у досліджуваних пацієнтів є важливим фактором, який може суттєво впливати на перебіг основного захворювання та на загальну терапію хворих. В таблиці 2.3 наведено перелік супутніх захворювань пацієнтів груп порівняння. Групи хворих суттєво не відрізнялися відносно кількості супутніх патологій, які включали в себе ХОЗЛ, діабет, артеріальну гіпертензію, порушення ритму серця. Хворі отримували базову консервативну терапію згаданих вище патологій, відповідно до рекомендацій суміжних спеціалістів. Якщо були певні показання, суміжні спеціалісти консультували пацієнтів при надходженні у стаціонар та в післяопераційний період.

Статистичні розрахунки представлених у таблиці даних показують, що дослідна та контрольна групи суттєво не відрізнялися за показниками як віку, так і статі хворих ($p > 0,05$).

Не було значущих відмінностей за наявністю стравохідних та позастравохідних проявів ГЕРХ в групах пацієнтів ($p > 0,05$). Також не відрізнявся середній час тривалості симптомів ГЕРХ та терапії ІПП ($p > 0,05$). Ускладнення через тривалий перебіг рефлюкс-езофагіта у вигляді стравоходу Барретта спостерігалось у 5 (10 %) хворих основної групи та у 4 (8,3%) хворих групи контролю ($p > 0,05$) (таблиця 2.3).

Від ожиріння страждало 18 (36 %) пацієнтів дослідної групи та 15 (31,25 %) пацієнтів групи контролю. Після статистичного порівняння груп хворих за показником ожиріння не було виявлено суттєвих розбіжностей.

Віддалені результати лікування у I та II групах оцінювалися через 6 та 12, 24 та 36 місяців. Середній період спостереження за хворими становив 27,2 місяці.

Таблиця 2.3
Демографічні та передопераційні клінічні характеристики пацієнтів.

	I група	II група	p value
Кількість пацієнтів	50	48	
Стать (чол/жін)	19/31	13/35	0,824 ^d
Вік (років)	62,8 ± 10,2	63,2 ± 12,5	0,63122 [*]
ХОЗЛ, n (%)	9 (18%)	7 (14,8%)	0,786
Діабет, n (%)	6 (12%)	3 (12,5%)	0,486
Гіпертензія, n (%)	22 (44%)	16 (33,3%)	0,306
Середня тривалість симптомів (Мес) ^b	76,4 ± 16,2	71,8 ± 15,8	0,1936
Середній час терапії ІПП (Мес)	50,8 ± 12,4	46,2 ± 10,8	0,07346 [*]
ІПК ^c , n (%)	17 (34%)	14 (29,2%)	0,667
Симптоми рефлюксу, n (%)	39 (78%)	34 (70,8%)	0,490
Стравохід Барретта, n (%).	5 (10%)	4 (8,3%)	0,999
Біль в грудях, n (%)	28 (56%)	21 (43,8%)	0,235
Задишка, n (%)	20 (40%)	15 (31,8%)	0,405
Аритмія, n (%)	11 (22%)	8 (16,7%)	0,612
Середній показник GERD-HRQL	16,4 ± 7,2	14,1 ± 5,6	0,20766 [*]
ІПСОД (см ²)	15,2 ± 3,8	13,8 ± 3,2	0,03078 [*]

^d точний тест Фішера (1-Tail P-Value)

Mean ± standard deviation, SD

* критерій Мана – Уїтні

^b В місяцях

^c Попереднє переливання крові

2.5. Техніка оригінальної методики лапароскопічних фундоплікацій

Опис методики операції (Пат. Україна, МПК А 61В17/00. № u 2017 00146. Заявл. 03.01.17): хворий лежить на спині, ноги зведені разом. Наступний крок — перевести пацієнта у положення Фаулера (нахил 15–20 градусів на лівий бік). Хірург повинен розташовуватися праворуч від нього, в той час як перший асистент — праворуч від хірурга, а другий — ліворуч від хворого. Операційна медсестра повинна знаходитися біля ніг хворого.

За допомогою голки Вереша проколюють усі тканини передньої черевної стінки в ділянці пупка. Щоб створити пневмоперитонеум, через голку подають вуглекислий газ. Потім у черевну порожнину вводять 4 троакари.

2.5.1. Розташування троакарів.

- I — вище пупка (на 4–5 см) та ліворуч від серединної, дещо не доходячи до лівої парастернальної лінії. Лапароскоп буде вводитися через цей троакар.
- II — по середній лінії і нижче мечоподібного відростку.
- III — по лівій парастернальній лінії та нижче лівої дуги.
- IV — по правій парастернальній лінії та нижче правої реберної дуги.

Спочатку асистент має ввести ретрактор через IV троакар, а потім відвести ліву долю печінки. Ревізія черевної порожнини починається з вводу орогастрального зонду у шлунок анестезіологом. Товщина зонду — 30–45 Fr. Далі через II троакар вводять L-подібний електрод, за допомогою якого розсікають тканини малого сальника праворуч від стравоходу. Тракцію донизу кардії, шлунку та малого сальника виконують за допомогою затискача Хантера, який попередньо вводять через III троакар. Далі за допомогою L-подібного електроду розсікають очеревину над стравоходом. Після цього проводять розсічення стравохідно-діафрагмальної зв'язки і

виділяють передні краї стравохідного отвору діафрагми. Якщо вмістом грижового мішка є кардія, тіло або дно шлунку, та інші органи черевної порожнини, виконують переміщення органів з зони середостіння у черевну порожнину та висікають елементи грижового мішка.

2.5.2. Мобілізація шлунка.

Починати мобілізацію дна шлунку можна лише після того, як абдомінальна частина стравоходу та ніжки діафрагми були виділені в повній мірі. В той час, як біполярними щипцями захоплюються малі сегменти тканин, проводять коагуляцію та пересікання шлунково-селезінкової зв'язки (оскільки у її товщі проходить аа. gastricae brevis). Для того, щоб дно шлунку було якомога мобільнішим, позаду стравоходу проводять турнікет. Його захоплюють граспером і відводять абдомінальний відділ стравоходу наверх, а також ліворуч і назовні. Саме таке переміщення забезпечує максимальну візуалізацію грижового дефекту стравохідного отвору діафрагми. Передню крурорафію проводять в тому випадку, якщо площа грижового дефекту перевищує 10 см² (малі грижі).

2.5.3. Крурорафія.

- Вводять плетену нерозсмоктуючу нитку Ethibond № 2-0 разом з голкою через I троакар.
- Голкотримач вводять через II троакар.
- Інструмент для перехоплення голки — через III троакар.
- Ніжки діафрагми зшивають за допомогою вузлових швів. Під час цього в шов потрібно захопити не менше ніж по 10 мм тканин кожної з ніжок діафрагми. Рекомендований міжшовний інтервал — 10 мм.
- Як тільки крурорафія виконана, потрібно обрізати нитки короткими ножицями Метценбаума та видалити їх з черевної порожнини.

Якщо площа ГСОД перевищує 10 см², крурорафію додатково зміцнюють за допомогою сітчастого імплантату (конкретніше — самофіксуючою сіткою

Progrip™). У такої сітки є спеціальні гачки на одній з поверхонь. Вони діють за тим самим принципом, що і «липучки» на рукавицях або сумках. Хірург відрізає від стандартних розмірів сітки Progrip™ частинку прямокутної форми відповідно до розмірів ушитого грижового дефекту. В цьому випадку важливу роль відіграє досвідченість спеціаліста. Імплантат потрібно вводити у І-й троакар у черевну порожнину. Далі модульовану за формою сітку фіксують поверх зшитих ніжок діафрагми так, щоб захопити мінімум по 10 мм кожної з ніжок діафрагми. Сітчастий імплантат повинен продовжуватися на 10 мм далі, ніж нижній та верхній шви виконаної крурорафії. Для того щоб уникнути контакту сітки зі стравоходом ми використовували ряд методик. По-перше ми використовували залишки грижового мішка, які служили своєрідною “прокладкою” між сітчастим імплантатом і стравоходом. Крім того, в деяких випадках між сіткою і стравоходом доцільною була фіксація жирової тканини, яка була в надлишку у багатьох хворих. Коли не вдавалося звести ніжки діафрагми разом, ми виконували вертикальний послаблюючий розріз правої ніжки діафрагми. Розріз повинен бути такої довжини, щоб після нього була можливість ушити між собою ніжки діафрагми. Після цього встановлювався сітчастий імплантат, що перекривав даний дефект. Коли пластика ГСОД завершена, лікар оцінює прохідність стравоходу. Для цього зі шлунку видаляють, а потім повторно вводять орогастральний зонд. Якщо прохідність стравоходу задовільна, можна розпочинати фундоплікацію.

2.5.4. Фундоплікація.

У більшості випадків у досліджуваних пацієнтів в дисертаційній роботі формувалась 360° манжета за Нісеном. Техніка фундоплікації здійснювалась наступним чином:

- Введення затискачів у II-й та III-й троакари.
- Протягнення частини фундального відділу шлунку зліва направо позаду стравоходу з подальшим захопленням затискачем Хантера.

- Захоплення в затискач вільного краю дна шлунку (розташовується ліворуч стравоходу).
- Зведення обох країв дна шлунку попереду абдомінального відділу стравоходу з подальшим захопленням одним затискачем.
- Введення плетеної нерозсмоктуючої нитки Ethibond № 2-0 та голки через I-й троакар.
- Ушивання зведених країв шлунку 3–4-ма вузловими швами.
- Фіксація сформованої фундоплікаційної манжети до тіла шлунку (в нижній частині). Для цього накладають два вузлові шви: по одному в лівому і правому відділах. Накладені фіксуючі шви повинні бути міцними, щоб манжета не «зісковзувала».

Коли фундоплікація завершена, нитки потрібно зрізати за допомогою коротких ножиць Метценбаума, а потім видалити з черевної порожнини. Якщо під час операції використовували сітчастий імплантат, ми формували фундоплікаційну манжетку таким чином, щоб уникнути контакту країв сітчастого імплантату та стравоходу. Повний контроль прохідності стравоходу проводять тим самим шляхом за допомогою орогастрального зонду. Останній етап операційного втручання — виконання гемостазу. Якщо виникає така потреба, можна виконати дренажування черевної порожнини за допомогою поліхлорвінілового дренажу. Потім інструменти та газ видаляють з черевної порожнини, а післяопераційні рани зашивають вузловими швами.

2.6. Вивчення ефективності застосування різних типів сітчастих імплантатів при лапароскопічній пластиці гриж стравохідного отвору діафрагми.

2.6.1 Характеристика груп хворих.

За період 2013 по 2015 рік нами було проведено ретроспективне когортне дослідження. Всього було проаналізовано результати операційного лікування 230 пацієнтів з наявністю великих ГСОД. Для досягнення

однорідності вибірки з цього числа були виключені такі пацієнти: 1) 7 пацієнтів з неповним обстеженням, у яких була відсутня або рентгеноскопія стравоходу і шлунку з барієвою контрастом, або 24-х годинна рН- метрія; 2) 7 пацієнтів з порушеннями перистальтики стравоходу; 3) 10 пацієнтів з важкою супутньою патологією, відповідних операційного ризику ASA IV класу 4) 5 пацієнтів з ГСОД, площа якої становила менше 10 см² за формулою Granderath; 5) 5 пацієнтів з перенесеними раніше операціями на стравоході або шлунку; 6) 9 пацієнтів з вираженим укороченням стравоходу. Таким чином, було виключено 43 пацієнтів і сформована однорідна вибірка, до якої увійшли 172 пацієнта. З 172 пацієнтів, ГСОД III типу були у 150 (87,2%), ГСОД IV типу — у 22 (12,79%).

Всі пацієнти були розділені на 4 групи в залежності від способу пластики ГСОД. До першої групи увійшли 48 пацієнтів, яким виконувалася крурорафія без використання сітчастих імплантатів.

Друга група складала 50 пацієнтів, у яких застосовувався самофіксуючийся сітчастий імплантат ProGrip® для зміцнення швів крурорафії. Третя група включила в себе 49 пацієнтів, у яких використовувалася сітчастий імплантат Parietex®. У четверту групу увійшли 25 пацієнтів, у яких крурорафія була посилена сітчастим імплантатом Vikryl®, що розсмоктується.

Під час дослідження було проведено порівняння між наступними групами хворих: 1) II група з III групою, тобто пластику ГСОД сітчастим імплантатом ProGrip® і пластика сітчастим імплантатом Parietex®; 2) II група з IV групою, тобто порівняння методів пластики ГСОД за допомогою сітчастих імплантатів ProGrip® і Vikryl®; 3) III група з IV групою; тобто порівняння сітчастих імплантатів Parietex® і Vikryl® 4) I група з III групою; тобто порівняння крурорафії і пластики ГСОД за допомогою сітчастого імплантату Parietex® 5) I група з IV групою, тобто порівняння крурорафії і використання сітки Vicryl® (таблиця 2.4).

У пацієнтів були зафіксовані як стравохідні, так і позастравохідні прояви ГЕРХ. У пацієнтів були виявлені такі скарги: печія — 131 (76,16%), біль за грудиною — 86 (50%), біль в епігастральній ділянці — 91 (52,91%), регургітація — 63 (36,63%), дисфагія — 59 (34,3%), біль при ковтанні — 26 (15,12%), нудота — 64 (37,21%), блювота — 32 (18,6%), нічний кашель — 26 (15,12%), задишка — 52 (30,23%), аритмія — 27 (15,7%) (таблиця 2.4).

Проведений статистичний аналіз названих вище симптомів за допомогою точного тесту Фішера (див. Розділ «Статистика»). Нами було виявлена відсутність статистичного дисбалансу між групами за перерахованих вище симптомами, що свідчить про репрезентативність досліджуваних груп, що відповідає заданому дизайну дослідження.

Надзвичайно важливим фактором, що впливає на загальний стан хворого як під час операційного втручання, так і в післяопераційному періоді, є наявність та ступінь важкості супутніх захворювань. Так, наявність патологічних уражень органів та систем, що не пов'язані з основним діагнозом здатна ускладнювати процес інтраопераційної анестезії та реабілітації хворих у післяопераційному періоді.

З метою мінімізації ризику виникнення ускладнень пов'язаних з операційними втручаннями доцільно проводити корекцію стандартних схем лікування пацієнтів з ГЕРХ як у доопераційному періоді, так і після лапароскопічних фундоплікацій.

Таблиця 2.4.

Доопераційні скарги пацієнтів.

	I група Крурорафія	II група ProGrip®	III група Parietex®	IV група Vicryl®
Кількість пацієнтів	48	50	49	25
Печія	34 (70,8 %)	39 (78%)	36 (73,47%)	22 (88%)
Біль в грудях	21 (43,75%)	28 (56%)	24 (48,98%)	13 (52%)
Біль в епігастрії	28 (58,33%)	26 (52%)	31 (63,27%)	11 (44%)
Регургітація	19 (39,58%)	21 (42%)	18 (36,73%)	5 (20%)
Дисфагія	17 (35,42%)	19 (38%)	15 (30,61%)	8 (32%)
Біль при ковтанні	6 (12,5%)	7 (14%)	8 (16,33%)	5 (20%)
Нудота	19 (39,58%)	17 (34%)	23 (46,94%)	5 (20%)
Блювання	11 (22,92%)	9 (18%)	10 (20,41%)	2 (8%)
Нічний кашель	8 (16,67%)	12 (24%)	4 (8,16%)	2 (8%)
Задишка	15 (31,8 %)	20 (40%)	13 (26,53%)	4 (16%)
Аритмія	8 (16,7 %)	11 (22%)	7 (14,29%)	1 (4%)

Хворі отримували базову консервативну терапію вищезгаданих патологій, відповідно до рекомендацій суміжних спеціалістів. При необхідності пацієнт були консультовані суміжними спеціалістами при поступленні у стаціонар та в післяопераційному періоді. По характеру супутньої патології групи були порівняні (таблиця 2.5).

Враховуючи невеликий розмір досліджуваних груп, наявні супутні захворювання у пацієнтів не впливали на оцінку результатів лікуванні у пацієнтів різних груп.

Таблиця 2.5.

Характеристика груп хворих відносно наявності супутніх захворювань

Супутня патологія	I група Крурорафія	II група ProGrip®	III група Parietex®	IV група Vicryl®
Кількість пацієнтів	48	50	49	25
Захворювання серцево-судинної системи	31 (64,5 %)	35 (70 %)	34 (69,4 %)	18 (72 %)
Системні захворювання сполучної тканини	4 (8,3 %)	2 (4 %)	2 (4,1 %)	-
Захворювання системи дихання	9 (18,8 %)	7 (14 %)	10 (24 %)	4 (16 %)
Захворювання сечовидільної системи	5 (10,4 %)	9 (18 %)	4 (8,2 %)	5 (20 %)
Цукровий діабет	6 (12,5 %)	9 (18 %)	11 (22,4 %)	5 (20 %)
Виразкова хвороба шлунка та/або дванадцятипалої кишки	11 (22,9 %)	12 (24 %)	9 (18,4 %)	6 (24 %)

При виконанні операційних втручань лапароскопічно важливу роль відіграє присутність та вираженість спайкового процесу в черевній порожнині. За наявності спайок часто виникає необхідність нестандартного введення трокарів, варто остерігатись травматизації внутрішніх органів та виникнення кровотечі як і з троакарного розрізу, так і з огранів черевної порожнини, при їх пошкодженні. Часто збільшується тривалість операційного втручання, в зв'язку з потребою роз'єднання спайок перш ніж приступити до основного етапу операції. Найбільш частою причиною виникнення

спайкового процесу в черевній порожнині є наявність попередньо перенесених операційних втручань. В нашому дослідженні особливої уваги заслуговували пацієнти, котрі перенесли операційні втручання на органах, що знаходяться в верхніх відділах живота, хворі у котрих наявні ознаки попередньо перенесених верхньої та серединної лапаротомії, відкритої холецистектомії.

Дані відносно попередньо перенесених операцій в усіх групах пацієнтів представлено у таблиці 2.6.

Таблиця 2.6.

Дані відносно попередньо перенесених операційних втручаннях на органах
черевної порожнини

Супутня патологія	I група Крурорафія	II група ProGrip®	III група Parietex®	IV група Vicryl®
Кількість пацієнтів	48	50	49	25
Гострий апендицит	7 (14,6 %)	5 (10 %)	4 (8,2 %)	2 (8 %)
Холецистит	6 (12,5 %)	5 (10 %)	4 (8,2 %)	2 (8 %)
Перфоративна виразка шлунка	2 (4,1 %)	1 (2 %)	—	—
Гострий панкреатит	1 (2,1 %)	—	—	1 (4 %)
Сечокам'яна хвороба	1 (2,1 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	2 (8 %)
Грижа білої лінії живота	1 (2,1 %)	2 (4 %)	1 (2 %)	1 (4 %)
Пупкова грижа	3 (6,3 %)	5 (10 %)	3 (6,1 %)	1 (4 %)
Гінекологічні операції	5 (10,4 %)	3 (6 %)	4 (8,2 %)	1 (4 %)

У першій групі хворих 20 (41,6 %) пацієнтів були оперовані з приводу патології органів черевної порожнини. У другій групі, таких пацієнтів було 19 (38 %). В третьої групі таких було 15 (30,6 %). В четвертої групі – 6 (24 %).

6 (12,5 %) пацієнтів I групи, 4 (8 %) пацієнтів II групи, 2 (4,1 %) пацієнтів III групи та 4 (16 %) пацієнтів IV групи попередньо перенесло дві та більше операцій.

Варто відмітити, що незважаючи на те, що кількість операцій була у пацієнтів першої групи, в порівнянні з іншими, це на мало суттєвого впливу при виконанні оперативного втручання. Тому на результати операції не впливало.

При порівнянні демографічних і загальноклінічних передопераційних показників між групами, були отримані наступні дані: не було суттєвої різниці у віці пацієнтів, в розподілі пацієнтів за статтю, індексом маси тіла, ППСОД, наявності рефлюксу-езофагіту і в середньому значенні балів якості життя згідно з опитувальником GERD-HRQL (таблиця 2.7).

Таким чином дані когорти суттєво не відрізнялися по порівнюваним демографічними та клінічними показниками, що відповідає завданням дослідження і дозволяє зробити коректне порівняння результатів операцій.

Таблиця 2.7.

Демографічні та клінічні показники пацієнтів клінічних груп дослідження.

	I група	II група	III група	IV група	Значення p
	Круро- рафія	ProGrip®	Parietex®	Vicryl®	
Кількість пацієнтів	48	50	49	25	—
Тип ГСОД, III/IV	46/2	44/6	45/4	25/0	$p_1 = .269; p_2 = .678; p_3 = .543; p_4 = .741; p_5 = .170; p_6 = .293 *$
Стать (ч/ж)	13/35	19/31	24/25	14/11	$p_1 = .286; p_2 = .037; p_3 = .022; p_4 = .314; p_5 = .150; p_6 = .628 *$
Середній вік, років	$63,2 \pm 12,5$	$62,8 \pm 10,2$	$62,7 \pm 11,4$	$59,4 \pm 9,2$	$p_1 = .862; p_2 = .837; p_3 = .184; p_4 = .963; p_5 = .164; p_6 = .214 \dagger$
Якість життя за GERD-HRQL, бали.	$14,4 \pm 5,6$	$16,4 \pm 7,2$	$15,6 \pm 6,7$	$13,9 \pm 6,4$	$p_1 = .129; p_2 = .341; p_3 = .731; p_4 = .569; p_5 = .146; p_6 = .298 \dagger$
Середня ППСОД (см ²)	$13,8 \pm 3,2$	$15,2 \pm 3,8$	$15,1 \pm 3,8$	$14,7 \pm 3,8$	$p_1 = .052; p_2 = .072; p_3 = .289; p_4 = .896; p_5 = .593; p_6 = .670 \dagger$
Рефлюкс-езофагіт, n (%)	39 (77,78%)	44 (84,75%)	42 (85,71%)	21 (84 %)	$p_1 = .409; p_2 = .595; p_3 = 1.00; p_4 = .774; p_5 = .723; p_6 = 1.00 *$
Середній ІМТ, кг/м ²	25,6	26,1	24,3	27,2	$p_1 = .054; p_2 = .062; p_3 = .245; p_4 = .766; p_5 = .457; p_6 = .548 \dagger$

p_1 — порівняння груп I та II; p_2 — порівняння груп I та III; p_3 — порівняння груп I та IV; p_4 — порівняння груп II та III; p_5 — порівняння груп II та IV; p_6 — порівняння груп III та IV; * — точний тест Фішера; $\dagger$ — t-тест Стюдента

2.6.2. Схема консервативного лікування

Медикаментозна корекція позастравохідних проявів ГЕРХ виконувалась шляхом застосування препаратів груп ІПП та прокінетиків. ІПП на сьогоднішній день є найбільш ефективними медикаментами для підвищення рН шлункового вмісту. Механізм дії ІПП полягає у блокуванні секреції соляної кислоти парієтальними клітинами шлунку.

У нашому дослідженні пацієнтам призначали препарати із діючою речовиною пантопразол (Нольпаза) або езомепразол (Езолонг). Медикаментозні засоби було призначено у таблетованій формі по 20 мг або 40 мг. Кратність прийому була одноразовою, а саме зранку після прийому їжі.

Із групи прокінетиків використовували препарати у таблетованій формі із діючою речовиною домперидон (Мотиліум, Моторикум) та ітоприд (Мотоприд). Принцип дії даних препаратів полягає в пришвидшенні перистальтики антрального відділу шлунка та дванадцятипалої кишки, що сприяє швидшій евакуації шлункового вмісту до кишківника. Також прокінетики підвищують тонус нижнього стравохідного сфінктера. Препарати даної групи були призначені по 10 мг тричі на добу після прийому їжі.

Тривалість курсу антирефлюксного консервативного лікування становила 12 тижнів. Пацієнтам було повідомлено, що після завершення курсу терапії можливим є відновлення симптоматики, та в такому випадку рекомендовано продовжувати прийом вищезгаданих препаратів. При потребі пацієнти самостійно продовжували прийом даних препаратів. Медикаментозне лікування ГЕРХ пацієнтам проводилось в амбулаторних умовах.

2.6.2. Особливості техніки операції з використанням різних типів сітчастих імплантатів.

Сітчастий імплантат Parietex™ Optimized Composite - композитна двошарова антиадгезивна сітка, що складається з протиспайкової мембрани,

що розсмоктується (склад: колаген, жирні спирти) і сітки з мультифіламентного поліестеру, що не розсмоктується.

Протиспайкова мембрана попереджає розвиток спайок між органами та сіткою. Гідрофільна сітка з іншого боку сприяє швидкому процесу вrostання в тканини організму. Мембрана розсмоктується до 20 дня після операції.

При застосуванні сіток Parietex® з колагеновим покриттям, остання фіксувалася таким чином, щоб не було контакту зі стравоходом. Сітчасті імплантати кріпилися до ніжок діафрагми з допомогою нерозсмоктуючихся швів, а також, в низці випадків, спеціальних такерів, які використовувалися з великою обережністю для попередження пошкодження серця і великих судин. Після ушивання гризового дефекту, формувалася фундоплікаційна манжетка. У 12 пацієнтів не вдалося зблизити і зшити ніжки діафрагми, через великий розмір дефекту СОД. У зв'язку з цим сітчастий імплантат Parietex® був розміщений таким чином, щоб він перекривав діастаз між м'язами. Тому ми виконували тільки задню крурорафію, а в верхній частині між ніжками залишався діастаз. Для надійної фіксації сітчастого імплантату спочатку фіксували його в двох точках за допомогою такерів, а потім накладали шви. Для надійної фіксації, потрібно було накласти 6–8 швів, за рахунок цього сітка не зміщувалася та не контактувала зі стравоходом.

Сітчастий імплантат Vicryl® (Поліглактин 910) має пори невеликого розміру. Сітки даного типу застосовуються для попередження та хірургічного лікування евісцерації органів черевної порожнини.

У IV групі хворих використовувалася сітка Vicryl®, що розсмоктується. Сітку фіксували поверх зшитих ніжок діафрагми за допомогою 5–8 швів. У 4 хворих між ніжками діафрагми, ми робили послаблюючі розтини діафрагми в її задній м'язовій частині, поруч зі стравохідним отвором діафрагми, довжиною 2,5–3 см, з обох сторін, в сагітальному напрямку. Після чого вдавалося зблизити і надійно зшити ніжки діафрагми. Після цього ми встановлювали і фіксували сітку швами з

поліглактину таким чином, щоб вона перекривала місце додаткового розсічення діафрагми.

У всіх хворих виконували фундоплікацію за Ніссеном з довжиною манжетки 3–3,5 см (методика «floppy Nissen») з використанням калібруючого зонду діаметром 32 Fr.

2.7 Загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи досліджень.

Ще до початку лікування хворим проводили клінічні обстеження згідно з єдиним протоколом «Наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі». Усім хворим виконували загальний аналіз крові та сечі згідно з протоколом дослідження. Клініко-лабораторні дослідження проводилися у сертифікованій та акредитованій МОЗ України лабораторії КНП «Одеська обласна клінічна лікарня».

Техніка біохімічного аналізу крові:

- Активність таких трансаміназ, як аспартатамінотрансферази (АСТ) та аланінамінотрансферази (АЛТ) вимірювали оптимізованим оптичним тестом. Його суть полягає у роздільній здатності спектрів поглинання окисленої і відновленої форм коферменту нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАД) при довжині хвилі 340 нм.
- Активність АСТ у негемолізованій сироватці крові вимірювали за допомогою субстратно-буферного розчину (склад: 0,25 моль/л L-аспарагінової кислоти в 0,1 моль/л фосфатного буферу (рН 7,4).
- Активність АЛТ визначали у субстратно-буферному розчині (склад: 0,63 моль/л L-аланіну у 0,1 моль/л фосфатного буферу (рН 7,4) [144].
- Рівень загального білірубіну та його фракцій визначили через модифікований метод Йендрашіка – Грофа (клінічний набір Вектор-

Бест, Росія). Ця методика полягає у діазотуванні білірубіну діазосульфаніловою кислотою в присутності бензоату натрію (прискорювач реакції кофеїну). В ході цього хімічного процесу утворювалися сполуки з рожевим відтінком. Чим насиченіший колір, тим вища концентрація білірубіну у відібраному матеріалі. Щоб визначити концентрацію, використовували фотокалориметр КФК-3 на довжині хвилі 546 нм згідно з калібрувальним графіком білірубіну [144].

- Щоб встановити кількісне співвідношення фракцій загального білка сироватки крові, проводили методику електрофорезу в агаровому гелі [144]. Вміст глюкози міряли глюкозидазним методом готовим набором реактивів «Human» (Німеччина).
- Рівень концентрації гамма-глутамілтранспептидази (γ -ГТП), ЛДГ і лужної фосфатази (ЛФ) визначали універсальним біохімічним аналізатором «Express-550» (виробник Ciba Corning).
- Рівень креатиніну сироватки крові визначали за методикою Поппера: при використанні набору реактивів фірми «Lachema» (Чехія) виникає кольорова реакція Яффі [144].
- Рівень концентрації сечовини в сироватці крові міряли діацетилмонооксидним методом. При цьому використовували набір реактивів «Lachema» (Чехія) [144].

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я. Згідно з ним:

- $\text{ІМТ} \leq 16 \text{ кг/м}^2$ — виражений дефіцит маси тіла;
- $16\text{--}18,5 \text{ кг/м}^2$ — недостатня маса тіла;
- $18,5\text{--}25,9 \text{ кг/м}^2$ — норма;
- $26\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ — надмірна маса тіла;
- $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ — I ступінь ожиріння;
- $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ — II ступінь ожиріння;
- $\text{ІМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$ — III ступінь ожиріння.

pH-метрія. Для вияву у пацієнтів патологічних ГЕРХ використовувався внутрішньостравохідний рН-моніторинг. Його виконували ацидогастрографом АГ-1рН-М, що розроблений медико-технічним колективом під методичним керівництвом проф. В. М. Чорнобривого у місті Вінниці. В ході дослідження використовували одноразові рН-датчики. Мікрозонд хворим вводили через ніс, на достатню глибину, щоб датчик-електрод досягнув рівня в 50 мм вище верхнього стравохідного сфінктеру. Обстеження проводиться протягом 24-х годин. В ході аналізу результатів рН-грами вичислили індекс De Meester. Якщо значення індексу вище за 14,72, лікар констатував наявність ГЕРХ, Нагадаємо, що 14,72 — верхня межа фізіологічної норми. Протягом всього періоду обстеження хворі вели звичний для них спосіб життя, не пили кислі напої, не вживали кислих продуктів. Кожний з них відмічав час прийому їжі у щоденнику.

Езофагогастродуоденоскопія. Обстеження проводили за допомогою гастроскопу Olympus з відеомонітором. Візуальну оцінку стану слизової оболонки стравоходу провели під час ФЕГДС. Було виявлено ознаки наявності ГСОД. На основі цих даних було констатовано наявність та ступінь РЕ згідно з Лос-Анджелеською класифікацією (1995) [144], ГСОД, стравоходу Барретта. Також таке дослідження провели у післяопераційному періоді, щоб виявити ускладнення. Ступінь рефлюкс-езофагіту оцінювалася за Лос-Анджелеської класифікацією, за якою:

- Ступінь 0 — рефлюкс-езофагіт відсутній.
- Ступінь А — одне або кілька пошкоджень слизової оболонки стравоходу (наприклад, ділянки гіперемії, ерозії або виразки). Ці пошкодження обмежені складками слизової оболонки довжиною не більше 50 мм кожна.
- Ступінь В — одне або кілька пошкоджень слизової оболонки довжиною більш 50 мм. Пошкодження не зливаються одне з одним. Вони обмежені складками слизової оболонки.

- Ступінь С — одне або кілька пошкоджень слизової оболонки, які розташовані по складках та між ними. Пошкодження займають площу, меншу 75 % окружності стравоходу.
- Ступінь D — пошкодження слизової оболонки стравоходу, яке займає більше 75% окружності стравоходу [145].

УЗД органів черевної порожнини. Виконували на апараті Mindray® Z5 мультичастотним конвексним датчиком 2–5 МГц (Китай). Ще перед початком лікування пацієнтів спеціалісти провели оцінку загального стану органів черевної порожнини. Протягом післяопераційного етапу були виявлені рідинні утворення та ускладнення.

Рентгенологічне обстеження стравоходу та шлунку. Рентгенівські знімки виконувалися при положенні Тренделенбурга після того, як хворим ввели барієву суспензію в якості контрасту. Обстеження проводили рентген-апаратом Arpelem®. Отримані дані — об'єктивна підстава для встановлення 3-х діагнозів:

- ГСОД;
- Рецидивна ГСОД;
- Сліпедж синдром.

Цей метод також визначає ступінь ГСОД:

- I ступінь — через стравохідний отвір діафрагми у середостіння переміщується абдомінальний відділ стравоходу.
- II — у середостінні знаходиться абдомінальний відділ стравоходу, а в місці гризового дефекту — частина шлунку.
- III — в середостінні знаходяться абдомінальний відділ стравоходу, частина шлунку чи весь шлунок, та/або інші органи черевної порожнини.

ЕКГ, рентгенографія або КТ органів грудної клітини. Виконувалось в обов'язковому порядку усім хворим, госпіталізованим у стаціонар. Ці методи допомогли оцінити наявність та ступінь важкості супутньої патології.

За необхідності пацієнтів консультували 4 суміжних спеціалісти: кардіолог, пульмонолог, гастроентеролог, ЛОР-спеціаліст.

2.7. Вимірювання площі стравохідного отвору діафрагми

Вимірювання ПСОД, згідно з методикою Granderath і співавт. [140] виконували після повного відділення обох ніжок діафрагми із створенням позадистравохідного тунелю та повної мобілізації абдомінального відділу стравоходу із максимальним підняттям його догори [140] (рисунок 2.8). При цьому вимірюються 2 розміри: вертикальний і горизонтальний [140]. Вертикальний розмір, тобто висота СОД, вимірювався між максимально верхньою точкою СОД і максимально нижньою точкою СОД у місті з'єднання ніжок [140] (рисунок 2.8). Горизонтальний розмір, тобто відстань між ножками діафрагми, вимірювався між максимально правою і максимально лівою точками СОД [140] (рисунок 2.8). Вимірювання виконувалось за допомогою лігатури, яка бралась одним інструментом за кінець, а другим – за середину [140]. Потім той інструмент, яким лігатура бралась за середину, виймався із черевної порожнини, утримуючи лігатуру у тому ж положенні [140]. Потім за допомогою лінійки вимірювалася відстань у сантиметрах між кінцем лігатури та інструментом [140].

Розрахунок ПСОД в дисертації виконувався за оригінальною формулою за Granderath і співавт.: $ПППОД = \arcsin \left(\frac{ПР}{2 \cdot ВР} \right) \cdot ВР^2$, де ВР — вертикальний розмір, ПР — поперечний розмір [140] (рисунок 2.8).

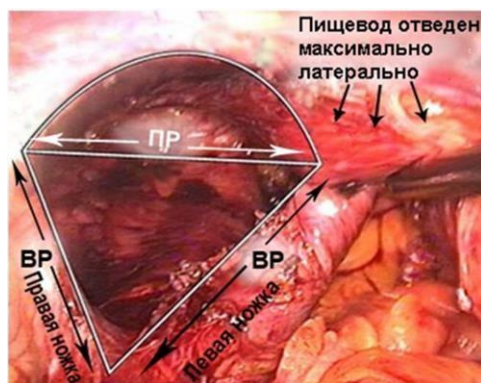


Рисунок 2.8. — Вимірювання ПСОД за формулою Granderath.

2.8. Вивчення віддалених результатів лікування

2.8.1. Опитувальник якості життя GERD-HRQL.

Це суб'єктивний метод обстеження. Суть у відміченні хворими частоти виникнення та інтенсивності симптомів. Метод демонструє задоволеність загальним самопочуттям. Опитувальник складається з 10-ти запитань. За відповідь на кожне них пацієнт може отримати від 0 до 5 балів:

- 0 — симптоми відсутні,
- 1 — незначно-виражені симптоми,
- 2 — помірно-виражені симптоми, що виникають не кожен день,
- 3 — помірно-виражені симптоми, що виникають щодня,
- 4 — сильно-виражені симптоми, що виникають щодня і знижують працездатність,
- 5 — нестерпні симптоми, повністю порушують працездатність.

Сам опитувальник містив наступні питання:

- 1) Наскільки інтенсивна печія? 0 1 2 3 4 5
- 2) Наскільки виражена печія в положенні лежачи? 0 1 2 3 4 5
- 3) Наскільки виражена печія в положенні стоячи? 0 1 2 3 4 5
- 4) Наскільки виражена печія після їжі? 0 1 2 3 4 5
- 5) Чи впливає печія на вибір продуктів харчування? 0 1 2 3 4 5
- 6) Чи прокидаєтеся Ви вночі через печію? 0 1 2 3 4 5
- 7) Наскільки виражене утруднення проходження їжі? 0 1 2 3 4 5
- 8) Наскільки виражені болі при проходженні їжі? 0 1 2 3 4 5
- 9) Наскільки виражені болі / дискомфорт у животі? 0 1 2 3 4 5
- 10) Якщо Ви приймаєте препарат, заважає це повсякденному житті?
0 1 2 3 4 5

Чи задоволені Ви своїм справжнім станом? Так Частково Ні

Підпис пацієнта _____

Коли хворий заповнив анкету, спеціаліст вираховує бали. Саме цим методом визначають вплив захворювання на якість життя пацієнтів та оцінюють ефективність лікувальних заходів.

Опитувальники заповнювалися всіма обстежуваними хворими перед операцією та в післяопераційному періоді в терміни від 6 місяців до 12 років. Опитувальники видавалися пацієнтам у паперовому вигляді, якщо пацієнт після операції не міг з'явитися на контроль особисто, то опитувальник надсилався йому на електронну пошту або месенджер. Відповіді були отримані або письмово або в усній формі під час телефонного дзвінка.

2.8.2. Шкала дисфагії.

Для визначення ступеня дисфагії нами була застосована суб'єктивна шкала 4 ступенева шкала Likert [146].

Класифікація ступеня дисфагії		Характеристики
D0	Звичайне ковтання	Відсутність затримки або незначний дискомфорт
D1	Дискретна (періодична, або легка) дисфагія	З затримкою пасажу їжі, що виникає періодично на щільну їжу
D2	Помірна дисфагія	З затримкою пасажу, що виникає регулярно на тверду та рідку їжу
D3	Важка дисфагія	З постійною затримкою пасажу, що виникає на будь яку їжу

Дані щодо розподілення хворих за цією шкалою наведені в таблиці.

Опитувальник «Індекс рефлюксних симптомів» запропонований Belafsky et al. [147] (табл. 2.8), що дозволяють з'ясувати індекс симптомів

рефлюксу (reflux symptom index (RSI)). Кожна зі скарг, в залежності від інтенсивності, могла бути розцінена від 0 балів до 5 балів (0 – скарги відсутні, 5 – скарги нестерпні).

Таблиця 2.8

Індекс симптомів рефлюксу

Які скарги турбували вас протягом останнього місяця? 0 – не турбує, 1–4 – значні скарги, 5 – скарги нестерпні, підкресліть ту ступінь вираженості, яка Вам більше підходить						
1. Охриплість або інші проблеми з сголосом						
2. Відчуття першіння в горлі	0	1	2	3	4	5
3. Труднощі при ковтанні твердої їжі або рідини	0	1	2	3	4	5
4. Поява кашлю після їжі або під час сну	0	1	2	3	4	5
5. Труднощі під час дихання або епізоди клепочучого дихання	0	1	2	3	4	5
6. Болісний або дратівливий кашель	0	1	2	3	4	5
7. Відчуття «кома» в горлі	0	1	2	3	4	5
8. Печія, біль в грудях, диспепсія, відрижка їжею	0	1	2	3	4	5
9. Надлишок мокротиння в горлі або затікання з носа	0	1	2	3	4	5
Сумарна кількість балів:						

Після проведення опитування, при RSI більше 10–12 балів, у пацієнта припускали наявність патологічного рефлюксу. Порівняння результатів анкетування хворого на момент звернення за медичною допомогою та після отриманих лікувальних заходів дозволяє встановити наявність ГЕР вище верхнього стравохідного сфінктера, та в якій мірі шлунковий вміст продовжує здійснювати патологічний вплив.

2.8.3. Вивчення віддалених результатів.

Безпосередні результати були вивчені у кожного пацієнта протягом 1 місяця після операції. Попередні результати були вивчені через 6 місяців після операцій. Для цього кожен пацієнт запрошувався в клініку, де виконувалося комплексне обстеження, яке включало в себе суб'єктивні (ВАШ, опитувальник GERD-HRQL і задоволеність станом) і об'єктивні методи дослідження (ЕГДС, рентгеноскопія стравоходу і шлунка, 24-х годинна рН-метрія).

Віддалені результати вивчалися у кожного пацієнта через 24, 48 і 60 місяців. Метою вивчення віддалених результатів було остаточна перевірка безпеки і ефективності порівнюваних методик.

2.9. Статистична обробка отриманих даних

Для статистичного аналізу ми використовували ліцензійну програму Microsoft EXCEL XP із додатковим застосуванням спеціальної програми для обробки статистичних даних Statistica 10.0. Статистичну достовірність оцінювали за допомогою одностороннього t -критерію Student. Статистично достовірним вважався результат, за умов відкидання нульової гіпотези більше 95 % ($p < 0,05$). Для порівняння експериментально визначених величин із деякими фіксованими значеннями, а також для знаходження вірогідної відмінності між даними двох досліджуваних груп або ж перевірки рівності середніх значень у двох вибірках використовували t -критерій Стьюдента. Для перевірки гіпотези про відмінність середніх значень у двох групах емпіричне значення критерію розраховували за наступною формулою:

$$t_{emp} = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{m_1^2}{N_1} + \frac{m_2^2}{N_2}}}$$

при порівняння середніх груп із різною дисперсією.

Тут N_j, M_j, m_j — відповідно кількість наявних даних, їх середні та стандартні відхилення ($j = 1, 2$).

У випадку порівняння двох середніх, обчислених для груп із малою кількістю елементів, формула модифікується до вигляду

$$t_{emp} = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{(N_1 - 1)m_1^2 + (N_2 - 1)m_2^2}} \cdot \sqrt{\frac{N_1 N_2 (N_1 + N_2 - 2)}{N_1 + N_2}}.$$

$$\text{Фактично маємо } t_{emp} = |M_1 - M_2| / s_d,$$

де s_d — помилка різниці середніх. Якщо у вибірках однакова кількість елементів, то $s_d^2 = m_1^2 + m_2^2$.

Кількість ступенів свободи при порівнянні даних двох серій випробовувань, кількість випробувань у яких становить N_1 та N_2 відповідно, а дисперсії однакові, розраховуємо як приведено нижче:

$$k = N_1 + N_2 - 2.$$

Якщо ж дисперсії різні, то кількість ступенів свободи може дещо відрізнятись і розраховується за наступними формулами

$$k = N - 1 + \frac{2N - 2}{\frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2} + \frac{\sigma_2^2}{\sigma_1^2}} \text{ при } N_1 = N_2 = N,$$

$$k = \left(\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2} \right)^2 \left/ \left[\frac{1}{N_1 + 1} + \frac{1}{N_2 + 1} \right] \right. - 2.$$

Коректність застосування t -критерію передбачає, що генеральні сукупності, на основі яких сформовані вибірки, є нормально розподілені. У

випадку, коли переконливі свідчення на користь нормального розподілу досліджуваних параметрів відсутні, у роботі застосовували непараметричний

критерій Манна – Уїтні, про що було зазначено у тексті. Для перевірки значимості класифікаційної ознаки при виокремленні двох груп використовували точний тест Фішера, розрахований засобами середовища R.

Для збору і початкової обробки даних використовувати можливості програмного пакету Microsoft Excel для персональних комп'ютерів.

РОЗДІЛ 3

СКЛАД КОЛАГЕНУ ТИПУ I ТА III В СТРАВОХІДНО- ШЛУНКОВОМУ ПЕРЕХОДІ У ХВОРИХ З ГРИЖАМИ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

Нами було проведене дослідження складу колагену в ДСЗ у 18 пацієнтів з наявністю ГЕРХ та ГСОД, яким була виконана лапароскопічна крурорафія та лапароскопічна фундоплікація в КНП «Одеська обласна клінічна лікарня». Контрольна група складалася з 14 трупів з Одеського обласного патологоанатомічного бюро до 10 годин після смерті, з формою інформованої згоди на проведення лікувальних та діагностичних процедур, підписаною прижиттєво пацієнтом або членом сім'ї. Відсутність ГСОД в трупах оцінювали візуальним дослідженням стравохідного отвору. Критерії включення пацієнтів і трупів були наступні: вік складав від 20 до 80 років, індекс маси тіла складав до 35,0 кг/м². Ті, у кого були захворювання, пов'язані з синтезом колагену, включаючи ревматоїдний артрит, ювенільний ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродермія, дерматоміозит та поліміозит, некротизуючий васкуліт, синдром Шегрена, хвороба змішаної сполучної тканини, синдром Марфана, синдром Данфелеса, та інші, були виключені з дослідження. Курці і ті, хто раніше переніс операцію на області стравоходу, також були виключені (подрібніше дивиться в розділі 2.2).

Згідно з результатами наших досліджень, у пацієнтів з ГСОД відмічається суттєве ($p < 0,01$) зниження вмісту колагену I та III типу у ділянці гастроезофагеального сполучення (таблиця 3.1, рис 3.1, 3.2).

Таблиця 3.1

Демографічні характеристики та середній рівень колагену I та III типу в групах порівняння.

Змінна величина	Основна група	Контрольна група	p
Чоловіки	8 (44,4 %)	6 (42,9 %)	$> 0,05^*$
Жінки	10 (55,6 %)	8 (57,1 %)	
Вік	$49 \pm 15,4$	$49,3 \pm 9,6$	$> 0,05^{**}$
Індекс маси тіла	$25,7 \pm 4,3$	$25,1 \pm 4,2$	$> 0,05^{**}$
Колаген I типу	137,8 (57,5)	270,7 (17,5)	$< 0,01^{***}$
Колаген III типу	212,2 (92,5)	300 (0)	$< 0,01^{***}$

* — точний тест Фішера (підтверджує відсутність перекосу за статтю між дослідом і контролем)

** — t-критерій Стьюдента (вірогідність гіпотези про рівність середніх);

*** — критерій Мана – Уїтні (вірогідність достовірної відмінності між значеннями параметра)

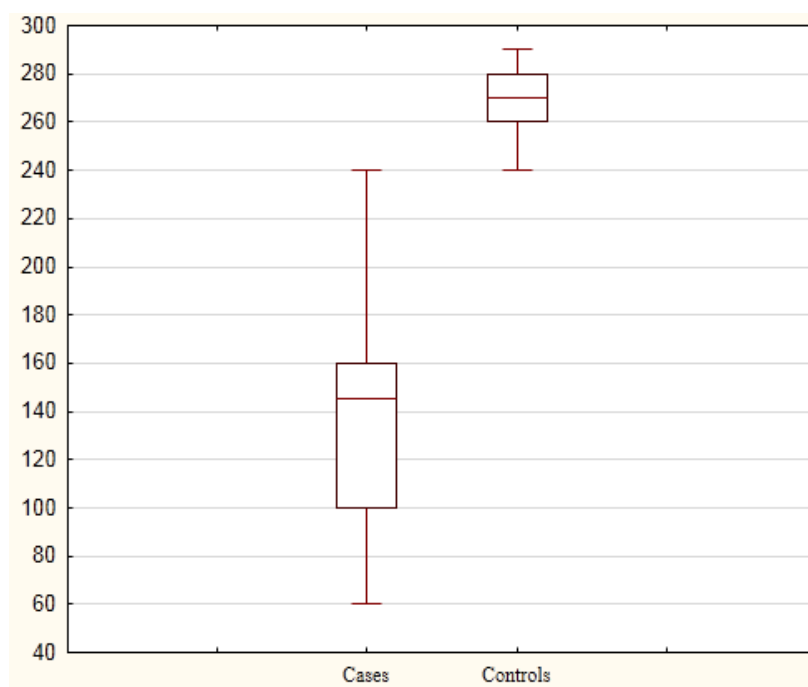


Рисунок 3.1. — Колаген I типу (медіана, інтерквартильний інтервал і розмах)

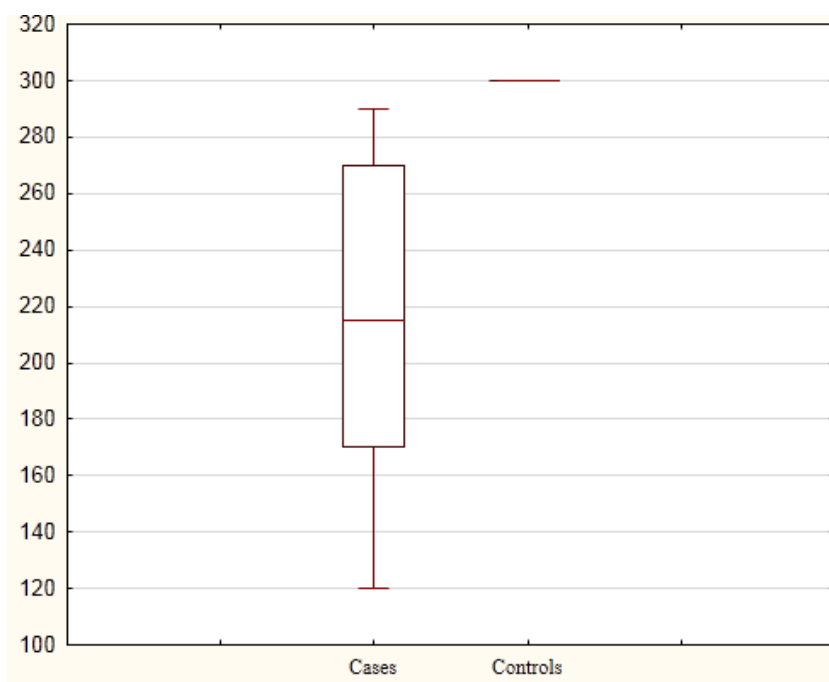


Рисунок 3.2. — Колаген III типу (медіана, інтерквартильний інтервал і розмах)

На мікроскопічних імуногістохімічних препаратах представлені ділянки ДСЗ, в яких наочно видний розподіл та характер колагену в сполучній тканині (рисунок 3.3–3.7).

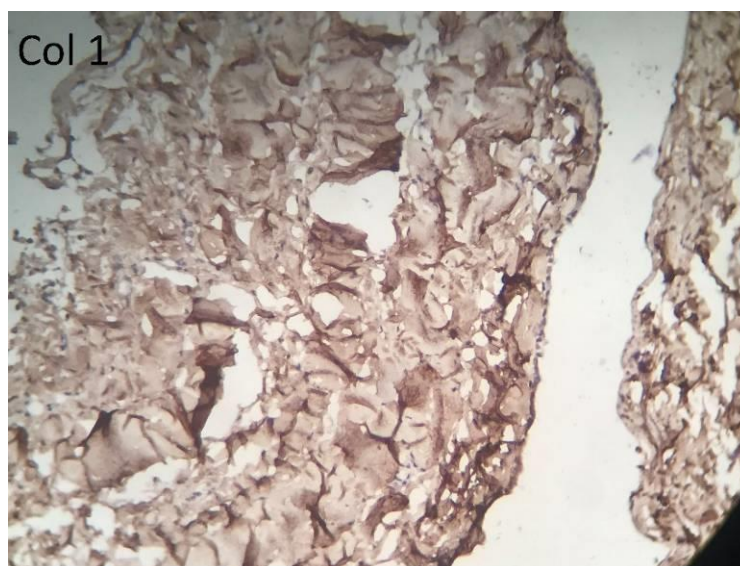


Рисунок 3.3. — Нерівномірно виражена експресія маркерів колагену I типу (Контрольна група). (збільшення x20).

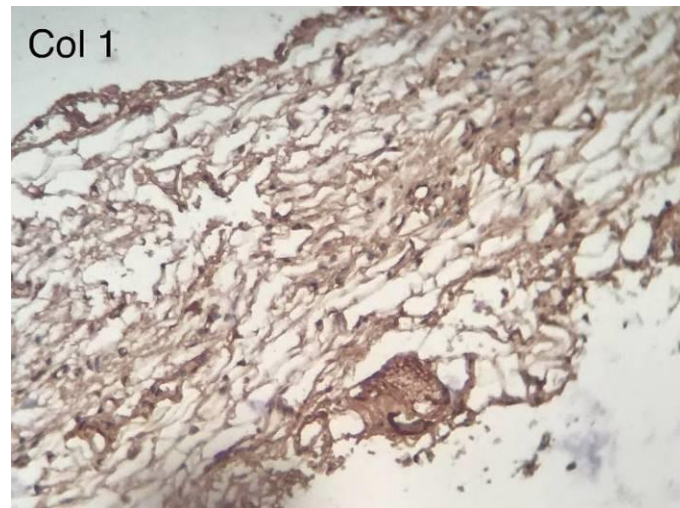


Рисунок 3.4. — Слабо виражена експресія колагену I типу в основній групі (збільшення x20).

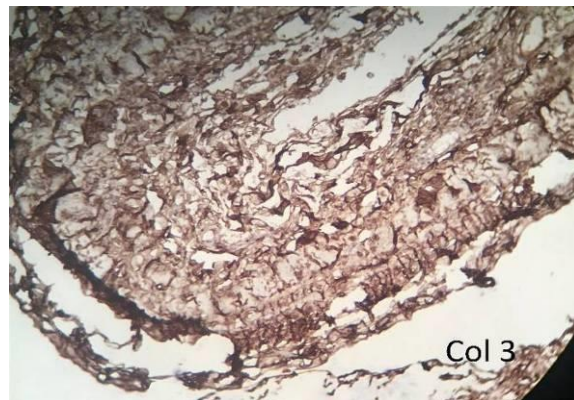


Рисунок 3.5. — Нерівномірно виражена експресія колагену III тип. Контрольна група (збільшення x20).

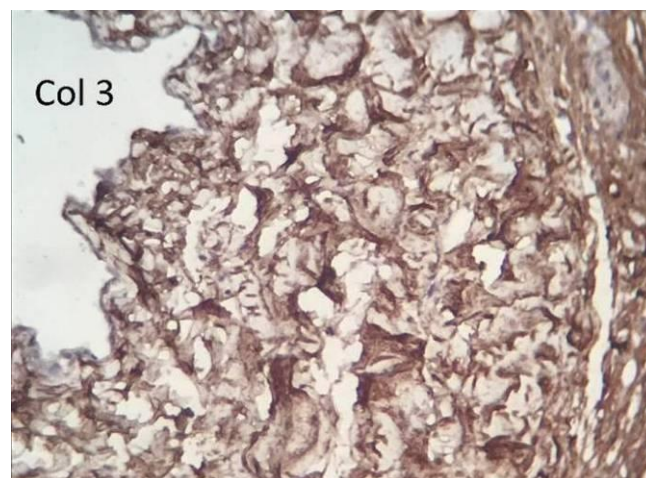


Рисунок. 3.6. — Слабо виражена експресія колагену III типу. Основна група (збільшення x20).

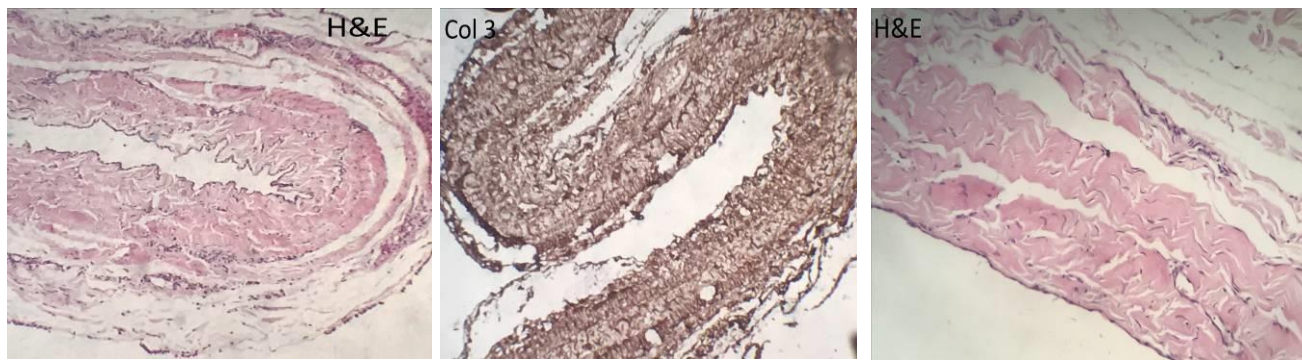


Рисунок 3.7. — Зразки імуногістохімічної реакції з колагеном I та III типу.
Контрольна група. (збільшення x20).

При цьому середній вік, стать, індекс маси тіла суттєво не відрізнявся в досліджуваних групах (таблиця 3.1). Середній розмір ППСОД у хворих основної групи склав $15,3 \pm 12,5 \text{ см}^2$. Ми не виявили суттєвих відмінностей вмісту колагену у чоловіків та жінок. Не було виявлено залежності вмісту колагену у сполучної тканини пацієнтів різного віку.

Ми виявили негативну кореляційну залежність від вмісту колагену I типу в ДСЗ та величиною гризового дефекту у хворих основної групи ($r = -0,84$; $p = 0,12$) (рисунок 3.8). Також була виявлена негативна кореляційна залежність від вмісту колагену III типу в ДСЗ та величиною гризового дефекту ($r = -0,86$; $p = 0,11$) (рисунок 3.9). Таким чином можна стверджувати, що є залежність від складу колагену I та III типу в ДСЗ та величині ППСОД у хворих з ГСОД.

Дефіцит вмісту колагену I типу в зв'язках СШП у хворих з ГСОД є більш значним у порівнянні з колагеном III типу. Так, вміст колагену I типу в ДСЗ у хворих з ГСОД був на 50 % нижчий чим в групі контролю, а зміст колагену III типу був нижчий на 29,7% ($p < 0,01$).

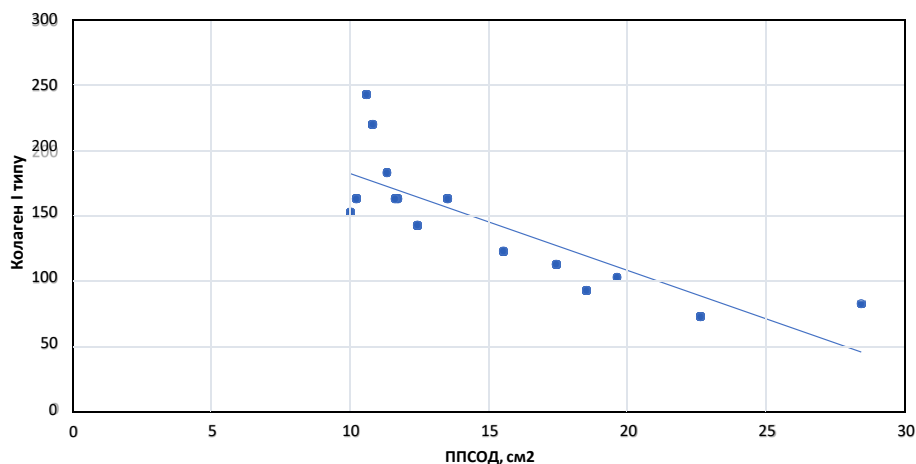


Рисунок 3.8 — Залежність кількості колагену І типу в діафрагмально-стравохідній зв'язці від величини ГСОД в основній групі.

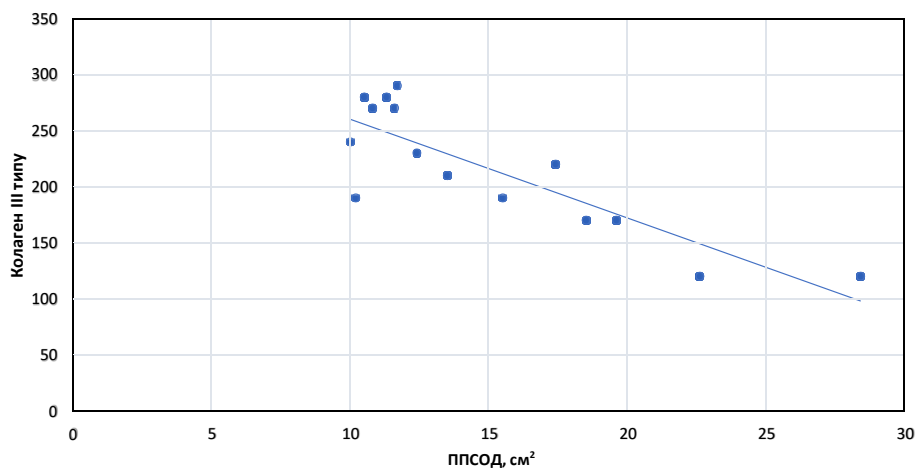


Рисунок 3.9 — Залежність кількості колагену ІІІ типу в діафрагмально-стравохідній зв'язці від величини ГСОД в основній групі.

Отримані дані показали, що структура ДСЗ в обстежених пацієнтах з ГЕРХ і ГСОД була слабшою і, ймовірно, мала меншу стійкість до сил розтягування СШП, ніж у ДСЗ трупів без ГСОД.

Ці дані, разом з нашими результатами, дозволяють припустити, що якість ДСЗ та його здатність підтримувати і стабілізувати СШП нижче діафрагми, може бути одним з етіологічних факторів для утворення ГСОД і, можливо, для розвитку ГЕРХ.

Треба зазначити в нашому дослідженні на відміну від зарубіжних робіт нам вдалося відібрати однорідні групи хворих (основна та контрольна група),

які суттєво не відрізнялись за статтю, віком, індексом маси тіла і не мали расових відмінностей, що як зазначили власне автори вищезазначених досліджень може впливати на отримані результати.

В нашій роботі ми порівнювали вміст колагену в ДСЗ у хворих з ГСОД з показниками вмісту колагену у трупів, у яких не було ГСОД. Ми використовували біопсійний матеріал основної групи та зразки аутопсійного матеріалу групи контролю.

Наші результати свідчать про те, що виникнення рецидиву ГСОД залежить не лише від хірургічної техніки та досвіду хірургів, але й від біологічної якості тканин у ділянці СШП. Виявлені дані, що вказують на те, що ГЕРХ та ГСОД розвиваються у хворих у яких є слабкість підтримуючих мембран СШП і порушення м'язової структури ніжок діафрагми.

Ми вважаємо, що майбутні дослідження повинні бути спрямовані на знаходження оптимальних типів сітчастих імплантатів та методів їх фіксації для лікування ГСОД з метою зниження частоти рецидивів.

Дане дослідження підтвердило, що у хворих з великими і гігантськими грижами має місце дефект синтезу сполучної тканини. При цьому спостерігається зниження колагену I типу на 50 % та колагену III типу на 29,7 % в ДСЗ у пацієнтів з ГСОД.

Також кількість колагену в складі ДЗС має кореляцію з розміром грижового дефекту.

Після виконаних досліджень, що склад колагену у ДСЗ може бути етіологічним фактором виникнення ГСОД і даний фактор треба враховувати при виборі методики лапароскопічної крурорафії у хворих з великими ГСОД. Вміст колагену в сполучній тканині, що формується під час післяопераційного періоду в ділянці оперативного втручання безпосередньо впливає на вірогідність рецидиву захворювання. Тому визначення вмісту та якості колагену може вважати прогностичним фактом при прогнозуванні результатів оперативного втручання з приводу ГСОД та ГЕРХ. Цей висновок

є достатнім обґрунтуванням для використання сітчастих імплантатів під час оперативного лікування хворих з великими ГСОД.

Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [148].

РОЗДІЛ 4

ЗАЛЕЖНІСТЬ РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ ВІД СИЛИ НАТЯГУ ШВІВ ПІД ЧАС ВИКОНАННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ КРУРОРАФІЇ

Ми провели дослідження по інтраопераційному виміру натягу швів крурорафії, в якому обрали участь 73 хворих з великими ГСОД.

В даному дослідженні брали участь 51 жінки і 22 чоловіків у віці від 28 до 78 років. В аналіз були включені хворі з параезофагеальними і аксіальним ГСОД. У всіх випадках ми виконували лапароскопічну задню крурорафію, в поєднанні з фундоплікацією за Ніссеном. У всіх хворих оперативне втручання було виконано без інтраопераційних ускладнень і конверсії (детальніше дивиться розділ 2.3).

Під час операції на вимірювання натягу швів ніжок діафрагми витрачалося в середньому від 10 до 15 хвилин, що не мало впливу на подальший хід операції та її результати.

Згідно з результатами вимірювання натягу швів при крурорафії, середня сила натягу найближчого до стравоходу шва складала — 3,2 (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 ППСОД і віком. Найбільша позитивний кореляційний зв'язок був з величиною грижового дефекту, при цьому коефіцієнт кореляції r склав 0,95 ($p < 0,001$) (рисунок 4.1.). Дещо менше була кореляція з віком хворих, $r = 0,21$ ($p < 0,05$) (рисунок 4.2.). Не було виявлено кореляційного зв'язку між силою натягу зшивання ніжок діафрагми і ІМТ (рисунок 4.3.).

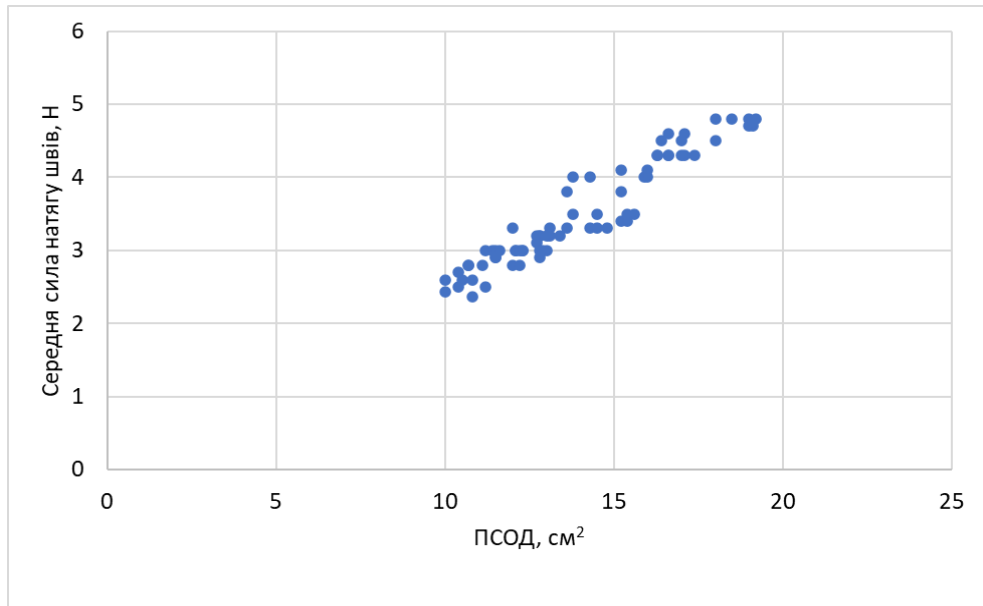


Рисунок 4.1. — Залежність сили натягу швів при крурорафії від ППСОД.

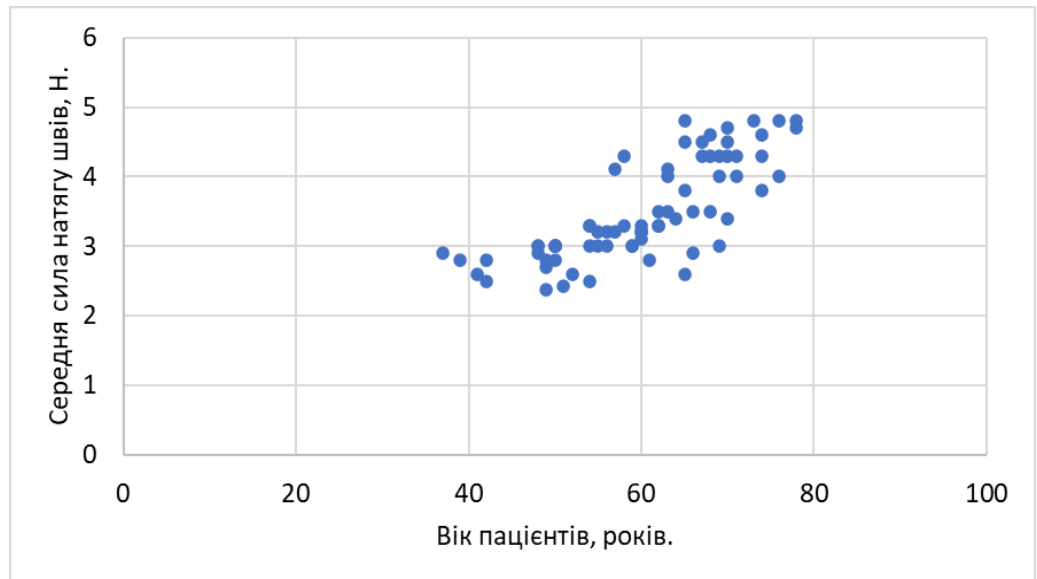


Рисунок 4.2. — Залежність сили натягу швів при крурорафії від віку пацієнтів.

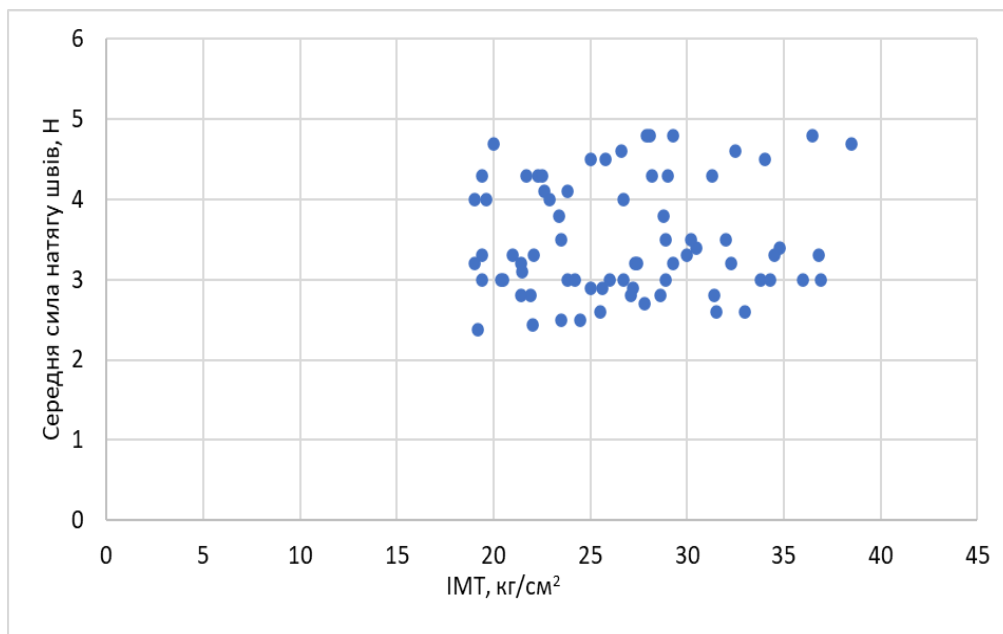


Рисунок 4.3. — Залежність сили натягу швів при крурорафії від ІМТ пацієнтів.

У 17 пацієнтів (23,29%) спостерігалось часткове розщеплення м'язів ніжок діафрагми через надмірне натягнення нитки при зшиванні ніжок діафрагми. Група пацієнтів, у яких спостерігалось розщеплення м'язів ніжок діафрагми, була старше за віком (68,5 проти 52,8 років, $p = 0,0098$), у них були більші дефекти стравохідного отвору діафрагми (15 см^2 проти 11 см^2 , $p < 0,01$) і більш високий показник сили натягу швів при виконанні крурорафії ($4,1 \text{ Н}$ проти $1,72 \text{ Н}$, $p < 0,01$) (рисунок 4.4).

З групи хворих, яким виконували пластику ГСОД та фундоплікацію з 73 пацієнтів в 60 випадках виконували задню крурорафію. У 13 виконали як задню, так і передню крурорафію.

У 12 пацієнтів для зміцнення швів крурорафії ми додатково використовували сітчасті імплантати: у 8 пацієнтів застосовували імплантат ProGrip®, що самофіксується; у 4 пацієнтів використали полегшену композитну сітку UltraPro®, що частково розсмоктується.

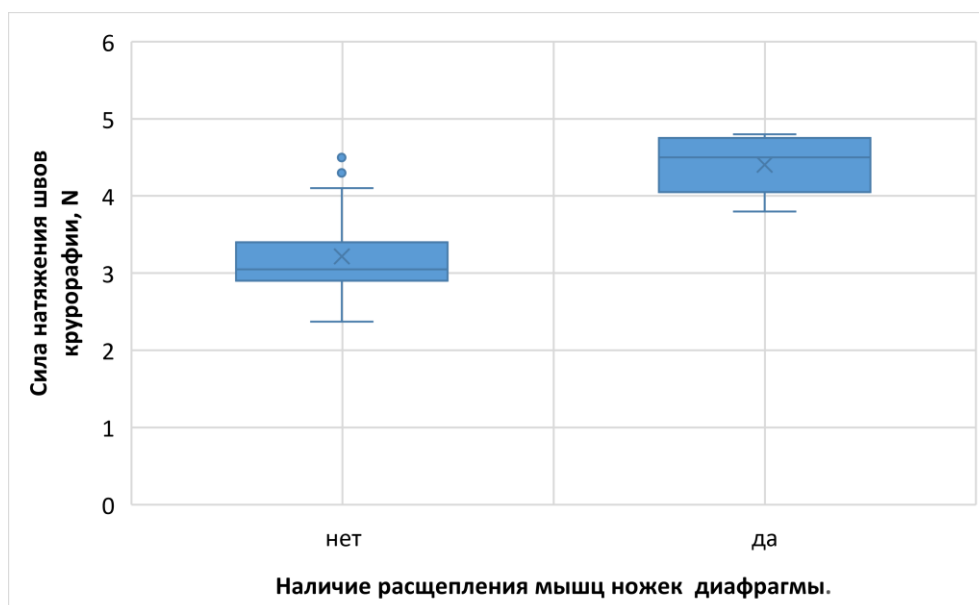


Рисунок 4.4. — Зв'язок між розщепленням м'язової тканини ніжок діафрагми та силою натягу швів круорофії.

Вирішення про необхідність застосування сітчастого імплантату приймалося на власний розсуд хірурга під час операції. Більш детальніше техніка викладена в розділі 2. У хворих у яких використовувалися сітчасті імплантати була достовірно більше сила натягу швів круорофії (4,36 N проти 3,5 N, $p < 0,01$) (рисунок 4.5).

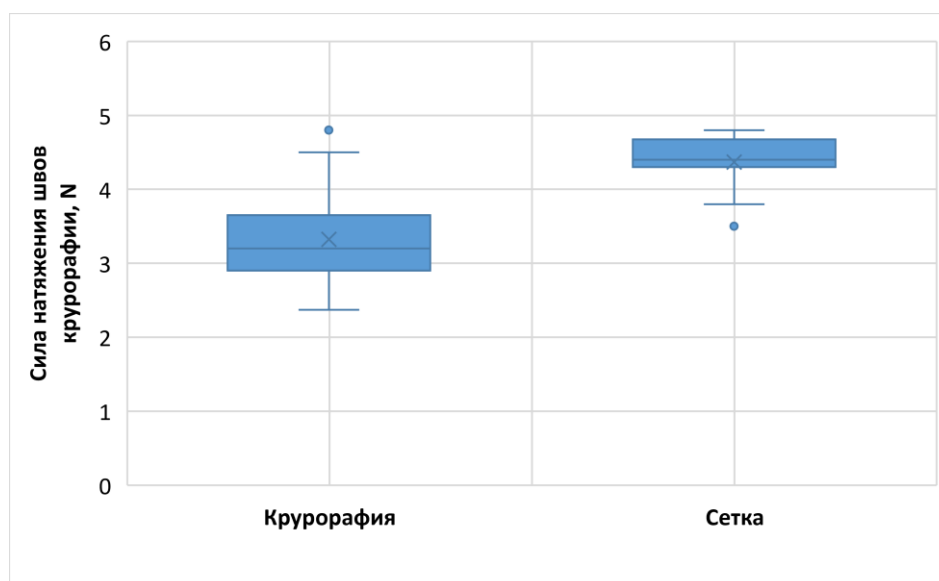


Рисунок 4.5. — Зв'язок між використанням сітчастих імплантатів і силою натягу швів круорофії.

За середній період спостереження 36 місяців були виявлені анатомічні рецидиви у 11 хворих (15,07%). У кожного хворого сила натягу ніжок діафрагми складала більше 4,0 Н. У 9 з цих хворих під час операції було відзначено розщеплення м'язових волокон ніжок діафрагми. У жодного з 9-х хворих не використовувався сітчастий імплантат.

Слід зазначити, що у 12 хворих, у яких сила натягу при зшиванні ніжок діафрагми була більше 4 Н, але використовувалися сітчасті імплантати, рецидивів ГСОД не було виявлено в період спостереження. Сила натягу ниток при зшиванні ніжок діафрагми у хворих, у яких використовувався сітчастий імплантат, була достовірно вище, ніж у хворих, у яких не використовували сітки (4,3 Н vs 2,1 Н, $p < 0,01$).

Сила натягу швів при крурорафії має пряму кореляцію з віком хворих, величиною гризового дефекту (ПСОД) і розщепленням м'язів при зтягуванні вузлів під час крурорафії. За отриманими даними, якщо сила натягу швів крурорафії перевищує 4,0 Н, ризик виникнення рецидиву достовірно вищий. Ми не виявили анатомічних рецидивів у хворих, в яких був використаний сітчастий імплантат. Тому у таких хворих можна рекомендувати застосування сітчастих імплантатів. Вибір оптимального імплантату буде розглянутий нижче. Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [149].

РОЗДІЛ 5

МОЖЛИВІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СІТКИ PROGRIP™, ЩО САМОФІКСУЄТЬСЯ, ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНІЙ ПЛАСТИЦІ ВЕЛИКИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

Зараз питання про застосування сітчастих імплантатів при пластиці великих ГСОД залишається дискусійним. Деякі хірурги вважають, що варто відмовитися від застосування сітчастих протезів, оскільки можливі ускладнення від їх застосування, більш загрозливих для здоров'я і життя пацієнтів, ніж рецидиви гриж. У 2010 році нами була вперше виконана, і в подальшому запатентована методика зміцнення швів крурорафії сітчастим імплантатом ProGrip®, що самофіксується. Патент №113697 от 27.02.2017.

Відповідно до даної методики для зміцнення швів задньої крурорафії на зшиті ніжки діафрагми ми накладали сітку ProGrip™ розмірами 4x5 см з «U» подібним вирізом (рисунок 5.1).



Рисунок 5.1. — Сітчастий імплантат ProGrip®.

Після розправлення сітки, ми за допомогою ендоскопічного затискача розміщували імплантат поверх зшитих ніжок діафрагми і впродовж 2–4 хвилин відбувалася надійна фіксація сітки до тканин (рисунок 5.2). При наявності великих гриж і виконанні передньої крурорафії фіксували ще одну сітку до діафрагми, попереду від стравоходу. У зв'язку з наявністю перерахованих вище переваг дана методика розглядається нами як оптимальна і дозволяє використовувати даний сітчастий імплантат у пацієнтів з великими ГСОД, що мінімізує кількість пов'язаних з сіткою ускладнень і скорочує загальний час оперативного втручання.

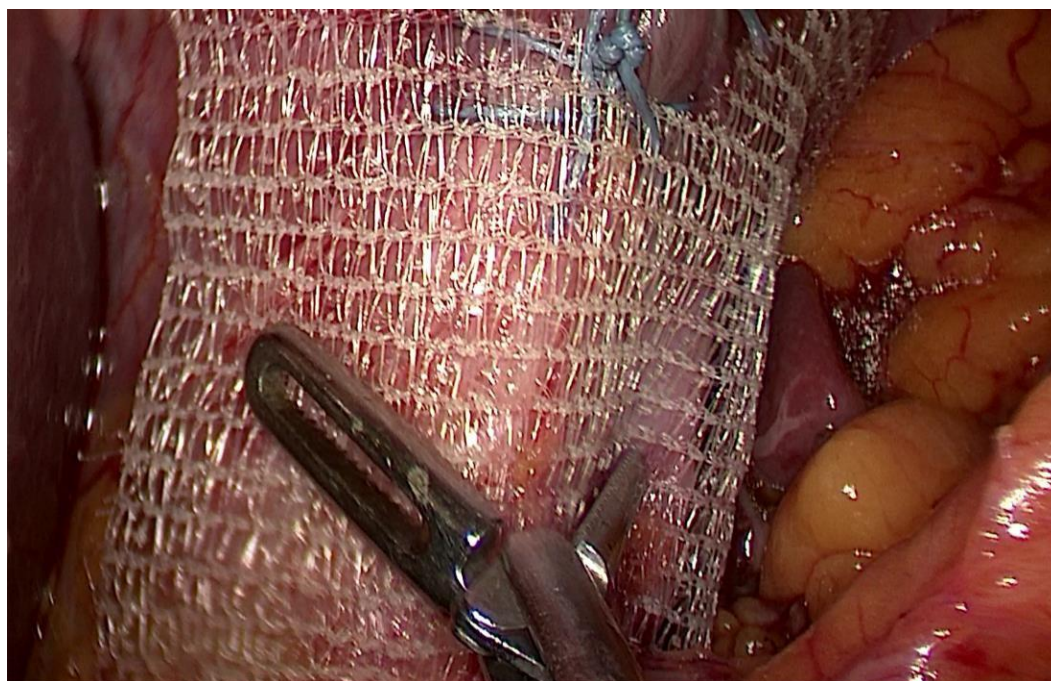


Рисунок 5.2. – Фіксація сітчастий імплантату ProGrip® до тканин ніжок діафрагми.

Після успішного застосування даної методики на практиці ми вивчили можливість і безпеку подальшого використання самофіксуєчихся сітчастих імплантатів ProGrip™ (виробництво фірми Covidien, США) для підвищення ефективності лікування хворих з великими ГСОД.

5.1. Безпосередні результати

Всі операції були виконані лапароскопічно. Середній час роботи становив 96 ± 12 хвилин в групі з сіткою і 92 ± 15 в групі без сітки ($p=0,30302$). Фіксація сітки ProGrip™ у всіх випадках займала від 5 до 10 хв. У семи пацієнтів з групи з сіткою була виконана передня крурорафія зі зміцненням сітчастого імплантату. У групі без використання сітки передня крурорафія була виконана у п'яти пацієнтів. Не було жодних серйозних інтраопераційних ускладнень або летальних випадків. Кількість післяопераційних ускладнень склала 3% (у 2 хворих виник пневмоторакс і у одного хворого — приступ миготливої аритмії) без істотних відмінностей між двома групами. Не було відмінностей в середньому часу перебування в стаціонарі між досліджуваними групами (таблиця 5.1).

Хворі починали ходити і приймати рідку їжу вже через 12 годин після операції і були виписані зі стаціонару на 3–5 добу. Середні строки перебування в стаціонарі в першій групі склали $4,2 \pm 1,2$, в другій групі — $4,1 \pm 1,3$ ліжко-днів ($p = 0,59612$).

Таблиця 5.1.

Ранні післяопераційні результати.

	I група (n=50)	II група (n=48)	p
Кількість пацієнтів	50	48	
Середній час операції, хв.	96 ± 12	92 ± 15	0,30302
Післяопераційні ускладнення, n (%)	2 (4 %)	1 (2%)	0,886
Середній час перебування в стаціонарі, діб	$4,2 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,3$	0,59612

5.2. Віддалені результати

Результати операцій у віддалені терміни були простежені у 95 (97%) пацієнтів із середньою тривалістю періоду спостереження 54 місяці (від 12 до 62 місяців). Вивчення рентгеноскопії з барієвою контрастом після 3-місячного спостереження не виявило рецидивів в жодній групі хворих. Через 6 місяців всі виявлені рецидиви були в II групі (2%).

У ході подальшого спостереження було виявлено 11 рецидивів при ендоскопічному дослідженні і рентгеноскопії стравоходу і шлунку: 1 рецидив спостерігався в I групі де використовувався сітчастий імплантат ProGrip™ і 10 рецидивів було виявлено в II групі ($p=0,0034$) (таблиця 5.2). Середній розмір рецидивної ГСОД склав 2,5 см в I групі і $4,0\pm0,7$ см в II групі. З 11 пацієнтів з рецидивними ГСОД тільки у п'яти були симптоми рефлюксу, а двом з них була виконана повторна операція. Частота повторних операцій склала 2%. Ускладнень, пов'язаних з сітчастим імплантатом під час контрольної ендоскопії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту виявлено не було.

Сітки ProGrip™ доволі швидко проростали власними тканинами і надійно зміцнювали виконану крурорафію. У цьому нам вдалося переконатися на прикладі однієї пацієнтки, у якої була виконана лапароскопічна фундоплікація за Нісеном та крурорафія. Після операції хвора відзначала явища вираженої дисфагії. Вона погодилася на повторне хірургічне втручання. На 7 добу після першої фундоплікації хворій була виконана лапароскопічна рефундоплікація за Тупе. Під час операції ми виявили, що встановлений раніше сітчастий імплантат ProGrip™ добре фіксована до ніжок діафрагми і вже почала проростати власними тканинами пацієнтки.

Через 6 місяців між двома групами не було статистично значущих відмінностей щодо задоволеності якістю життя пацієнтів (таблиця 5.3).

Таблиця 5.2.

Кількість рецидивів у віддалені терміни

Період спостереження	I група, кількість пацієнтів	Рецидиви п/ %	II група, кількість пацієнтів	Рецидиви п/ %	p
3 місяці	50	0/0 %	48	0/0 %	1,000
6 місяців	50	0/0 %	48	1/2,1%	0,490
12 місяців	50	0/0 %	48	3/6,3 %	0,114
24 місяця	46	1/2,2 %	42	6/14,3 %	0,042
36 місяців	38	1/2,6 %	37	7/18,9 %	0,025
48 місяців	34	1/2,9 %	35	8/22,9 %	0,027
60 місяців	27	1/3,7 %	24	8/33,3 %	0,016
Весь період спостереження	50	1/2 %	48	10/20,8 %	0,0034

Всі пацієнти, які оцінили свої симптоми як «погані» чи «задовільні», мали поліпшення симптомів ГЕРХ, але у них з'явилася нові симптоми дисфагії, особливо після занадто швидкого проковтування твердої їжі, що призвело до дискомфорту.

Через 48 місяців ми виявили більшу кількість рецидивів в групі, де не використовувався сітчастий імплантат. Анатомічний рецидив був виявлений тільки у одного пацієнта в I групі і у 8 пацієнтів з II групі ($p=0,027$). Задоволеність пацієнтів була значно вище в I групі, в порівнянні з групою, де виконувалася проста крурорафія (таблиця 5.3). Задоволеність пацієнтів в основному була пов'язана з наявністю рецидиву ГСОД. Пацієнти з рецидивуючими грижами мали низький рівень якості життя.

Таблиця 5.3.

Результати лапароскопічних антирефлюксних операцій.

	6 місяців			48 місяців		
	I група	II група	P	I група	II група	p
Кількість пацієнтів	50	48		34	35	
ГСОД Рецидиви, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)		1 (2,94%)	8 (22,85%)	0,027
Якість життя n (%)						
Відмінно/добре	46 (92%)	44 (91,8%)	0,122	26 (76,4%)	19 (54,3%)	0,004
Задовільно	3 (6%)	2 (4,1%)		5 (14,7%)	6 (17,1%)	
Незадовільно	1 (2%)	2 (4,1%)		3 (8,9%)	10 (28,6%)	
Післяопераційна дисфагія n (%)						
Відсутня/легка	45 (90%)	41 (85,4%)	0,092	27 (79,4%)	18 (51,4%)	0,004
Помірна	4 (8%)	5 (10,4%)		5 (14,7%)	11 (31,4%)	
Тяжка	1 (2%)	2 (4,2%)		2 (5,9%)	6 (17,2%)	

Показники якості життя згідно з опитувальником GERD-HRQL були значно знижені і потім повернулися до нормальних значень в обох групах (таблиця 5.4), тоді як результати в I групі були достовірно краще, ніж в II групі хворих і склали $3,8 \pm 1,2$ проти $5,9 \pm 1,1$ ($p < 0,0001$), відповідно.

Не було статистично значущих відмінностей у ставленні післяопераційних балів індексу DeMeester між двома групами хворих (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4.

Віддалені результати антирефлюксних операцій.

	До операції			Через 48 місяців після операції		
	I група	II група	p	I група	II група	p
Кількість пацієнтів	50	48		34	35	
Середнє значення індексу GERD-HRQL	17,5±5,2	16,3±4,5	0,26272	3,8±1,2	5,9±1,1	<0,0001*
Середнє значення індексу DeMeester	64,2±12	70±15	0,03	15,6±8,2	19,4±9,6	0,09692*

Дані дослідження продемонстрували, що застосування сітчастого імплантату ProGrip® запобігає розвитку рецидивів ГСОД у віддалені терміни спостереження і має низький ризик післяопераційних ускладнень, що пов'язані зі сітчастим імплантатом. Установка імплантату здійснюється поверх зшитих ніжок діафрагми, що дозволяє уникнути контакту з стравоходом. Відсутність необхідності фіксації сітки за допомогою швів дозволяє виконати встановлення імплантату швидко і без особливих технічних труднощів, що мінімізує ризик виникнення інтраопераційних ускладнень. Ця методика продемонструвала свою безпеку й ефективність у пацієнтів з великими ГСОД і може бути рекомендована як альтернатива біологічним і стандартним поліпропіленовим сітчастим імплантатам, розроблених спеціально для пластики ГСОД. Подальші дослідження необхідно спрямовувати на порівняння застосування різних типів сітчастих імплантів, що використовуються для пластики ГСОД. Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [150, 151, 152].

РОЗДІЛ 6

ПОРІВНЯННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ПЛАСТИКИ ВЕЛИКИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ З ВИКОРИСТАННЯМ РІЗНИХ ВИДІВ СІТЧАСТІ ІМПЛАНТАТІВ.

За період 2013 по 2015 рік нами було проведено ретроспективне когортне дослідження. Всього було проаналізовано результати операційного лікування 230 пацієнтів з наявністю великих ГСОД.

6.1. Безпосередні результати

Всі операції були виконані однією хірургічної бригадою за допомогою лапароскопічного доступу без конверсій. Інтраопераційні ускладнення у всіх групах хворих були наступні: у 3 пацієнтів операція ускладнилася пневмотораксом, у 3 хворого було обмежене пошкодження селезінки. Кровотеча була зупинена за допомогою біполярної коагуляції. У 4 пацієнтів спостерігалось кровотеча при виконанні медіастинальної дисекції, яке було успішно зупинено за допомогою біполярної коагуляції (таблиця 6.1). Явних відмінностей за частотою післяопераційних ускладнень між групами не було. Нами не спостерігалось жодного інтраопераційного ускладнення, що було б пов'язано з встановленням і фіксацією сітчастого імплантату.

Середній час операції достовірно відрізнялося між I і III групою хворих (92 ± 15 vs 120 ± 13 , $p < 0,001$); між I і IV групою (92 ± 15 vs 117 ± 18 , $p < 0,001$); між II і III групою хворих (96 ± 12 vs 120 ± 13 , $p < 0,01$); між II і IV групою (96 ± 12 vs 117 ± 18 , $p < 0,001$). Таким чином тривалість операції була вищою в III і IV групі хворих, що було обумовлено необхідністю накладання швів для фіксації сітчастого імплантату (таблиця 6.1) Тривалість операцій достовірно не відрізнялася між II і I групою хворих, що було обумовлено застосуванням сітчастого імплантату ProGrip®, що самофіксується.

Достовірних відмінностей по тривалості перебування пацієнтів в стаціонарі між групами не було (таблиця 6.1).

Таблиця 6.1.

Ранні післяопераційні результати.

Показник	I група Крурорафія	II група ProGrip	III група Parietex	IV група Vicryl	p
Кількість пацієнтів	49	50	49	25	
Середній час операції, хв.	92±15	96±12	120±13	117±18	p1=0,1189; p2<0,001; p3<0,001; p4<0,001; p5<0,001; p6=0,414*
Інтраопераційні ускладнення					
Кровотеча (випадків)	1	2	1	—	
Пошкодження селезінки (випадків)	—	1	2	—	
Пневмоторакс (випадків)	1	—	1	1	
Тривалість стаціонарного лікування (ліжко-день)	4,1±1,3	4,3±1,4	4,2±1,7	4,5±2,1	p1=0,4342; p2=0,7367; p3=0,3025; p4=0,7381; p5=0,6099; p6=0,5099*

p₁ — порівняння груп I та II;

p₂ — порівняння груп I та III;

p₃ — порівняння груп I та IV;

p₄ — порівняння груп II та III;

p_5 — порівняння груп II та IV;

p_6 — порівняння груп III та IV;

* — точний тест Фішера; † — t-тест Стьюдента

6.2. Віддалені результати

Віддалені результати були вивчені протягом 6, 12, 24, 48 місяців після операції. Наявність анатомічних рецидивів було простежено через 60 місяців після операції у всіх групах хворих. З 172 пацієнтів віддалені результати через 48 місяців були вивчені у 127 хворих (73,84%). Всі пацієнти запрошувалися в клініку для проходження рентгену стравоходу і шлунку, ЕГДЕС, 24-х годинний рН метрії. Опитувальники якості життя GERD-HRQL і фіксація скарг пацієнтів реєструвалися або при особистій зустрічі, або в результаті телефонного опитування (таблиця 6.2).

Через 3 місяці у 168 хворих (97,67%) відзначалися задовільні результати без ознак вираженої дисфагії та інших скарг. У 2 хворих III групи спостерігалися дисфагічні розлади, у 2 хворих IV групи був біль в грудях. Пацієнтам була виконана ЕГДС і призначена консервативна терапія.

У ранні терміни, через 6–12 місяців після операції, було зафіксовано 3 (6,3%) рецидиву в I групі, де виконувалася проста крурорафія без використання сітчастих імплантатів. У групі, де пластика ГСОД була виконана за допомогою сітчастого імплантату Vikryl® спостерігався 1 (4%) рецидив. У групах хворих, де застосовувалися поліпропіленові сітчасті імплантати ProGrip® і Parietex®, рецидиви були відсутні, що свідчить про однакові технічні особливості проведеної операції у всіх пацієнтів. Через 24 місяці частота рецидивів була найвищою (14,3%) в першій групі хворих, у яких виконувалася проста крурорафія ($p < 0.05$). Через 5 років частота рецидивів у 2 і 3 групи, яких використовувалися сітчасті імплантати ProGrip® і Parietex® з покриттям, становила 3,7% і 5,88% відповідно і статистично не відрізнялося ($p < 0.05$) (таблиця 6.4). У той же час в I групі хворих, частота рецидивів склала 33,3% і істотно відрізнялася в порівнянні з

II групою (26,3% vs 3,7%, $p < 0.05$) і III групою хворих (33,3% vs 5,88%, $p < 0.05$). У IV групі хворих, у яких використовували сітку, що розсмоктується, статистичне порівняння частоти рецидивів, як в ранньому, так і у віддаленому терміні спостереження, не може бути достатньо коректним у зв'язку з малою кількістю пацієнтів у даній групі (таблиця 6.3). Але наявна тенденція вказує на те, що використання сітки, що розсмоктується, не дає ніяких переваг перед нерозсмоктуючимся імплантатами. Таким чином, за весь період спостереження статистична різниця в кількості анатомічних рецидивів спостерігалась між I і II групами та I і III групами пацієнтів (таблиця 6.2 і 6.3).

Таблиця 6.2.

Загальна частота рецидивів в групах хворих з простою крурорафією і різними типами сітчастих імплантатів через 60 місяців спостереження

Період спостереження 60 міс.	I група Крурорафія n=48/рецидив (%)	II група ProGrip N=50/рецидив (%)	III група Parietex n=47/рецидив (%)	IV група Vikryl n=25/рецидив (%)
Кількість рецидивів	8 (16,7%)	1 (2%)	2 (2,1%)	4 (16 %)

Таблиця 6.3

Порівняльна статистична достовірність відмінностей рецидивів ГСОД між групами пацієнтів за точним критерієм Фішера через 60 місяців спостереження.

	I група	II група	III група	IV група
I група	—	0,00573	0,01260	0,32473
II група		—	0,53997	0,07782
III група			—	0,13501
IV група				—

Але кількість пацієнтів, що були під спостереженням в різних групах була різною та змінювалась в залежності від строку спостереження. Цікавим був аналіз даних виникнення рецидивів в залежності від строку виконаної операції (таблиця 6.4).

Таблиця 6.4.

Частота рецидивів в групах хворих з простою крурорафією і різними типами сітчастих імплантатів з розподілом по строкам виникнення рецидиву

Період спостереження	I група Крурорафія n=48 n*/%рецидиву	II група ProGrip n=50 n*/%рецидиву	III група Parietex n=47 n*/%рецидиву	IV група Vikryl n=25 n*/%рецидиву
6 міс.	48/1 (2,1%)	50/0 (0%)	47/0 (0%)	25/0 (0%)
12 міс.	48/3 (6,3%)	50/0 (0%)	45/0 (0%)	25/1 (4%)
24 міс.	42/6 (14,3%)	46/1 (2,2%)	45/1 (2,2%)	24/2 (8,3%)
36 міс.	37/7 (18,9%)	38/1 (2,6%)	42/2 (4,8%)	22/3 (13,6%)
48 міс.	33/8 (22,0%)	34/1 (2,9%)	40/2 (5%)	20/3 (15%)
60 міс.	24/8 (33,3%)	27/1 (3,7%)	34/2 (5,88%)	20/4 (20%)

* — кількість пацієнтів в групі, яка залишалася під наглядом в кожний окремий з періодів спостереження.

На підставі аналізу таблиці можемо зробити важливий висновок, що принаймні не менше, як половина рецидивів відбулася в терміни спостереження більше, ніж 2 роки.

Частота дисфагічних розладів, які періодично проявлялися в утрудненому ковтанні їжі, так званому «gas-bloat» синдромі і болем в епігастрії, була невеликою, і, практично, не відрізнялася у хворих різних груп. Рецидив прояву печії корелював з анатомічним рецидивом грижі і був найвищим у хворих першої групи.

Середній індекс DeMeester був достовірно вищим у хворих I групи в порівнянні з пацієнтами, яким пластика ГСОД була виконана за допомогою сітчастого імплантату ProGrip® ($19,4 \pm 9,6$ vs $15,6 \pm 8,2$, $p < 0.05$); також достовірну різницю було виявлено між I і III групою ($19,4 \pm 9,6$ vs $14,7 \pm 7,2$, $p < 0.01$), тоді як різниця між I і IV групою хворих різниця не була достовірною ($19,4 \pm 9,6$ vs $16,5 \pm 7,6$, $p = 0,2439$) (таблиця 6.5).

Достовірної різниці між групами, де використовувалися сітчасті імплантати не було виявлено (таблиця 6.5). Середній індекс якості життя за опитувальником GERD-HRQL достовірно відрізнявся між I і II групою ($5,9 \pm 3,6$ vs $3,8 \pm 2,3$, $p < 0.01$); між I і III групою ($5,9 \pm 3,6$ vs $3,5 \pm 2,1$, $p < 0.01$); між I і IV групою хворих достовірних відмінностей не спостерігалось ($5,9 \pm 3,6$ vs $4,3 \pm 2,3$, $p = 0,0759$). Статистичних відмінностей індексу якості життя між групами, де використовувалися сітчасті імплантати виявлено, не було (таблиця 6.5).

Повторні операції були виконані у 10 пацієнтів. Повторні операції у зв'язку з рецидивом ГСОД були виконані у 6 (15%) пацієнтів I групи. Частота повторних операцій достовірно відрізнялася між I групою і III групою: 15% vs 5,4%, $p < 0.05$. Частота повторних операцій між групами, де використовувалися сітчасті імплантати статистично, не відрізнялася. Під час повторних антирефлюксних операцій були використані сітчасті імплантати ProGrip® (у 2 хворих) і Parietex® (у 4 хворих) для профілактики рецидивів. У другій групі була виконана одна повторна операція.

Через 10 місяців після першого оперативного втручання, у зв'язку з вrostанням сітки ProGrip®, яка була зафіксована на діафрагму вище стравоходу. Сітчастий імплантат вдалося видалити без пошкодження тканин стравоходу. Хвора поправилася і в період спостереження 3 роки відчуває собі задовільно. З пацієнтів IV групи 1 хворий був повторно прооперований через рецидив ГСОД, у зв'язку з «коротким» стравоходом була виконана лапароскопічна операція по подовженню стравоходу за методикою Collis.

Таблиця 6.5.

Порівняння віддалених результатів між групами хворих через 48 місяців
після операцій

Показники	I група Крурорафія	II група ProGrip	III група Parietex	IV група Vicryl	p
Кількість пацієнтів	33	34	40	20	
Анатомічний рецидив	8 (22,24%)	1 (2,17%)	2 (5%)	3 (15 %)	p1=0.1189; p2<0.001; p3<0.001; p4<0.001; p5<0.001; p6=0,414*
Індекс DeMeester	19,4±9,6	15,6±8,2	14,7±7,2	16,5±7,6	p1=0,051; p2=0,0154; p3=0,2439; p4=0,5927; p5 = 0,6769; p6 = 0,3738*
GERD-HRQL	5,9±3,6	3,8±2,3	3,5±2,1	4,3±2,3	p1=0,0016; p2=0,0005; p3=0,0759; p4=0,5317; p5=0,42; p6=0,183*
Повторні операції	6 (15 %)	2 (5,88%)	1 (2,5 %)	1 (5 %)	p1=0,0898; p2=0,0479; p3=0,2554; p4=0,6413; p5=0,9069; p6=0,6111*

p_1 — порівняння груп I та II;

p_2 — порівняння груп I та III;

p_3 — порівняння груп I та IV;

p_4 — порівняння груп II та III;

p_5 — порівняння груп II та IV;

p_6 — порівняння груп III та IV;

* — тест Стюдента;

Використання синтетичних сітчастих імплантатів, що розсмоктуються, у хворих з великими ГСОД достовірно знижують частоту рецидивів у віддалені терміни спостереження в порівнянні зі звичайною крурорафією.

Сітчастий імплантат ProGrip® і Parietex® продемонстрували схожу ефективність в профілактиці рецидивів у хворих з великими ГСОД. Застосування вищеназваних сіток безпечно у віддалені терміни спостереження і завдяки наведеним в роботі методикам їх фіксації дозволяє запобігти міграції імплантату в стравохід та/або в шлунок з їх арозією, і, тим самим, знизити кількість пацієнтів з незадовільними клінічними результатами.

Фіксація сітчастого імплантату ProGrip® завдяки його «липкої» поверхні здійснюється швидше, ніж фіксація сіток Parietex® і Vicryl® за допомогою швів і достовірно не відрізняється за загальним часом операції від рутинної крурорафії. У 4 хворих, у яких використовувався сітчастий імплантат Vicryl®, у віддалені терміни спостереження були виявлені рецидиви ГСОД. Даний показник був найбільшим у порівнянні з іншими досліджуваними сітчастими імплантатами, що пов'язано з властивостями сітки.

Таким чином, проведене нами дослідження продемонструвало принципову необхідність використання сітчастих імплантатів для попередження рецидивів ГСОД. У хворих з великими ГСОД при дотриманні стандартів техніки встановлення і фіксації сітчастих імплантатів спостерігалися приблизно однакові ранні результати як при використанні розсмоктуючихся, так і не розсмоктуючихся сіток. Самофіксуюча сітка ProGrip® має певні переваги, оскільки не вимагає накладення швів для фіксації. При використанні сітчастого імплантату типу Vicryl® у віддалені терміни спостерігається більша кількість рецидивів в порівнянні у хворих із застосуванням нерозсмоктуючихся сіток, що пов'язано з тим що сітчастий протез розсмоктується, не забезпечуючи достатню міцність зшитих тканин. Матеріали розділу опубліковані у наукових працях автора [150, 151, 152, 154, 155].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

При хірургічному лікуванні хворих з великими ГСОД основною проблемою є висока частота рецидивів, яка за повідомленнями різних авторів досягає 60% у віддалені терміни спостереження [1–4, 7, 8].

Лапароскопічна пластика великих ГСОД є технічно складною процедурою, що вимагає значного досвіду в хірургії верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Під час виконання ЛАО відповідно до рекомендацій SAGES обов'язковим є ушивання ніжок діафрагми позаду стравоходу (задня крурорафія) [3]. При наявності ГСОД невеликого розміру вдається ефективно закрити гризовий дефект шляхом ушивання ніжок діафрагми, але при пластиці великих параезофагеальних ГСОД виникають серйозні технічні проблеми [1–7, 19]. Просте ушивання ніжок діафрагми не завжди ефективне, оскільки накладені шви при вираженому натягу можуть прорізати тканини, що в результаті призводить до рецидиву ГСОД [1–4, 19, 20, 82–84]. З огляду на це низка хірургів ще з 1999 року запропонували використовувати сітчасті імпланти для зміцнення швів крурорафії [156, 157]. Проведені рандомізовані дослідження підтвердили високу ефективність сітчастих імплантів при пластиці великих ГСОД [10, 122, 157, 158]. У той же час, використання сітчастих імплантів, може призвести до важких післяопераційних ускладнень, таких як вrostання сіток в тканину стравоходу, міграція сіток всередину стравоходу, утворення виразок слизової та стриктур просвіту стравоходу, що вимагає повторних складних оперативних втручань [15, 128, 134].

Не зважаючи на наявність великої кількості досліджень стосовно застосування сітчастих імплантів під час пластики ГСОД, дані останніх опублікованих метааналізів залишаються суперечливими [118, 119, 129, 131]. Головним недоліком більшості опублікованих праць є короткий період спостережень, середня тривалість якого у більшості досліджень становить до

3-х років [118, 119, 131]. За даними літературного огляду, присвяченого ускладненням, пов'язаним з використанням сітчастих імплантатів, при ГСОД післяопераційний період спостереження, протягом якого були виявлені ускладнення, обумовлені застосуванням сітчастих імплантатів, варіювався від 10 днів до 9 років [128]. У власній роботі ми вивчили результати операційного лікування пацієнтів з використанням різних видів сітчастих імплантатів в терміни до 6 років.

Часто застосовуваний спосіб фіксації сітчастого імплантату з круглим вирізом в центрі схожим на «замкову щілину» навколо стравоходу має серйозні недоліки [137]. Як продемонстрували дослідження на тваринах, сітчастий імплантат з часом зменшується в розмірах на 50%, що може призвести до циркулярної рестрикції стравоходу [128]. Поліпропіленові або ПТФЕ сітчасті імплантати мають тверду структуру, і при щільному контакті зі стравоходом можливим є виникнення періезофагеального фіброзу, та як результат — тривала важка післяопераційна дисфагія або розвиток рубцевої стриктури [134,137,139]. При способі фіксації сітчастого імплантату «як місток, який закриває гризовий дефект», позаду чи попереду стравоходу, найчастішим ускладненням є ерозія стравоходу та шлунку [137]. Основною причиною виникнення цього ускладнення є зміщення діафрагми під час дихання (не менше ніж 20000 разів на день), що в свою чергу призводить до постійного тертя між сітчастим імплантантом та тканинами стравоходу. У зв'язку з цим можливим є не лише розвиток ерозії, але і міграція сітки у стравохід або шлунок [137]. При таких ускладненнях не рідко виникає необхідність виконання езофагоектомії або гастроектомії [132, 134, 137, 139]. Згідно з даними досліджень J. Li et al. у пацієнтів з рецидивом ГСОД спостерігається підвищений ризик виникнення ерозії з подальшим вrostанням сітки [132]. Найчастішим місцем аррозії був стравохід (50%), у 25% — шлунок та у 23% — СШП. Найбільш поширеним типом сітчастих імплантатів у цьому дослідженні були РТФЕ та поліпропіленові сітчасті

імпланти [132]. Дистальна резекція стравоходу і резекція шлунку були необхідними у 19,6% та 5,9% пацієнтів відповідно [132].

У зв'язку з ризиком виникнення важких ускладнень і необхідністю проведення травматичних повторних операцій, низка хірургів вважає, що необхідно відмовитися від використання сітчастих імплантів навіть незважаючи на високу частоту рецидивів [118, 119, 131, 132, 134].

В оглядовому дослідженні I Furnee et al. (2015), були опубліковані результати опитування європейських хірургів-гастроентерологів щодо використання сітчастих імплантів при пластиці великих ГСОД. Дані опитування продемонстрували, що 14,5% респондентів рутинно використовували сітки, тоді як 77,6% учасників опитування застосовували сітчасті імпланти лише в окремих випадках [9]. Більшість респондентів (52,6%) повідомили про використання поліпропіленової сітки, незважаючи на те, що з ерозіями стравоходу зіткнулися 20% всіх респондентів. Це дослідження демонструє різноманітність думок серед європейських хірургів-гастроентерологів щодо типів, конфігурації і фіксації сітки при герніопластиці стравохідного отвору діафрагми [9]. Автори систематичних оглядів, в яких було розглянуто доцільність використання сітчастих імплантів, не вважають переконливими дані щодо необхідності рутинного використання сітчастих імплантів при пластиці великих ГСОД. Сітчасті імпланти повинні використовуватися на розсуд хірургів на основі інтраопераційних даних [118, 131, 153, 156].

Відповідно до клінічних рекомендацій SAGES з хірургічного лікування великих ГСОД, «використання сітки для зміцнення великих гриж стравохідного отвору діафрагми знижує частоту рецидивів у короткостроковій перспективі» (рівень рекомендації — сильний). Не достатньою є кількості досліджень, на основі яких можна було б рекомендувати або відмовлятися від використання сітки під час пластики ГСОД [3]. Також не вирішеним є питанням оптимального методу фіксації сітки. Для прикладу, фіксація за допомогою такерів, коли вони

застосовуються низько на лівій ніжці діафрагми або близько верхівки ніжок спереду, може призвести до пошкодження аорти або перикарду [134, 137]. У клінічних рекомендаціях EAES вказано, що пластика ГСОД з додатковим зміцненням сітчастим імплантатом швів крурорафії може зменшити ризик розвитку рецидиву грижі [1]. Дані рекомендацій американських і європейських хірургів вказують на те, що застосування сітчастих імплантатів дозволяє поліпшити результати ЛАО, але їх використання потребує строгих показань [1, 3, 4].

У зв'язку з високою частотою ускладнень при використанні сіток, що не розсмоктуються, при пластиці ГСОД, набули широкого поширення біологічні сітчасті імплантати [11]. Завдяки тому, що дані сітки складаються з колагену, сітчастий імплантат обростає тканинами, що дозволяє уникнути подальшої інкапсуляції і запалення [11, 157]. Перевагами біологічної сітки є зниження ризиків виникнення ускладнень у віддаленому післяопераційному періоді, таких як ерозія стравоходу або шлунку, міграцію сітки і стеноз, що забезпечило високу популярність такого імплантанту [11, 157, 158]. У найбільшому на сьогоднішній день рандомізованому контрольованому дослідженні, присвяченому використанню біологічної сітки при пластиці ГСОД повідомлено про 24% рецидивів у групах стандартної крурорафії, і 9% у групах з сітчастим імплантатом через 6 місяців спостереження [10]. Проте суттєвої різниці в частоті рецидивів ГСОД між групами при середньому періоді спостереження 58 місяців не виявлено (59% для стандартної крурорафії vs 54% для пластики з використанням сітки) [10]. Збільшення частоти рецидивів у відділеному післяопераційному періоді може бути пов'язано з властивостями біологічних сітчастих імплантатів. Такі сітки з часом розсмоктуються, а в процесі деградації механічні властивості біоматеріалу слабшають. [156–160].

Згідно з даними недавніх публікацій, при правильному використанні синтетичних сіток серйозні ускладнення виникають вкрай рідко [158, 160]. Під час міжнародного конгресу EAES, проведеного в 2019 році в Іспанії,

хірурги так і не змогли дійти до спільного рішення стосовно необхідності використання сіток у хворих з великими ГСОД [161]. Таким чином, питання про використання сіток при ЛАО у хворих з ГСОД залишається дискусійним і до кінця не вирішеним [131, 134, 137, 156–160].

Однією з невирішених проблем є відсутність чітких показів до використання сітчастих імплантатів. Багато хірургів застосовують сітчасті імплантати при великих ГСОД, але при цьому використовують власні критерії визначення величини гризового дефекту [25–31]. Також не до кінця зрозуміло, який тип сітки можна використовувати, яка повинна бути конфігурація і спосіб фіксації сітчатого імплантата [4,16,114,121]. Не до кінця з'ясованим залишається питання результатів оперативних втручань у віддалені терміни після операції. Найважливіше питанням залишається обґрунтування необхідності використання сітчастих імплантатів для закриття гризового дефекту, та чи можна обійтися без них шляхом вдосконалення способу хіатопластики. Щоб відповісти на всі перераховані питання, нами було проведено дане дослідження, в рамках якого здійснювалося вивчення питання про необхідність використання сітчастих імплантатів під час ЛАО. Перед нами стояли такі завдання:

1. Вивчити фактори, що впливають на розвиток рецидивів у хворих після ЛАО.
- 2.З'ясувати ефективність при використанні сіток, що розсмоктуються та не розсмоктуються, для пластики ГСОД.
- 3.Вивчити можливість використання нових сіток, що самофіксуються, при ЛАО.
- 4.На основі отриманих результатів визначити показання і протипоказання до використання сіток при виконанні ЛАО.

Для розуміння механізмів і профілактики виникнення рецидивів ГСОД, необхідно враховувати не лише зовнішні фактори, такі як механічний стрес, підвищення внутрішньочеревного тиску, а й особливості будови сполучної тканини СШП. Наявною є значна кількість публікацій, що демонструють

взаємозв'язок між дефектами синтезу колагену і виникненням прямих, непрямих пахових гриж та гриж черевної стінки [21,22,102,104]. У численних дослідженнях повідомляється, що у хворих з вентральними і паховими грижами причиною розвитку рецидивів є особливості будови сполучної тканини, зокрема, важливу роль відіграє склад колагену в тканинах [105,107,109]. До кінця не з'ясованим залишається питання, чи відноситься дефект синтезу колагену до факторів, які сприяють виникненню ГСОД [21,102,104]. Положення СШП підтримується комплексом еластичних зв'язок. Періезофагеальні зв'язки характеризуються великими еластичними волокнами. За даними Curci JA et al, наявність ГЕРХ і ГСОД пов'язані з ослабленням еластичних волокон в двох з трьох зв'язок, що підтримують СШП [103]. Зменшення вмісту еластину та колагену в еластичних волокнах періезофагеальних зв'язок забезпечує структурну основу для розвитку ГСОД. У 2009 році Asling et al. [106] виявив кореляцію між утворенням ГСОД та наявністю гену COL3A1 у хромосомі 2, що кодує колаген типу III. Цей ген був більш поширений в сім'ях з наявністю ГЕРХ і ГСОД [106]. Таким чином, нещодавні дослідження підтверджують зв'язок між частотою рецидивів після лапароскопічних антирефлюксних операцій і дефіцитом колагену I і особливо III типу у зв'язках стравоходу [21,22,102,104]. У дослідженні V von Diemen et al. автори порівняли кількість колагену I і III типу у біопсійних зразках ДСЗ у пацієнтів з ГСОД та аутопсійних зразках трупів з відсутністю грижового дефекту. Отримані результати засвідчили, що вміст колагену у хворих з ГСОД є достовірно нижчим, ніж у контрольної групи [21]. У той же час, інші автори не виявили такої залежності.

Ми провели власне дослідження, використовуючи модифіковану методику, яка описана в цій роботі. Принцип методу полягає у виявленні наявності білків колагену I та III типу у клітинах сполучної тканини СШП за допомогою моноклональних антитіл до відповідних білків. Для даної роботи були використані первинні моноклональні антитіла кролика до колагену людини I типу і III типу. Наші дані показали, що вміст колагену I типу в ДСЗ

у хворих з ГСОД був на 50% нижче, ніж у контрольній групі, а вміст колагену III типу був нижчим на 29,7% ($p < 0.01$). В основній групі спостерігалась негативна кореляція між ППСОД і вмістом колагену в ДСЗ. Таким чином, структура ДСЗ в обстежених пацієнтів з ГЕРХ і ГСОД була слабшою і, ймовірно, мала меншу стійкість до сил розтягування СШП, ніж в ДСЗ трупів без ГСОД. Такі дані дозволяють припустити, що якість ДСЗ та її здатність підтримувати і стабілізувати СШП нижче діафрагми, може бути одним з етіологічних факторів для утворення ГСОД і виникнення рецидивів після ЛАО. Дані відносно кількості та якості колагену в різних дослідженнях значно відрізняються [21,7]. Треба відзначити, що в нашому дослідженні, на відміну від зарубіжних робіт, вдалося відібрати однорідні групи хворих (основна і контрольна група), які суттєво не відрізнялися за статтю, віком, індексом маси тіла і не мали расових відмінностей, що може впливати на отримані результати [21].

Наші результати свідчать про пряму залежність між складом колагену в ДСЗ і площею ГСОД у даних хворих. Таким чином, можна зробити висновок, що виникнення рецидиву ГСОД залежить не лише від хірургічної техніки і досвіду хірургів, але і від біологічної якості тканин в області СШП. Хворі з великими ГСОД мають анатомо-морфологічні чинники, що підтверджують доцільність використання сітчастих імплантатів для профілактики рецидивів ГСОД. Вивчення факторів, що сприяють виникненню рецидивів після лапароскопічної крурорафії, дозволяє визначити контингент хворих, яким необхідно використовувати сітчасті імплантати.

Ретельно аналізуючи матеріал клініки, що включає більше 1500 лапароскопічних антирефлюксних операцій, було виявлено чітку кореляцію між частотою рецидивів і величиною гризового дефекту [4,5]. У 2013 році в клініці була розроблена і запропонована нова класифікація гриж, що базується на вимірі площі гризового дефекту — малі ГСОД (площа гризового дефекту до 10 см²), великі ГСОД (ППСОД від 10 до 20 см²) і гігантські ГСОД (ППСОД більше 20 см²). [4].

Накопичений в нашій клініці досвід проведення ЛАО показує, що при малих ГСОД використання сітчастих імплантатів недоцільне, оскільки проста крурорафія забезпечує хороші віддалені результати з мінімальною частотою рецидивів. При наявності гігантської грижі ушити гризовий дефект без сітчастих імплантатів практично неможливо. При великих грижах (10–20 см²) питання використання сітчастих імплантатів залишається на розсуд хірурга. У нашому дослідженні у оперованих хворих були великі ГСОД з площею гризового дефекту більше 10 см². Чи потрібно у всіх цих хворих використовувати сітчасті імплантати для укріплення швів крурорафії?

Більшості хірургів відомо, що чим більше сила натягу швів, тим більша ймовірність їх розходження. Виконання безнатяжної крурорафії за даними численних досліджень зменшує ризик виникнення рецидивів, та є стандартом пластики ГСОД [3–7]. Більшість хірургів оцінюють натяг ніжок діафрагми за тактильними і візуальними ознаками під час пластики СОД [107, 116]. Однак ці ознаки здатні змінюватися, та не є достатньо об'єктивними. Багато хірургів оцінюють натяг за силою, необхідною для зближення правої і лівої ніжки діафрагми [4,104]. У роботі D.Bradley et al. автори прийшли до висновку, що співвідношення 1:1 між шириною СОД і натягом можна пояснити лише в 35% випадків, і що при оцінці натягу необхідно враховувати інші змінні [19].

Причин такої низької кореляції кілька. По-перше, крім ширини СОД потрібно враховувати різні розміри і форми діафрагми, а також наявність фіброзу і рубців в зоні ніжок діафрагми. По-друге, методи, використані в цьому дослідженні для вимірювання ширини і натягу, хоча і є більш кількісними, ніж тактильні і візуальні ознаки, все ж вимагають суб'єктивних вимірів, таких як досягнення симетричного натягу по середній лінії або облік тиску, що здійснюється ретрактором печінки або пневмоперитонеумом. На ступінь натягу швів крурорафії, окрім розміру ГСОД, можуть впливати розміри і форма діафрагми, наявність фіброзу і рубців при давніх грижах, стан ніжок діафрагми та інші. [24–31]

Ми провели дослідження, в якому оцінювали силу натягу швів крурорафії. Був використаний модифікований метод вимірювання сили натягу при зав'язуванні швів крурорафії, описаний в нещодавній зарубіжній роботі [20]. Для цього ми використовували електронний динамометр Walcom Fm-204-50k, що дозволяє виміряти силу натягу з роздільною здатністю 0,1 Н.

Як показало наше дослідження, сила натягу при затягуванні швів в зоні найбільшої розбіжності ніжок діафрагми становить від 2,9 Н до 7–9 Н. З

огляду на різні показники сили натягу при зав'язуванні швів, ми змогли розділити хворих на дві групи. Хворі із середніми показниками сили натягу швів крурорафії до 2,5–4 Н. Пацієнти даної групи були достовірно

молодшими, і мали достовірно меншу площу гризового дефекту. У цих хворих ми не використовували сітчасті імпланти. У віддалені терміни спостереження від 6 до 24 місяців, у них не було виявлено рецидивів ГСОД.

Друга група хворих включала пацієнтів більш старшого віку з достовірно

великими за площею гризовими дефектами. При вимірах були визначені сили затягування ниток достовірно вище, ніж у першій групі, в середньому понад 4 Н. У цих хворих досить часто (в 70,83% випадків) спостерігалось прорізування м'язових волокон ніжок діафрагми при затягуванні ниток. У 12-ти пацієнтів з цієї групи хворих ми змушені були застосувати для зміцнення швів крурорафії сітчасті імпланти. Вивчення віддалених результатів показало, що у всіх 11 хворих другої групи, у яких сила натягу ниток при затягуванні швів крурорафії перевищувала показники 4–4,7 Н спостерігалися

рецидиви грижі. В той же час у хворих, яким застосовували пластику з сітчастими імплантатами, рецидивів ГСОД не було виявлено. Оскільки середня сила натягу швів корелювала з прорізуванням м'язових волокон ніжок діафрагми, цей фактор був обраний критерієм для використання сітчастих імплантів.

Таким чином, для більш чіткого обґрунтування доцільності застосування сітчастого імплантату з метою зміцнення швів крурорафії, можна використовувати не лише показники величини гризового дефекту,

але й силу натягу нитки при затягуванні швів крурорафії. Нами виявлено, що критичними показниками натягу нитки є величини більше 4 Н. Незважаючи на різницю у методиках вимірювання, за даними англійських авторів, цей показник також становить 4 Н [20]. Якщо сила натягу при затягуванні швів крурорафії перевищує 4 Н, то ймовірність рецидиву ГСОД різко зростає. У таких пацієнтів доцільно використовувати сітчасті імпланти. Цей метод недороговартісний і вимагає мінімального додаткового обладнання. У перспективі вимір сили натягу ніжок є більш економічно вигідним для пацієнта, в порівнянні з витратами на курс консервативної терапії або повторну операцію в разі рецидиву ГСОД.

Залишається важливе питання про правильний вибір типу, розміру та методу фіксації сітчастого імплантату, для профілактики ускладнень, пов'язаних із сіткою, і в той же час для надійного зміцнення зони крурорафії і запобігання розвитку рецидивів.

Великі за площею сегменти поліпропіленової сітки навколо стравоходу можуть призвести до ерозії або міграції сітки, а також до розвитку фіброзних стриктур, що спричиняють стеноз дистального відділу стравоходу [4, 29]. Granderath et al. [140] запропонували використовувати невеликі шматочки поліпропіленової сітки розміром 1×3 см для зміцнення поверх зшитих ніжок діафрагми. Фіксація сітки за допомогою швів може бути технічно складною, а використання спеціальних тakerів може призводити до тяжких ускладнень. У недавній публікації Antonakis et al. [159], виявили 23 повідомлення про випадки травм, пов'язаних з тakerом, з яких 19 (76%) були пов'язані з пластикою сіткою. Використання ProTack™/AbsorbaTack™/ReliaTack™ від Medtronic (Covidien), SecureStrap™ (Ethicon) і SorbaFix™ (Bard) протипоказано у безпосередній близькості від основних судинних структур, таких як перикард, аорта та нижня порожниста вена. [23–27]

Для поліпшення результатів пластики великих ГСОД ми провели ПРД, де вивчили ефективність самофіксуючого поліпропіленового сітчастого імплантату ProGrip™, який раніше застосовувався лише для пластики

пахових гриж [150]. У дослідженні ми використовували невеликі за площею частини самофіксуючої сітки ProGrip™ розміром 4–6 см. Після накладення швів на ніжки діафрагми сітчастий імплантат ProGrip™ з U-подібної конфігурації встановлювалася в зону задньої крурорафії. Основна перевага сітки ProGrip™ полягає в тому, що за рахунок наявності мікрогачків на задній поверхні вона фіксується до тканин за принципом липучки, не вимагаючи додаткового використання швів. Щоб правильно закріпити сітку на ніжках діафрагми, потрібно всього 5–10 хв. Коли ми використовуємо поліпропіленові або інші типи сіток, що розсмоктуються, фіксація сітки може бути проблемою. Неправильна фіксація сітки може бути причиною ерозії або міграції сітки всередину стравоходу.

Американські хірурги для фіксації біологічних сіток використовували 8–10 швів [157]. Тривалість такої операції становила 214–244 хв. [10]. З нашого досвіду фіксація сітки ProGrip™ була дуже швидкою, а час операції становив лише 96 ± 12 хв. Скорочення часу операції є великою перевагою, оскільки більшість наших пацієнтів були з супутніми патологіями та віком старше 60 років. Сітчастий імплантат ProGrip™ в нашому дослідженні встановлювався таким чином, щоб не було прямого контакту з тканинами стравоходу. Задля цього поверх сітчастого імплантату укладали залишки грижового мішка. Під час наших досліджень було виявлено лише одне ускладнення, пов'язане з вrostанням сітки у стравохід.

Для порівняння ефективності використання різних видів сітчастих імплантатів ми провели ретроспективний аналіз результатів пластики великих ГСОД за допомогою сітчастого імплантату Parietex™ з колагеновим покриттям, сітки на основі матеріалу Vicryl™, самофіксуючого сітчастого імплантату ProGrip™ та пластики СОД за допомогою простої крурорафії. Усі типи сітчастих імплантатів в основному зміцнювали шви задньої крурорафії, і фіксувалися таким чином, щоб мінімізувати контакт зі стравоходом. Частота післяопераційних ускладнень достовірно не відрізнялася між групами. Через 5 років частота рецидивів у групах хворих, у яких

використовувалися сітки ProGrip™ і Parietex™ з покриттям, залишалася невеликою (4,5 і 7,9% відповідно) і не відрізнялася між групами ($p < 0.05$). (Табл. 2). У той же час, в групі хворих, в яких не використовувалося ніяких сітчастих імплантатів, частота рецидивів склала 26,3% й істотно відрізнялася у II і III групі хворих. Через 2 роки частота рецидивів в групі хворих, у яких ми використовували вікрилові сітки, була істотно нижчою, в порівнянні з хворими першої групи, у яких крурорафія виконувалася за допомогою простого ушивання ніжок діафрагми, відповідно 8,3 і 12,5% ($p < 0.05$). У той же час, через 5 років різниця в частоті рецидивів у хворих I і IV групи була не достовірною, 26,3 і 20% відповідно. Це можна пояснити тим, що розсмоктуюча вікрилова сітка не є достатньою міцною, та не в повній мірі здатна попередити виникнення рецидиву. Синтетичні сітки, що розсмоктуються, мали більше переваг та дозволяли істотно знизити частоту рецидивів у пацієнтів з великими ГСОД.

Теоретично, біологічні сітчасті імплантати повинні мати меншу частоту ускладнень, пов'язаних із алопластикою, оскільки цей тип сітки зроблений з колагену, який згодом поглинатиметься організмом. Крім того, біологічний матеріал може містити деякі фактори росту, які можуть привести до синтезу колагену та еластину в ділянці дефекту. Тим не менш, Stadlhuber та ін. [134] описали в 2009 році серію з 28 історій хвороби, що описують ускладнення, пов'язані з сіткою. У семи цих випадках описані пов'язані з сіткою ускладнення в біологічних сітках, включаючи стеноз, фіброз і навіть один випадок ерозії сітки в стравохід.

Щоб знизити відсоток ускладнень пов'язаних із використанням сітчастих протезів, необхідно враховувати не лише матеріал та тип сітчастого імплантату. Дуже важливим фактором є техніка встановлення та фіксації сітки. В незалежності від типу використовуємого сітчастого імплантату, як правило, ми використовували “U” образну форму сітки і залежно від розміру грижового дефекту підбирали розміри сітки для алопластики. На нашу думку, перевага даної форми сітки, яка служить для зміцнення швів

круропластики, є менш виражений запального процес у ділянці крурорафії. В нашій роботі ми використовували невеликі розміри сітчастих імплантатів від 4x5 см до 6x7 см. Дана конфігурація та розмір сітчастого імплантату дозволял нам досягти встановлювання сітки таким чином, щоб уникнути контакту імплантату з стравоходом. Додатково для зниження кількості післяопераційних ускладнень пов'язаних із сітчастими імплантатами та перешкоди вrostання та міграції сіток у стравохід, ми використовували певні “прийоми” та алгоритми, які були розроблені в нашій клініці. По-перше, ми формували фундоплікаційну манжетку таким чином, щоб уникнути контакту країв сітчастого імплантату та стравоходу. +

Досить серйозною проблемою в технічному плані були пацієнти, у яких необхідно було додатково виконати передню крурорафію. У цих хворих ми вдавалися до широкої мобілізації лівої частки печінки, при цьому з'являлася можливість накласти вузлові шви в область СОД вище стравоходу. При великому натягу швів ми додатково фіксували невеликі смужки сіток розмірами 3x4 см, які фіксувалися до тканин діафрагми, вище мобілізованого краю лівої частки печінки.

Отримані дані свідчать, що сітчасті імплантати доцільно застосовувати у хворих з великим дефектом СОД (площею від 10 см²), при великому натягу швів крурорафії (більше 4 Н) та слабкими ніжками діафрагми. Застосування синтетичних сітчастих імплантатів, що розсмоктуються, ефективно знижує частоту рецидивів. Застосування сітчастого імплантату ProGrip™, що самофіксується, для зміцнення швів крурорафії є відносно безпечною і простою методикою пластики СОД. Методика, що описана в нашій роботі, не вимагає фіксації сітки, надійно зміцнює шви крурорафії і має низький відсоток ускладнень, пов'язаних з сітчастими імплантатами. Результати наших досліджень демонструють, що використання сітчатих імплантантів дозволяє суттєво знизити частоту рецидиву ГСОД. А якість життя пацієнтів, яким здійснювалась пластика ГСОД сітчатим імплантантом, не відрізняється від такої, як у оперованих хворих з малими ГСОД. Здебільшого

післяопераційні ускладнення пов'язані з низьким рівнем якості виконання операції, технічними недоліками під час операції, недотриманням пацієнтами рекомендацій хірурга у післяопераційному періоді.

Таким чином, проведена нами робота продемонструвала необхідність та доцільність використання сітчастих імплантатів для попередження рецидивів у хворих з великими ГСОД. При правильній техніці установки та фіксації сітчастих імплантатів спостерігаються однакові результати як при використанні сітчастих імплантатів, що розсмоктуються, так і тих, що не розсмоктуються. Сітчастий імплантат ProGrip™, що самофіксується, має певну перевагу, оскільки не вимагає накладення великої кількості швів для фіксації. При використанні сіток, що розсмоктуються, по типу Vicryl™ у віддалені терміни спостерігається велике число рецидивів, що пов'язано з послабленням міцності зшитих тканин.

Наша робота підтверджує гіпотезу дослідження, яка полягає в тому, що при правильній техніці застосування сітчастих імплантатів у пацієнтів з великими ГСОД можна досягти низької частоти післяопераційних ускладнень і хороших віддалених результатів застосовуючи нерозсмоктуючі поліпропіленові сітчасті імплантати.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні наведено вирішення актуальної задачі підвищення ефективності хірургічного лікування хворих на великі грижі стравохідного отвору діафрагми шляхом розробки показань до використання сітчастих імплантатів та впровадження нових методів пластики гриж.

1. Лапароскопічна крурорафія у хворих з великими грижами стравохідного отвору діафрагми супроводжується значним числом рецидивів, що становить за даними дослідження 33,3 % ($p < 0.01$), у строки спостереження більше 60 місяців.

2. Вивчення складу колагену в сполучній тканині у хворих з великими ГСОД виявило порушення структури сполучної тканини. Вміст колагену I та III типу в діафрагмово-стравохідній зв'язці у хворих з грижами стравохідного отвору діафрагми був на 50 % та 29,7 % відповідно нижчий чим в групі контролю ($p < 0.01$). Згідно з отриманими результатами дослідження у хворих з великими і гігантськими грижами має місце порушення синтезу сполучної тканини, що за гіпотезою дослідження є однією з вагомих причин розвитку рецидивів гриж. Це є обґрунтуванням для використання поліпропіленових сітчастих імплантатів з метою зниження частоти рецидивів гриж стравохідного отвору діафрагми.

3. Дослідження сили натягу швів крурорафії виявило сильну позитивну кореляційну залежність сили натягу при зшиванні ніжок діафрагми з площею стравохідного отвору діафрагми ($r = 0,95$) ($p < 0,001$). Наші результати свідчать, що натяг ніжок діафрагми менш ніж 4 Н може бути допустимим порогом натягу для шовної круропластики. Сила натягу швів крурорафії більше 4 Н є показом для застосування сітчастих імплантатів.

4. Використання сітчастих імплантатів ProGrip®, які самофіксуються, дозволяє достовірно знизити частоту рецидивів у хворих з великими грижами стравохідного отвору діафрагми в порівнянні зі звичайною шовною круропластикою у 9 разів ($p = 0,027$). Запропонована методика є безпечною, позбавляє необхідності використання швів для фіксації сітчастого протеза,

скорочує час операції в порівнянні зі стандартними методами алопластики стравохідного отвору діафрагми.

5. Використання сітчастих протезів, що не розсмоктуються, а саме ProGrip та Parietex за нашими даними дозволяє знизити частоту рецидивів в у 9 та 6 разів відповідно в порівнянні зі звичайною шовною круропластикою ($p < 0,01$). Результат використання сітчастого імплантату Vicryl, що розсмоктуються, достовірно не відрізняється у відсотку рецидивів від шовної крурорафії (33,3 % vs 20 % ($p = 0,324$)) у віддалені строки спостереження 5 років. Це дозволяє рекомендувати застосування сітчастих імплантатів, що не розсмоктуються у хворих з великими грижами стравохідного отвору діафрагми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Stefanidis, D., Hope, W. W., Kohn, G. P., Reardon, P. R., Richardson, W. S., Fanelli, R. D., & SAGES Guidelines Committee (2010). Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy*, 24(11), 2647–2669. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1267-8>
2. Грубник В.В. Критические аспекты лапароскопической хирургии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и грыж пищеводного отверстия диафрагмы / В. В. Грубник, А. В. Малиновский. – Одесса : ВМВ-типография, 2015. – 106 с.
3. Kohn, G. P., Price, R. R., DeMeester, S. R., Zehetner, J., Muensterer, O. J., Awad, Z., Mittal, S. K., Richardson, W. S., Stefanidis, D., Fanelli, R. D., & SAGES Guidelines Committee (2013). Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical endoscopy*, 27(12), 4409–4428. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3173-3>
4. Frantzides, C. T., Carlson, M. A., Loizides, S., Papafili, A., Luu, M., Roberts, J., Zeni, T., & Frantzides, A. (2010). Hiatal hernia repair with mesh: a survey of SAGES members. *Surgical endoscopy*, 24(5), 1017–1024. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0718-6>
5. Kaplan, J. A., Schechter, S., Lin, M. Y., Rogers, S. J., & Carter, J. T. (2015). Morbidity and Mortality Associated With Elective or Emergency Paraesophageal Hernia Repair. *JAMA surgery*, 150(11), 1094–1096. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2015.1867>
6. Hashemi, M., Peters, J. H., DeMeester, T. R., Huprich, J. E., Quek, M., Hagen, J. A., Crookes, P. F., Theisen, J., DeMeester, S. R., Sillin, L. F., & Bremner, C. G. (2000). Laparoscopic repair of large type III hiatal hernia: objective followup reveals high recurrence rate. *Journal of the American College of Surgeons*, 190(5), 553–561. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(00\)00260-x](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00260-x)
7. Rathore, M. A., Andrabi, S. I., Bhatti, M. I., Najfi, S. M., & McMurray, A. (2007). Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal

hernia. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 11(4), 456–460.

8. Bonrath, E. M., & Grantcharov, T. P. (2015). Contemporary management of paraesophageal hernias: establishing a European expert consensus. *Surgical endoscopy*, 29(8), 2180–2195. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3918-7>

9. Furnée, E., & Hazebroek, E. (2013). Mesh in laparoscopic large hiatal hernia repair: a systematic review of the literature. *Surgical endoscopy*, 27(11), 3998–4008. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3036-y>.

10. Oelschlager, B. K., Pellegrini, C. A., Hunter, J., Soper, N., Brunt, M., Sheppard, B., Jobe, B., Polissar, N., Mitsumori, L., Nelson, J., & Swanstrom, L. (2006). Biologic prosthesis reduces recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: a multicenter, prospective, randomized trial. *Annals of surgery*, 244(4), 481–490. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000237759.42831.03>

11. Antoniou, S. A., Pointner, R., & Granderath, F. A. (2011). Hiatal hernia repair with the use of biologic meshes: a literature review. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31820ad56c>

12. Soricelli, E., Basso, N., Genco, A., & Cipriano, M. (2009). Long-term results of hiatal hernia mesh repair and antireflux laparoscopic surgery. *Surgical endoscopy*, 23(11), 2499–2504. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0425-3>

13. Hazebroek, E. J., Leibman, S., & Smith, G. S. (2009). Erosion of a composite PTFE/ePTFE mesh after hiatal hernia repair. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 19(2), 175–177. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3181a11926>

14. Targarona, E. M., Bendahan, G., Balague, C., Garriga, J., & Trias, M. (2004). Mesh in the hiatus: a controversial issue. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 139(12), 1286–1296. <https://doi.org/10.1001/archsurg.139.12.1286>

15. Zügel, N., Lang, R. A., Kox, M., & Hüttl, T. P. (2009). Severe complication of laparoscopic mesh hiatoplasty for paraesophageal hernia. *Surgical endoscopy*, 23(11), 2563–2567. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0456-9>

16. Balagué, C., Fdez-Ananín, S., Sacoto, D., & Targarona, E. M. (2020). Paraesophageal Hernia: To Mesh or Not to Mesh? The Controversy Continues. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 30(2), 140–146. <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0431>
17. Parker, M., Bowers, S. P., Bray, J. M., Harris, A. S., Belli, E. V., Pfluke, J. M., Preissler, S., Asbun, H. J., & Smith, C. D. (2010). Hiatal mesh is associated with major resection at revisional operation. *Surgical endoscopy*, 24(12), 3095–3101. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1095-x>
18. Huddy, J. R., Markar, S. R., Ni, M. Z., Morino, M., Targarona, E. M., Zaninotto, G., & Hanna, G. B. (2016). Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A meta-analysis and European survey study. *Surgical endoscopy*, 30(12), 5209–5221. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4900-3>
19. Bradley, D. D., Louie, B. E., Farivar, A. S., Wilshire, C. L., Baik, P. U., & Aye, R. W. (2015). Assessment and reduction of diaphragmatic tension during hiatal hernia repair. *Surgical endoscopy*, 29(4), 796–804. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3744-y>
20. Navaratne, L., Ashrafian, H., & Martínez-Isla, A. (2019). Quantifying tension in tension-free hiatal hernia repair: a new intra-operative technique. *Surgical endoscopy*, 33(9), 3040–3049. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06843-6>
21. von Diemen, V., Trindade, E. N., & Trindade, M. R. (2016). Hiatal hernia and gastroesophageal reflux: Study of collagen in the phrenoesophageal ligament. *Surgical endoscopy*, 30(11), 5091–5098. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-4858-1>
22. Brown, S. R., Melman, L., Jenkins, E., Deeken, C., Frisella, M. M., Brunt, L. M., Eagon, J. C., & Matthews, B. D. (2011). Collagen type I:III ratio of the gastroesophageal junction in patients with paraesophageal hernias. *Surgical endoscopy*, 25(5), 1390–1394. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1373-7>
23. Moraes-Filho, J. P., Navarro-Rodriguez, T., Barbuti, R., Eisig, J., Chinzon, D., Bernardo, W., & Brazilian Gerd Consensus Group (2010). Guidelines for the

- diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. *Arquivos de gastroenterologia*, 47(1), 99–115.
<https://doi.org/10.1590/s0004-28032010000100017>
24. Dent, J., El-Serag, H. B., Wallander, M. A., & Johansson, S. (2005). Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 54(5), 710–717. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.051821>
25. El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., & Dent, J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 63(6), 871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
26. Richter, J. E., & Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 154(2), 267–276.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>
27. Gyawali, C. P., Kahrilas, P. J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, A., Vaezi, M., Sifrim, D., Fox, M. R., Vela, M. F., Tutuian, R., Tack, J., Bredenoord, A. J., Pandolfino, J., & Roman, S. (2018). Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 67(7), 1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
28. Бабак М. О. Поширеність типових та атипових проявів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби // Укр. тер. журн. — 2011. — № 2. — С. 33 — 37.
29. Бабак О. Я., Фадєєнко Г. Д. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба. — К.: Інтерфарма, 2000. — 175 с.
30. Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., & Global Consensus Group (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*, 101(8), 1900–1943. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
31. Zheng, Z., Nordenstedt, H., Pedersen, N. L., Lagergren, J., & Ye, W. (2007). Lifestyle factors and risk for symptomatic gastroesophageal reflux in monozygotic twins. *Gastroenterology*, 132(1), 87–95.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.11.019>

32. Mungan, Z., & Pınarbaşı Şimşek, B. (2017). Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease?. *The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 28(Suppl 1), S38–S43. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.11>
33. Herregods, T. V., Bredenoord, A. J., & Smout, A. J. (2015). Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 27(9), 1202–1213. <https://doi.org/10.1111/nmo.12611>
34. Herbell, F. A., & Patti, M. G. (2010). Gastroesophageal reflux disease: From pathophysiology to treatment. *World journal of gastroenterology*, 16(30), 3745–3749. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i30.3745>
35. Argyrou, A., Legaki, E., Koutserimpas, C., Gazouli, M., Papaconstantinou, I., Gkiokas, G., & Karamanolis, G. (2018). Risk factors for gastroesophageal reflux disease and analysis of genetic contributors. *World journal of clinical cases*, 6(8), 176–182. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i8.176>
36. Souza R. F. (2017). Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *Journal of gastroenterology*, 52(7), 767–776. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1342-1>
37. Armstrong, D., Bennett, J. R., Blum, A. L., Dent, J., De Dombal, F. T., Galmiche, J. P., Lundell, L., Margulies, M., Richter, J. E., Spechler, S. J., Tytgat, G. N., & Wallin, L. (1996). The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*, 111(1), 85–92. <https://doi.org/10.1053/gast.1996.v111.pm8698230>
38. Ендоскопія травного каналу. Норми, патологія, сучасні класифікації. Кімакович В.Й., Нікішаєв В.І., Тумак І.М., Савицький Я.М., Дзвонковський Т.М., Коляда І.О., Артющенко М.Є., Швидкий Я.Б. / за ред. В.Й.Кімаковича і В.І.Нікішаєва. Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008 – 208 с. іл.
39. American Gastroenterological Association, Spechler, S. J., Sharma, P., Souza, R. F., Inadomi, J. M., & Shaheen, N. J. (2011). American Gastroenterological

- Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 140(3), 1084–1091. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.030>
40. Bhat, S., Coleman, H. G., Yousef, F., Johnston, B. T., McManus, D. T., Gavin, A. T., & Murray, L. J. (2011). Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(13), 1049–1057. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr203>
41. Takubo, K., Vieth, M., Aida, J., Sawabe, M., Kumagai, Y., Hoshihara, Y., & Arai, T. (2009). Differences in the definitions used for esophageal and gastric diseases in different countries: endoscopic definition of the esophagogastric junction, the precursor of Barrett's adenocarcinoma, the definition of Barrett's esophagus, and histologic criteria for mucosal adenocarcinoma or high-grade dysplasia. *Digestion*, 80(4), 248–257. <https://doi.org/10.1159/000235923>
42. Riddell, R. H., & Odze, R. D. (2009). Definition of Barrett's esophagus: time for a rethink--is intestinal metaplasia dead?. *The American journal of gastroenterology*, 104(10), 2588–2594. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.390>
43. Wang, K. K., Sampliner, R. E., & Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology (2008). Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology*, 103(3), 788–797. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x>
44. Poh, C. H., Gasiorowska, A., Navarro-Rodriguez, T., Willis, M. R., Hargadon, D., Noelck, N., Mohler, J., Wendel, C. S., & Fass, R. (2010). Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointestinal endoscopy*, 71(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.08.024>
45. Savarino, E., Zentilin, P., & Savarino, V. (2013). NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 10(6), 371–380. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.50>
46. Roman, S., Gyawali, C. P., Savarino, E., Yadlapati, R., Zerbib, F., Wu, J., Vela, M., Tutuian, R., Tatum, R., Sifrim, D., Keller, J., Fox, M., Pandolfino, J. E.,

- Bredenoord, A. J., & GERD consensus group (2017). Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 29(10), 1–15. <https://doi.org/10.1111/nmo.13067>
47. Fuchs, K. H., Babic, B., Breithaupt, W., Dallemagne, B., Fingerhut, A., Furnee, E., Granderath, F., Horvath, P., Kardos, P., Pointner, R., Savarino, E., Van Herwaarden-Lindeboom, M., Zaninotto, G., & European Association of Endoscopic Surgery (EAES) (2014). EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy*, 28(6), 1753–1773. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3431-z>
48. Пучков К.В. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / К. В. Пучков, В. Б. Филимонов. – М., 2003. – 172 с.
49. Landreneau, R. J., Del Pino, M., & Santos, R. (2005). Management of paraesophageal hernias. *The Surgical clinics of North America*, 85(3), 411–432. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2005.01.006>
50. Banki F. (2017). Giant paraesophageal hiatal hernia: A complex clinical entity. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 154(2), 752–753. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.04.037>
51. Falk G. L. (2016). Giant Paraesophageal Hernia Repair and Fundoplication: A Timely Discussion. *Journal of the American College of Surgeons*, 222(3), 329–330. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.11.032>
52. Mitiek, M. O., & Andrade, R. S. (2010). Giant hiatal hernia. *The Annals of thoracic surgery*, 89(6), S2168–S2173. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.03.022>
53. Awais, O., & Luketich, J. D. (2009). Management of giant paraesophageal hernia. *Minerva chirurgica*, 64(2), 159–168.
54. Morino, M., Giaccone, C., Pellegrino, L., & Rebecchi, F. (2006). Laparoscopic management of giant hiatal hernia: factors influencing long-term outcome. *Surgical endoscopy*, 20(7), 1011–1016. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0550-6>

55. Katz, P. O., Gerson, L. B., & Vela, M. F. (2013). Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*, 108(3), 308–329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
56. Peery, A. F., Dellon, E. S., Lund, J., Crockett, S. D., McGowan, C. E., Bulsiewicz, W. J., Gangarosa, L. M., Thiny, M. T., Stizenberg, K., Morgan, D. R., Ringel, Y., Kim, H. P., DiBonaventura, M. D., Carroll, C. F., Allen, J. K., Cook, S. F., Sandler, R. S., Kappelman, M. D., & Shaheen, N. J. (2012). Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology*, 143(5), 1179–1187.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.08.002>
57. Everhart, J. E., & Ruhl, C. E. (2009). Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*, 136(2), 376–386. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.015>
58. Mössner J. (2016). The Indications, Applications, and Risks of Proton Pump Inhibitors. *Deutsches Arzteblatt international*, 113(27-28), 477–483. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0477>
59. Rickenbacher, N., Kötter, T., Kochen, M. M., Scherer, M., & Blozik, E. (2014). Fundoplication versus medical management of gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*, 28(1), 143–155. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3140-z>
60. Khalili, H., Huang, E. S., Jacobson, B. C., Camargo, C. A., Jr, Feskanich, D., & Chan, A. T. (2012). Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 344, e372. <https://doi.org/10.1136/bmj.e372>
61. Gray, S. L., LaCroix, A. Z., Larson, J., Robbins, J., Cauley, J. A., Manson, J. E., & Chen, Z. (2010). Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Archives of internal medicine*, 170(9), 765–771. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.94>
62. Arriola, V., Tischendorf, J., Musuuza, J., Barker, A., Rozelle, J. W., & Safdar, N. (2016). Assessing the Risk of Hospital-Acquired *Clostridium Difficile* Infection

- With Proton Pump Inhibitor Use: A Meta-Analysis. *Infection control and hospital epidemiology*, 37(12), 1408–1417. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.194>
63. Sun, S., Cui, Z., Zhou, M., Li, R., Li, H., Zhang, S., Ba, Y., & Cheng, G. (2017). Proton pump inhibitor monotherapy and the risk of cardiovascular events in patients with gastro-esophageal reflux disease: a meta-analysis. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 29(2), 10.1111/nmo.12926. <https://doi.org/10.1111/nmo.12926>
64. Funk, L. M., Zhang, J. Y., Drosdeck, J. M., Melvin, W. S., Walker, J. P., & Perry, K. A. (2015). Long-term cost-effectiveness of medical, endoscopic and surgical management of gastroesophageal reflux disease. *Surgery*, 157(1), 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.05.027>
65. Vela M. F. (2014). Medical treatments of GERD: the old and new. *Gastroenterology clinics of North America*, 43(1), 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.12.001>
66. Wileman, S. M., McCann, S., Grant, A. M., Krukowski, Z. H., & Bruce, J. (2010). Medical versus surgical management for gastro-oesophageal reflux disease (GORD) in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*, (3), CD003243. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003243.pub2>
67. Grant, A. M., Cotton, S. C., Boachie, C., Ramsay, C. R., Krukowski, Z. H., Heading, R. C., Campbell, M. K., & REFLUX Trial Group (2013). Minimal access surgery compared with medical management for gastro-oesophageal reflux disease: five year follow-up of a randomised controlled trial (REFLUX). *BMJ (Clinical research ed.)*, 346, f1908. <https://doi.org/10.1136/bmj.f1908>
68. Geagea T. (1991). Laparoscopic Nissen's fundoplication: preliminary report on ten cases. *Surgical endoscopy*, 5(4), 170–173. <https://doi.org/10.1007/BF02653255>
69. Dallemagne, B., Weerts, J. M., Jehaes, C., Markiewicz, S., & Lombard, R. (1991). Laparoscopic Nissen fundoplication: preliminary report. *Surgical laparoscopy & endoscopy*, 1(3), 138–143.

70. Håkanson, B. S., Thor, K. B., Thorell, A., & Ljungqvist, O. (2007). Open vs laparoscopic partial posterior fundoplication. A prospective randomized trial. *Surgical endoscopy*, 21(2), 289–298. <https://doi.org/10.1007/s00464-006-0013-8>
71. Peters, M. J., Mukhtar, A., Yunus, R. M., Khan, S., Pappalardo, J., Memon, B., & Memon, M. A. (2009). Meta-analysis of randomized clinical trials comparing open and laparoscopic anti-reflux surgery. *The American journal of gastroenterology*, 104(6), 1548–1562. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.176>
72. Zadeh, J., Andreoni, A., Treitl, D., & Ben-David, K. (2018). Spotlight on the Linx™ Reflux Management System for the treatment of gastroesophageal reflux disease: evidence and research. *Medical devices (Auckland, N.Z.)*, 11, 291–300. <https://doi.org/10.2147/MDER.S113679>
73. Skubleny, D., Switzer, N. J., Dang, J., Gill, R. S., Shi, X., de Gara, C., Birch, D. W., Wong, C., Hutter, M. M., & Karmali, S. (2017). LINX® magnetic esophageal sphincter augmentation versus Nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a systematic review and meta-analysis. *Surgical endoscopy*, 31(8), 3078–3084. <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5370-3>
74. Asti, E., Aiolfi, A., Lazzari, V., Sironi, A., Porta, M., & Bonavina, L. (2018). Magnetic sphincter augmentation for gastroesophageal reflux disease: review of clinical studies. *Updates in surgery*, 70(3), 323–330. <https://doi.org/10.1007/s13304-018-0569-6>
75. Xie, P., Yan, J., Ye, L., Wang, C., Li, Y., Chen, Y., & Li, G. (2021). Efficacy of different endoscopic treatments in patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review and network meta-analysis. *Surgical endoscopy*, 35(4), 1500–1510. <https://doi.org/10.1007/s00464-021-08386-1>
76. Testoni, P. A., Testoni, S., Distefano, G., Mazzoleni, G., Fanti, L., & Passaretti, S. (2019). Transoral incisionless fundoplication with EsophyX for gastroesophageal reflux disease: clinical efficacy is maintained up to 10 years.

Endoscopy international open, 7(5), E647–E654. <https://doi.org/10.1055/a-0820-2297>

77. Trad, K. S., Barnes, W. E., Prevou, E. R., Simoni, G., Steffen, J. A., Shughoury, A. B., Raza, M., Heise, J. A., Fox, M. A., & Mavrelis, P. G. (2018). The TEMPO Trial at 5 Years: Transoral Fundoplication (TIF 2.0) Is Safe, Durable, and Cost-effective. *Surgical innovation*, 25(2), 149–157. <https://doi.org/10.1177/1553350618755214>

78. Richards, W. O., Scholz, S., Khaitan, L., Sharp, K. W., & Holzman, M. D. (2001). Initial experience with the stretta procedure for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 11(5), 267–273. <https://doi.org/10.1089/109264201317054546>

79. Fass, R., Cahn, F., Scotti, D. J., & Gregory, D. A. (2017). Systematic review and meta-analysis of controlled and prospective cohort efficacy studies of endoscopic radiofrequency for treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy*, 31(12), 4865–4882. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5431-2>

80. Dellaportas, D., Papaconstantinou, I., Nastos, C., Karamanolis, G., & Theodosopoulos, T. (2018). Large Paraesophageal Hiatus Hernia: Is Surgery Mandatory?. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*, 113(6), 765–771. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.6.765>

81. Degrandi, O., Laurent, E., Najah, H., Aldajani, N., Gronnier, C., & Collet, D. (2020). Laparoscopic Surgery for Recurrent Hiatal Hernia. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 30(8), 883–886. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0118>

82. Jones, R., Simorov, A., Lomelin, D., Tadaki, C., & Oleynikov, D. (2015). Long-term outcomes of radiologic recurrence after paraesophageal hernia repair with mesh. *Surgical endoscopy*, 29(2), 425–430. <https://doi.org/10.1007/s00464-014-3690-8>

83. Patti, M. G., Allaix, M. E., & Fisichella, P. M. (2015). Analysis of the Causes of Failed Antireflux Surgery and the Principles of Treatment: A Review. *JAMA surgery*, 150(6), 585–590. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.3859>
84. Greene, C. L., DeMeester, S. R., Zehetner, J., Worrell, S. G., Oh, D. S., & Hagen, J. A. (2013). Diaphragmatic relaxing incisions during laparoscopic paraesophageal hernia repair. *Surgical endoscopy*, 27(12), 4532–4538. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3107-0>
85. Fei, L., del Genio, G., Rossetti, G., Sampaolo, S., Moccia, F., Trapani, V., Cimmino, M., & del Genio, A. (2009). Hiatal hernia recurrence: surgical complication or disease? Electron microscope findings of the diaphragmatic pillars. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 13(3), 459–464. <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0741-2>
86. Melman, L., Chisholm, P. R., Curci, J. A., Arif, B., Pierce, R., Jenkins, E. D., Brunt, L. M., Eagon, C., Frisella, M., Miller, K., & Matthews, B. D. (2010). Differential regulation of MMP-2 in the gastrohepatic ligament of the gastroesophageal junction. *Surgical endoscopy*, 24(7), 1562–1565. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0811-x>
87. Kumar, D., Zifan, A., Ghahremani, G., Kunkel, D. C., Horgan, S., & Mittal, R. K. (2020). Morphology of the Esophageal Hiatus: Is It Different in 3 Types of Hiatus Hernias?. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 26(1), 51–60. <https://doi.org/10.5056/jnm18208>
88. Weber, C., Davis, C. S., Shankaran, V., & Fisichella, P. M. (2011). Hiatal hernias: a review of the pathophysiologic theories and implication for research. *Surgical endoscopy*, 25(10), 3149–3153. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-1725-y>
89. Mattioli, S., D'Ovidio, F., Di Simone, M. P., Bassi, F., Brusori, S., Pilotti, V., Felice, V., Ferruzzi, L., & Guernelli, N. (1998). Clinical and surgical relevance of the progressive phases of intrathoracic migration of the gastroesophageal junction

- in gastroesophageal reflux disease. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 116(2), 267–275. [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(98\)70126-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(98)70126-6)
90. Schieman, C., & Grondin, S. C. (2009). Paraesophageal hernia: clinical presentation, evaluation, and management controversies. *Thoracic surgery clinics*, 19(4), 473–484. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2009.08.006>
91. Akimoto, S., Nandipati, K. C., Kapoor, H., Yamamoto, S. R., Pallati, P. K., & Mittal, S. K. (2015). Association of Body Mass Index (BMI) with Patterns of Fundoplication Failure: Insights Gained. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 19(11), 1943–1948. <https://doi.org/10.1007/s11605-015-2907-z>
92. Nadaletto, B. F., Herbella, F. A., & Patti, M. G. (2016). Gastroesophageal reflux disease in the obese: Pathophysiology and treatment. *Surgery*, 159(2), 475–486. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.04.034>
93. Perez, A. R., Moncure, A. C., & Rattner, D. W. (2001). Obesity adversely affects the outcome of antireflux operations. *Surgical endoscopy*, 15(9), 986–989. <https://doi.org/10.1007/s004640000392>
94. Wilson, L. J., Ma, W., & Hirschowitz, B. I. (1999). Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *The American journal of gastroenterology*, 94(10), 2840–2844. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01426.x>
95. Sharaf, R. N., Weinshel, E. H., Bini, E. J., Rosenberg, J., Sherman, A., & Ren, C. J. (2004). Endoscopy plays an important preoperative role in bariatric surgery. *Obesity surgery*, 14(10), 1367–1372. <https://doi.org/10.1381/0960892042583806>
96. Anvari, M., Allen, C., Marshall, J., Armstrong, D., Goeree, R., Ungar, W., & Goldsmith, C. (2006). A randomized controlled trial of laparoscopic nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for treatment of patients with chronic gastroesophageal reflux disease: One-year follow-up. *Surgical innovation*, 13(4), 238–249. <https://doi.org/10.1177/1553350606296389>
97. Pandolfino, J. E., El-Serag, H. B., Zhang, Q., Shah, N., Ghosh, S. K., & Kahrilas, P. J. (2006). Obesity: a challenge to esophagogastric junction integrity. *Gastroenterology*, 130(3), 639–649. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.12.016>

98. Paterson, W. G., Miller, D. V., Dilworth, N., Assini, J. B., Lourenssen, S., & Blennerhassett, M. G. (2007). Intraluminal acid induces oesophageal shortening via capsaicin-sensitive neurokinin neurons. *Gut*, 56(10), 1347–1352.
<https://doi.org/10.1136/gut.2006.115881>
99. Rengarajan A, Arguero MJ, Kadiramanathan SS, et al. Impact of para-esophageal hernia on esophageal and esophagogastric junction (EGJ) motor physiology. *Gastroenterology*. 2017;152:S705–S706. doi: 10.1016/S0016-5085(17)32460-5.
100. Christensen, J., & Miftakhov, R. (2000). Hiatus hernia: a review of evidence for its origin in esophageal longitudinal muscle dysfunction. *The American journal of medicine*, 108 Suppl 4a, 3S–7S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00288-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00288-0)
101. Masuda, T., Kovacs, B., Csucska, M., Bremner, R. M., & Mittal, S. K. (2020). Pathological Implications of Swallow-Associated Transient Lower Esophageal Sphincter Elevation. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 24(12), 2705–2713.
<https://doi.org/10.1007/s11605-019-04452-1>
102. El Sherif, A., Yano, F., Mittal, S., & Filipi, C. J. (2006). Collagen metabolism and recurrent hiatal hernia: cause and effect?. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*, 10(6), 511–520. <https://doi.org/10.1007/s10029-006-0152-9>
103. Curci, J. A., Melman, L. M., Thompson, R. W., Soper, N. J., & Matthews, B. D. (2008). Elastic fiber depletion in the supporting ligaments of the gastroesophageal junction: a structural basis for the development of hiatal hernia. *Journal of the American College of Surgeons*, 207(2), 191–196.
<https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.02.036>
104. Si, Z., Bhardwaj, R., Rosch, R., Mertens, P. R., Klosterhalfen, B., & Klinge, U. (2002). Impaired balance of type I and type III procollagen mRNA in cultured fibroblasts of patients with incisional hernia. *Surgery*, 131(3), 324–331.
<https://doi.org/10.1067/msy.2002.121376>

105. Zheng, H., Si, Z., Kasperk, R., Bhardwaj, R. S., Schumpelick, V., Klinge, U., & Klosterhalfen, B. (2002). Recurrent inguinal hernia: disease of the collagen matrix?. *World journal of surgery*, 26(4), 401–408. <https://doi.org/10.1007/s00268-001-0239-5>
106. Asling, B., Jirholt, J., Hammond, P., Knutsson, M., Walentinsson, A., Davidson, G., Agreus, L., Lehmann, A., & Lagerström-Fermer, M. (2009). Collagen type III alpha I is a gastro-oesophageal reflux disease susceptibility gene and a male risk factor for hiatus hernia. *Gut*, 58(8), 1063–1069. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.167353>
107. Rosch, R., Klinge, U., Si, Z., Junge, K., Klosterhalfen, B., & Schumpelick, V. (2002). A role for the collagen I/III and MMP-1/-13 genes in primary inguinal hernia?. *BMC medical genetics*, 3, 2. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-3-2>
108. Klinge, U., Si, Z. Y., Zheng, H., Schumpelick, V., Bhardwaj, R. S., & Klosterhalfen, B. (2001). Collagen I/III and matrix metalloproteinases (MMP) 1 and 13 in the fascia of patients with incisional hernias. *Journal of investigative surgery : the official journal of the Academy of Surgical Research*, 14(1), 47–54. <https://doi.org/10.1080/089419301750072202>
109. Wagh, P. V., Leverich, A. P., Sun, C. N., White, H. J., & Read, R. C. (1974). Direct inguinal herniation in men: a disease of collagen. *The Journal of surgical research*, 17(6), 425–433. [https://doi.org/10.1016/0022-4804\(74\)90155-3](https://doi.org/10.1016/0022-4804(74)90155-3)
110. Attwood, S. E., Lundell, L., Ell, C., Galmiche, J. P., Hatlebakk, J., Fiocca, R., Lind, T., Eklund, S., Junghard, O., & LOTUS Trial Group (2008). Standardization of surgical technique in antireflux surgery: the LOTUS Trial experience. *World journal of surgery*, 32(6), 995–998. <https://doi.org/10.1007/s00268-007-9409-4>
111. Kethman, W., & Hawn, M. (2017). New Approaches to Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 21(9), 1544–1552. <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3439-5>
112. Soper N. J. (2011). SSAT maintenance of certification: literature review on gastroesophageal reflux disease and hiatal hernia. *Journal of gastrointestinal*

surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 15(8), 1472–1476. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1556-0>

113. Petersen, L. F., McChesney, S. L., Daly, S. C., Millikan, K. W., Myers, J. A., & Luu, M. B. (2014). Permanent mesh results in long-term symptom improvement and patient satisfaction without increasing adverse outcomes in hiatal hernia repair. *American journal of surgery*, 207(3), 445–448.

<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2013.09.014>

114. Lazar, D. J., Birkett, D. H., Brams, D. M., Ford, H. A., Williamson, C., & Nepomnayshy, D. (2017). Long-Term Patient-Reported Outcomes of Paraesophageal Hernia Repair. *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 21(4), e2017.00052. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2017.00052>

115. Armijo, P. R., Krause, C., Xu, T., Shostrom, V., & Oleynikov, D. (2021). Surgical and clinical outcomes comparison of mesh usage in laparoscopic hiatal hernia repair. *Surgical endoscopy*, 35(6), 2724–2730.

<https://doi.org/10.1007/s00464-020-07703-4>

116. Antoniou, S. A., Antoniou, G. A., Koch, O. O., Pointner, R., & Granderath, F. A. (2012). Lower recurrence rates after mesh-reinforced versus simple hiatal hernia repair: a meta-analysis of randomized trials. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 22(6), 498–502.

<https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e3182747ac2>

117. Sathasivam, R., Bussa, G., Viswanath, Y., Obuobi, R. B., Gill, T., Reddy, A., Shanmugam, V., Gilliam, A., & Thambi, P. (2019). 'Mesh hiatal hernioplasty' versus 'suture cruroplasty' in laparoscopic para-oesophageal hernia surgery; a systematic review and meta-analysis. *Asian journal of surgery*, 42(1), 53–60.

<https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2018.05.001>

118. Tam, V., Winger, D. G., & Nason, K. S. (2016). A systematic review and meta-analysis of mesh vs suture cruroplasty in laparoscopic large hiatal hernia repair. *American journal of surgery*, 211(1), 226–238.

<https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.07.007>

119. Zhang, C., Liu, D., Li, F., Watson, D. I., Gao, X., Koetje, J. H., Luo, T., Yan, C., Du, X., & Wang, Z. (2017). Systematic review and meta-analysis of laparoscopic mesh versus suture repair of hiatus hernia: objective and subjective outcomes. *Surgical endoscopy*, 31(12), 4913–4922.
<https://doi.org/10.1007/s00464-017-5586-x>
120. Oor, J. E., Roks, D. J., Koetje, J. H., Broeders, J. A., van Westreenen, H. L., Nieuwenhuijs, V. B., & Hazebroek, E. J. (2018). Randomized clinical trial comparing laparoscopic hiatal hernia repair using sutures versus sutures reinforced with non-absorbable mesh. *Surgical endoscopy*, 32(11), 4579–4589.
<https://doi.org/10.1007/s00464-018-6211-3>
121. Watson, D. I., Thompson, S. K., Devitt, P. G., Smith, L., Woods, S. D., Aly, A., Gan, S., Game, P. A., & Jamieson, G. G. (2015). Laparoscopic repair of very large hiatus hernia with sutures versus absorbable mesh versus nonabsorbable mesh: a randomized controlled trial. *Annals of surgery*, 261(2), 282–289.
<https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000842>
122. Frantzides, C. T., Madan, A. K., Carlson, M. A., & Stavropoulos, G. P. (2002). A prospective, randomized trial of laparoscopic polytetrafluoroethylene (PTFE) patch repair vs simple cruroplasty for large hiatal hernia. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 137(6), 649–652.
<https://doi.org/10.1001/archsurg.137.6.649>
123. Watson, D. I., Thompson, S. K., Devitt, P. G., Aly, A., Irvine, T., Woods, S. D., Gan, S., Game, P. A., & Jamieson, G. G. (2020). Five Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial of Laparoscopic Repair of Very Large Hiatus Hernia With Sutures Versus Absorbable Versus Nonabsorbable Mesh. *Annals of surgery*, 272(2), 241–247. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003734>
124. Borraez-Segura, B., Mena, M., Bedoya, S., Ramirez, C., Anduquia, F., Hurtado, N., Bedoya, H., & Calvache, C. (2019). Mesh migration after hiatal hernia repair. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 38(5), 462–464. <https://doi.org/10.1007/s12664-019-00993-0>

125. Ringley, C. D., Bochkarev, V., Ahmed, S. I., Vitamvas, M. L., & Oleynikov, D. (2006). Laparoscopic hiatal hernia repair with human acellular dermal matrix patch: our initial experience. *American journal of surgery*, 192(6), 767–772. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.042>
126. Oelschlager, B. K., Pellegrini, C. A., Hunter, J. G., Brunt, M. L., Soper, N. J., Sheppard, B. C., Polissar, N. L., Neradilek, M. B., Mitsumori, L. M., Rohrmann, C. A., & Swanstrom, L. L. (2011). Biologic prosthesis to prevent recurrence after laparoscopic paraesophageal hernia repair: long-term follow-up from a multicenter, prospective, randomized trial. *Journal of the American College of Surgeons*, 213(4), 461–468. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017>
127. Pfluke, J. M., Parker, M., Bowers, S. P., Asbun, H. J., & Daniel Smith, C. (2012). Use of mesh for hiatal hernia repair: a survey of SAGES members. *Surgical endoscopy*, 26(7), 1843–1848. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2150-6>
128. Spiro, C., Quarmby, N., & Gananadha, S. (2020). Mesh-related complications in paraesophageal repair: a systematic review. *Surgical endoscopy*, 34(10), 4257–4280. <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07723-0>
129. Memon, M. A., Memon, B., Yunus, R. M., & Khan, S. (2016). Suture Cruroplasty Versus Prosthetic Hiatal Herniorrhaphy for Large Hiatal Hernia: A Meta-analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Annals of surgery*, 263(2), 258–266. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001267>
130. Antoniou, S. A., Müller-Stich, B. P., Antoniou, G. A., Köhler, G., Luketina, R. R., Koch, O. O., Pointner, R., & Granderath, F. A. (2015). Laparoscopic augmentation of the diaphragmatic hiatus with biologic mesh versus suture repair: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery*, 400(5), 577–583. <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1312-0>
131. Campos, V., Palacio, D. S., Glina, F., Tustumi, F., Bernardo, W. M., & Sousa, A. V. (2020). Laparoscopic treatment of giant hiatal hernia with or without mesh reinforcement: A systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)*, 77, 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.036>

132. Li, J., & Cheng, T. (2019). Mesh erosion after hiatal hernia repair: the tip of the iceberg?. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*, 23(6), 1243–1252. <https://doi.org/10.1007/s10029-019-02011-w>
133. Parsak, C. K., Erel, S., Seydaoglu, G., Akcam, T., & Sakman, G. (2011). Laparoscopic antireflux surgery with polyglactin (vicryl) mesh. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 21(6), 443–449. <https://doi.org/10.1097/SLE.0b013e31823acc87>
134. Stadlhuber, R. J., Sherif, A. E., Mittal, S. K., Fitzgibbons, R. J., Jr, Michael Brunt, L., Hunter, J. G., Demeester, T. R., Swanstrom, L. L., Daniel Smith, C., & Filipi, C. J. (2009). Mesh complications after prosthetic reinforcement of hiatal closure: a 28-case series. *Surgical endoscopy*, 23(6), 1219–1226. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0205-5>
135. Senft, J., Gehrig, T., Lasitschka, F., Linke, G. R., Shevchenko, M., Bruckner, T., Kenngott, H. G., Fischer, L., & Müller-Stich, B. P. (2014). Influence of weight and structure on biological behavior of polypropylene mesh prostheses placed at the esophageal hiatus. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 24(6), 383–390. <https://doi.org/10.1089/lap.2013.0588>
136. Jansen, M., Otto, J., Jansen, P. L., Anurov, M., Titkova, S., Willis, S., Rosch, R., Ottinger, A., & Schumpelick, V. (2007). Mesh migration into the esophageal wall after mesh hiatoplasty: comparison of two alloplastic materials. *Surgical endoscopy*, 21(12), 2298–2303. <https://doi.org/10.1007/s00464-007-9514-3>
137. Müller-Stich, B. P., Mehrabi, A., Kenngott, H. G., Fonouni, H., Reiter, M. A., Kuttymorotov, G., Nickel, F., Linke, G. R., Wolf, I., Köninger, J., & Gutt, C. N. (2009). Is a circular polypropylene mesh appropriate for application at the esophageal hiatus? Results from an experimental study in a porcine model. *Surgical endoscopy*, 23(6), 1372–1378. <https://doi.org/10.1007/s00464-008-0185-5>
138. Granderath, F. A., Carlson, M. A., Champion, J. K., Szold, A., Basso, N., Pointner, R., & Frantzides, C. T. (2006). Prosthetic closure of the esophageal hiatus in large hiatal hernia repair and laparoscopic antireflux surgery. *Surgical endoscopy*, 20(3), 367–379. <https://doi.org/10.1007/s00464-005-0467-0>

139. Koch, O. O., Asche, K. U., Berger, J., Weber, E., Granderath, F. A., & Pointner, R. (2011). Influence of the size of the hiatus on the rate of reherniation after laparoscopic fundoplication and refundoplication with mesh hiatoplasty. *Surgical endoscopy*, 25(4), 1024–1030. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1308-3>
140. Granderath, F. A., Schweiger, U. M., & Pointner, R. (2007). Laparoscopic antireflux surgery: tailoring the hiatal closure to the size of hiatal surface area. *Surgical endoscopy*, 21(4), 542–548. <https://doi.org/10.1007/s00464-006-9041-7>
141. Grubnik, V. V., & Malynovsky, A. V. (2013). Laparoscopic repair of hiatal hernias: new classification supported by long-term results. *Surgical endoscopy*, 27(11), 4337–4346. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-3069-2>
142. Методики морфологічних досліджень: монографія / М.М. Багрій та ін. ; за ред.. М.М.Багрія, В.А.Діброви. Вінниця: Нова Книга, 2016. 328с.
143. Macsween R. (1977). Theory and Practice of Histological Techniques. *Journal of Clinical Pathology*, 30(11), 1089.
144. Клінічні лабораторні дослідження: підручник (ВНЗ I—III р. а.) / Бойко Т.І. — 2-ге вид., перероб. і доп. ВСВ "Медицина", 2015, - 352 с.
145. Lundell, L. R., Dent, J., Bennett, J. R., Blum, A. L., Armstrong, D., Galimiche, J. P., Johnson, F., Hongo, M., Richter, J. E., Spechler, S. J., Tytgat, G. N., & Wallin, L. (1999). Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*, 45(2), 172–180. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2.172>
146. Reed, C. C., Wolf, W. A., Cotton, C. C., & Dellon, E. S. (2017). A visual analogue scale and a Likert scale are simple and responsive tools for assessing dysphagia in eosinophilic oesophagitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45(11), 1443–1448. <https://doi.org/10.1111/apt.14061>.
147. Belafsky, P. C., Postma, G. N., & Koufman, J. A. (2001). The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). *The Laryngoscope*, 111(8), 1313–1317. <https://doi.org/10.1097/00005537-200108000-00001>
148. Грубник В.В., Савенко Т.А. Вивчення складу колагену I та III типу в стравохідно-шлунковому переході у хворих з грижами стравохідного отвору

діафрагми. Хірургія України. 2019-№ 1 – с. 34- 38.

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

149. 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. *Klinicheskaiia Khirurgiia*, 87(1-2), 30-34.

<https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.1-2.30>

150. Ilyashenko, 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>.

151. 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>.

152. 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>

153. Вол. В. Грубнік, А. В. Малиновський, Вікт. В. Грубнік. Використання сіток Progrid , які самофіксуються, під час виконання лапароскопічної пластики гриж стравохідного отвору діафрагми. *Хірургія України*. 2016-№ 3 – с. 67- 70..

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

DOI:<https://doi.org/10.37699/2308-7005.3.2020.07.В. В.>

155. 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. № 4. С. 51–58.

156. Laxague, F., Sadava, E. E., Herbella, F., & Schlottmann, F. (2020). When should we use mesh in laparoscopic hiatal hernia repair? A systematic review. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, doaa125. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/dote/doaa125>
157. Korwar, V., Adjepong, S., Pattar, J., & Sigurdsson, A. (2019). Biological Mesh Repair of Paraesophageal Hernia: An Analysis of Our Outcomes. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 29(11), 1446–1450. <https://doi.org/10.1089/lap.2019.0423>.
158. Watkins, J. R., Truitt, M. S., Osman, H., & Jeyarajah, R. D. (2018). Biologic Keyhole Mesh in Hiatal Hernia Repair. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 22(1), e2017.00086. <https://doi.org/10.4293/JLS.2017.00086>.
159. Antonakis, F., Köckerling, F., & Kallinowski, F. (2016). Functional Results after Repair of Large Hiatal Hernia by Use of a Biologic Mesh. *Frontiers in surgery*, 3, 16. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2016.00016>
160. Rausa, E., Manfredi, R., Kelly, M. E., Bianco, F., Aiolfi, A., Bonitta, G., Zappa, M. A., & Lucianetti, A. (2020). Prosthetic Reinforcement in Hiatal Hernia Repair, Does Mesh Material Matter? A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*, 10.1089/lap.2020.0752. Advance online publication. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0752>.
161. 27th International Congress of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Sevilla, Spain, 12-15 June 2019. (2019). *Surgical endoscopy*, 33(Suppl 2), 485–781. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07109-x>.