

*ISSN 2415-8127*

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД  
«УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»

**НАУКОВИЙ ВІСНИК  
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

**Серія МЕДИЦИНА**

Випуск 2 (68)



Видавничий дім  
«Гельветика»  
2023

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації № 7972, серія KB від 9.10.2003 року, видане Державним комітетом телебачення і радіомовлення України

У 2016 році Міжнародний Центр періодичних видань (ISSN International Centre, Париж) включив фаховий збірник наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету», серія «Медицина» до міжнародного реєстру періодичних засобів масової інформації і надав йому числовий код міжнародної ідентифікації: **ISSN 2415-8127 (Print)**

Збірник «Науковий вісник Ужгородського університету. Серія «Медицина» включено до Переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») зі спеціальностей 221 – Стоматологія; 222 – Медицина згідно з Наказом МОН України від 7 квітня 2022 року № 320 (додаток № 2).

Засновник і видавець – Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»

Виходить два рази на рік

Збірник наукових праць видається з 1993 року

#### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

<b>Голова редколегії:</b>	Філіп С.С. – д.м.н., професор, завідувач кафедри загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
<b>Заступник голови редколегії:</b>	Румянцев К.Є. – д.м.н., професор, кафедра хірургічних хвороб, медичний факультет, УжНУ
<b>Секретар редколегії:</b>	Сливка Р.М. – к.м.н., доцент, кафедра загальної хірургії, медичний факультет, УжНУ
<b>Члени редколегії:</b>	Болдіжар П.О., Горленко О.М., Девіняк О.Т., Зима І.Я., Клітинська О.В., Кополовець І.І., Костенко Є.Я., Потапчук А.М., Сірчак Є.С., Слабкий Г.О., Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik
<b>Відповідальний редактор:</b>	Русин В.І.

#### Редакційна рада:

Архій Е.Й. (Ужгород)	Кочмарь М.Ю. (Ужгород)
Бабчак М. (Пряшів, Словацька Республіка)	Кривко Ю.Я. (Львів)
Березницький Я.С. (Дніпро)	Матвійчук Б.О. (Львів)
Болдіжар О.О. (Ужгород)	Олійник І.Ю. (Чернівці)
Венгер І.К. (Тернопіль)	Піптюк О.В. (Івано-Франківськ)
Воробей О.В. (Мінськ, Республіка Білорусь)	Полянський І.Ю. (Чернівці)
Ганич Т.М. (Ужгород)	Попович Я.М. (Ужгород)
Геращенко С.Б. (Івано-Франківськ)	Рішко М.В. (Ужгород)
Головацький А.С. (Ужгород)	Рогач І.М. (Ужгород)
Готько Є.С. (Ужгород)	Русин В.В. (Ужгород)
Гудз І.М. (Івано-Франківськ)	Русин В.І. (Ужгород)
Дербак М.А. (Ужгород)	Смоланка В.І. (Ужгород)
Дзюбановський І.Я. (Тернопіль)	Сипливий В.О. (Харків)
Дронов О.І. (Київ)	Сушков С.А. (Вітебськ, Республіка Білорусь)
Запорожченко Б.С. (Одеса)	Тамм Т.І. (Харків)
Зіменковський А.Б. (Львів)	Франковічова М. (Кошице, Словацька Республіка)
Кестнер В. (Відень, Австрія)	Фекета В.П. (Ужгород)
Кобза І.І. (Львів)	Чобей С.М. (Ужгород)
Коваль Г.М. (Ужгород)	Чопей І.В. (Ужгород)
Кондратенко П.Г. (Краматорськ)	Чуклін С.М. (Львів)
Копчак В.М. (Київ)	Шаповал С.Д. (Запоріжжя)
Корсак В.В. (Ужгород)	Шевчик О. (Інсбрук, Австрія)
Корчинська О.О. (Ужгород)	Ярешко В.Г. (Запоріжжя)

Рекомендовано до друку Вченою радою Ужгородського національного університету, протокол № 7 від 19 вересня 2023 р.

Рекомендовано до друку редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет», протокол № 5 від 15 вересня 2023 р.

*ISSN 2415-8127*

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE  
STATE HIGHER EDUCATIONAL ESTABLISHMENT  
“UZHHOROD NATIONAL UNIVERSITY”

**SCIENTIFIC BULLETIN  
OF UZHHOROD UNIVERSITY**

**Series MEDICINE**

Issue 2 (68)



Publishing House  
“Helvetica”  
2023

Certificate about state registration of printed mass media № 7972, series KB from 9.10.2003,  
given out by the State committee of television and broadcast of Ukraine

In 2016, the International Center for periodicals (ISSN International Centre, Paris)  
included professional digest of scientific works “Scientific Bulletin of the Uzhhorod University“, series “Medicine”  
to an International Register of periodic media and gave it a numeric code of international identification: **ISSN 2415-8127** (Print)

“Scientific Bulletin of Uzhhorod University. Series “Medicine” is included  
in the List of professional publications of Ukraine (the category “B”), specialties – 221 – Dentistry; 222 – Medicine,  
according to the Order of MES of Ukraine dated April 7, 2022, No. 320 (appendix No. 2).

Founder and publisher – State higher educational establishment “Uzhhorod National University”

Printed two times a year

Digest of scientific works is given out from 1993 year

#### **EDITORIAL BOARD:**

<b>The head of Editorial board:</b>	Filip S.S.
<b>Deputy of the head of Editorial board:</b>	Rumiantsev K.E.
<b>Secretary of Editorial board:</b>	Slivka R.M.
<b>Members of Editorial board:</b>	Boldizhar P.O., Devinyak O.T., Horlenko O.M., Zyma I.Ya., Klitinska O.V., I.I. Kopolovets I.I., Kostenko E.Y., Potapchuk A.M., Sirchak E.S., Slabkyy H.O., Peter Berek, Vladimir Kalman Gotlieb, Imre Rurik
<b>Managing editor:</b>	Rusyn V.I.

#### **Editorial advice:**

Arkhiy E.Y. (Uzhhorod)	Kryvko Yu.Ya. (Lviv)
Babchak M. (Prešov, Slovak Republic)	Maliar V.A. (Uzhhorod)
Bereznytskyi Ja.S. (Dnipro)	Matviichuk B.O. (Lviv)
Boldizhar O.O. (Uzhhorod)	Oliinyk I.Yu. (Chernivtsi)
Chobei S.M. (Uzhhorod)	Pereiaslov A.A. (Lviv)
Chopei I.V. (Uzhhorod)	Polianskyi I.Yu. (Chernivtsi)
Chuklin S.M. (Lviv)	Popovych Ya.M. (Uzhhorod)
Derbak M.A. (Uzhhorod)	Pyptiuk O.V. (Ivano-Frankivsk)
Dronov O.I. (Kyiv)	Rishko M.V. (Uzhhorod)
Dziubanovskyi I.Ya. (Ternopil)	Rohach I.M. (Uzhhorod)
Feketa V.P. (Uzhhorod)	Rusyn V.I. (Uzhhorod)
Frankovicova M. (Košice, Slovak Republic)	Rusyn V.V. (Uzhhorod)
Gudz I.M. (Ivano-Frankivsk)	Shapoval S.D. (Zaporizhia)
Hanych T.M. (Uzhhorod)	Shevchuk O. (Innsbruck, Austria)
Herashchenko S.B. (Ivano-Frankivsk)	Smolanka V.I. (Uzhhorod)
Holovatskyi A.S. (Uzhhorod)	Sushkov S.A. (Vitebsk, Republic of Belarus)
Hotko Ye.S. (Uzhhorod)	Syplyvyi V.O. (Kharkiv)
Kestner W. (Vienna, Austria)	Tamm T.I. (Kharkiv)
Kobza I.I. (Lviv)	Venher I.K. (Ternopil)
Korchynska O. O. (Uzhhorod)	Volkov K.S. (Ternopil)
Korsak V.V. (Uzhhorod)	Vorobei O.V. (Minsk, Republic of Belarus)
Kochmar M.Yu. (Uzhhorod)	Yareshko V.H. (Zaporizhzhia)
Kondratenko P.H. (Kramatorsk)	Zaporozhchenko B.S. (Odesa)
Kopchak V.M. (Kyiv)	Zymenkovskyi A.B. (Lviv)
Koval H.M. (Uzhhorod)	

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Scientific Board  
on 19 September of 2023, protocol № 7

Recommended for publication by the Uzhhorod National University Editorial and Publishing Board  
on 15 September of 2023, protocol № 5

# ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

УДК 617.55-007.43+617-089.844

DOI

**Булик Іван Іванович,**  
кандидат медичних наук,  
науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної  
та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
Bulikivan3@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-5931-7764>  
м. Київ, Україна

**Шкарбан Віктор Павлович,**  
доктор медичних наук, професор,  
провідний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози,  
лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
vikshkarban@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3233-9802>  
м. Київ, Україна

**Савицький Андрій Олегович,**  
лікар хірург відділу хірургії підшлункової залози, лапароскопічної  
та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
sova76422@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1421-2560>  
м. Київ, Україна

**Василюк Сергій Михайлович,**  
доктор медичних наук,  
професор кафедри  
травматології, ортопедії та воєнно-польової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
svasyliuk@ifnmu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-6738-6951>  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Гуцуляк Андрій Іванович,**  
доктор медичних наук,  
професор кафедри травматології,  
ортопедії та воєнно-польової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
ahutsulyak@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0002-3665-7798>  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Прудніков Олександр Валентинович,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри травматології, ортопедії та воєнно-польової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
oprudnikov@ifnmu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-1970-218X>  
м. Івано-Франківськ, Україна

*Лобода Сергій Сергійович,  
асистент кафедри хірургії № 3,  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця  
3555338@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0002-1882-1582>  
м. Київ, Україна*

## Lichtenstein, TAPP чи TEP. Яку методику обрати?

**Вступ.** В наявних нині систематичних оглядах і мета-аналізах, присвячених порівнянню лапароскопічної та відкритої корекції пахвинної грижі немає чіткої єдиної думки щодо того, яка методика дозволяє отримати найкращі результати в цілому.

**Матеріали і методи.** Проведене хірургічне лікування 211 пацієнта з неускладненою пахвинною грижею. Було виконано 229 планових операційних втручань (у 18 діагностували білатеральні грижі). Пацієнти були поділені на три групи, в залежності від методу корекції пахвинної грижі. У 65 з них було виконано операцію Lichtenstein (група Lichtenstein), у 81 – transabdominal preperitoneal hernia repair (група TAPP) та у 65 – total extraperitoneal hernia repair (група TEP). Оцінювали час операції та оцінку больового синдрому за Visual Analogue Scale.

**Результати та їх обговорення.** Час операції у пацієнтів з Nyhus-I, Nyhus-II й Nyhus-IIIa, в яких виконували TEP був найвищим, він відрізнявся невірогідно. Техніка проведення операції з первинними великими непрямыми й панталонними грижами мала свої особливості, що відобразилося на подовженні часу операції. Показник VAS у групі TEP був невірогідно вищим, у порівнянні з групами Lichtenstein і TAPP.

**Висновки.** Для лікування пахвинної грижі нині рекомендованими є три рівноцінні безпечні методи: операція Lichtenstein, TAPP й TEP, однак підхід до вибору методу операційного втручання у пацієнтів з пахвинною грижею повинен бути індивідуалізованим і відповідати кваліфікації й практичним навикам хірурга. Операція Lichtenstein частіше є методом вибору для лікування пахвинної грижі у країнах південної і східної Європи, тоді як TAPP та TEP переважають в центральній Європі і ряді держав північної Європи (Королівстві Данія і Королівстві Норвегія).

**Ключові слова:** пахвинна грижа, крива навчання, індивідуальний підхід, операція Lichtenstein, TAPP, TEP.

**Bulyk Ivan Ivanovych**, PhD, Researcher at the Department of Pancreatic Surgery, Laparoscopic and Reconstructive Surgery of the Bile Ducts, State Institute “Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation” to NAMS of Ukraine, Bulikivan3@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5931-7764>, Kyiv, Ukraine

**Shkarban Viktor Pavlovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher at the Department of Pancreatic Surgery, Laparoscopic and Reconstructive Surgery of the Bile Ducts, State Institute “Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation” to NAMS of Ukraine, vikshkarban@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3233-9802>, Kyiv, Ukraine

**Savitskyi Andrii Olehovych**, surgeon, Department of Pancreatic Surgery, Laparoscopic and Reconstructive Surgery of the Bile Ducts, State Institute “Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation” to NAMS of Ukraine, sova76422@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1421-2560>, Kyiv, Ukraine

**Vasyliuk Serhii Mykhailovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, vvasyliuk@ifnmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6738-6951>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Hutsuliak Andrii Ivanovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, ahutsulyak@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-3665-7798>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Prudnikov Oleksandr Valentynovych**, PhD, Associate Professor at the Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, oprudnikov@ifnmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-1970-218X>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Loboda Serhii Serhiiovych**, Assistant at the Department of Surgery № 3, Bogomolets National Medical University, 3555338@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-1882-1582>, Kyiv, Ukraine

## Lichtenstein vs TAPP vs TEP. Which repair to choose?

**Introduction.** In the currently available systematic reviews and meta-analyses, dedicated to the comparison of laparoendoscopic and open repair of inguinal hernia, there is no clear consensus regarding which technique provides the best overall results.

**Materials and methods.** We performed surgical treatment of 211 patients with uncomplicated inguinal hernia. 229 planned procedures were performed (18 patients with bilateral hernias). Patients were divided into three groups, depending on the method of hernia repair. Lichtenstein procedure was performed in 65 (Lichtenstein group), transabdominal preperitoneal hernia repair in 81 (TAPP group) and total extraperitoneal hernia repair in 65 (TEP group). We evaluated the duration of the procedure and pain using the Visual Analogue Scale.

**Results and discussion.** The duration of the procedure in patients with Nyhus-I, Nyhus-II, and Nyhus-IIIa who underwent TEP was the longest and was not statistically different. The repair technique for primary large indirect and scrotal hernias had its own characteristics. This was reflected in the extension of the duration of the procedure. Pain in the TEP group was not statistically higher compared to the Lichtenstein and TAPP groups.

**Conclusions.** For the treatment of an inguinal hernia, three equivalent tension-free procedures are currently recommended: Lichtenstein, TAPP and TEP. However, the choice of repair in patients with inguinal hernia should be individualized and consistent with the qualifications and practical skills of the surgeon. The Lichtenstein procedure is more often the method of choice for inguinal hernia repair in southern and eastern European countries, while TAPP and TEP predominate in central Europe and some northern European countries (Denmark and Norway).

**Key words:** inguinal hernia, learning curve, tailored approach, Lichtenstein procedure, TAPP, TEP.

**Вступ.** Пахвинна грижа складає до 75% серед всіх вентральних гриж та зустрічається впродовж життя у 27% чоловіків і 3% жінок [1]. Починаючи з другої половини ХХ століття, для корекції пахвинної грижі почали широко застосовувати проленові протези, концепція «tension-free repair» стала панівною в герніології, а з розвитком ендоскопічних технологій почалися напрацювання корекції гриж з лапароскопічного доступу [2].

Відкрита пластика впродовж тривалого часу була методом вибору, а нині рекомендується як оптимальний підхід у пацієнтів з первинною односторонньою пахвинною грижею. Згідно з рекомендаціями Hernia Surge Group, прийнятними є дві методики відкритої герніопластики: операція Lichtenstein (з використанням сітки) та операція Shouldice (пластика власними тканинами) [3]. Техніка Lichtenstein легко освоюється молодими хірургами, використовується набагато частіше і вважається методом вибору серед відкритих варіантів передньої пластики [4]. Трансабдомінальна преперитонеальна пластика (TAPP) і тотальна позаочеревинна пластика (TEP) є двома ключовими лапароскопічними методами. Популярність цих операцій базується на відмінному косметичному ефекті та швидкій реабілітації пацієнтів в післяопераційному періоді [2]. TEP має нижчий ризик інтраабдоминальних ускладнень, порівняно з TAPP, а також порівняно хороші віддалені результати, особливо коли її виконують кваліфіковані хірурги [5, 6].

В наявних нині систематичних оглядах і метааналізах, присвячених порівнянню лапароскопічної та

відкритої корекції пахвинної грижі немає чіткої єдиної думки щодо того, яка методика дозволяє отримати найкращі результати в цілому.

**Матеріали і методи.** Нами проведено хірургічне лікування 211 пацієнта з неускладненою пахвинною грижею. Було виконано 229 планових операційних втручань (у 18 діагностували білатеральні грижі). Пацієнти були поділені на три групи, в залежності від методу корекції пахвинної грижі. У 65 з них було виконану операцію Lichtenstein (група Lichtenstein), у 81 – transabdominal preperitoneal hernia repair (група TAPP) та у 65 – total extraperitoneal hernia repair» (група TEP). Пацієнти в групі розподілялися рандомізовано та не відрізнялися за основними демографічними й клінічними параметрами (табл. 1).

Порівнюючи різні варіанти пластики пахвинної грижі, використовували час операції та оцінку болювого синдрому за Visual Analogue Scale (VAS). При проведенні статистичної обробки обчислювали середню арифметичну величину (M), вірогідність різниць результатів дослідження (p) відносно показників різних груп. Результати вважалися вірогідними у тому випадку, коли коефіцієнт вірогідності був менший або дорівнював 0,05. Критерій Pearson ( $\chi^2$ ) застосовували для перевірки гіпотези про відповідність емпіричного розподілу до ймовірного теоретичного розподілу.

**Результати.** Середня тривалість операції при грижах Nyhus-I, Nyhus-II й Nyhus-IIIa була  $34.6 \pm 10.94$  хв у групі Lichtenstein,  $36.4 \pm 8.77$  хв у групі TAPP та  $37.9 \pm 11.35$  хв у групі TEP. Хоча час операції у пацієнтів з Nyhus-I, Nyhus-II й Nyhus-IIIa, в яких виконували TEP

Таблиця 1

Основні характеристики пацієнтів, включених у дослідження (n=211)

Демографічні та базові клінічні показники пацієнтів	Lichtenstein (n=65)	TAPP (n=81)	TEP (n=65)	p
Чоловіки/Жінки	65/0	77/4	62/3	0.19
Вік (роки), С (СВ)	67.1 (11.4)	67.6 (12.3)	68.1 (12.5)	0.31
Ріст (см), С (СВ)	172.1 (16.8)	172.1 (13.7)	172.2 (11.8)	0.19
Вага (кг), С (СВ)	90.8 (24.3)	93.2 (20.6)	93.6 (21.5)	0.13
АГ (роки), С (СВ)	3.76 (2.30)	3,75 (2.40)	3.81 (2.90)	0.49
Вправимі грижі	59 (90.8%)	69 (85.2%)	53 (81.5%)	0.31
Невправимі грижі	6 (9.2%)	12 (14.8%)	12 (18.5%)	0.31
Лівобічна грижа	30 (46.2%)	27 (33.3%)	26 (40.0%)	0.28
Правобічна грижа	30 (46.2%)	48 (59.3%)	32 (49.2%)	0.24
Білатеральні грижі	5 (7.7%)	6 (7.4%)	7 (10.8%)	0.73
Nyhus-I	14 (21.5%)	15 (18.5%)	15 (23.1%)	0.78
Nyhus-II	20 (30.8%)	22 (27.2%)	22 (33.8%)	0.68
Nyhus-IIIa	9 (13.8%)	13 (16.0%)	11 (16.9%)	0.88
Nyhus-IIIb	9 (13.8%)	14 (17.3%)	6 (9.2%)	0.37
Nyhus-IV	13 (20.0%)	17 (20.9%)	11 (16.9%)	0.81

Скорочення: p – вірогідність різниць, відносно показників трьох груп; С – середнє; СВ – стандартне відхилення; АГ – анамнез грижі.

був найвищим, він відрізнявся невірогідно (рис. 1а). Техніка проведення операції з первинними великими непрямыми й панталонними грижами мала свої особливості, що відобразилося на подовженні часу операції. Середня тривалість операції у цієї категорії пацієнтів була  $107.7 \pm 11.48$  хв (група Lichtenstein),  $109.6 \pm 12.0$  хв (група TAPP) та  $109.2 \pm 13.93$  хв (група TEP) (рис. 1б). У 41 пацієнта з Nyhus-IV час операційного втручання був нижчим, ніж у пацієнтів з великими непрямыми й панталонними грижами, однак відрізнявся при різних методиках. Якщо при виконанні операції Lichtenstein середній час втручання склав  $68.2 \pm 16.0$  хв, то у пацієнтів з TAPP –  $67.3 \pm 15.48$  хв. Однак, вірогідно ( $p < 0.05$ ) він був найвищим у групі TEP –  $85.4 \pm 10.32$  хв (рис. 1в).

Аналізуючи показники больового синдрому у різних групах пацієнтів, ми встановили, що в першу післяопераційну добу найбільш дискомфортною процедурою була операція TEP. Показник VAS у цій групі був невірогідно найвищим, у порівнянні з групами Lichtenstein і TAPP. Крім того, якщо в третю післяопераційну добу у групах Lichtenstein і TAPP було вірогідне зниження больового синдрому, то у групі TEP воно було невірогідним. У третю добу ми відмічали зниження інтенсивності больового синдрому у всіх групах пацієнтів. Однак,

якщо серед пацієнтів груп Lichtenstein і TAPP не було осіб, які оцінювали больовий синдром вище чотирьох балів, то у групі TEP були пацієнти, які в цей період оцінювали інтенсивність болю, як 5.0 бала (рис. 2).

**Обговорення.** Існує чимало досліджень з порівняння відкритих, лапароскопічних і ендоскопічних методик пластики пахвинних гриж. Всі вони вказують, що вірогідної різниці щодо інтенсивності больового синдрому, частоти післяопераційних ускладнень й рецидивів, термінів госпіталізації й реабілітації немає, однак хронічний післяопераційний біль зустрічається частіше після лапароендоскопічних методик [7, 8].

Попри добре відпрацювання методик TAPP і TEP, їхня поширеність у лікуванні пацієнтів з пахвинними грижами у багатьох країнах Європи нині залишається досить низькою. TAPP і TEP переважають у Чеській республіці (71.0%; 47.4% в ЄС), Федеративній Республіці Німеччина (66.6%), Швейцарській конфедерації (63.0%), Королівстві Данія (60.0–70.0%), Королівстві Бельгія (60.0–70.0%; 51.2% в ЄС), Королівстві Норвегія (61.0%), Словацькій республіці (56.8%; 30.5% в ЄС), Австрійській республіці (56.7%), Королівстві Нідерланди (55.0%). У Французькій республіці 52.3% пацієнтів TAPP і TEP виконують в мережах приват-

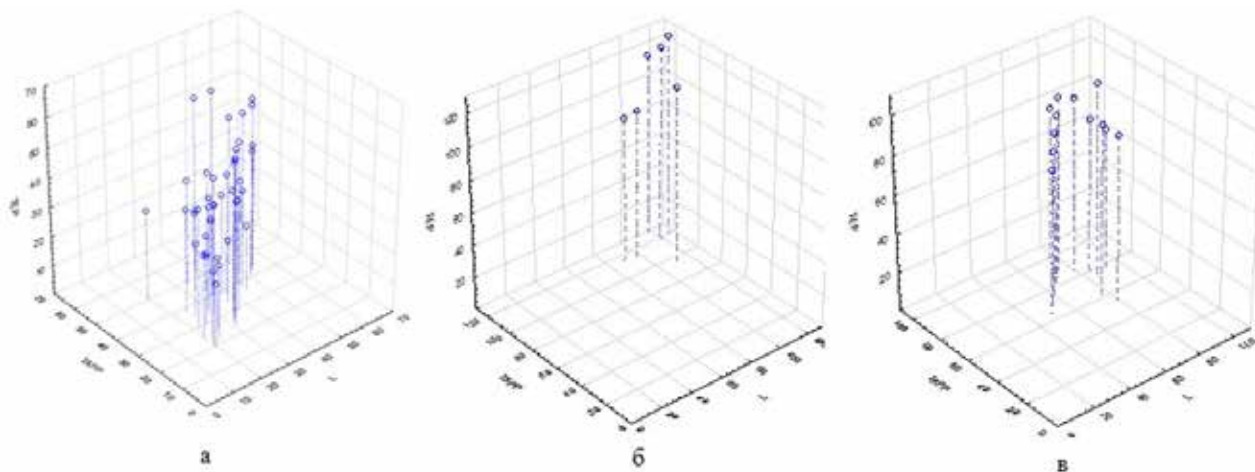


Рис. 1. Розподіл часу операційного втручання (хв) у групах Lichtenstein (L), TAPP і TEP: а – у 141 пацієнта з Nyhus-I і Nyhus-II й Nyhus-IIIa (проведено 159 операцій); б – у 29 пацієнтів з первинними великими непрямыми пахвинними грижами (Nyhus-IIIb); в – у 41 пацієнта з рецидивними пахвинними грижами (Nyhus-IV)

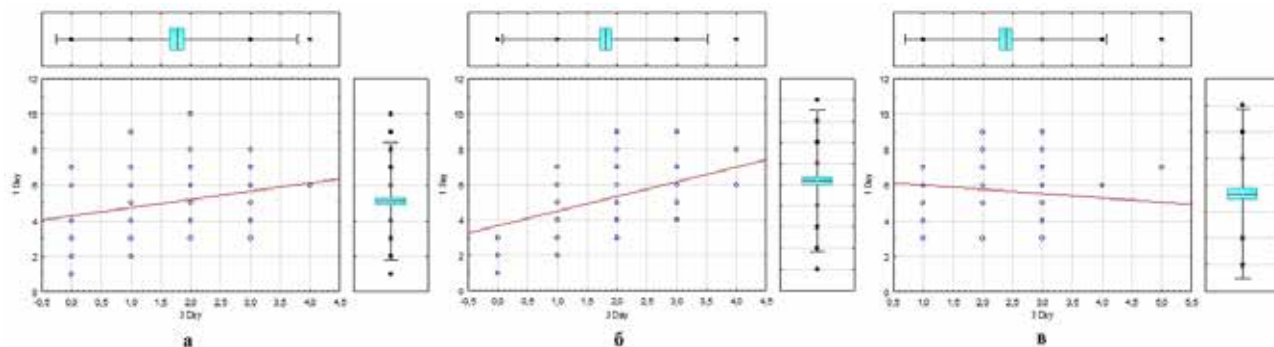


Рис. 2. Графіки розсіювання і діаграми розмаху середнього показника і стандартного відхилення вираженості післяопераційного болю у пацієнтів групи Lichtenstein (а) ( $r=0.28$ ;  $p=0.02$ ;  $r^2=0.07$ ); групи TAPP (б) ( $n=81$ ) ( $r=0.42$ ;  $p<0.001$ ;  $r^2=0.18$ ) та групи TEP (в) ( $n=65$ ) ( $r=-0.12$ ;  $p<0.30$ ;  $r^2=0.01$ )



них лікувальних закладів. У Сполученому Королівстві (26.7%) лапароскопічні й ендоскопічні герніопластики переважно обирають у пацієнтів з білатеральними пахвинними грижами – 67.7% [9, 10]. Аналізуючи ці дані, можна стверджувати, що в багатьох європейських медичних закладах методом вибору у пацієнтів з пахвинними грижами є відкрита передня пластика (рис. 3).

Однією з причин такого вибору є більш тривала крива навчання TAPP і TEP через їхню підвищену технічну складність, анатомічні особливості та необхідні навички. Крива навчання TEP може вимагати до 250 процедур, перш ніж хірург досягне всіх критеріїв результату операції. Для TAPP крива навчання розглядається в межах 50–100 операцій [11]. Крива навчання операції Lichtenstein є найнижчою і знаходиться в межах 40 операцій [4, 12]. Крім цього, потрібно врахувати, що TAPP і TEP – це прогресивні хірургічні техніки, які хірург починає вивчати, коли він вже отримав анатомічні та технічні навички в інших операціях, як відкритих, так і лапароскопічних, а крива навчання операції Lichtenstein у більшості робіт зазвичай оцінюється для хірургів-початківців без великого досвіду операційних втручань.

Важливе значення має анестезіологічне забезпечення операції з приводу пахвинної грижі. Існує значна частка пацієнтів, у яких присутні стани, які Hernia Surge Group розцінює як складні: невідкладна операція, ожиріння, рецидивна грижа, білатеральна грижа, пахвинна грижа у жінок, панталонна (пахвинно-каліткова) грижа, великий розмір гризових воріт, висока оцінка за шкалою ASA, вік понад 80 років, медичні фактори ризику та попередня операція в нижніх ква-

дрантах живота [3]. Ці фактори, на жаль, не є рідкісними й спостерігаються, принаймні, у 70% пацієнтів з пахвинними грижами (згідно з даними Herniated Hernia Registry), а майже 35% з них мають більше ніж один з цих станів [13]. Передня відкрита пластика має нижчі вимоги до анестезії, ніж TAPP і TEP. Її можна виконати під місцевою чи регіонарною анестезією, що потенційно знижує ризик системних післяопераційних ускладнень [14, 15].

TEP в багатьох роботах пов'язаний із високим п'ятирічним кумулятивним показником рецидивів, тому чимало авторів рекомендують TAPP, хоча інші вказують, що різниця в частоті рецидивів між цими двома методиками є незначна. Аналіз Lichtenstein, TEP і TAPP показав, що TAPP може мати найвищу частоту рецидивів – до 19.4%, TEP – до 15.9%, а Lichtenstein – до 11.4%, однак ці дані були подані в неоднорідних вибірках пацієнтів. При їхньому об'єднанні та стандартизації, вірогідних суттєвих відмінностей між цими трьома техніками не було (OR 1.14, 95% CI 0.51–2.55,  $p=0.76$ ) [16].

Велика увага надається тому факту, що рецидив пахвинної грижі після операції Lichtenstein рекомендовано лікувати за допомогою TAPP, а рецидив після TAPP чи TEP – відкритим переднім методом. Здавалося, це повинно було б стимулювати поширеність лапароскопічних технік, особливо з огляду на те, що частота рецидивів, незалежно від методу пластики складає 11–13% [11, 17]. Однак, хірурги не завжди дотримуються цього принципу і часто обирають відкриту герніопластику, якщо володіють нею краще. Такий підхід не суперечить настановам Hernia Surge Group і є допустимим [3].

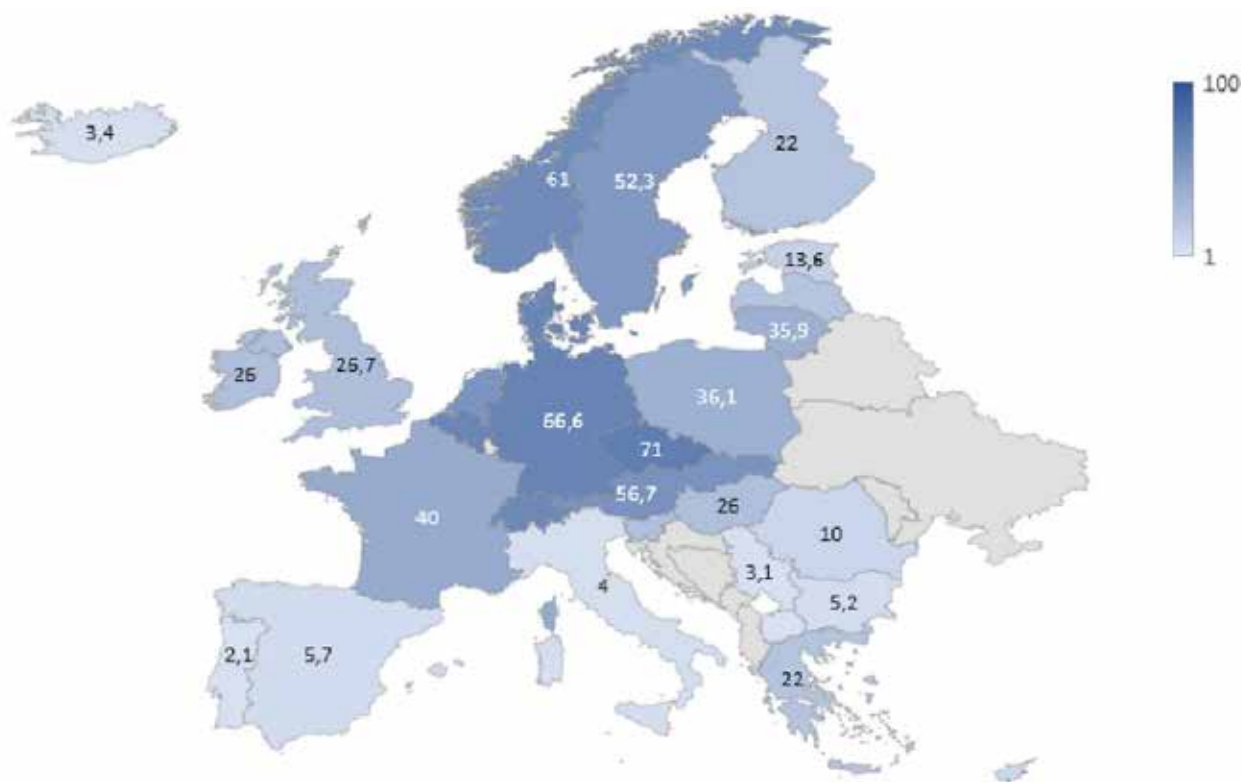


Рис. 3. Поширеність (%) лапароскопічних і ендоскопічних пластик пахвинної грижі у країнах Європи (згідно Bittner RR & Felix EL, 2021)

Важливе значення має економічна складова хірургічного лікування пацієнтів з пахвинними грижами [18]. TAPP і TEP мають значний вплив на вартість лікування: існують вищі прямі витрати на лапароскопічну пластику пахвинної грижі. Однак ця різниця зменшується, якщо врахувати соціально-економічні фактори, що робить лапароскопічний підхід економічно ефективним варіантом лікування пахової грижі [19]. Тому, TAPP і TEP частіше є методом вибору в найбільш економічно розвинених країнах Європи, де існує достатньо прозоре і стабільне фінансування системи охорони здоров'я і в комплексі враховуються всі соціально-економічні фактори лікування, а не тільки прямі витрати [19, 20]. В країнах південної й східної Європи переважає більш економічний підхід до лікування пахвинних гриж, а прямі витрати на лікування пацієнта в стаціонарі є дуже важливим фактором.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів авторів в дослідженні немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи:**

Булик І.І. – особистий внесок здобувача полягає в обстеженні пацієнтів, аналізі отриманих даних їх статистичній обробці, оформленні роботи до друку;

Шкарбан В.П. – особистий внесок здобувача полягає у проведенні анкетування хворих, статистичній обробці даних та інтерпретації отриманих результатів, клінічних обстеженнях пацієнтів, оформленні статті до друку;

Савицьки А.О. – особистий внесок здобувача полягає у проведенні анкетування хворих, статистичній обробці даних та інтерпретації отриманих результатів, клінічних обстеженнях пацієнтів;

Василюк С.М. – особистий внесок здобувача полягає у проведенні клінічних обстежень пацієнтів, статистичній обробці даних та інтерпретації отриманих результатів, оформленні статті до друку;

Гуцуляк А.І. – особистий внесок здобувача полягає у проведенні клінічних обстежень пацієнтів, статистичній обробці даних та інтерпретації отриманих результатів, оформленні статті до друку;

Прудніков О.В. – особистий внесок здобувача полягає у проведенні клінічних обстежень пацієнтів, статистичній обробці даних та інтерпретації отриманих результатів, оформленні статті до друку;

Лобода С.С. – особистий внесок здобувача полягає у проведенні клінічних обстежень пацієнтів, статистичній обробці даних та інтерпретації отриманих результатів, оформленні статті до друку.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Haladu N, Alabi A, Brazzelli M et al. Open versus laparoscopic repair of inguinal hernia: an overview of systematic reviews of randomised controlled trials. *Surg Endosc.* 2022 Jul;36(7):4685-4700. doi: 10.1007/s00464-022-09161-6
- Shkaraban VP, Bulyk II, Vasyliuk SM et al. Modern approach to inguinal hernia surgery. *Kh Surg Sch.* 2023 1-2(118–119):151-156.
- The Hernia Surge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia* 2018 22:1-165. doi: 10.1007/s10029-017-1668-x
- Merola G, Cavallaro G, Iorio O et al. Learning curve in open inguinal hernia repair: a quality improvement multicentre study about Lichtenstein technique. *Hernia.* 2020 Jun;24(3):651-659. doi: 10.1007/s10029-019-02064-x
- Aiolfi A, Cavalli M, Ferraro SD et al. Treatment of Inguinal Hernia: Systematic Review and Updated Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2021 Dec 1;274(6):954-961. doi: 10.1097/SLA.0000000000004735
- Rodha MS, Meena SP, Premi K et al. Pain After Transabdominal Preperitoneal (TAPP) or Totally Extraperitoneal (TEP) Technique for Unilateral Inguinal Hernia: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2022 Apr 29;14(4):e24582. doi: 10.7759/cureus.24582
- Paasch C, Fiebelkorn J, De Santo G et al. The transversus abdominis plane block may reduce chronic postoperative pain one year after TAPP inguinal hernia repair. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 May 23;55:190-194. doi: 10.1016/j.amsu.2020.04.011
- Kim SG, Son J, Lee SR, Jung KU. Laparoscopic repair of inguinal hernias: Risk factors for urinary retention and chronic pain after totally extraperitoneal repair and transabdominal preperitoneal repair. *J Minim Invasive Surg.* 2021 Dec 15;24(4):215-222. doi: 10.7602/jmis.2021.24.4.215
- Andresen K, Kroon L, Holmberg H et al. Collaboration between the Danish and Swedish hernia registers – a study protocol. *Dan Med J.* 2022 Nov 10;69(12):A06220408. PMID: 36458607.
- Bittner RR, Felix EL. History of inguinal hernia repair, laparoendoscopic techniques, implementation in surgical praxis, and future perspectives: Considerations of two pioneers. *IJAWHS.* 2021 Oct-Dec 4(4):133-155. doi: 10.4103/ijawhs.ijawhs\_85\_21

11. Köckerling F What is the influence of simulation-based training courses, the learning curve, supervision, and surgeon volume on the outcome in hernia repair? A systematic review. *Front Surg.* 2018 5:57. doi: 10.3389/fsurg.2018.00057
12. Giddings HL, Fenton-Lee D. Australian general surgical trainee experience with inguinal hernia surgery: a review of international training programmes and the learning curve. *ANZ J Surg.* 2021 Jun;91(6):1138-1142. doi: 10.1111/ans.16897
13. Köckerling F, Sheen AJ, Berrevoet F et al. The reality of general surgery training and increased complexity of abdominal wall hernia surgery. *Hernia.* 2019 Dec;23(6):1081-1091. doi: 10.1007/s10029-019-02062-z
14. Balentine CJ, Meier J, Berger M et al. Using Local Anesthesia for Inguinal Hernia Repair Reduces Complications in Older Patients. *J Surg Res.* 2021 Feb;258:64-72. doi: 10.1016/j.jss.2020.08.054
15. Meier J, Stevens A, Berger M et al. Use of local anesthesia for inguinal hernia repair has decreased over time in the VA system. *Hernia.* 2022 Aug;26(4):1069-1075. doi: 10.1007/s10029-021-02532-3
16. Bullen NL, Massey LH, Antoniou SA, Smart NJ, Fortelny RH. Open versus laparoscopic mesh repair of primary unilateral uncomplicated inguinal hernia: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Hernia.* 2019 Jun;23(3):461-472
17. Köckerling F, Jacob D, Wiegank W et al. Endoscopic repair of primary versus recurrent male unilateral inguinal hernias: are there differences in the outcome? *Surg Endosc* 2016 30:1146–1155. doi: 10.1007/s00464-015-4318-3
18. Chen J, Glasgow RE. What is the Best Inguinal Hernia Repair? *Adv Surg.* 2022 Sep;56(1):247-258. doi: 10.1016/j.yasu.2022.02.007
19. Aydin M, Fikatas P, Denecke C, Pratschke J, Raakow J. Cost analysis of inguinal hernia repair: the influence of clinical and hernia-specific factors. *Hernia.* 2021 Oct;25(5):1129-1135. doi: 10.1007/s10029-021-02372-1
20. O'Brien J, Sinha S, Turner R. Inguinal hernia repair: a global perspective. *ANZ J Surg.* 2021 Nov; 91(11):2288-2295. doi: 10.1111/ans.17174

**Василюк Сергій Михайлович,**

доктор медичних наук,  
професор кафедри травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
surifnmi@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-6738-6951>  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Дмитрук Олександр Михайлович,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
omdmytruk5@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-4959-3033>  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Осадець Віталій Степанович,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
kroktwo@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-9114-985X>  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Гудивок Володимир Іванович,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
vhudyvok@ifnmi.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-9772-8417>  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Лаб'як Іван Романович,**

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
lir.stark@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-9482-6265>  
м. Івано-Франківськ, Україна

**Іванина Василь Васильович,**

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри травматології, ортопедії і невідкладної військової хірургії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
vvivanyna@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0486-5816>  
м. Івано-Франківськ, Україна

## **Причини рецидиву після хірургічного лікування зовнішнього ректального пролапсу**

**Вступ.** Сучасні роботи наводять різноманітні методи хірургічної корекції зовнішнього ректального пролапсу, які включають операції, спрямовані на облітерацію простору Douglas, відновлення тазового дна, резекцію сигмоподібної кишки, передню й задню ректопексію з використанням проленої сітки. Однак, нині недостатньо доказів на підтримку якогось із методів над іншим щодо частоти рецидивів.

**Матеріали і методи.** Загалом 29 жінок (61.7%) і 12 чоловіків (29.3%) із середнім віком 64.1 років були включені у дослідження. Троє пацієнтів в анамнезі перенесли операцію з приводу ректального пролапсу: задню ректопексію (2) та операцію Егуктан-Голдберга (1). Десять жінок перенесли гістеректомію, а сім (17.1%) мали асоційований генітальний пролапс. Операція виконувалася під спинномозковою анестезією у 32 пацієнтів (78.1%), під загальною – у 9 (21.9%). У семи пацієнтів (17.1%) було виконано леваторопластику: у 4 – корекцію аноректального кута за Park's та у 3 – леваторопластику.

**Результати.** Рецидив ректального пролапсу спостерігали у 5 пацієнтів (12.2%). Всі рецидиви було діагностовано впродовж 24 місяців. У пацієнтів без рецидиву середній вік становив 57.9 років. Серед пацієнтів з рецидивом всі були похилого віку з середнім показником 66.2 роки. Аналізуючи вплив різних факторів розвитку рецидиву після хірургічної корекції, ми встановили, що значимими були чотири з них: вік, гістеректомія в анамнезі, наявність закріпів та пролапс прямої кишки понад 5 см.

**Висновки.** Частота рецидиву після мукозектомії з вибірковою задньою пуборектальною плікатурою за Park's та передньою чи задньою леваторопластиком становить 12.2%. Доведеними тригерними факторами рецидиву є вік, гістеректомія в анамнезі, наявність закріпів та пролапс прямої кишки понад 5 см. Стать, ступінь ASA, асоційований генітальний пролапс у жінок, фекальна інконтиненція, тривалість ректального пролапсу та вибір методу анестезії не мали статистично доведеного зв'язку з рецидивом ректального пролапсу.

**Ключові слова:** пряма кишка, ректальний пролапс, генітальний пролапс, рецидив, причини.

**Vasyliuk Serhii Myhailovych**, MD, PhD, Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, surifnmu@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6738-6951>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Dmytruk Oleksandr Myhailovych**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, omdmytruk5@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4959-3033>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Osadets Vitalii Stepanovych**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, kroktwo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9114-985X>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Hudyvok Volodymyr Ivanovych**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, vhudyvok@ifnmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9772-8417>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Labiak Ivan Romanovych**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, lir.stark@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9482-6265>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Ivanyna Vasyl Vasyliovych**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Traumatology, Orthopaedics and Emergency Military Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, vvivanyna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0486-5816>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Risk factors for recurrent rectal prolapse after surgical treatment

**Introduction.** Modern works indicate various methods of surgical correction of external rectal prolapse, which include procedures aimed at obliteration of the Douglas space, pelvic floor reconstruction, resection of the sigmoid colon, anterior and posterior rectopexy using a prolene mesh. However, there is currently insufficient evidence to support one method over the other in terms of recurrence rates.

**Materials and methods.** A total of 29 women (61.7%) and 12 men (29.3%) with an average age of 64.1 years were included in the study. Three patients had a history of procedures for rectal prolapse: posterior rectopexy (2) and Frykman-Goldberg procedure (1). Ten women underwent hysterectomy, and seven (17.1%) had associated genital prolapse. The operation was performed with spinal anesthesia in 32 patients (78.1%), with general anesthesia in 9 (21.9%). Levatorplasty was performed in seven patients (17.1%): in 4 – correction of the anorectal angle (Park's procedure) and in 3 – levatorplasty.

**Results and discussion.** Recurrence of rectal prolapse occurred in 5 patients (12.2%). All relapses were diagnosed within 24 months. In patients without recurrence, the average age was 57.9 years. Among patients with relapse, all were elderly with an average of 66.2 years. Analyzing the influence of various factors on the development of rectal prolapse recurrence after surgical repair, we found that four of them were significant: age, history of hysterectomy, presence of constipation, and rectal prolapse greater than 5 cm.

**Conclusions.** The recurrence rate after mucosectomy with Park's selective posterior puborectalis plication and anterior or posterior levatorplasty is 12.2%. Proved trigger factors for recurrence of rectal prolapse are age, history of hysterectomy, constipation, and rectal prolapse of more than 5 cm. Sex, ASA grade, associated genital prolapse in women, fecal incontinence, duration of RP, and choice of anesthesia method were not statistically significantly associated with recurrence of rectal prolapse.

**Key words:** rectum, rectal prolapse, genital prolapse, recurrence, causes.

**Вступ.** Підходи до лікування зовнішнього ректального пролапсу є предметом дискусій понад 160 років. Сучасні роботи наводять різноманітні методи хірургічної корекції цієї патології, які включають операції, спрямовані на облітерацію простору Douglas, відновлення тазового дна, резекцію сигмоподібної кишки, передню й задню ректопексію з використанням проленої сітки [1, 2].

Незважаючи на те, що різні операції мають своїх прихильників, нині недостатньо доказів на підтримку якогось із методів над іншим щодо частоти рециди-

вів. Крім того, потрібно враховувати й інші критичні зміни: функціональні розлади кишечника, післяопераційні ускладнення та якість життя [3].

Така невизначеність щодо оптимального вибору методу хірургічної корекції ректального пролапсу, в першу чергу, пов'язана з відсутністю точної етіології захворювання. Експерти розглядають чимало ймовірних причин (глибокий простір Douglas, доліхосигма, діастаз пуборектального м'язу, пагулозний анус, неврологічні захворювання, шистосомоз та ін.), однак жодна з них не може розцінюватися як провідна [4, 5].

Основні характеристики пацієнтів, включених у дослідження (n=46)

Демографічні та базові клінічні показники пацієнтів	Всього (n=41)	Без рецидиву (n=36)	Рецидив (n=5)	p
Чоловіки/Жінки	12/29	10/26	2/3	0.19
Вік, роки	64.1	57.9	66.2	0.31
ASA-I	6	5	1	0.75
ASA-II	21	19	2	0.95
ASA-III	14	12	2	0.83
Лікування РП в анамнезі	3	3	0	0.80
Гістеректомія	10	7	3	0.15
Генітальний пролапс	7	6	1	0.65
Інkontиненція	16	14	2	0.65
Закрепи	7	4	3	0.03
Пролапс < 5 см	30	29	1	0.02
Пролапс > 5 см	11	7	4	0.02
Анамнез РП < 12 міс.	13	11	2	0.93
Анамнез РП > 12 міс.	28	25	3	0.93
Регіонарна анестезія	32	31	1	0.01
Загальна анестезія	9	7	2	0.64

**Методологія та методи дослідження.** Ми провели ретроспективний аналіз лікування 41 пацієнта з зовнішнім ректальним пролапсом (таблиця 1). Всі пацієнти були прооперовані в період 2016–2019 рр. Всім пацієнтам проводили передопераційну підготовку кишківника осмотичними проносними та профілактичну антибіотикотерапію.

Оперативне втручання включало в себе мукозектомію під загальною чи регіонарною (спинномозковою) анестезією в положенні літотомії та вибірково – задню пуборектальну плікатуру за Park's, передню чи задню леваторопластику нерозсмоктувальними монофіламентними швами. Через 24 години після операції пацієнтам дозволяли вживати їжу з достатньою кількістю клітковини. Сечовий катетер видаляли в першу добу. Пацієнтів виписували з стаціонару на 2–4 післяопераційну добу після стабілізації функції кишківника. Спостереження проводили в амбулаторних умовах. Оцінку нетримання сечі, фекальну інkontиненцію та закрепил оцінювали за допомогою шкали Jorge і Wexner.

Загалом 29 жінок (61.7%) і 12 чоловіків (29.3%) із середнім віком 64.1 років були включені у дослідження. Троє пацієнтів в анамнезі перенесли операцію з приводу ректального пролапсу: задню ректопексію (2) та операцію Frykman-Goldberg (1). Десять жінок перенесли гістеректомію, а сім (17.1%) мали асоційований генітальний пролапс. Операція виконувалася під спинномозковою анестезією у 32 пацієнтів (78.1%), під загальною – у 9 (21.9%). У семи пацієнтів (17.1%) було виконано леваторопластику: у 4 – корекцію ано-ректального кута за Park's та у 3 – леваторопластику.

При статистичному аналізі оцінювали кумулятивну залежність розподілу Pareto, обчислювали середню арифметичну величину (M), вірогідність різниць результатів дослідження (p) відносно показників різних груп (результати вважались вірогідними у тому випадку, коли коефіцієнт достовірності був менший або дорівнював 0.05), визначали медіану ряду, критерій узгодженості Pearson ( $\chi^2$ ) та OR (відношення шансів).

Довірчий інтервал (CI) встановлювали на рівні 95% і визначали як  $\pm 1.96$  стандартної помилки.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Рецидив ректального пролапсу спостерігали у 5 пацієнтів (12.2%). Всі рецидиви було діагностовано впродовж 24 місяців: через 4 місяці (1), через 6 місяців (1), через 12 місяців (2) і через 24 (1). У жодного з трьох пацієнтів, в яких виконували повторну операцію рецидиву не діагностували (рис. 1).

У пацієнтів без рецидиву ректального пролапсу середній вік становив 57.9 років: молодий – 11.1%, середній – 41.7%, похилий – 47.2%. Пацієнтів старшого віку і довгожителів не було. Серед пацієнтів з рецидивом всі були похилого віку з середнім показником 66.2 роки. Рецидиву не спостерігалось в жодного пацієнта молодшого 61 року, хоча відмінності не були вірогідними ( $p=0,511$ ) (рис. 2).

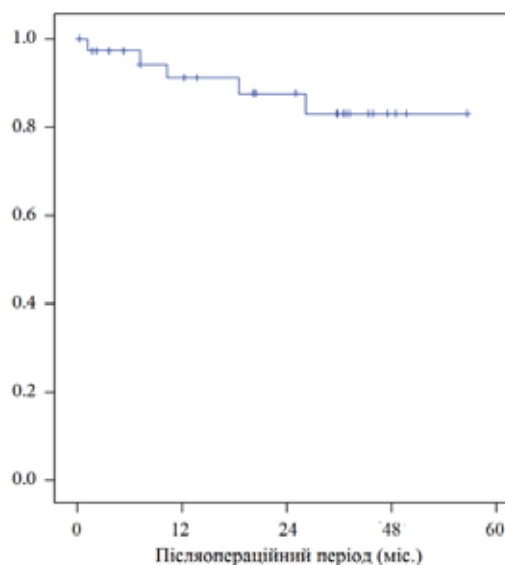


Рис. 1. Ймовірність відсутності рецидиву ректального пролапсу

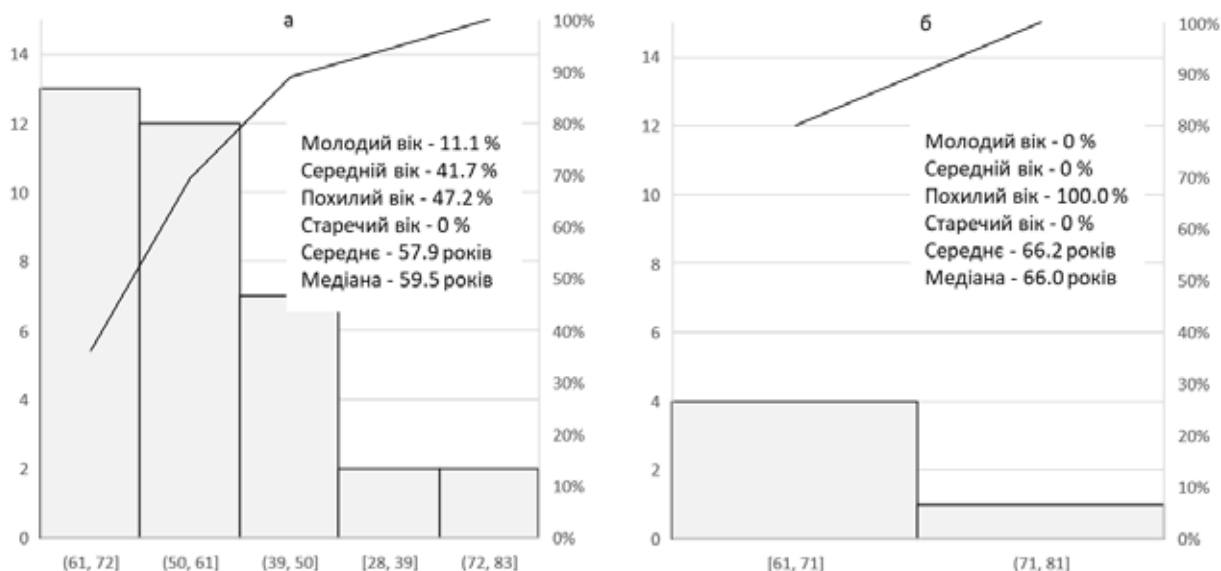


Рис. 2. Кумулятивна залежність розподілу віку пацієнтів без рецидиву (а) та з рецидивом (б)

Аналізуючи вплив різних факторів розвитку рецидиву ректального пролапсу після хірургічної корекції, ми встановили, що значимими були чотири з них: вік, гістеректомія в анамнезі, наявність закріпів та пролапс прямої кишки понад 5 см. Стать, ступінь ASA, асоційований генітальний пролапс у жінок, фекальна інконтиненція, тривалість ректального пролапсу та вибір методу анестезії не можуть вважатися доведеними тригерними факторами розвитку рецидиву після хірургічного лікування (табл. 2).

**Дискусія.** Частота рецидивів ректального пролапсу коливається від 0 до 44% для тих досліджень, у яких спостереження тривало понад 12 місяців, а опубліковані дані щодо операцій з промежнинного доступу показують частоту рецидивів у діапазоні від 0 до 31,3% при аналогічному періоді спостережень. Однак, пряме статистичне порівняння часто не можна провести, оскільки якість досліджень і три-

валість спостереження в різних роботах значно відрізняються [6, 7].

У нашому дослідженні стать не була доведеним тригерним фактором рецидиву ректального пролапсу, що, ймовірно, пов'язане з малою кількістю спостережень. Загалом, ризик рецидиву повинен бути значно вищим у жіночій популяції віком понад 50 років [8]. Опубліковані дослідження стверджують, що жінки з ректальним пролапсом повинні перебувати під наглядом мультидисциплінарної команди, включаючи колоректальних хірургів, гінекологів і урологів [9]. Найкращий хірургічний підхід до лікування ректального пролапсу ще належить визначити, оскільки в останньому Кокранівському огляді не вдалося встановити перевагу корекції абдомінальних ректопексій порівняно з промежнинними хірургічними втручаннями на основі наявних рандомізованих досліджень [10].

Таблиця 2

Відношення шансів (OR) ймовірності появи рецидиву у пацієнтів після хірургічної корекції ректального пролапсу в залежності від різних факторів

Показник	OR	CI (95%)	$\chi^2$	p
Чоловіки	0.04	0-0.34	8.17	0.004
Жінки	0.01	0-0.07	33.38	0.001
ASA-I	0.04	0-0.83	3.00	0.083
ASA-II	0.01	0-0.09	24.38	0.001
ASA-III	0.03	0-0.23	11.57	0.001
Гістеректомія	0.18	0.03-1.24	1.80	0.179
Генітальний пролапс	0.03	0-0.55	4.57	0.032
Інконтиненція	0.02	0-0.17	15.13	0.001
Закрепи	0.56	0.07-4.67	0.10	1.000
Пролапс < 5 см	0.01	0-0.02	48.60	0.001
Пролапс > 5 см	0.33	0.06-1.86	0.73	0.393
Анамнез РП < 12 міс.	0.03	0-0.28	9.85	0.001
Анамнез РП > 12 міс.	0.01	0-0.08	31.50	0.001
Регіонарна анестезія	0.01	0-0.02	52.56	0.001
Загальна анестезія	0.08	0.01-0.75	3.56	0.059

Характеристика досліджень, присвячених рецидиву ректального пролапсу

Автор	Рік	Хірургічна корекція РП	Кількість пацієнтів в дослідженні	Рецидив РП	Тригерні фактори рецидиву
Chivate SD et al. [11]	2022	Трансанальна ректопексія + пресакральна ін'єкція склерозантів	36	1 (2.8%)	Немає даних
Tsunoda A et al. [12]	2021	Лапароскопічна нерезекційна ректопексія	132	8 (6.1%)	Вік, стать, розмір пролапсу
Wallace SL et al. [13]	2021	Лапароскопічна і відкрита резекційна і нерезекційна ректопексія (102), промежинні операції (13)	115	14 (12.2%)	Вік, рецидив РП, метод корекції РП
Nacion AJD et al. [14]	2019	Резекційна і нерезекційна ректопексія (18), промежинні операції (21)	46	12 (26.1%)	Метод корекції РП
Catanzarite T et al. [15]	2018	Лапароскопічна резекційна і нерезекційна ректопексія (75), промежинні операції (37)	112	21 (18.8%)	Вік, стать, асоційований генітальний пролапс

При аналізі даних ряду авторів, рецидив ректального пролапсу склав від 2.8% до 26.1% (табл. 3). Кількість пацієнтів, включених у дослідження варіювалася від 36 до 115. Доведеними тригерними факторами розвитку рецидиву були вік, стать, розмір пролапсу, асоційований генітальний пролапс у жінок та метод хірургічної корекції ректального пролапсу. Практично, всі автори вказують, що при операціях з промежинного доступу частота рецидивів є вищою. Це, однак, не применшує ролі цих операційних втручань, оскільки передня чи задня ректопексія з застосуванням сітки може асоціюватися з вищою частотою закріпів у післяопераційному періоді.

Отримані нами результати демонструють, що промежинні операції є економічними, мають низький рівень ризику та дозволяють отримати позитивний результат у 87.8% пацієнтів з ректальним пролапсом.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Василук С.М. – ідея, мета роботи, підготовка тексту статті до друку;

Дмитрук О.М. – збір матеріалу дослідження;

Осадець В.С. – аналіз отриманих результатів;

Гудивок В.І. – збір матеріалу дослідження;

Лабяк І.Р. – підготовка тексту статті;

Іванина В.В. – аналіз отриманих результатів, статистична обробка матеріалу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kwak HD, Chung JS, Ju JK. A comparative study between transanal and transabdominal approaches in treatment of complete rectal prolapse. *Int J Colorectal Dis.* 2023 Mar 24;38(1):78. doi: 10.1007/s00384-023-04371-3
2. Bender F, Tarasconi A, Catena F, Sartelli M, Coccolini F, Liese J, Padberg W, Reichert M, Hecker A. Current WSES-AAST guidelines on anorectal emergencies-Summary and comments. *Chirurgie (Heidelb).* 2023 Apr;94(4):333-341. doi: 10.1007/s00104-023-01826-9
3. Gallo G, Martellucci J, Pellino G, Ghiselli R, Infantino A, Pucciani F, Trompetto M. Consensus Statement of the Italian Society of Colorectal Surgery (SICCR): management and treatment of complete rectal prolapse. *Tech Coloproctol.* 2018 Dec;22(12):919-931. doi: 10.1007/s10151-018-1908-9
4. Keller DS, Smart N. Is rectal prolapse a hernia? *Colorectal Dis.* 2022 Apr;24(4):351-352. doi: 10.1111/codi.16132
5. Kumar N, Kumar D. Fecal incontinence and rectal prolapse. *Indian J Gastroenterol.* 2019 Dec;38(6):465-469. doi: 10.1007/s12664-020-01014-1



6. Fan K, Cao AM, Barto W, De Lacavalerie P. Perineal stapled prolapse resection for external rectal prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis.* 2020 Dec;22(12):1850-1861. doi: 10.1111/codi.15338
7. Wallace SL, Kim Y, Lai E, Mehta S, Gaigbe-Togbe B, Zhang CA, Von Bargen EC, Sokol ER. Postoperative complications and pelvic organ prolapse recurrence following combined pelvic organ prolapse and rectal prolapse surgery compared with pelvic organ prolapse only surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Aug;227(2):317.e1-317.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2022.05.050
8. Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al; Pelvic Floor Disorders Network. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA.* 2008;300:1311–1316.
9. González-Argenté FX, Jain A, Noguera JJ, Davila GW, Weiss EG, Wexner SD. Prevalence and severity of urinary incontinence and pelvic genital prolapse in females with anal incontinence or rectal prolapse. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:920–926.
10. Tou S, Brown SR, Nelson RL. Surgery for complete (full-thickness) rectal prolapse in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;11:CD001758
11. Chivate SD, Chougule MV, Chivate RS, Thakrar PH. Transanal rectopexy for external rectal prolapse. *Ann Coloproctol.* 2022 Dec;38(6):415-422. doi: 10.3393/ac.2021.00262.0037
12. Tsunoda A, Takahashi T, Matsuda S, Kusanagi H. Predictive Factors for Recurrence of External Rectal Prolapse after Laparoscopic Ventral Rectopexy. *J Anus Rectum Colon.* 2021 Oct 28;5(4):376-385. doi: 10.23922/jarc.2021-024
13. Wallace SL, Enemchukwu EA, Mishra K, Neshatian L, Chen B, Rogo-Gupta L, Sokol ER, Gurland BH. Postoperative complications and recurrence rates after rectal prolapse surgery versus combined rectal prolapse and pelvic organ prolapse surgery. *Int Urogynecol J.* 2021 Sep;32(9):2401-2411. doi: 10.1007/s00192-021-04778-y
14. Nacion AJD, Park YY, Kim HS, Yang SY, Kim NK. Surgical Treatment of Rectal Prolapse: A 10-Year Experience at a Single Institution. *J Minim Invasive Surg.* 2019 Dec 15;22(4):164-170. doi: 10.7602/jmis.2019.22.4.164
15. Catanzarite T, Klaristenfeld DD, Tomassi MJ, Zazueta-Damian G, Alperin M. Recurrence of Rectal Prolapse After Surgical Repair in Women With Pelvic Organ Prolapse. *Dis Colon Rectum.* 2018 Jul;61(7):861-867. doi: 10.1097/DCR.0000000000001023

**Гаджега Вікторія Михайлівна,**  
доктор філософії,  
асистент кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
v.dobosh@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-2485-8266>  
м. Ужгород, Україна

## **Інструментальна діагностика ішемічних порушень кінцівки при артеріо-венозних норицях для гемодіалізу**

Недивлячись на успіхи в хірургії судинного доступу та наявність адекватних, як видається, алгоритмів передопераційного обстеження хворих, частота ішемічного синдрому залишилася незмінною з 80-х років минулого століття. А потреба у лікуванні гемодіалізом по різних даних в розвинутих країнах світу складає від 70 до 120 випадків на 100 людей в рік. Більше 30% госпіталізованих хворих, які знаходяться на гемодіалізі, пов'язані з ускладненнями в генезі яких є артеріо-венозні фістули сформовані для виконання даного способу еферентної терапії. Найбільш грізним ускладненням є ішемічний синдром обкрадання, який розвивається у 2–18% пацієнтів із сформованою артеріо-венозною фістулою.

**Мета роботи.** Провести аналіз інструментальних методів дослідження ішемічного синдрому обкрадання з метою визначення оптимальних способів невідкладної корекції при гемодіалізі.

**Матеріали та методи дослідження.** Інструментальна діагностика ішемічного синдрому обкрадання спрямована на підтвердження діагнозу, а також застосовується для контролю ефективності хірургічного лікування. Найбільш живимим у клінічній практиці вважаються: ультразвукове дуплексне сканування з кольоровим доплерівським картуванням, ангіографія, фотоплетизмографія, пульсоксиметрія, транскутанне вимірювання парціальної напруги кисню. Рідше використовуються електроміографія та дослідження провідності периферичних нервів, магнітно-резонансна ангіографія або спіральна комп'ютерна томографія.

**Результати та їх обговорення.** Найбільш застосовним на сьогоднішній день методом діагностики є ультразвукове дуплексне сканування з кольоровим доплерівським картуванням. Метою даного виду дослідження є: визначення стану живильної артерії, діаметра та локалізації анастомозу, стенотичних уражень магістральних артерій проксимальніше артеріо-венозної комунікації на ділянках, що візуалізуються, об'ємна швидкість кровотоку артеріо-венозної фістули, характер кровотоку в дистальній артерії, стан периферичного судинного русла. При виявленні чи підозрі на гемодинамічно значущий стеноз магістральної артерії показана ангіографія з негайним виконанням ангіопластики. Важливість ангіографії в діагностиці ІСО підкреслюється багатьма авторами, особливо за наявності різниці тисків на кінцівки з АВФ та протилежної > 20 мм рт. ст. У більшості зарубіжних публікацій методом «об'єктивізації» ішемічного синдрому обкрадання, що часто використовується, вважається застосування фотоплетизмографії та пневмоплетизмографії з визначенням пальцево-плечевого індексу. Оцінку нервової провідності використовують для визначення ступеня пошкодження нерва при ішемічному синдромі обкрадання.

**Ключові слова:** гемодіаліз, артеріо-венозна фістула, ішемія, синдром обкрадання, судинний доступ, ультразвукове дуплексне сканування.

**Hadzheha Viktoria Mykhailivna, PhD,** Assistant of Professor at the Department of Surgery Diseases, Uzhhorod National University, v.dobosh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2485-8266>, Uzhhorod, Ukraine

## **Instrumental diagnostics of limb ischemic disorders in arterio-venous fistulas for haemodialysis**

Despite the advances in vascular access surgery and the availability of seemingly adequate algorithms for preoperative examination of patients, the incidence of ischaemic syndrome has remained unchanged since the 80s of the last century. According to various data, the need for haemodialysis treatment in developed countries ranges from 70 to 120 cases per 100 people per year. More than 30% of hospitalised patients undergoing haemodialysis are associated with complications in the genesis of arterio-venous fistulas formed for this method of efferent therapy. The most formidable complication is the ischaemic steal syndrome, which develops in 2-18% of patients with a formed arterio-venous fistula.

**The purpose of the study.** To analyse the instrumental methods of studying the ischaemic steal syndrome in order to determine the optimal methods of urgent correction during hemodialysis.

**Research materials and methods.** Instrumental diagnostics of ischemic steal syndrome is aimed at confirming the diagnosis and is also used to monitor the effectiveness of surgical treatment. The most commonly used in clinical practice are: ultrasound duplex scanning with colour Doppler mapping, angiography, photoplethysmography, pulse oximetry, transcutaneous measurement of partial oxygen tension. Less widely used are electromyography and peripheral nerve conduction studies, magnetic resonance angiography or spiral computed tomography.

**Research results and discussion.** The most widely used diagnostic method today is ultrasound duplex scanning with colour Doppler mapping. The purpose of this type of research is to determine the condition of the feeding artery, diameter and location of the anastomosis, stenotic lesions of the main arteries, proximal arterio-venous communication in the areas under visualisation, the volume flow rate of the arterio-venous fistula, the nature of blood flow in the distal artery, the condition of the peripheral vascular bed. If a haemodynamically significant stenosis of the main artery is detected or suspected, angiography with immediate angioplasty is indicated. The importance of angiography in the diagnosis of ISS is emphasised by many authors, especially in the presence of a pressure difference between the limbs with AVF and the opposite limb > 20 mm Hg. In most foreign publications, the most commonly used method of "objectifying" ischemic steal syndrome is the use of photoplethysmography and pneumoplethysmography with the determination of the finger-brachial index. Nerve

conduction assesment is used to determine the degree of nerve damage in ischaemic steal syndrome. Other methods of 'objectifying' ischaemia include transcutaneous oxygen tension measurement and pulse oximetry, which are relatively simple and non-invasive to use. In addition, these methods are also used for intraoperative monitoring of the success of reconstruction.

**Conclusions.** Ultrasound Doppler has only certain advantages over angiography in suspected ISS due to its non-invasive nature, speed, ability to be monitored, and low cost. Nevertheless, angiography is of crucial importance, as it is the only tool to determine the indication for urgent angioplasty. The use of intraoperative digital photoplethysmography and pulse oximetry as a guide is a useful method to alleviate the steal syndrome and preserve the shunt. Ultrasound and digital brachial indices measured by photoplethysmography or Doppler are used to predict fistulas that are more likely to cause ischaemia, but they are not reliable.

**Key words:** hemodialysis, arteriovenous fistulas, ischemia, steal syndrome, vascular access, ultrasound duplex.

**Вступ.** Потреба у лікуванні гемодіалізом по різним даним в розвинутих країнах світу складає від 70 до 120 випадків на 100 людей в рік. Половина хворих подібним способом еферентної терапії помирає від серцево-судинних ускладнень. Більше 30% госпіталізованих хворих, які знаходяться на гемодіалізі, пов'язані з ускладненнями в генезі яких є артеріо-венозні фістули сформовані для виконання даного способу еферентної терапії [1, 2].

Одним із найбільш грізним ускладненням створення артеріо-венозних нориць (АВН) для гемодіалізу є ішемічний синдром обкрадання (ІСО) [1]. Він розвивається у 2–18% пацієнтів при лікуванні хронічної хвороби нирок V ст. методом гемодіалізу. Ризик розвитку важкого ІСО (стадія III або IV) становить 5–15% при брахіоцефальних/базиллярних фістулах і 1–2% при дистальних радіоцефальних АВФ [1, 2]. На сьогоднішній день об'єктивно відсутній патогенетично обґрунтований діагностичний алгоритм діагностики цього ускладнення [1, 2].

**Мета роботи.** Провести аналіз інструментальних методів дослідження ІСО з метою визначення оптимальних способів невідкладної корекції при гемодіалізі.

**Матеріали та методи дослідження.** Інструментальна діагностика ІСО спрямована на підтвердження діагнозу, а також застосовується для контролю ефективності хірургічного лікування [4]. Найбільш вживаним у клінічній практиці вважаються: дуплексне сканування з кольоровим доплерівським картуванням (УЗДГ), ангіографія, фотоплетизмографія, пульсоксиметрія, транскутанне вимірювання парціальної напруги кисню [1–5]. Рідше використовуються електроміографія та дослідження провідності периферичних нервів [6, 9, 16, 21], магнітно-резонансна ангіографія або спіральна комп'ютерна томографія [8, 14].

Метод інвазивного контролю артеріального тиску на різних ділянках артерії, що приносить, у зоні анастомозу і дистальніше, має швидше науковий, ніж практичний інтерес [5]. Транскутана лазерна доплерівська флоуметрія для оцінки мікроциркуляції також має обмежене клінічне застосування [3]. Для інтраопераційного контролю ефективності реконструкції традиційно застосовується контактна доплерівська флоуметрія [2, 6, 8–12].

**Результати та їх обговорення.** ІСО – це термін, який відображає синдром недостатності кровообігу сегмента кінцівки дистальніше АВФ [2]. Він зумовлений надлишковим шунтуванням крові безпосередньо у венозне русло напряму, а також нездатністю компенсаторних механізмів регуляції локальної гемодинамики коригувати дефіцит кровопостачання, що виник у дис-

тальних відділах кінцівки (ішемічний гіперперфузійний синдром) [3, 4]. Симптоми ІСО частіше загострюються під час гемодіалізу, при чому у 54% випадків симптоми виникають під час гемодіалізу.

Найбільш застосовним на сьогоднішній день методом діагностики є УЗДГ [5, 9–13, 19, 21]. На думку М. Napoli, УЗДГ має бути першим методом при підозрі на ІСО [13]. Метою даного виду дослідження є: визначення стану живильної артерії, діаметра та локалізації анастомозу, стенотичних уражень магістральних артерій проксимальніше артеріо-венозно комунікація (АВК) на ділянках, що візуалізуються, об'ємна швидкість кровотоку (ОШК) артеріо-венозної фістули (АВФ), характер кровотоку в дистальній артерії, стан периферичного судинного русла. Під УЗДГ-контролем може бути проведений тест Аллена для радіоцефалічних фістул. Кровопотік у променевій та ліктьовій артеріях слід оцінювати з функціонуючою та оклюзованою АВФ. Зменшення ОШК та ретроградний кровопотік класично спостерігаються при ІСО. ОШК через фістулу можна визначити шляхом вимірювання більш точного артеріального кровотоку, де як високий можна оцінити >800 мл/хв для АВФ і >200 мл/хв для АВФ за допомогою протезу (3, 4). При проведенні даного обстеження слід також оцінити наявність та кількість венозних гілок АВФ. Виявлення реверсивного характеру кровотоку в артерії, що виносить, говорить про «істинний» синдром обкрадання [4, 9, 12, 14].

Низька частота (3,7%) стенозу артеріального притоку (при стенозі >50%) була виявлена в одному дослідженні відразу ж після створення АВФ, хоча відсутні дані про проведення оцінки артерії дистальніше анастомозу (5). Це є набагато менше, ніж наведено іншими дослідженнями, де частота виявлення стенозу коливалася в межах 14–83% [6, 7].

Таким чином, УЗДГ дозволяє виявити здебільшого етіопатогенетичні механізми розвитку ІСО, що має велике практичне значення [13].

При виявленні чи підозрі на гемодинамічно значущий стеноз магістральної артерії показана ангіографія з негайним виконанням ангіопластики [5, 8]. Визначення ОШК поділяє артеріо-венозне співгірло (АВС) на АВФ з великим об'ємним скиданням та з низьким скиданням [14]. А відношення ОШК АВФ до ОШК живильної артерії, визначеної проксимальніше анастомозу, дозволяє обчислити артеріально-шунтову фракцію (АШФ) [289]. Більшість пацієнтів мають мінімальний або взагалі не візуалізований рентгенконтраст, яких надходить у артерії дистальніше анастомозу, якщо АВФ не перекрита. У деяких пацієнтів спостерігається надходження контрасту під тиском, який потім

повертається назад в артеріовенозний доступ. Часто спостерігається дуже повільний кровопотік ліктьової артерії в артеріальну дугу долоні у пацієнтів, які мають прогресуюче захворювання периферичних артерій [8].

При оцінці периферичного русла можуть бути виявлені стенози та оклюзії дистальних артерій, збіднення кровотоку, відкладення кальцію у стінки судин [15–18].

Крім розрахунку пікових швидкостей кровотоку (ПШК) у периферичних артеріях [10], запропоновано методику визначення їх індексів резистивності (М), як відношення різниці ПШК та діастолічної швидкості в кінці серцевого циклу до ПШК. Цей показник характеризує здатність артерій до вазодилатації, та її велике значення (від 0,7 до 1) може свідчити про ризик важких ускладнень [19]. Також цей параметр рекомендується вимірювати до формування АВФ як предиктор ІСО [14]. Крім сказаного, застосування УЗДГ разом з компресійним тестом здатне довести вплив скидання АВФ на розвиток ішемії, і при поліпшенні ознак периферичної перфузії підтверджує певний успіх реконструктивної операції [10, 16, 18, 21].

Важливість ангиографії в діагностиці ІСО підкреслюється багатьма авторами, особливо за наявності різниці тисків на кінцівки з АВФ та протилежної > 20 мм рт. ст. [3, 5, 9, 16]. В даний час застосовується цифрова субтракційна ангиографія [18] переважно з стегового доступу [20], рідше через ретроградну пункцію самої АВФ [201]. Хороша візуалізація артеріального «деревця» від аорти до долонної дуги є необхідною умовою діагностики [13], зокрема при підозрі на стеноз проксимальної артерії (підключичної, пахвової, плечової). Збіднення периферичного русла та відновлення перфузії після компресії доступу підтверджує діагноз ІСО при наявності клінічних проявів [18]. Також при ангиографії може бути виявлений ретроградний струм контрасту у фістулу з артерії, що виносить [16], кальциноз артерій. Оцінка анатомії важлива під час підготовки до реконструктивної операції, наприклад, дистальної ревазуляризації (ДР) [20]. Безперечною перевагою даного методу є можливість виконання ендovasкулярних втручань при виявленні тих чи інших змін [21–23]. Недоліком методу є його інвазивність та економічний компонент.

A. Schanzer із співавторами (9) оцінювали базальний пальцевий тиск (БПТ) і так званий DBI (digital/brachial index), або пальцево-плечового індексу (ППІ) у пацієнтів, які мали симптоми ІСО та без них. БПТ був нижчий (30 мм.рт.ст. проти 102), а середній ППІ нижчий (0,3 проти 0,8 мм.рт.ст.) у пацієнтів з АВФ у порівнянні з пацієнтами без АВФ. Використовуючи дані, було виявлено, що при діагностиці ішемічного синдрому обкрадання порогове значення БПТ < 60 мм.рт.ст. має точність 92% (чутливість 100%, специфічність 87%) у порівнянні з 94% точністю ППІ (чутливість 92%, специфічність 96%) [3, 9].

У більшості зарубіжних публікацій методом «об'єктивізації» ІСО, що часто використовується, вважається застосування фотоплетизмографії (ФПГ) [3, 6–9, 17, 23] та пневмоплетизмографії з визначенням ППІ [16, 18]. SS Berman та співавт. (7) описали сплюснення плетизмографічної кривої у пацієнтів з ІСО та її повернення

до вихідного рівня після компресії АВФ [19]. ФПГ при ІСО також може бути не трифазною, а монофазною [15]. За допомогою пневмоплетизмографії CD Goff та співавт. запропонували вимірювати ППІ як відношення тиску на 3-му пальці, вимірюваного за допомогою мікропневматичної манжети під контролем ФПГ, до систолічного тиску на контралатеральній кінцівці [6]. У їх спостереженнях пацієнти з ІСО мали вихідний ППІ на рівні  $0,4 \pm 0,16$ , тоді як після компресії АВФ  $0,71 \pm 0,22$ . На основі ретроспективних та проспективних спостережень було зроблено висновок, що ППІ < 0,6 є пороговим показником для підтвердження ІСО, а пацієнти з таким показником одразу після формування АВФ перебувають у групі ризику виникнення ІСО (10,11).

Ці положення було підтверджено іншими авторами [(3, 9, 12)], які в той же час зазначили, що рівень ППІ не корелює з необхідністю в хірургічній реконструкції. Існує думка [22], що рівень ППІ для клінічно значущої ІСО вважається < 0,45. У публікації A. Schanzer та співавт. пропонується інтраопераційний контроль ефективності реконструкції за рівнем ППІ [(8, 10, 13)]. І все ж деякі дослідники [12] не виявили залежності між тяжкістю ІСО та рівнем ППІ.

Такий спосіб, заснований не так на ФПГ, але в УЗ-розрахунку систолічного тиску дистальніше АВК для проксимальних фістул, було запропоновано МК Lazarides і співавт. [(14, 15)]. Автори обчислювали індекс систолічного тиску, як відношення систолічного тиску дистальніше фістули (визначеного за допомогою УЗДГ) до систолічного тиску протилежної кінцівки. Рівнем критичної ішемії було визнано ППІ < 0,4, при субклінічній ішемії цей показник був у межах 0,6–0,8. Діагностичну цінність індексу оцінювали за допомогою аномальної швидкості нервової провідності (ШНП) як показника ІСО. Емпіричний рівень < 0,5 асоціювався з аномальною ШНП з чутливістю, специфічністю та позитивною прогностичною цінністю 80%, 75% та 75% у відповідно (8).

Оцінка нервової провідності використовується для визначення ступеня пошкодження нерва при ІСО. Це обстеження, як правило, складається з оцінки амплітуди та затримки викликаних потенціалом в ліктьовому та серединному нервах за допомогою поверхневих записів тенору та гіпотенор сказівного та мізинця відповідно. Аномальні дослідження добре корелюють з ішемією пов'язаною з ІСО та їх рекомендують як засіб спостереження за пацієнтами чий симптоми недостатньо серйозні, щоб вимагали негайного оперативного лікування. Рекомендується, що погіршення нервової провідності, навіть за наявності легких симптомів, розглядається як показ до хірургічного втручання (8, 15).

Інші методи «об'єктивізації» ішемії – це вимірювання транскутанної напруги кисню (TcPO<sub>2</sub>) та пульсоксиметрія (SpO<sub>2</sub>). Остання є простою та неінвазивною у використанні. Застосування пульсоксиметрії для верифікації ішемії описані у кількох роботах [10, 17, 21]. До того ж цей метод використано для інтраопераційного контролю успіху реконструкції [21]. У пацієнтів із болем на діаліз SpO<sub>2</sub> є нижчим, ніж на контралатеральній руці (16). Havey та інші (17) описали зниження SpO<sub>2</sub> також у серії з п'яти артеріо-венозних фістул із

синдромом обкрадання. SpO<sub>2</sub> перед лікуванням був від 42 до 63%. Після лікування зменшення кровопотоку (перев'язування гілок) рівень SpO<sub>2</sub> збільшився у всіх пацієнтів до 80–100% (8,17). Ще декілька досліджень демонструють збільшення рівня SpO<sub>2</sub>, але кількісно не визначено (8). На думку інших авторів [16], різниця SpO<sub>2</sub> між рукою з АВФ та інтактною кінцівкою 4% і більше служить предиктором розвитку ІСО. Van Hoek G. та співавт. [9] запропонували методику вимірювання SpO<sub>2</sub> на вказівному пальці ураженої кінцівки або на 3-му пальці за наявності некротичних змін 2-го пальця. Для контролю рекомендується використовувати контралатеральну кінцівку.

Черезшкірний тиск PO<sub>2</sub> (TcPO<sub>2</sub>), визначеного в другому проміжку між пальцями, нижче 40 мм рт. ст. після формування доступу та відновлення його на рівні понад 60 мм рт. ст. при компресії фістули, на думку деяких авторів, може бути переконливим доказом ішемії [(18)]. Важкий ступінь ішемії може демонструвати TcPO<sub>2</sub><20 мм рт. ст. [14]. Також вихідний (до формування АВФ) рівень TcPO<sub>2</sub><60 мм рт. ст. може бути чинником ризику розвитку ішемії.

Узагальнюючи дані, можна дійти невтішного висновку, що «золотого стандарту» в діагностиці ІСО до теперішнього часу немає. Очевидно, що у разі підозри на ІСО слід вдаватися до комплексного підходу в діагностиці, використовуючи все, що є у розпорядженні.

Щоб уникнути негативних наслідків, слід приділяти увагу попередженню виникнення ІСО при створенні

доступу de novo. Пацієнтами групи ризику є: літні пацієнти, особи, які страждають на цукровий діабет або артеріальну гіпертензію, генералізований атеросклероз, гіперпаратиреоз, а також хворі, які мали передсудинні доступи на цій же кінцівці. Формування проксимальних АВФ (особливо у разі АВП) також є сприятливим фактором розвитку ІСО [18, 22].

Разом про те, на думку SS Bermann [19] та RJ Valentine [23], жоден із запропонованих тестів виявлення ризиків розвитку ІСО не дає задовільних доказів настання даного ускладнення після створення доступу.

#### Висновки:

1. Ультразвукова доплерографія має тільки певні переваги над ангіографією при підозрі на ІСО завдяки своїй неінвазивності, швидкості виконання, можливості контрольного виконання та недороговартості. Проте ангіографія має вирішальне значення, так як тільки вона дає відповідь на покази до термінової ангіопластики.

2. Використання інтраопераційної цифрової фотоплетизмографії та пульсоксиметрії як орієнтира є корисним методом для полегшення синдрому обкрадання та збереження шунта.

3. Ультразвукове дослідження та цифрово-плечові індекси, виміряні за допомогою фотоплетизмографії або доплерографії, використовуються для прогнозування фістул, які з більшою ймовірністю спричиняють ішемію, але вони не є надійними.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Гаджега В.М. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Cordova E, Pettorini L, Scrivano J, Baldinelli M, Punzo G, Menè P, et al. Preoperative Duplex Examination in Patients with Dialysis Access-related Hand Ischemia: Indication for Distal Radial Artery Ligation. *J Vasc Access* [Internet]. 2015 May 27;16(3):255–7. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.5301/jva.5000341>
2. Mickley V. Steal syndrome—strategies to preserve vascular access and extremity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(1):19–24.
3. Inston N, Schanzer H, Widmer M, Deane C, Wilkins J, Davidson I, et al. Arteriovenous access ischemic steal (AVAIS) in haemodialysis: a consensus from the Charing Cross Vascular Access Masterclass 2016. *J Vasc Access*. 2017;18(1):3–12.
4. Zanow J, Kruger U, Scholz H. Proximalization of the arterial inflow: a new technique to treat access-related ischemia. *J Vasc Surg*. 2006;43(6):1216–21.
5. Grogan J, Castilla M, Lozanski L, Griffin A, Loth F, Bassiouny H. Frequency of critical stenosis in primary arteriovenous fistulae before hemodialysis access: should duplex ultrasound surveillance be the standard of care? *J Vasc Surg*. 2005;41(6):1000–6.
6. Rocha A, Silva F, Queirós J, Malheiro J, Cabrita A. Predictors of steal syndrome in hemodialysis patients. *Hemodial Int*. 2012;16(4):539–44.
7. Berman SS, Gentile AT, Glickman MH, Mills JL, Hurwitz RL, Westerband A, et al. Distal revascularization—interval ligation for limb salvage and maintenance of dialysis access in ischemic steal syndrome. *J Vasc Surg*. 1997;26(3):393–404.
8. Beathard GA, Spergel LM. Hand Ischemia Associated With Dialysis Vascular Access: An Individualized Access Flow-based Approach to Therapy. In: *Seminars in dialysis*. 2013. p. 287–314.
9. Schanzer A, Nguyen LL, Owens CD, Schanzer H. Use of digital pressure measurements for the diagnosis of AV access-induced hand ischemia. *Vasc Med* [Internet]. 2006 Nov 30;11(4):227–31. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1358863x06072204>
10. Van Hoek F, Scheltinga MR, Kouwenberg I, Moret KEM, Beerenhout CH, Tordoir JHM. Steal in hemodialysis patients depends on type of vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2006;32(6):710–7.

11. Minion DJ, Moore E, Endean E. Revision using distal inflow: a novel approach to dialysis-associated steal syndrome. *Ann Vasc Surg.* 2005;19:625–8.
12. Beathard GA, Spergel LM. Hand Ischemia Associated With Dialysis Vascular Access: An Individualized Access Flow-based Approach to Therapy. *Semin Dial [Internet].* 2013 May;26(3):287–314. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sdi.12088>
13. Tynan-Cuisinier GS, Berman SS. Strategies for predicting and treating access induced ischemic steal syndrome. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;32(3):309–15.
14. Lazarides MK, Stamos DN, Kopadis G, Maltezos C, Tzilalis VD, Georgiadis GS. Onset of arterial ‘steal’ following proximal angioaccess: immediate and delayed types. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2387–90.
15. Lazarides MK, Staamos DN, Panagopoulos GN, Tzilalis VD, Eleftheriou GJ, Dayantas JN. Indications for surgical treatment of angioaccess-induced arterial “steal.” *J Am Coll Surg.* 1998;187(4):422–6.
16. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91(5):1314–9.
17. Tohda K, Masuda H, Kawamura K, Shozawa T. Difference in dilatation between endothelium-preserved and-desquamated segments in the flow-loaded rat common carotid artery. *Arterioscler Thromb A J Vasc Biol.* 1992;12(4):519–28.
18. Roy-Chaudhury P, Spergel LM, Besarab A, Asif A, Ravani P. Biology of arteriovenous fistula failure. *J Nephrol.* 2007;20(B):150.

**Горленко Федір Вікторович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua](mailto:fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua)  
<http://orcid.org/0000-0002-0496-2069>  
м. Ужгород, Україна

**Левчак Юрій Адальбертович,**  
доктор медичних наук, доцент,  
доцент кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[angiozav@ukr.net](mailto:angiozav@ukr.net)  
<https://sandbox.orcid.org/0000-0001-7001-4350>  
м. Ужгород, Україна

**Корсак В'ячеслав Васильович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[vyacheslav\\_korsak@ukr.net](mailto:vyacheslav_korsak@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-4866-1882>  
м. Ужгород, Україна

**Попович Ярослав Михайлович,**  
доктор медичних наук, доцент,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[angiosurgery@i.ua](mailto:angiosurgery@i.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-8908-8541>  
м. Ужгород, Україна

**Кочмарь Олександр Михайлович,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[oleksandr.kochmar@uzhnu.edu.ua](mailto:oleksandr.kochmar@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0003-4040-7561>  
м. Ужгород, Україна

## Ультразвукова діагностика при лікуванні варикозної хвороби нижніх кінцівок методом радіочастотної абляції

**Вступ.** На даний час ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок є «золотим стандартом» інструментального дослідження у діагностиці варикозної хвороби. Дане дослідження дозволяє швидко, економічно та інформативно забезпечити хірурга необхідною інформацією для встановлення діагнозу. Обстеження пацієнта з венозною патологією нижніх кінцівок без проведення ультразвукового дослідження потрібно вважати недостатнім.

**Мета дослідження.** Оцінити роль ультразвукової діагностики вен нижніх кінцівок на доопераційному етапі, під час операційного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок методом РЧА та в післяопераційному періоді.

**Матеріали та методи.** Протягом останніх 2 років у відділенні судинної хірургії КНП «ЗОКЛ імені А. Новака» ЗОР, клінічної бази ДВНЗ «Ужгородський національний університет», було прооперовано 79 хворих з приводу варикозної хвороби нижніх кінцівок та виконано 90 втручань. В дослідження включені пацієнти з варикозною хворобою С2–С4 згідно класифікації СЕАР. У демографічній структурі пацієнтів значно переважали жінки (84,8%,  $p < 0,00001$ ). Всім пацієнтам перед втручанням виконували ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок. Дане обстеження проводили на апараті TOSHIBA APLIO 400 (Японія) з використанням лінійного датчика 8–10 МГц та GENERAL ELECTRIC Vivid q (США) з використанням лінійного датчика 8 МГц.

**Результати досліджень та їх обговорення.** В даній роботі на основі УЗДС вен нижніх кінцівок представлено дані щодо частоти виявлення різних варіантів порушень гемодинаміки та розширення поверхневих вен. Поширений рефлюкс крові по великій підшкірній вені спостерігався у 76 (84,4%) пацієнтів, тоді як тотальний був лише у 4 (4,4%). У малій підшкірній вені поширений рефлюкс було діагностовано лише у 2 (2,2%) хворих, тоді як сегментарний спостерігався у 3 (3,3%) хворих. Поширений рефлюкс спостерігався у вені Леонардо у 48 (53,3%) хворих та в Передній додатковій сафенній вені у 8 (8,9%) хворих. Недостатність сафено-феморального

співустья першого ступеня діагностовано у 30 (33,3%) пацієнтів; другого ступеня – 46 (51,1%), декомпенсовану – у 9 (10,0%) хворих. При дослідженні клапанної недостатності сафено-поплітеального співустья перший ступінь діагностовано у 1 (1,1%) пацієнтів; другого ступеня – 4 (4,5%). Згідно даних найбільший діаметр ВПВ на рівні сафено-феморального співустья становив 15,3 мм, на рівні стегнового сегменту – 21,1 мм.

Таким чином, ультразвукове дослідження венозного кровоплину давало змогу оцінити початок рефлюксу, його поширення та ступінь порушень гемодинаміки в поверхневих венах нижніх кінцівок. Отримані результати слід враховувати при виборі тактики та об'єму оперативних втручань.

**Висновки.** 1. Ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок дає можливість визначити індивідуальні анатомічні та функціональні особливості глибокої та поверхневої венозної системи та спланувати об'єм операційного втручання у конкретного пацієнта. 2. Ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок дає змогу проводити радіочастотну абляцію великої підшкірної вени на стегні, малоінвазивні втручання на варикозно розширених сегментах стегна та голілки, а також проводити контроль в післяопераційному періоді.

**Ключові слова:** ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок, велика підшкірна вена, варикозна хвороба нижніх кінцівок, радіочастотна абляція.

**Horlenko Fedir Viktorovych**, Medicine Doctor, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua, <http://orcid.org/0000-0002-0496-2069>, Uzhhorod, Ukraine

**Levchak Yuriy Adalbertovych**, Medicine Doctor, Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, angiozav@ukr.net, <https://sandbox.orcid.org/0000-0001-7001-4350>, Uzhhorod, Ukraine

**Korsak Viacheslav Vasylovych**, Medicine Doctor, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, vyacheslav\_korsak@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-4866-1882>, Uzhhorod, Ukraine

**Popovych Yaroslav Mykhailovych**, Medicine Doctor, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, angiosurgery@i.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8908-8541>, Uzhhorod, Ukraine

**Kochmar Oleksandr Mykhailovych**, Philosophiae Doctor, Assistant of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, oleksandr.kochmar@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4040-7561>, Uzhhorod, Ukraine

### Ultrasound diagnostics in the treatment of varicose veins of the lower extremities by the method of radiofrequency ablation

**Introduction.** Currently, ultrasound duplex scanning of the veins of the lower extremities is the "gold standard" of instrumental examination in the diagnosis of varicose veins. This examination makes it possible to quickly, economically and informatively provide the surgeon with the necessary information for establishing a diagnosis. Examination of a patient with venous pathology of the lower extremities without an ultrasound examination should be considered insufficient.

**The aim of the study.** To assess the role of ultrasound diagnostics of the veins of the lower extremities at the preoperative stage, during the surgical treatment of varicose veins of the lower extremities by the radiofrequency ablation (RFA) method, and in the postoperative period.

**Materials and methods.** Over the past 2 years, 79 patients were operated on for varicose veins of the lower extremities and 90 interventions were performed in the vascular surgery department of the Municipal Non-Commercial Enterprise "Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak" of Zakarpattia Oblast Council, the clinical base of the Uzhhorod National University Medical Center. The study included patients with varicose veins C2–C4 according to the CEAP classification. The demographic structure of patients was significantly dominated by women (84.8%,  $p < 0.00001$ ). All patients underwent ultrasound duplex scanning of the veins of the lower extremities before the intervention. This examination was carried out on a TOSHIBA APLIO 400 device (Japan) using an 8–10 MHz linear sensor and a GENERAL ELECTRIC Vivid q (USA) using an 8 MHz linear sensor.

**Results and discussion.** This paper presents data on the frequency of detection of various variants of hemodynamic disorders and expansion of superficial veins on the basis of ultrasound of the veins of the lower extremities. Widespread blood reflux through the great saphenous vein was observed in 76 (84.4%) patients, while total reflux was observed in only 4 (4.4%). In the small saphenous vein, widespread reflux was diagnosed in only 2 (2.2%) patients, while segmental reflux was observed in 3 (3.3%) patients. Widespread reflux was observed in the Leonardo's vein in 48 (53.3%) patients and in the anterior accessory saphenous vein in 8 (8.9%) patients. Insufficiency of the sapheno-femoral junction of the first degree was diagnosed in 30 (33.3%) patients; second degree – 46 (51.1%), decompensated – in 9 (10.0%) patients. In the study of valvular insufficiency of the sapheno-popliteal junction, the first degree was diagnosed in 1 (1.1%) patients; second degree – 4 (4.5%). According to the data, the largest diameter of the great saphenous vein at the level of the sapheno-femoral junction was 15.3 mm, at the level of the femoral segment – 21.1 mm.

Thus, the ultrasound examination of venous blood flow made it possible to assess the beginning of reflux, its spread and the degree of hemodynamic disturbances in the superficial veins of the lower extremities. The obtained results should be taken into account when choosing tactics and the volume of operative interventions.

**Conclusions.** 1. Ultrasound duplex scanning of the veins of the lower extremities makes it possible to determine the individual anatomical and functional features of the deep and superficial venous system and to plan the volume of surgical intervention in a specific patient. 2. Ultrasound duplex scanning of the veins of the lower extremities makes it possible to perform radiofrequency ablation of the great saphenous vein on the thigh, minimally invasive interventions on varicose segments of the thigh and lower leg, as well as control in the postoperative period.

**Key words:** ultrasound duplex scanning of the veins of the lower extremities, great saphenous vein, varicose disease of the lower extremities, radiofrequency ablation.

**Вступ.** В розвинутих країнах Європи варикозна хвороба виявляється в 25% дорослого населення. Висока поширеність даного захворювання та ймовірність розвитку ускладнень зумовлює соціально-економічну про-



блему та пошук новітніх методів лікування цієї патології [1].

З плином часу хірургія поверхневих вен зазнає значних змін. Радіочастотну абляцію (РЧА) почали використовувати, як метод мініінвазивного лікування варикозної хвороби з 1999–2001 рр. РЧА варикозного розширених вен є стандартизованою на міжнародному рівні. Дана методика прийшла на зміну традиційній кросектомії та видаленню недостатніх сегментів вен великої і малої підшкірних вен. Ця операція забезпечує хороший косметичний ефект, менший ризик ускладнень, оскільки все виконується з використанням місцевої анестезії та під контролем ультразвуку [2, 3, 9].

Враховуючи дані міжнародних гайдлайнів та гайдлайна України «Хронічні захворювання вен нижніх кінцівок та тазу» (Київ 2022 р.) у пацієнтів з неспроможністю клапанів ВПВ та МПВ, які потребують лікування, рекомендується термоабляція, як терапія першої лінії, на відміну від високої лігації/стрипінгу та ультразвукової піносклеротерапії Клас I, рівень A [4, 6, 7, 8, 10].

На сучасному етапі розвитку флебології обов'язковим елементом діагностичної програми є використання ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС). Малоінвазивність, висока ефективність та специфічність даного методу дозволяють з точністю визначити анатомію венозної системи, оцінити прохідність, неспроможність клапанів у венах, а також гемодинаміку в глибоких та поверхневих венах нижніх кінцівок. Вдосконалення УЗД апаратів сприяло інтраопераційній діагностиці, безпечному проведенні інтрод'юсера, електрода та в подальшому визначення ступеня облітерації вен [3, 5].

**Мета дослідження** – оцінити роль ультразвукової діагностики вен нижніх кінцівок на доопераційному етапі, під час операційного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок методом РЧА та в післяопераційному періоді.

**Методологія та методи дослідження.** Протягом останніх 2 років у відділенні судинної хірургії КНП «ЗОКЛ імені А. Новака» ЗОР, клінічної бази ДВНЗ «Ужгородський національний університет», було прооперовано 79 хворих з приводу варикозної хвороби нижніх кінцівок та виконано 90 втручань. В дослідження включені пацієнти з варикозною хворобою C2–C4 згідно класифікації CEAP. У двох пацієнтів втручання на обох нижніх кінцівках було виконано одночасно, у 9 пацієнтів у віддаленому періоді. Ліва нижня кінцівка прооперована у 51 пацієнта (56,7%) та права у 39 (43,4%). У демографічній структурі пацієнтів значно переважали жінки (84,8%,  $p < 0,00001$ ). Вік хворих становив від 27 до 71 року.

Всім пацієнтам перед втручанням виконували ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок. Дане обстеження проводили на апараті TOSHIBA APLIO 400 (Японія) з використанням лінійного датчика 8–10 МГц та GENERAL ELECTRIC Vivid q (США) з використанням лінійного датчика 8 МГц.

Передопераційне ультразвукове дуплексне сканування (УЗДС) проводилося у горизонтальному та вертикальному положеннях. В горизонтальному положенні

ми визначали справжні діаметри сафено-фemorального та сафено-поплітеального співусть, поверхневих та перфорантних вен. Першочергово ми досліджували глибоку венозну систему в горизонтальному положенні: стегнові, підколінну, гомілкові та суральні вени. При виконанні проби Вальсальви або проксимальної компресії можна було визначати клапанну недостатність глибоких вен. Також проводили диференціальну діагностику з посттромбофлебітичним синдромом.

Наступним етапом було дослідження поверхневих вен: великої підшкірної вени (ВПВ) стегновий та гомілковий сегменти, малої підшкірної вени (МПВ), передньої додаткової сафенної вени (ПДСВ), задньої додаткової сафенної вени (ЗДСВ), вени Леонардо, передньої аорчної вени, латеральної підшкірної вени гомілки та стегна, міжсафенної підшкірної вени гомілки та вени Джіакоміні, а також перфорантних вен гомілки та стегна.

Велике значення мають топографічні варіанти розташування ВПВ на стегні та її основного притоку щодо фасціального футляра. Потрібно враховувати анатомічний тип розташування великої ВПВ (типи: I, h та S) під час виконання радіочастотної абляції, що може призвести до ускладнень операції: формування пігментації, опіку шкіри та вираженого периваскулярного запалення.

Під час УЗДС оцінювали діаметр вени, товщину стінок, їх деформацію та звивистість ходу, функцію клапанів під час навантажувальних проб, наявність рефлюксу крові та тривалість останнього. Оцінювали початок рефлюксу, поширення на ектазовані підшкірні вени та перфорантні вени, також досліджували ектазовані несафенні вени, у яких діагностований рефлюкс, та джерело заповнення всіх варикозно розширених вен.

В нашій клініці ми користуємося загальноприйнятими значення патологічного рефлюксу становлять більше ніж 1,0 сек. в загальний стегновий, стегновий і підколінний венах, більше ніж 0,5 сек. у глибокій стегновій вені та венах гомілки. Рефлюкс більше ніж 0,5 сек. в поверхневих та перфорантних венах вважали патологічним.

Для усунення вертикального рефлюксу по стовбуру ВПВ ми застосовували РЧА за методом VNUS – Closure FAST, з використанням апарата COVIDIEN фірми «MEDTRONIC». Отримані дані опрацьовані за загальноприйнятими методами математичної статистики з використанням  $t$ -критерію Стьюдента і кореляційного аналізу. Результати досліджували за допомогою програм «Microsoft Excel 2010».

**Виклад основного матеріалу дослідження.** При УЗДС вен нижніх кінцівок представлено дані щодо частоти виявлення різних варіантів порушень гемодинаміки та розширення поверхневих вен наведено в таблицях.

Для визначення типу рефлюксу в залежності від локалізації та протяжності в підшкірних венах ми використовували наступну класифікацію: локальний; сегментарний; поширений; субтотальний та тотальний. У таблиці 1 представлено дані патологічного вертикального рефлюксу крові по поверхневим венам у всіх обстежуваних хворих.

Протяжність рефлюксу крові по поверхневим венам

Підшкірні вени	Протяжність рефлюксу крові	Кількість операцій, (%), n = 90
Велика підшкірна вена	Сегментарний	5(5,6%)
	Локальний	–
	Поширений	76( 84,4%)
	Тотальний	4(4,4%)
Мала підшкірна вена	Сегментарний	3(3,3%)
	Локальний	–
	Поширений	2(2,2%)
	Тотальний	–
Задня Арочна вена (вена Леонардо)	Сегментарний	24(26,7%)
	Локальний	3(3,3%)
	Поширений	48(53,3%)
Передня додаткова сафенна вена	Сегментарний	2(2,2%)
	Локальний	–
	Поширений	8(8,9%)

Поширений рефлюкс крові по великій підшкірній вені спостерігався у 76 (84,4%) пацієнтів, тоді як тотальний був лише у 4 (4,4%). У малій підшкірній вені поширений рефлюкс було діагностовано лише у 2 (2,2%) хворих, тоді як сегментарний спостерігався у 3 (3,3%) хворих. Поширений рефлюкс спостерігався у вені Леонардо у 48 (53,3%) хворих та в Передній додатковій сафенній вені у 8 (8,9%) хворих.

В процесі ультразвукового дослідження ми обов'язково оцінювали наявність «горизонтального рефлюксу», зокрема перфорантних вен. Відповідно до даних нашого дослідження, клінічно найбільш важливими вважають перфоранти групи Додда на стегні, неспроможність якого становила 17,8%. При дослідженні перфорантних вен на гомілці найчастіше зустрічаються перфорантні вени груп Коккета (75,6%) та Шермана (46,7%) та медіальної двохчеревцевої групи (54,4%).

Також ми визначали ступені вираженості рефлюксу кровотоку згідно рекомендацій J. Laroche, G. Muller (1991), модифікованих P. Glowiczki. Виділяли три ступені недостатності вен. Для I ступеня недостатності (компенсована) тривалість рефлюксу становила 0,5–1,5 сек., при II ступені недостатності (субкомпенсована) – 1,6–3,0 сек., а при III ступені (декомпенсована) – час становив більше 3,0 с.

Недостатність сафено-фemorального співустя першого ступеня діагностовано у 30 (33,3%) пацієнтів; другого ступеня – 46 (51,1%), декомпенсовану – у 9 (10,0%) хворих. При дослідженні клапанної недостатності сафено-поплітеального співустя перший ступінь діагностовано у 1 (1,1%) пацієнтів; другого ступеня – 4 (4,5%).

Вагомим діагностичним критерієм варикозної хвороби нижніх кінцівок є розмір підшкірних вен на різних ділянках (стегно та гомілка), що представлено в таблиці 2.

Згідно даних найбільший діаметр ВПВ на рівні сафено-фemorального співустя становив 15,3 мм, на рівні стегового сегменту – 21,1 мм. Діаметр підшкірних вен обов'язково вимірювали у вертикальному положенні. Наявність у хворих ектазії поверхневих вен, поширеного та тотального рефлюксу по малій та великій підшкірних венах було показом до виконання РЧА.

Під час УЗДС вен нижніх кінцівок особливу увагу при плануванні РЧА слід приділити наступному: звивисті сегменти вен, оскільки через цю частину вени може бути важко пройти провіднику та електроду; флекція сегментів ВПВ; посттромботичний стеноз підшкірних вен в стадії неповної реаналізації; зв'язок нерву із веною, яка підлягає абляції.

Тумесцентна анестезія повинна обов'язково проводитися під контролем УЗ-апарату, постійно контролюючи локалізацію кінчика голки, запобігаючи неконтрольованому внутрішньовенному введенню тумесцентного розчину або непотрібній травматизації тканин.

В післяопераційному періоді також виконується УЗДС вен на першу та 10 добу після втручання, щоб контролювати результати абляції: оброблена ВПВ оклюзивна чи неоклюзована, також ймовірність виникнення внутрішньовенозного теплоіндукованого тромбозу (ЕНІТ).

Таким чином, ультразвукове дослідження венозного кровоплину давало змогу оцінити початок рефлюксу,

Таблиця 2

Діаметр підшкірних вен в залежності від локалізації

Підшкірні вени	Діаметр, мм, n = 90 (M±m)
Сафено-фemorальне співустя	6,5–15,3 (9,4 ± 0,27)
Сафено-поплітеальне співустя	5,2–10,1 (7,3 ± 0,27)
Велика підшкірна вена (стеговий сегмент)	7,0–21,1 (11,50 ± 0,27)
Велика підшкірна вена (гомілковий сегмент)	2,4–4,2 (3,52 ± 0,10)
Мала підшкірна вена	2,5–11,3 (4,51 ± 0,19)

його поширення та ступінь порушень гемодинаміки в поверхневих венах нижніх кінцівок. Отримані результати слід враховувати при виборі тактики та об'єму оперативних втручань.

**Висновки дослідження:**

1. Ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок дає можливість визначити індивідуальні анатомічні та функціональні особливості

глибокої та поверхневої венозної системи та спланувати об'єм операційного втручання у конкретного пацієнта.

2. Ультразвукове дуплексне сканування вен нижніх кінцівок дає змогу проводити радіочастотну абляцію великої підшкірної вени на стегні, малоінвазивні втручання на варикозно розширених сегментах стегна та гомілки, а також проводити контроль в післяопераційному періоді.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи:**

Горленко Ф.В. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Корсак В.В. – збір матеріалу дослідження;

Попович Я.М. – збір матеріалу дослідження;

Левчак Ю.А. – аналіз отриманих результатів;

Кочмарь О.М. – підготовка тексту статті.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Humenchuk OIu, Shevchenko OO, Kobzar OB. Istorychni ta suchasni aspekty likuvannia varykoznoi khvoroby nyzhnikh kintsivok (ohliad literatury) Klinichna anatomiiia ta operatyvna khirurhiia. T.20, №1-2021; 56–69. doi: 10.24061/1727-0847.20.1.2021.10
- Sokolov OV. Vybir metodu khirurhichnoho likuvannia ektazii safenofemoralnoho ta safenopoplitealnoho ziednan. Klinichna khirurhiia. 2019 October;86(10):33-37. DOI: 10.26779/2522-1396.2019.10.33
- Shaprynskyi VV, Semenenko NV. Punktsiini miniinvazyvni metody khirurhichnoho likuvannia pervynnoho varykozu poverkhnivykh ven nyzhnikh kintsivok stadii C2-C6S. Klinichna ta profilaktychna medytsyna, 2023;1(23):36-42. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.06)
- De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower
- Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;63(2):184-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>. Erratum in: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;64(2-3):284-285.
- Gloviczki P, Lawrence PF, Wasan SM, Meissner MH, Almeida J, Brown KR, et al. The 2022 Society for Vascular Surgery, American Venous Forum, and American Vein and Lymphatic Society clinical practice guidelines for the management of varicose veins of the lower extremities. Part I. Duplex Scanning and Treatment of Superficial Truncal Reflux: Endorsed by the Society for Vascular Medicine and the International Union of Phlebology J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2023 Mar;11(2):231-261. doi: 10.1016/j.jvsv.2022.09.004.
- Masuda E, Ozsvath K, Vossler J, Woo K, Kistner R, Lurie F et al. The 2020 appropriate use criteria for chronic lower extremity venous disease of the American Venous Forum, the Society for Vascular Surgery, the American Vein and Lymphatic Society, and the Society of Interventional Radiology J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Jul;8(4):505-525.e4. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.02.001. Epub 2020 Mar 3.
- Nicolaidis A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B, et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I Int Angiol. 2018; Jun;37(3):181-254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8
- Rabe E, Partsch H, Morrison N, Meissner M, Mosti G, Lattimer CR, et al. Risks and contraindications of medical compression treatment – A critical reappraisal. An international consensus statement. Phlebology 2020; Aug;35(7):447-460. doi: 10.1177/0268355520909066. Epub 2020 Mar 2.
- Tesmann J. Radiofrequency ablation of varicose veins. Phlebologie. 2018;46(03):137-42. doi: 10.12687/phleb2373-3-2017.
- Usenko OYu., Chernukha L M, Horbovets VS, Hubka VO, Hudz IM, Hupalo YuM, et al. Khronichni zakhvoriuvannia ven nyzhnikh kintsivok i tazu. Kliniko-praktychni rekomendatsii. Klinichna khirurhiia. 2022 January/February; 89(1-2):11-41. Ukrainian. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2022.1-2.11>

**Грубнік Володимир Володимирович,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
<https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>  
м. Одеса, Україна

**Загороднюк Олег Миколайович,**  
кандидат медичних наук,  
лікар-хірург відділення інтервенційної радіології,  
Одеська обласна клінічна лікарня  
[ozagorodniuk@gmail.com](mailto:ozagorodniuk@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>  
м. Одеса, Україна

**Койчев Євген Анатолійович,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
[ea.koichev@gmail.com](mailto:ea.koichev@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>  
м. Одеса, Україна

**Вододюк Роман Юрійович,**  
хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
м. Одеса, Україна

**Величко Владислав Валерійович,**  
лікар-хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
м. Одеса, Україна

**Дегтяренко Сергій Петрович,**  
кандидат медичних наук,  
лікар-хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
м. Одеса, Україна

### **Використання ендovasкулярних емболізацій при масивних аррозивних кровотечах на тлі гострого деструктивного панкреатиту**

**Вступ.** Гострий панкреатит (ГП) є розповсюдженою та важкою патологією, що може супроводжуватися цілим рядом ускладнень, які не тільки утруднюють його терапію, але й значно збільшують летальність. Особливу небезпеку становлять аррозивні кровотечі, що супроводжують гострий деструктивний панкреатит. Аррозивні кровотечі потребують негайних діагностичних заходів – комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, ультразвукове дослідження, але найбільш інформативним є метод прямої ангиографії.

**Мета.** Оцінити ефективність рентгенендоваскулярних втручань при масивних аррозивних кровотечах у хворих з гострим деструктивним панкреатитом.

**Матеріали і методи.** Рентгенендоваскулярні втручання застосовані у 9 пацієнтів віком від 35 до 73 років, у яких виникла масивна аррозивна кровотеча, як ускладнення гострого деструктивного панкреатиту. Поява кровотечі спостерігалась у післяопераційний період на тлі отримання повного комплексу інфузійної та консервативної терапії. Кровотеча розвивалася у перші дві доби у 2-ох пацієнтів та в перші два тижня у 7 пацієнтів. Для зупинки кровотечі здійснювали ендovasкулярне втручання

**Результати та обговорення.** У найближчий час кровотеча зупинилась у 9 хворих (100%). На другу добу у двох хворих з емболізацією печінкової артерії стався рецидив кровотечі. Повторна ангіографія та спроби емболізації були неефективні та хворі загинули. У хворих з емболізацією а. pancreato-duodenalis та а. lienalis кровотечі не відновлялися. Таким чином, ми отримали значно кращі результати – 7 з 9 хворих вижили (77.7%), не дивлячись на важкість стану та прогноз.

**Висновки.** Дотримання даної тактики в лікуванні кровотеч при гострому деструктивному панкреатиті показав високу ефективність, особливо при суперселективній емболізації з виявленням джерела кровотечі.

**Ключові слова:** гострий деструктивний панкреатит, рентгенендоваскулярні втручання, аррозивна кровотеча.

**Grubnik Volodymyr Volodymyrovych**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>, Odessa, Ukraine

**Zagorodniuk Oleg Mykolayovych**, Candidate of Medical Science, Surgeon of Department of Interventional Radiology, Odessa Regional Clinical Hospital, [ozagorodniuk@gmail.com](mailto:ozagorodniuk@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>, Odessa, Ukraine

**Koichev Yevhenii Anatoliyovych**, Candidate of Medical Science, Assistant of the Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, [ea.koichev@gmail.com](mailto:ea.koichev@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>, Odessa, Ukraine

**Vododiuk Roman Yuriyovych**, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery Odessa Regional Clinical Hospital, Assistant of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Velichko Vladislav Valeriyovych**, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery Odessa Regional Clinical Hospital, Assistant of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Degtyarenko Serhii Petrovych**, Candidate of Medical Science, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery, Odessa Regional Clinical Hospital, Assistant of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

## Possibilities of endovascular intervention for management of acute pancreatitis-related bleeding

**Introduction.** Acute pancreatitis (AP) is a widespread and severe pathology that can be accompanied by a number of complications that not only complicate its therapy, but also significantly increase mortality. A special danger is erosive bleeding accompanying acute destructive pancreatitis. Erosive bleeding requires immediate diagnostic procedures – computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound, but the most informative method is direct angiography.

**The aim of the study.** To assess the effectiveness of X-ray endovascular interventions for massive erosive bleeding in patients with acute destructive pancreatitis.

**Materials and methods.** X-ray endovascular interventions were used in 9 patients aged 35 to 73 years who had massive erosive bleeding as a complication of acute destructive pancreatitis. Bleeding was observed in the postoperative period against the background of receiving a full complex of infusion and conservative therapy. Bleeding developed in the first two days in 2 patients and in the first two weeks in 7 patients. Endovascular intervention was performed to stop the bleeding.

**Results and discussion.** In the near future, bleeding stopped in 9 patients (100%). On the second day, two patients with hepatic artery embolization experienced a recurrence of bleeding. Repeated angiography and embolization attempts were ineffective and the patients died. In patients with embolization a. pancreato-duodenalis and a. lienalis bleeding did not recover. Thus, we obtained significantly better results – 7 out of 9 patients survived (77.7%), regardless of the severity of the condition and the prognosis.

**Conclusions.** Adherence to this tactic in the treatment of bleeding in acute destructive pancreatitis has shown high efficiency, especially in superselective embolization with identification of the source of bleeding.

**Key words:** acute destructive pancreatitis, endovascular interventions, erosive bleeding.

**Вступ.** Гострий панкреатит відноситься до найбільш складних і важких захворювань органів черевної порожнини. Не зважаючи на значні досягнення в панкреатології, гострий панкреатит і надалі залишається актуальною хірургічною проблемою. Актуальність зумовлена поширеністю захворювання, що навіть у розвинутих країнах (США) становить 140 спостережень на 100 000 населення [1]. Автори відмічають, що у період з 2002 року по 2013 рік частота госпіталізації з діагнозом «гострий панкреатит» зросла з 9,5 випадків до 12,2 випадка [1]. У наш час гострий панкреатит є однією з основних патологій шлунково-кишкового тракту, що призводить до госпіталізації пацієнта. Збільшення поширення гострого панкреатиту пов'язано з світовою епідемією ожиріння. Декілька ускладнень ожиріння такі як жовчокам'яна хвороба, гіпертригліцеридемія та діабет незалежно одне від одного асоційовані з гострим панкреатитом [2].

Лікування хворих з гострим деструктивним панкреатитом (ГДП) є дуже складною проблемою [3], яка

потребує мультидисциплінарного підходу та залучення спеціалістів різної кваліфікації. Розвиток сучасної фармації, інтенсивної терапії та анестезіології зумовлюють високий рівень виживання більшої частини хворих ГП в першій фазі захворювання [4]. Однак, незважаючи на використання потужного арсеналу засобів сучасної інтенсивної терапії та досягнуті успіхи в хірургічних методах лікування ГП, зберігається висока летальність саме у другій фазі гострого панкреатиту та при розвитку ускладнень досягає 70% [5].

Найбільш драматичним, важким і потенційно летальним ускладненням у більш пізні строки є кровотеча з аррозиваних судин черевної порожнини. Частота розвитку даного ускладнення коливається від 2,4–10% пацієнтів з ГДП [6]. Незважаючи на відносно низький відсоток виникнення у порівнянні з іншими ускладненнями гострого деструктивного панкреатиту, летальність складає майже 70% [7], а у випадку виникнення повторної кровотечі 90%.

У разі появи симптомів арозивної кровотечі та стабільної гемодинаміки у пацієнта потрібне негайне виконання комп'ютерної томографії (КТ – ангиографії) або виконати пряму ангиографію судин черевної порожнини [8].

КТ-ангіографія і в ряді випадків ультразвукове дослідження (УЗД) є неінвазивними методами, рекомендованими до застосування при ураженні судин черевної порожнини; роль магнітно-резонансної томографії (МРТ) в діагностиці даної групи патологій мінімальна і обмежується поодинокими спостереженнями [9]. «Золотим стандартом» діагностики патологій артерій є пряма ангиографія, яка дозволяє візуалізувати всі деталі стану артерій, колатеральної циркуляції, виявити дрібні псевдоаневризми або аррозії, які НЕ візуалізуються при КТ і УЗД. Більш того, при проведенні прямої ангиографії можливий перехід до виконання лікувального ендovasкулярного втручання [10].

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність ендovasкулярних втручань при гострому деструктивному панкреатиті з рентгенографічним контролем.

**Матеріали та методи дослідження.** Рентгеноендоваскулярне втручання було використано в лікуванні 9 хворих на ГДП, у яких в післяопераційному періоді розвинулася аррозивна кровотеча. Серед пацієнтів були 6 чоловіків та 3 жінки. Середній вік пацієнтів склав 52.0 (віковий діапазон 35–73 роки). Всі хворі отримували повний комплекс інфузійної та консервативної терапії в умовах відділення інтенсивної терапії. У 8 хворих (88%) кровотечу було виявлено виділенням крові по післяопераційним дренажам. У одного хворого (12%)

кровотеча відбулася у дванадцятипалу кишку (рис. 1) та супроводжувалося клінікою шлунково – кишкової кровотечі. Всі хворі перенесли оперативні втручання в обсязі – панкреатонекреквестректомія, дренивання заочеревинного простору. У 2 хворих (22%) кровотеча відбулася у перші сутки післяопераційного періоду, у 7 (78%) на протязі наступних 2 тижнів. В зв'язку з нестабільною гемодинамікою хворим виконувалося «відкрите» хірургічне втручання, яке супроводжувалося значними технічними труднощами, насамперед неможливістю чітко знайти джерело кровотечі та виконати лікування потрібної судини в конгломераті некротичних мас в парапанкреатичній клітковині. У 2 (22%) випадках кровотеча мала дифузний характер, залишилось виконати тільки туге тампонування заочеревинного простору серветками.

Після стабілізації стану пацієнтів виконувалося ендovasкулярне втручання для попередження наступних епізодів кровотечі. Артеріальний доступ виконувався з правої стегнової артерії за Сельдінгером, наступним етапом катетеризувався черевний стовбур і виконувалася ціліакографія – селективна катетеризація. Далі проводилася селективна та суперселективна катетеризація артерій першого, другого та третього порядку. В 4 (44%) випадках було діагностовано гостру кровотечу з a.pancreato-duodenalis, в 2 (22%) випадках з a. lienalis, в 1 (12%) випадку з гілок a.hepatica propria, в 2 випадках джерела кровотечі не виявлено (22%). Відповідно, в 4 випадках (44%) виконано емболізацію a.pancreato-duodenalis (рис. 2), в 1 (12%) випадку виконано емболізацію a.hepatica propria (рис. 3), в 2 (22%)

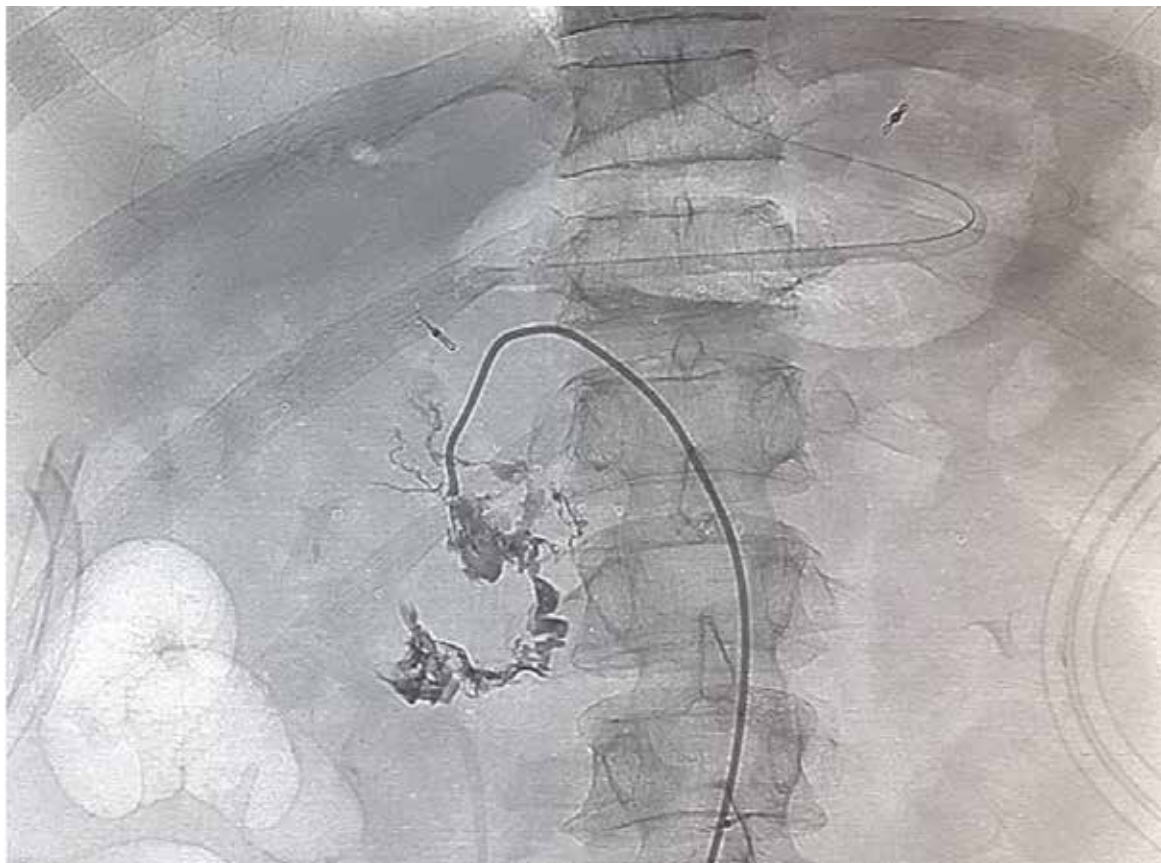
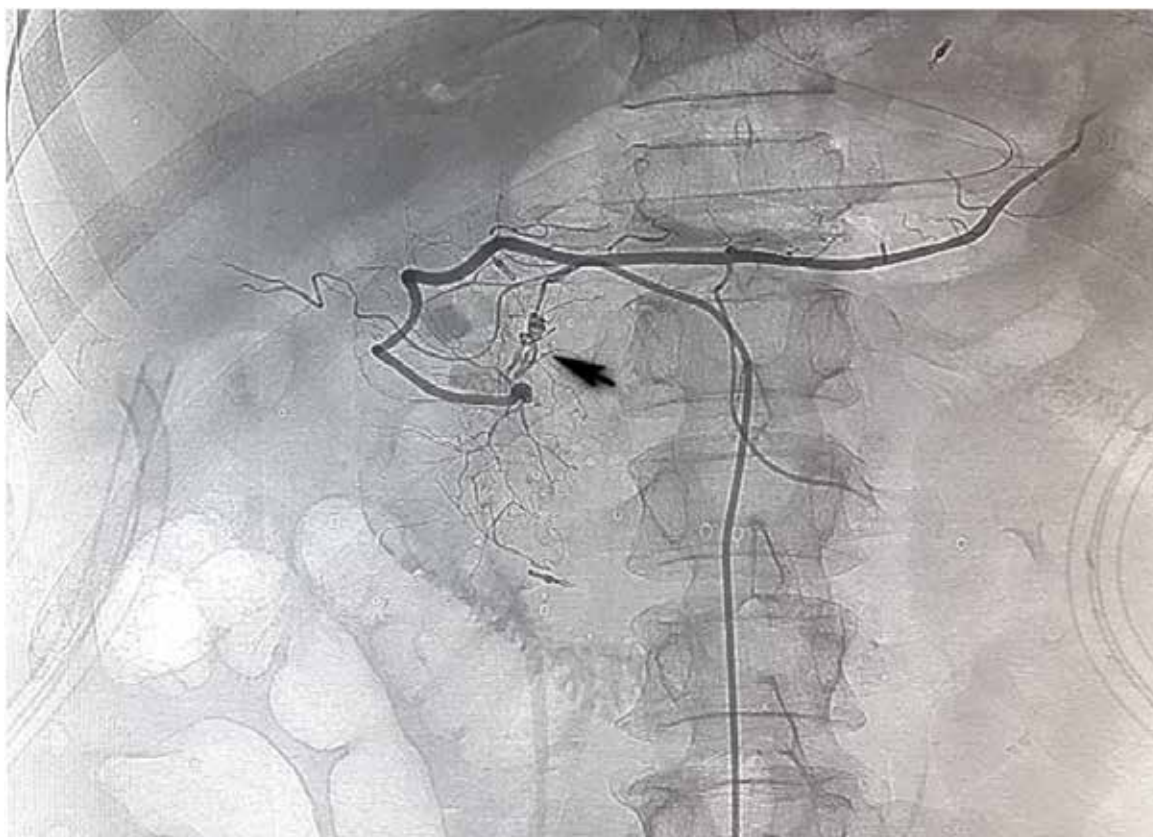


Рис. 1. Суперселективна катетеризація a.pancreato-duodenalis. Екстравазація контрасту в просвіт ДПК



**Рис. 2.** Картина після спіральної емболізації а.pancreato-duodenalis



**Рис. 3.** Картина після емболізації а.hepatica propria

випадках виконано емболізацію а. lienalis в її початковому відділі, а у 2 інших хворих (22%) емболізовано було початковий відділ загальної печінкової артерії, до відходження панкреато-дуоденальної артерії.

**Результати та обговорення.** У найближчий час кровотеча зупинилась у 9 хворих (100%). На другу добу у двох хворих з емболізацією загальної печінкової артерії стався рецидив кровотечі. Повторна ангіографія та спроби емболізації були неефективні. При лапаротомії виявлено, що кровотеча мала дифузний характер, локалізувати джерело не вдалося, в таких випадках виконували туге тампонування заочеревенного простору серветками. Однак, у найближчий час ці хворі загинули. У хворих з емболізацією а. pancreato-duodenalis та а. lienalis кровотечі не відновлялися. Таким чином, ми отримали наступні результати – 7 з 9 хворих вижили (77.7%), не дивлячись на важкість стану та прогноз. Найбільш ефективною виявилася селективна емболізація а. lienalis та суперселективна емболізація а. pancreatoduodenalis, після яких рецидиву кровотеч не відмічалось взагалі.

Строки виникнення кровотеч – 6–8 тижнів захворювання від початку захворювання, але у одного пацієнта кровотеча виникла у дуже пізні терміни (до 80 діб від початку захворювання).

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Робота не мала фінансування та виконувалась у рамках безоплатної ініціативної наукової теми кафедри.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Грубник В.В. – концепція, дизайн дослідження;

Загороднюк О.М. – збір і обробка матеріалів; оперування хворих, аналіз отриманих даних;

Койчев Є.А. – обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту;

Вододюк Р.Ю. – виконання дослідної частини роботи;

Величко В.В. – виконання дослідної частини роботи;

Дегтяренко С.П. – аналіз отриманих даних, збір і обробка матеріалів, написання тексту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review. *Jama*. 2021;325(4):382-390. doi: 10.1001/jama.2020.20317
2. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(8):479-496. doi: 10.1038/s41575-019-0158-2
3. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, Segovia-Lohse H, Gamberini E, Kirkpatrick AW. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World journal of emergency surgery*. 2019;14(1):1-20. doi: 10.1186/s13017-019-0247-0
4. Sztatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C. Acute pancreatitis: Diagnosis and treatment. *Drugs*. 2022;82(12):1251-1276. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4
5. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World journal of clinical cases*. 2019;7(9):1006. doi: 10.12998/wjcc.v7.i9.1006
6. Bruder L, Schawe L, Gebauer B, Frese JP, de Bucourt M, Beyer K. Evaluation of Open Surgical and Endovascular Treatment Options for Visceral Artery Erosions after Pancreatitis and Pancreatic Surgery. *Current Oncology*. 2022;29(4):2472-2482. doi: 10.3390/curroncol29040201
7. Kolosovych IV, Hanol IV. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022;68(1).
8. Gupta V, Krishna P, Kochhar R, Yadav TD, Bargav V, Bhalla A. Hemorrhage complicating the course of severe acute pancreatitis. *Annals of Hepato-biliary-pancreatic Surgery*. 2020;24(3):292-300. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.3.292
9. Kalas MA, Leon M, Chavez LO, Canalizo E, Surani S. Vascular complications of pancreatitis. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(22):7665. doi: 10.12998/wjcc.v10.i22.7665
10. Guan Y, Zhang JL, Li XH, Wang MQ. Postpancreatectomy hemorrhage with negative angiographic findings: outcomes of empiric embolization compared to conservative management. *Clinical Imaging*. 2021;73:119-123. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.12.009



**Грубнік Володимир Володимирович,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
<https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>  
м. Одеса, Україна

**Загороднюк Олег Миколайович,**  
кандидат медичних наук,  
лікар-хірург відділення інтервенційної радіології,  
Одеська обласна клінічна лікарня  
[ozagorodniuk@gmail.com](mailto:ozagorodniuk@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>  
м. Одеса, Україна

**Вододюк Роман Юрійович,**  
хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
м. Одеса, Україна

**Величко Владислав Валерійович,**  
лікар-хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
м. Одеса, Україна

**Бойко Ірина Анатоліївна,**  
кандидат хімічних наук, доцент,  
доцент кафедри фармакології та фармакогнозії,  
Одеський національний медичний університет  
[i.boyko.od@gmail.com](mailto:i.boyko.od@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-3101-8540>  
м. Одеса, Україна

**Дегтяренко Сергій Петрович,**  
кандидат медичних наук,  
лікар-хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
м. Одеса, Україна

## Емболізації селезінкової артерії в лікуванні та профілактиці ускладнень портальної гіпертензії

**Вступ.** Портальна гіпертензія є причиною розвитку варикозного розширення вен стравоходу з наступним вибуханням вен у його внутрішній просвіт; гідроперитонеуму; застійних явищ у басейні судин черевної порожнини, з порушенням кровообігу відповідних органів.

**Мета дослідження.** Вдосконалення та дослідження клінічної ефективності методів ендovasкулярної емболізації при портальній гіпертензії.

**Матеріали та методи дослідження.** Дослідження проводилось у період з 2007 по 2022 рік на базі Одеської обласної клінічної лікарні. У дослідженні приймали участь 173 пацієнта віком від 34 до 78 років, що страждали на цироз печінки. Пацієнти були розділені на три групи в залежності від важкості цирозу печінки з використання класифікації Чайлд-Пью (Child-Pugh): А – 14 пацієнтів, В – 151 пацієнт, С – 8 пацієнтів. Ендovasкулярні втручання були застосовані до 152 пацієнтів. Катетеризацію виконували кризь праву стегнову артерію за Сельдигнером. Емболізацію селезінкової артерії здійснювали гострим або хронічним методом, завдяки введенню та/або спіралі типу Гіантурко та/або паролонів емболів діаметром 2 мм.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Автори застосували в комплексному лікуванні 73 пацієнтів з ускладненнями портальної гіпертензії ендovasкулярну емболізацію селезінкової та лівої шлункової артерій в сполученні з ендоскопічним гемостазом. Після аналізу результатів лікування було виявлено, що сполучення емболізації селезінкової та лівої шлункової артерій з ендоскопічними втручаннями на варикозно розширених венах стравоходу має високу клінічну ефективність, дозволяє подовжити життя пацієнтів та покращує його якість. Було встановлено, що «хронічна» емболізація є значно кращою у порівнянні з «гострою», що пов'язано у відсутності виразного больового синдрому.

**Висновки.** Запропонована методика дозволяє зменшити ризик кровотеч при розриві стравохідних вен, підвищує відсоток виживання пацієнтів.

**Ключові слова:** ускладнення портальної гіпертензії, гіперспленізм, ендovasкулярна емболізація, віддалені результати.

**Grubnik Volodymyr Volodymyrovych**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>, Odessa, Ukraine

**Zagorodniuk Oleg Mykolayovych**, Candidate of Medical Science, Surgeon of Department of Interventional Radiology, Odessa Regional Clinical Hospital, [ozagorodniuk@gmail.com](mailto:ozagorodniuk@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>, Odessa, Ukraine

**Vododiuk Roman Yuriyovych**, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery, Odessa Regional Clinical Hospital, Assistant of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Velichko Vladislav Valeriyovych**, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery, Odessa Regional Clinical Hospital, Assistant of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Boiko Iryna Anatoliivna**, Candidate of Chemical Science, Docent, Docent of Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, [i.boiko.od@gmail.com](mailto:i.boiko.od@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0002-3101-8540>, Odessa, Ukraine

**Degtyarenko Serhii Petrovych**, Candidate of Medical Science, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery, Odessa Regional Clinical Hospital, Assistant of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

### Endovascular embolization in the treatment of complications of portal hypertension

**Introduction.** Portal hypertension is the cause of the development of varicose veins of the esophagus with subsequent bulging of the veins into its internal lumen; hydroperitoneum; stagnant phenomena in the pool of vessels of the abdominal cavity, with a violation of the blood circulation of the corresponding organs.

**The aim of the study.** Improvement and study of the clinical effectiveness of endovascular embolization methods in portal hypertension.

**Materials and methods.** The study was conducted in the period from 2007 to 2022 on the basis of the Odessa Regional Clinical Hospital. 173 patients aged 34 to 78 who suffered from liver cirrhosis took part in the study. Patients were divided into three groups depending on the severity of liver cirrhosis using the Child-Pugh classification: A – 14 patients, B – 151 patients, C – 8 patients. Endovascular interventions were applied to 152 patients. Catheterization was performed through the right femoral artery according to Seldinger. Embolization of the splenic artery was carried out acutely or chronically, thanks to the introduction and/or spiral of the Gianturco type and/or paralonov emboli with a diameter of 2 mm.

**Results and discussion.** The authors used endovascular embolization of the splenic and left gastric arteries in combination with endoscopic hemostasis in the complex treatment of 73 patients with complications of portal hypertension. After analyzing the results of the treatment, it was found that the combination of embolization of the splenic and left gastric arteries with endoscopic interventions on varicose veins of the esophagus has high clinical effectiveness, prolongs the life of patients and improves its quality. It was established that "chronic" embolization is much better compared to "acute", which is related to the absence of a pronounced pain syndrome.

**Conclusions.** The proposed method allows to reduce the risk of bleeding in case of rupture of the esophageal veins, increases the percentage of survival of patients.

**Key words:** complicated portal hypertension, hypersplenism, endovascular embolization, long-term results.

**Вступ.** Синдром портальної гіпертензії розвивається внаслідок великої групи захворювань органів черевної порожнини, проте найбільш частою причиною його виникнення є цироз печінки – до 95% [1–4]. При цирозі печінки внаслідок стиснення дрібних гілок ворітної і печінкових вен значно збільшується опір венозному кровотоку печінки, що, в свою чергу, викликає розвиток портальної гіпертензії. Підвищення тиску в системі ворітної вени приводить до розвитку колатеральних шляхів кровообігу, органічному звуженню печінкових артерій з компенсаторним розширенням артерій органів портального басейну. При прогресуванні циротичних змін система колатерального кровообігу піддається постійно зростаючому навантаженню, що призводить до розвитку таких ускладнень як варикозне розширення вен стравоходу і кардії, спленомегалія, асцит. Варикозне розширення вен стравоходу і кардії є дуже

серйозним ускладненням з високою летальністю, яке може привести до смерті пацієнта задовго до розвитку печінкової недостатності [2]. Спленомегалія, що розвивається внаслідок збільшення об'ємного кровообігу у селезінковій артерії, при прогресуванні процесу ускладнюється синдромом гіперспленізму, який в свою чергу приводить до розвитку хронічної анемії, тромбоцитопенії та гіпокоагуляції, в результаті підвищеного лізису формених елементів крові в селезінці [5, 6]. Наявність синдрому гіперспленізму різко погіршує прогноз виживання при розвитку кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і кардії [5]. Як правило, пацієнти з поєднанням цих патологій знаходяться у важкому соматичному стані і недоступні для застосування традиційних оперативних втручань, спрямованих на корекцію ускладнень портальної гіпертензії. Дана ситуація змушує шукати нові, малоінвазивні

методику, які б дозволили покращити результати лікування цієї важкої патології. Останнім часом з'являється все більше повідомлень про ефективне застосування ендovasкулярних втручань, спрямованих на зниження об'ємного кровообігу в системі ворітної вени і корекції ускладнень портальної гіпертензії [7]. Найбільш поширеним ендovasкулярним втручанням при даній патології є емболізація селезінкової артерії. У нашій клініці рентген-ендovasкулярні втручання при лікуванні ускладнень портальної гіпертензії застосовуються з 2003 року.

**Мета дослідження.** Метою цього дослідження було виявлення ефективності застосування рентгенендovasкулярних втручань в поєднанні з ендоскопічним гемостазом для корекції ускладнень портальної гіпертензії.

**Матеріали та методи дослідження.** З 2007 року по 2022 рік рентгенендovasкулярні втручання в поєднанні з ендоскопічним гемостазом при синдромі портальної гіпертензії були застосовані нами в лікуванні 173 пацієнтів. Вік хворих був у межах від 34 до 78 років. За стадією захворювання пацієнти ділилися таким чином: стадія Child-A діагностована в 14 випадках, B і C в 151 і 8 випадках відповідно. У 44 з них була виявлена упутня серцево-судинна патологія. У всіх хворих діагностований цироз печінки різної етіології, ускладнений портальною гіпертензією з варикозним розширенням вен стравоходу II–III ступеня і вираженою спленомегалією. У всіх хворих були виражені ознаки гіперспленізму – рівень гемоглобіну становив від 39 до 80 г/л, еритроцитів 1,10–1,8 Т/л, лейкоцитів 2,4–3,6 Г/л. У всіх пацієнтів тромбоцитопенія супроводжувалася гіпокоагуляцією – протромбіновий індекс становив від 56 до 72%. 21 пацієнт поступив в клініку ургентно, з наявністю кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу і кардії. У 152 пацієнтів ендovasкулярні втручання виконані як доповнення до планового консервативного лікування. У цій групі виконувалося також планове ендоскопічне склерозування варикозних розширених вен стравоходу. Втручання виконувалися в відділенні інтервенційної радіології ОКЛ. Для артеріального доступу виконувалася пункція правої загальної стегнової артерії по Сельдингеру під місцевою анестезією 0,5% розчином новокаїну. Для виконання селективної катетеризації гілок черевного стовбура використовувалися катетери типу «Cobra» і «Judkinsright» розміром 6F. Методика гострої оклюзії селезінкової артерії емболізуючим розчином застосовувалася нами у 2 пацієнтів, в подальшому ми відмовилися від її застосування через виражений больовий синдром і різкі зміни в портальній гемодинаміці. Емболізацію селезінкової артерії у інших 71 хворих ми виконували методом «хронічної емболізації» [8, 9], тобто послідовним введенням 30–50 емболів з поролону діаметром 2 мм з подальшим введенням конусоподібної спіралі типу Гіантурко з діаметром витків від 4 до 12 мм. У перших 14 пацієнтів емболізація виконувалася на рівні середньої третини селезінкової артерії. В інших випадках емболізація виконувалася в початковому відділі, на рівні відходження лівої шлункової артерії з перекриттям її просвіту. У 12 хворих емболізація основного стовбура селезінкової артерії, супроводжувалася окрім імплантації спіралі типу

Гіантурко, введенням 100–130 поролонових емболів, що відрізняється від класичної методики «хронічної» оклюзії [8, 9], проте, за нашою думкою має більшу клінічну ефективність за рахунок поєднання двох методик без шкоди для пацієнта [10]. Після виконання втручання катетер видалявся з артеріального русла, на місце пункції накладалася давяча пов'язка. Протягом доби пацієнти дотримувалися суворого постільного режиму та отримували консервативну і інфузійну терапію в умовах ВРІТ. Всі пацієнти отримували антибіотики широкого спектру дії з профілактичною метою на протязі 7 діб після втручання.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Всі пацієнти досить добре перенесли емболізацію. З місцевих ускладнень ми спостерігали лише невеликі підшкірні гематоми в області пункції стегнової артерії у 27 хворих.

У 2 пацієнтів, яким емболізація була виконана за типом гострої оклюзії, спостерігався виражений больовий синдром, який вимагав неодноразового застосування наркотичних анальгетиків. У периферичній крові у них розвивалася картина поліцитемії, характерна для спленектомії: різкий підйом рівня тромбоцитів (до 300 Г/л) з подальшою зміною показників згортання, еритремія до 14 Т/л. У зв'язку з різкою зміною портальної гемодинаміки у цих хворих розвинулася повторна кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу і кардіального відділу шлунку в першу ж добу після втручання. В обох випадках кровотеча була зупинена повторним ендоскопічним лікуванням.

Протягом двох тижнів після втручання у хворих спостерігалось підвищення температури 37,5–39 °С. Через два роки після лікування хворі живі, суб'єктивно відзначають деяке поліпшення, показники периферичної крові помірно знижені, динаміка розвитку цирозу печінки сповільнилася. За даними контрольного УЗ дослідження розміри селезінки зменшилися на третину від вихідних, при ЕФГС і рентгенконтрастному дослідженні стравоходу у пацієнтів зберігається варикозне розширення вен стравоходу II ступеня.

У групі з 171 хворого, яким емболізація селезінкової артерії виконувалася методом «хронічної оклюзії», післяопераційний період протікав значно спокійніше. Однак, у перших 4 пацієнтів, яким не проводилася оклюзія лівої шлункової артерії, відзначалося збільшення варикозно розширених вен стравоходу з II до III ступеня. Виникнення цього ускладнення ми пов'язуємо з виникненням перешкоди кровообігу по селезінковій артерії і компенсаторним підвищенням об'ємного кровообігу в басейні лівої шлункової артерії. У всіх цих пацієнтів було виконано повторне профілактичне ендоскопічне склерозування вен стравоходу. Надалі, в процесі регресування явищ гіперспленізму, варикоз зменшувався до I–II ступеня. У решти 67 пацієнтів, яким емболізація селезінкової артерії доповнювалася оклюзією лівої шлункової артерії, післяопераційний період протікав гладко, без ускладнень.

При використанні «хронічної» емболізації больовий синдром у всіх досліджуваних був виражений помірно, лише в 14 випадках було потрібно одноразове застосування наркотичних анальгетиків. Протягом тижня після

втручання у всіх пацієнтів зберігалася лихоманка від 37,2 до 38,8°C, потім температура тіла стабілізувалася на нормальних значеннях. Показники периферичної крові в ранньому післяопераційному періоді змінилися незначно, поліцитемія не відзначалася. Проте, вже через місяць після емболізації показники крові значно покращувалися, досягаючи субнормальних величин. Через 6 місяців у всіх пацієнтів, які перенесли емболізацію селезінкової артерії показники крові в межах норми або на субнормальному рівні. У всіх хворих при ФЕГС і рентгенконтрастному дослідженні стравоходу відзначається зниження ступеня варикозного розширення вен, як мінімум, на один рівень. При контрольному УЗ дослідженні відзначено зменшення розмірів селезінки у 68 хворих на третину, а у 5 на половину від вихідних. У 60 випадках відзначено стабілізацію циротичного процесу з відсутністю асцити, який був присутній до емболізації. У 11 пацієнтів динаміка розвитку цирозу сповільнилася, проте відзначається помірний асцит. У терміни від року до двох після операції померли 3 хворих з цирозом Child-C в зв'язку з прогресуванням печінкової недостатності.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Робота не мала фінансування та виконувалась у рамках безоплатної ініціативної наукової теми кафедри.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Грубнік В.В. – виконання дослідної частини роботи, аналіз та узагальнення результатів;

Загороднюк О.М. – виконання дослідної частини роботи, оперування хворих, обробка даних, написання основних матеріалів статті;

Вододюк Р.Ю. – виконання дослідної частини роботи;

Величко В.В. – виконання дослідної частини роботи;

Бойко І.А. – написання окремих розділів та додрукована підготовка статті;

Дегтяренко С.П. – виконання дослідної частини роботи.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy. *JHEP Reports*. 2021; 3(4):100316 <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100316>
2. Turco L, Garcia-Tsao G. Portal hypertension: pathogenesis and diagnosis. *Clinics in liver disease*. 2019; 23(4):573-587 <https://doi.org/10.1016/j.cld.2019.07.007>
3. Mauro E, Gadano A. What's new in portal hypertension?. *Liver International*. 2020; 40:122-127 <https://doi.org/10.1111/liv.14366>
4. Gunarathne LS, Rajapaksha H, Shackel N, Angus PW, Herath CB. Cirrhotic portal hypertension: From pathophysiology to novel therapeutics. *World journal of gastroenterology*. 2020; 26(40):6111 <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6111>
5. Bucsics T, Lampichler K, Vierziger C, Schoder M, Wolf F, Bauer D. Covered transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves hypersplenism-associated cytopenia in cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2022;67(12):5693-5703 <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07443-6>
6. Manrai M, Dawra S, Kapoor R, Srivastava S, Singh A. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity. *World Journal of Clinical Cases*. 2022; 10(3):777 <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i3.777>
7. Zhu Y, Xiong J, Liu F, Guo W. Splenic Arteriovenous Fistula Accompanied by Splenic Artery Aneurysm Associated with Acute-onset Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding: Case Report and Literature Review. *Annals of Vascular Surgery*. 2022;78:378-e17 <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.06.029>
8. Zurcher KS, Smith MV, Naidu SG, Saini G, Patel IJ, Knuttinen MG Transsplenic portal system catheterization: review of current indications and techniques. *RadioGraphics*. 2022; 42(5):1562-1576 <https://doi.org/10.1148/rg.220042>
9. Talaie R, Torkian P, Moghadam AD, Tradi F, Vidal V, Sapoval M, Golzarian J. Hemorrhoid embolization: A review of current evidences. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2022; 103(1):3-11 <https://doi.org/10.1016/j.diii.2021.07.001>
10. Hrubnyk VV, Zahorodniuk OM, Kovalchuk OL, Hrubnyk VYu Method for treatment of hypersplenism syndrome. Utility model patent. 25.10.2010; UA53848. 2010; Bul. N20

**Грубнік Володимир Володимирович,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
<https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>  
м. Одеса, Україна

**Сілкін Сергій Олександрович,**  
аспірант кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет,  
лікар-ортопед-травматолог  
м. Одеса, Україна

**Загороднюк Олег Миколайович,**  
кандидат медичних наук,  
лікар-хірург відділення інтервенційної радіології,  
Одеська обласна клінічна лікарня  
[ozagorodniuk@gmail.com](mailto:ozagorodniuk@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>  
м. Одеса, Україна

**Поліщук Дмитро Олександрович,**  
лікар-ортопед відділення травматології та ортопедії,  
Одеська обласна клінічна лікарня  
м. Одеса, Україна

**Дегтяренко Сергій Петрович,**  
кандидат медичних наук,  
лікар-хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня,  
асистент кафедри хірургії №1,  
Одеський національний медичний університет  
м. Одеса, Україна

**Бойко Оксана Генадіївна,**  
лікар-хірург відділення малоінвазивної хірургії,  
Одеська обласна клінічна лікарня  
м. Одеса, Україна

## Результати використання артеріальних емболізацій в лікуванні патологічних переломів стегна

**Вступ.** Переломи кісток – одна з головних патологій, що зустрічається у травматології та ортопедії. В деяких випадках переломи кісток є наслідками більш важких патологічних процесів, у тому числі метастазування, що потребує особливого підходу, як до діагностики так і до лікування. Перед оперативним втручанням для попередження наступних кровотеч та крововиливів може бути застосована артеріальна емболізація.

**Мета.** Оцінити ефективність артеріально емболізації в лікуванні хворих на патологічний перелом стегна.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводили у період з 2019 по 2020 рік у Одеської обласної клінічної лікарні на 6 пацієнтах, що страждали на патологічний перелом стегнової кістки. Внаслідок інвазивного метастазування усі пацієнти страждали на переломи стегнової кістки різної локалізації. Усім пацієнтам проводили катетеризацію загальної стегнової артерії за наступним суперселективним введенням 100–130 паролонових емболів у медіальну або латеральну артерію, що огинає стегно.

**Результати та обговорення.** Наслідком проведеної емболізації відповідних артерій стала дуже мала операційна крововтрата, що коливалась від 200 до 350 мл крові. Це зробило можливим не використовувати додаткове переливання крові. Пацієнти перенесли операцію добре. Також це дозволило мінімізувати час знаходження у відділенні інтенсивної терапії до однієї доби і забезпечило строки виписки зі стаціонару на 7–10 добу з відновленням здатності до ходьби.

**Висновки.** Ендоваскулярну емболізацію можливо рекомендувати при оперативних втручаннях під час патологічних переломів, в тому числі викликаних метастазуванням при онкологічних захворюваннях.

**Ключові слова:** артеріальна емболізація, переломи стегна, метастазування, артерії стегна.

**Grubnik Volodymyr Volodymyrovych**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department of Surgery №1, Odessa National Medical University, <https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>, Odessa, Ukraine

**Silkin Sergiy Oleksandrovych**, Postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Zagorodniuk Oleg Mykolayovych**, Candidate of Medical Science, Surgeon of Department of Interventional Radiology, Odessa Regional Clinical Hospital, [ozagorodniuk@gmail.com](mailto:ozagorodniuk@gmail.com), <https://orcid.org/0000-0003-0212-0578>, Odessa, Ukraine

**Polischuk Dmytro Oleksandrovych**, Postgraduate student of the Department of Traumatology and Orthopedics, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Degtyarenko Serhii Petrovych**, Candidate of Medical Science, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery, Odessa Regional Clinical Hospital, assistant of Department of Surgery №1 Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

**Boiko Oksana Genadiivna**, Surgeon of Department of Minimally Invasive Surgery, Odessa Regional Clinical Hospital, Odessa, Ukraine

### The first experience of arterial embolization in the treatment of pathological hip fractures

**Introduction.** Bone fractures are one of the main pathologies encountered in traumatology and orthopedics. In some cases, bone fractures are the consequences of more severe pathological processes, including metastasis, which requires a special approach to both diagnosis and treatment. Before surgery, arterial embolization can be used to prevent further bleeding and hemorrhage.

**The aim of the study.** To assess the effectiveness of arterial embolization in the treatment of patients with pathological hip fracture.

**Materials and methods.** The research was conducted in the period from 2019 to 2020 at the Odessa Regional Clinical Hospital on 6 patients suffering from a pathological fracture of the femur. As a result of invasive metastasis, all patients suffered from femur fractures of different localization. All patients underwent catheterization of the common femoral artery followed by superselective injection of 100–130 Paralon emboli into the medial or lateral femoral artery.

**Results and discussion.** The result of the embolization of the corresponding arteries was a very small operative blood loss, ranging from 200 to 350 ml of blood. This made it possible not to use an additional blood transfusion. The patients underwent the operation well. It also made it possible to minimize the time of stay in the intensive care unit to one day and ensured discharge from the hospital for 7–10 days with restoration of the ability to walk.

**Conclusions.** Endovascular embolization can be recommended during surgical interventions during pathological fractures, including those caused by metastasis in oncological diseases.

**Key words:** arterial embolization, hip fractures, metastases, femoral arteries.

**Вступ.** Кістки скелета є четвертою за частотою зустрічальності зоною метастазування злоякісних пухлин, поступаючи лише метастатичному ураженню лімфатичних вузлів, легень та печінки. Однак якщо при метастазах більшості інших локалізацій для досягнення максимального лікувального ефекту (продовження життя і збереження її якості) потрібно лише проведення адекватної протипухлинної терапії, то при метастазах в кістки до неї повинен бути доданий цілий спектр додаткових специфічних саме для даної ситуації лікувальних і діагностичних заходів [1–3].

Серед тих, у кого при первинному пухлинному процесі виявили метастатичні ураження проксимального відділу стегнової кістки, у 50% пацієнтів вона локалізувалася в голівці та шийці стегнової кістки, у 30% – у підвертлюгової зоні і у 20% – у міжвертлюгової зоні [4].

Отже проблема лікування патологічних переломів стегнової кістки є актуальною як у сучасній онкології так і в ортопедії [5]. Не дивлячись на розробку та широке використання препаратів клодронової кислоти (бонифос та інш.) патологічні переломи стегнової кістки є досить розповсюдженою проблемою в лікуванні метастатичного раку різних локалізацій [6]. Ситуацію ускладнює те, що на фоні лікування сучасними схемами хіміотерапії хворий може мати досить значну тривалість життя (до 3–5 років), але залишається прикутим до ліжка внаслідок патологічного перелому. В зв'язку з великою площею ура-

ження кістки, часто наявністю м'якотканинного компонента пухлини, а також необхідністю резекції кістки з запасом тканини, не залученої в процес, оперативне лікування в даному випадку виконується в обсязі резекції ураженої ділянки кістки з наступним ендопротезуванням кульшового або колінного суглобів модульними ендопротезами. Це дозволяє максимально відновити дефект кістки, що створюється, зберегти довжину кінцівки, надає змогу вертикалізувати хворого в ранньому післяопераційному періоді і тим самим уникнути ускладнень, зв'язаних з постійним постільним режимом, повернути пацієнта до активного життя, відновити соціальний статус, покращити якість життя [7].

Враховуюче те, що такий спосіб оперативного лікування є досить об'ємним, травматичним і супроводжується значною крововтратою, а також те, що майже усі злоякісні пухлини мають високий ступень васкуляризації, збільшуються інтраопераційні ризики та зменшується коло хворих, які визнаються придатними до оперативного лікування. В нашій клініці з 2019 року в передопераційній підготовці таких хворих використовується такий метод обстеження, як контрастна ангиографія судин ділянки патологічного перелому. Якщо під час цього дослідження візуалізуються великі судини, що живлять пухлину, виконується артеріальна емболізація, що значно знижує крововтрату під час оперативного втручання (водночас з цим знижується необхідність в об'ємній гемотранфузії), скорочує час

проведення операції та допомагає операційній бригаді досконалим зпланувати хід операції [8–10].

Також одною з умов оперативного лікування хворих за патологічними переломами стегнової кістки, є відсутність розповсюджених віддалених метастазів. Кожен хворий потрібен пройти доскональне обстеження, яке включає в себе КТ-онкоскрінінг (КТ головного мозку, органів грудної клітки, органів черевної порожнини, органів заочеревинного простору, органів малого тазу, а також сегмент, що уражений (в даній статті – кульшовий суглоб та верхня третина стегна).

**Мета дослідження.** Метою дослідження було вивчення ефективності артеріальної емболізації в лікуванні хворих на патологічний перелом стегна перед модульним ендопротезуванням кульшового суглобу з приводу патологічного перелому на фоні метастатичного ураження.

**Матеріали та методи дослідження.** З 2019 по 2020 рік в нашій клініці 6 хворим на патологічний перелом стегнової кістки було використано емболізацію артеріальних гілок, що живили зону перелому.

5 пацієнтів хворіли на метастатичний рак молочної залози, 1 пацієнт на рак легені. У 3 хворих був перелом шийки стегнової кістки, у 2 – підвертлюговий перелом стенової кістки, у 1 – міжвертлюговий перелом стегнової кістки. У всіх хворих первинна пухлина була видалена. Всім хворим в ході передопераційної підготовки було виконано повномасштабне обстеження, враховуючи КТ-онкоскрінінг. У всіх хворих метастаз у стегнової кістці був єдиним діагностованим. Ураження печінки, плеври та очеревини не було.

Втручання виконувалися в відділенні інтервенційної радіології ОКЛ. Для артеріального доступу виконувалася пункцією контрлатеральною до перелому загальної стегнової артерії за Сельдингером під місцевою анестезією 0,5% розчином новокаїну. Для виконання селективної катетеризації використовувалися катетери типу «Cobra» і «Judkins right» розміром 6F. Операція починалася з ангіографії внутрішньої здухвинної артерії та визначення судин, що живлять зону перелому.

У трьох хворих з переломом шийки стегна зону перелому кровопостачала медіальна огинаюча стегно артерія, а у тих, де перелом локалізувався у вертлюгової зоні – латеральна огинаюча стегно артерія. Наступним етапом виконувалася суперселективна катетеризація відповідних артерій та їх емболізація введенням 100–130 поронових емболів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Робота не мала фінансування та виконувалася у рамках безоплатної ініціативної наукової теми кафедри.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Грубнік В.В. – концепція, дизайн дослідження;

Загороднюк О.М. – збір і обробка матеріалів; аналіз отриманих даних, оперування хворих;

Сілкін С.О. – обробка матеріалів, оперування хворих, аналіз отриманих даних, написання тексту;

Поліщук Д.О. – виконання дослідної частини роботи, оперування хворих;

Дегтяренко С.П. – аналіз отриманих даних, збір і обробка матеріалів, написання тексту.

Через 1–2 доби хворим в плановому порядку виконувалась операція: резекція проксимального відділу стегнової кістки, модульне ендопротезування кульшового суглобу.

**Результати та обговорення.** Всі пацієнти досить добре перенесли емболізацію. З місцевих ускладнень ми спостерігали лише невеликі підшкірні гематоми в області пункції стегнової артерії у 2 хворих. Скарг на посилення болей не було, субфебрилітет в день емболізації спостерігався у 2 хворих.

Особливої уваги заслуговують результати ортопедичного протезування. Досить несподіваним результатом стала мінімальна крововтрата під час такої великої операції – від 200 до 350 мл, не більше. Емболізовані хворі не потребували переливання препаратів крові та досить добре перенесли операцію. Всі хворі знаходилися у відділенні інтенсивної терапії лише один день – день операції. Всі хворі починали ходити у встановлені строки, виписувались із стаціонару на 7–10 добу.

На момент написання нашого дослідження всі хворі живі, знаходяться під наглядом онкологів та отримують в разі потреби курси хіміотерапії. З огляду на протезування суглобу – ніяких ускладнень не виявлено.

**Висновки.** Наш досвід застосування ендovasкулярних втручань в поєднанні з ортопедичним ендопротезуванням дав дуже обнадійливі результати. Так, мінімальна інтраопераційна кровотеча сама по собі є значним успіхом і значно розширює коло хворих, яким можна виконати ендопротезування кульшового суглобу та повернути їх до активного життя. Таким чином, ендovasкулярні втручання в поєднанні з ендопротезуванням кульшового суглобу дозволяють значно поліпшити стан здоров'я і продовжити життя хворим, раніше приреченим на болісну та повільну загибель від прогресуючих ускладнень раку. Пацієнти повертаються до активного способу життя, мають можливість самостійно обслуговувати себе, а саме головне, що вони мають можливість продовжувати лікування основного онкологічного захворювання, проходити хіміотерапію під наглядом онколога в умовах онкоцентрів та онкодиспансерів. Ми вважаємо за необхідне подальше накопичення досвіду подібних операцій з метою підвищення ефективності лікування хворих з таким важкими та складним ускладненням раку, як патологічний перелом стегнової кістки.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Clézardin P, Coleman R, Puppo M, Ottewill P, Bonnelye E, Paycha F. Bone metastasis: Mechanisms, therapies, and biomarkers. *Physiological reviews*. 2021; 101(3): 797–855. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2019>
2. Hofbauer LC, Bozec A, Rauner M, Jakob F, Perner S, Pantel K. Novel approaches to target the microenvironment of bone metastasis. *Nature reviews Clinical oncology*. 2021; 18(8):488-505. <https://doi.org/10.1038/s41571-021-00499-9>
3. Wang M, Xia F, Wei Y, Wei X. Molecular mechanisms and clinical management of cancer bone metastasis. *Bone research*. 2020; 8(1):30. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-00105-1>
4. Meynard P, Segueineau A, Laumonerie P, Fabre T, Foltran D, Niglis L. Surgical management of proximal femoral metastasis: Fixation or hip replacement? A 309 case series. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2020; 106(6):1013-1023. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2020.05.007>
5. Crenn V, Carlier C, Gouin F, Sailhan F, Bonneville P. High rate of fracture in long-bone metastasis: Proposal for an improved Mirels predictive score. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2020; 106(6):1005-1011. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2020.03.034>
6. Takahashi M, Ozaki Y, Kizawa R, Masuda J, Sakamaki K, Kinowaki K. Atypical femoral fracture in patients with bone metastasis receiving denosumab therapy: a retrospective study and systematic review. *BMC cancer*. 2019; 19:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6236-6>
7. Axelrod D, Gazendam AM, Ghert M. The surgical management of proximal femoral metastases: a narrative review. *Current Oncology*. 2021; 28(5):3748-3757. <https://doi.org/10.3390/curroncol28050320>
8. Talaie R, Torkian P, Moghadam AD, Tradi F, Vidal V, Sapoval M, Golzarian J. Hemorrhoid embolization: A review of current evidences. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2022; 103(1):3-11 <https://doi.org/10.1016/j.diii.2021.07.001>
9. Israhmed A, Agarwal R, Chauhan G. Endovascular embolisation of a complex mandibular AVM: a hybrid transarterial and transvenous approach. *BMJ Case Reports CP*. 2023; 16(1):e251589. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2022-251589>
10. Okugi S, Watanabe K. Endovascular Embolisation for Proximal Anterior Tibial Artery Aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2021; 61(6):979. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.02.049>



**Каніковський Олег Євгенійович,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії медичного факультету № 2,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
o.kanikovsky@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-9302-8760>  
м. Вінниця, Україна

**Павлик Ігор Васильович,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри хірургії медичного факультету № 2,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
ipavlyk@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-2018-273X>  
м. Вінниця, Україна

**Пунько Юлія Анатоліївна,**  
аспірант кафедри хірургії медичного факультету № 2,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
julua9543@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-8056-6650>  
м. Вінниця, Україна

## Особливості патоморфологічних та імуногістохімічних змін тканини підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит

**Вступ.** Хронічний панкреатит (ХП) – це захворювання, що являє собою запалення паренхіми підшлункової залози (ПЗ) із подальшими прогресуючими незворотними морфологічними змінами, такими як заміщення здорової паренхіми ПЗ на фіброзну тканину. Саме тому однією з провідних патоморфологічних ознак при ХП є фіброз, який носить стадійний і перманентний характер внаслідок активації фібробластів, трансформації контрактильних міофібробластів в секреторні міофібробласти з подальшим порушенням стромально – епітеліальної клітинної взаємодії. Розшифровка і прогнозування відновлювальних процесів у зоні ураженого органу в основі своїй базується на результатах морфологічних досліджень. Роль та участь різних клітинних компонентів сполучної тканини у структурній перебудові паренхіми ПЗ залишається на сьогоднішній день до кінця не з'ясованою.

**Метою дослідження** стала – гісто- та імуногістохімічна оцінка кількісного складу сполучнотканинних елементів у хворих на хронічний панкреатит з різним ступенем фіброзу.

**Матеріали та методи.** Ступінь фіброзу ПЗ в нашому дослідженні оцінювали за Stolt (1987). Для оцінки морфологічних змін в ПЗ вивчали гістологічний матеріал хворих після проведеного оперативного втручання із приводу захворювання на хронічний панкреатит з подальшою фіксацією його в 10% розчині нейтрального формаліну. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, трихромом за Масоном. Імуногістохімічні дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом з первинними антитілами і системою візуалізації DAKO EnVision + з діамінбензидіном («ДАКО», Данія) відповідно до стандартизованих протоколів для парафінових зрізів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Виявлена нами та іншими авторами морфологічна картина ХП, характеризувалася деформацією протокової системи, нервових стовбурів та судин на тлі фіброзування зі значною звивистістю та розширенням проток за рахунок перидуктального фіброзу з розширенням міжчасточкових фіброзних септ, потовщенням інтралобулярних сполучнотканинних тяжів, структурною перебудовою (ремодулюванням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією пучків колагену. Дифузно розповсюджений міжчасточковий фіброз, що охоплював більшу частину часточок ПЗ, зазвичай поєднувався з внутрішньочасточковим септально-періацинарним фіброзом ПЗ, який характеризувався наявністю в часточках фіброзних септ різної товщини, а також ділянок концентричного періацинарного фіброзу.

**Висновки.** Перспектива глибокого аналізу і розуміння процесів стимуляції колагеногенезу та біодеградації у хворих на ХП може мати суттєвий вплив на розробку нових методів оперативної та консервативної корекції захворювання, а також дозволить переглянути вже існуючі тактики на предмет їх раціональності та ефективності.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, фіброз, патоморфологічні зміни, імуногістохімічні зміни.

**Kanikovskiy Oleh Evheniyovych**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Surgery of Medicine Faculty №2, National Pirogov Memorial Medical University, o.kanikovsky@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9302-8760>, Vinnytsia, Ukraine

**Pavlyk Ihor Vasylovych**, PhD (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Surgery of Medicine Faculty №2, National Pirogov Memorial Medical University, ipavlyk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2018-273X>, Vinnytsia, Ukraine

**Punko Yuliia Anatoliivna**, PhD Student of Department of Surgery of Medicine Faculty №2, National Pirogov Memorial Medical University, julua9543@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8056-6650>, Vinnytsia, Ukraine

## Characteristics of pathomorphological and immunohistochemical changes of the tissue of the pancreatic gland in patients with chronic pancreatitis

**Introduction.** Chronic pancreatitis (CP) is a inflammatory disorder of the pancreas with subsequent progressive irreversible morphological changes, such as the replacement healthy parenchyma of the pancreas by fibrous tissue. That is why one of the leading pathomorphological signs in CP is fibrosis, which has a staged and permanent character due to the activation of fibroblasts, the transformation of contractile myofibroblasts into secretory myofibroblasts with subsequent disruption of stromal-epithelial cell interaction. The key role of various cellular components of the connective tissue in the structural reorganization of the pancreatic parenchyma has not yet been fully established.

**The aim** of the study was histo- and immunohistochemical evaluation of the quantitative composition of connective tissue elements in patients with chronic pancreatitis with varying degrees of fibrosis.

**Materials and methods.** The degree of pancreatic fibrosis in our study was evaluated according to Stolt (1987). Histological material was studied with its fixation in a 10% solution of neutral formalin which helped to assess morphological changes in the pancreas. Preparations were prepared according to the standard method, histological sections with a thickness of 5–7  $\mu\text{m}$  were stained with hematoxylin and eosin, van Gieson's picrofuchsin, Masson's trichrome. Immunohistochemical studies were performed by the indirect immunoperoxidase method with primary antibodies and the DAKO EnVision + imaging system with diamine benzidine (DAKO, Denmark) according to standardized protocols for paraffin sections.

**Research results and their discussion.** The morphological picture of chronic pancreatitis was characterized by deformation of the ductal system, nerve trunks and vessels against the background of fibrosis with significant tortuosity and ductal expansion due to periductal fibrosis with expansion of interlobular fibrous septa, thickening of intralobular connective tissue cords, structural rearrangement (remodulation) with dissociation, disorganization and disintegration of collagen bundles. Diffuse interlobular fibrosis, which covered most of the lobules of the pancreas, was usually combined with intralobular septal-periacinar fibrosis of the pancreas, which was characterized by the presence of fibrous septa of different thicknesses in the lobules, as well as areas of concentric periacinar fibrosis.

**Conclusions.** The perspective of deep analysis and understanding of the processes of stimulation of collagenogenesis and biodegradation in patients with chronic pancreatitis can have a significant impact on the development of new methods of operative and conservative correction of the disease.

**Key words:** chronic pancreatitis, fibrosis, pathomorphological changes, immunohistochemical changes.

**Вступ.** Однією з провідних патоморфологічних ознак при хронічному панкреатиті (ХП) є фіброз, який носить стадійний і перманентний характер внаслідок активації фіброblastів, трансформації контрактильних міофіброblastів в секреторні міофіброblastи з порушенням стромально-епітеліальної клітинної взаємодії. Розшифровка і прогнозування відновлювальних процесів у зоні ураженого органу в основі своєї базується на результатах морфологічних досліджень. Роль та участь різних клітинних компонентів сполучної тканини у структурній перебудові паренхіми підшлункової залози (ПЗ) залишається до кінця не з'ясованою.

**Мета дослідження** – гісто- та імуногістохімічна оцінка кількісного складу сполучнотканинних елементів у хворих на хронічний панкреатит з різним ступенем фіброзу.

**Матеріали та методи дослідження.** Ступінь фіброзу ПЗ в нашому дослідженні оцінювали за Stolt (1987) [1]. Дифузний або сегментарний фіброз поділяли за наступними ступенями: 1 ступінь – легкий фіброз (переважно навколо часточок); 2 ступінь – помірний фіброз (фіброз поширюється всередину часточок, сегментарний фіброз); 3 ступінь – висока ступінь фіброзу (зони внутрішньочасточкового фіброзу зливаються, утворюючи широкі поля фіброзу); 4 ступінь – тотальний фіброз: значна фіброзна реконструкція ПЗ з повною деструкцією екзокринної паренхіми (табл. 1).

Для оцінки морфологічних змін в підшлунковій залозі вивчали післяопераційний матеріал хворих,

що були прооперовані із приводу хронічного панкреатиту з подальшою фіксацією препаратів в 10% розчині нейтрального формаліну. Препарати готували за стандартною методикою, гістологічні зрізи товщиною 5–7 мкм фарбували гематоксином і еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, трихромом за Масоном [2, 3, 4]. Імуногістохімічні дослідження проводили непрямыми імунопероксидазним методом з первинними антитілами і системою візуалізації DAKO EnVision + з діамінбензидіном («DAKO», Данія) відповідно до стандартизованих протоколів для парафінових зрізів. Активовані ПЗК визначали з використанням моноклональних антитіл Мо a-HuAlpha Smooth Muscle Actin, Clone 1A4 («DAKO», Данія), для визначення клітинами експресії віментину застосовували моноклональні антитіла Мо a-Hu Vimentin,

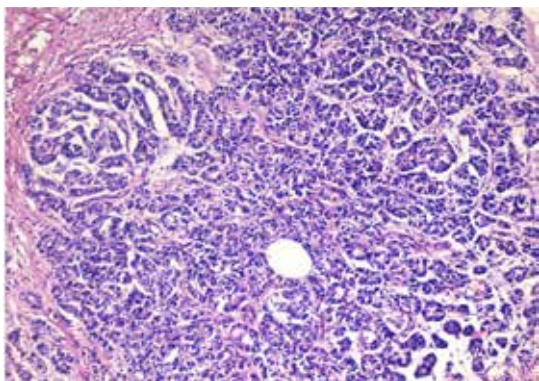
CloneV9 Мікроскопію і фотографування гістологічних препаратів проводили за допомогою світлового мікроскопа OLIMPUS BX 41 при збільшеннях у 40, 100, 200 і 400 разів. Отримували і обробляли знімки, проводили морфометрію та статистичну обробку за допомогою програми «Quick PHOTO MICRO 2.3». Вміст клітинних елементів визначали з розрахунку на одиницю умовної площі (0,1 мм<sup>2</sup>). При виконанні морфометричних досліджень керувалися основними засадами, викладеними в керівництві Г.Г.Автанділова (2002).

**Результати дослідження та їх обговорення.** У 12.5% випадків з ХП виявляли легкий перилобулярний фіброз (1 ступінь за M. Stolte), який характеризувався розростанням сполучнотканинних волокон переважно навколо часточок, місцями з формуванням неповних інтралобулярних септ (рис. 1). Серед фіброblastів переважали малодиференційовані, юні форми і поодинокі міофіброblastи причому частина з них з дистрофічними змінами. Слід зазначити, що розростання сполучної тканини навколо проток та між часточками було мінімальне. Атрофія екзокринної тканини

Таблиця 1

### Стадії фіброзу підшлункової залози за Stolt (1987)

1 ступінь	перилобулярний фіброз
2 ступінь	інтралобулярний фіброз
3 ступінь	зливні поля сполучної тканини
4 ступінь	субтотальний і тотальний фіброз

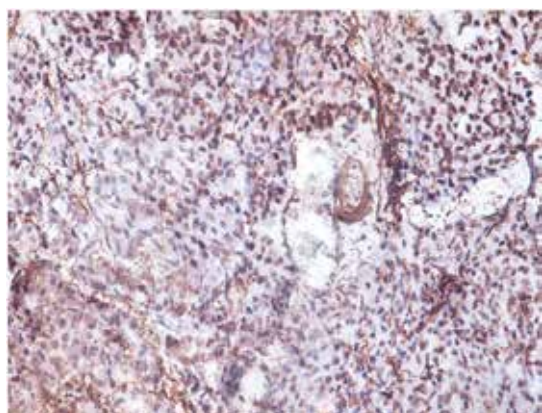


**Рис. 1.** Перилобулярний фіброз підшлункової залози з формуванням неповних інтралобулярних септ. 1 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення гематоксилином та еозином, х 100

була незначною та зустрічалася у 20,5%, у дуктальній системі спостерігали дистрофічні зміни епітелію, розширення просвіту окремих протоків. У 75,5% хворих на ХП спостерігався перилобулярний фіброз з відсутністю атрофії ацинарного апарату ПЗ. При гістологічному дослідженні на фоні нормальних часточок з незміненими ацинусами, клітини яких багаті на зимоген, чітко визначалися часточки, де клітини ацинусів дисконкомплексовані, з незначною кількістю зимогену, гранули якого розташовуються в базальних відділах клітин, цитоплазма їх вакуолізована, багата ліпідами. Інкреторний відділ представлений острівцями Лангерганса, які розташовані між ацинусами. Острівкові альфа-клітини були малочисельні, локалізувалися переважно в периферичних відділах острівців.

Острівці Лангерганса в початкові строки страждали менше за екзокринну паренхіму. Можливо, їх більша толерантність пояснюється особливостями кровопостачання. Надалі в острівцях відбувається склероз, наростання кількості грубоволокнистої сполучної тканини.

Площа колагенових волокон з розрахунку на 1 мм<sup>2</sup> за даними морфометричного аналізу з використанням триколіорового забарвлення за Масоном в середньому складала 0,13±0,12 мм<sup>2</sup>.



**Рис. 2.** Перилобулярна локалізація зірчастих клітин, що експресують  $\alpha$ -SMA, позитивна реакція в стінці артеріоли та міжацинарного протоку. 1 ступінь фіброзу ПЗ. Імуногістохімічна реакція з  $\alpha$ -SMA, х 200

Зірчасті панкреатичні клітини (ЗПК), що експресували  $\alpha$ -SMA (гладком'язовий актин) були нечисельними та локалізувалися переважно в перилобулярних відділах навколо ацинусів, в стінках протоків та судин (рис. 2), аналогічне розташування займали й віментин-позитивні клітини (рис. 3).

Кількість  $\alpha$ -SMA-позитивно забарвлених ЗПК при даному ступені фіброзу з розрахунку на 0,1 мм<sup>2</sup> становила 9,80±0,01, а віментин-позитивних ЗПК – 21,1±1,10 (табл. 2).

Другий ступінь фіброзу спостерігався у 11 % випадків та проявлявся формуванням фіброзної тканини, яка розповсюджувалася від перидуктальних зон, з поступовим заповненням міжчасточкового простору і проникненням всередину часточок, при цьому фіброзні септи повністю зросталися між собою з формуванням несправжніх часточок, що було добре помітно при забарвленні пікрофуксином за ван-Гізоном та за Масоном (рис. 4, 5).

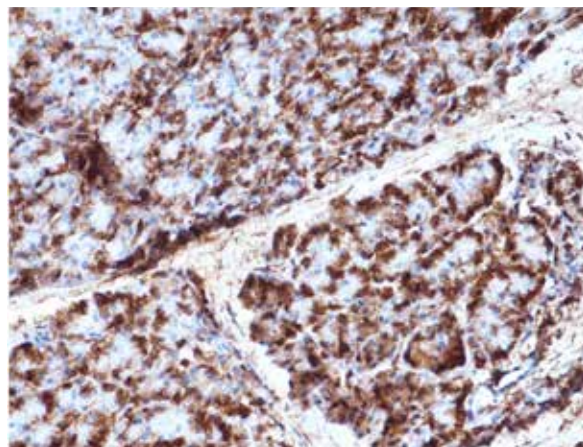
При патогістологічному дослідженні строма залози у вигляді тонких прошарків сполучної тканини з помірно повнокровними кровоносними судинами, та периваскулярними осередковими крововиливами.

Периваскулярно визначалися малодиференційовані та юні фіброblastи, що синтезують кислі глікозаміноглікани (ГАГ). У більш зрілих ділянках сполучної тканини розташовуються відростаті фіброblastи з посиленою біосинтетичною активністю про що свідчить піронинофілія в цитоплазмі та значна кількість кислих ГАГ у міжклітинному матриксі, а також виражений фібрилогенез.

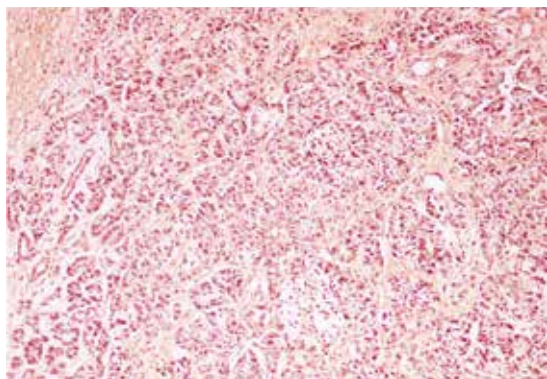
Екскреторний апарат був представлений різної величини та форми залозистими часточками між якими зустрічалися вивідні протоки різного калібру, вислані однорядним призматичним та кубічним епітелієм.

Ендокринна частина ПЗ характеризувалася наявністю панкреатичних острівців з дистрофічними змінами альфа- та бета-ендокриноцитів.

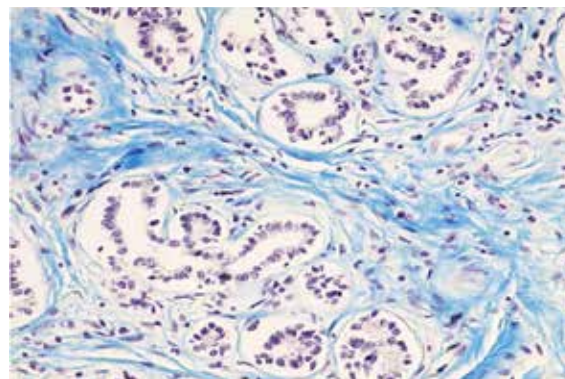
За даними імуногістохімічного аналізу кількість  $\alpha$ -SMA – позитивних клітин, які розташовувалися переважно в перилобулярних відділах (рис. 6), достовірно



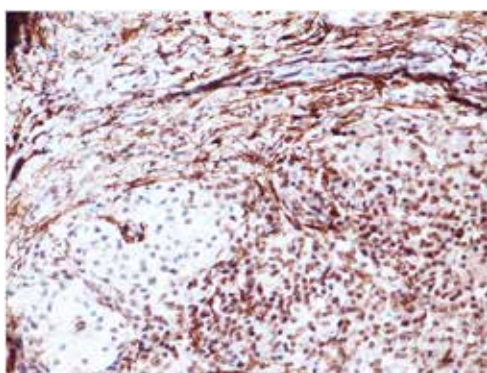
**Рис. 3.** Віментин-позитивні зірчасті панкреатичні клітини, серед ацинарних клітин. 1 ступінь фіброзу ПЗ. Імуногістохімічна реакція з віментином, х 200



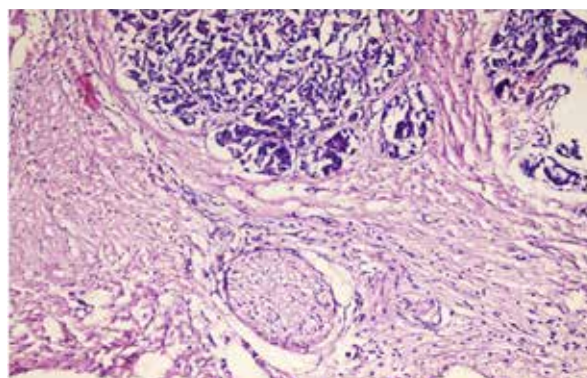
**Рис. 4.** Перилобулярний фіброз з формуванням несправжніх часточок, вогнищевий крововилив. 2 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення за ван-Гізоном, x 200



**Рис. 5.** Міжацинарне розростання сполучнотканинних волокон (синього кольору) з формуванням несправжніх часточок. 2 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення за Масоном, x 400



**Рис. 6.** Перилобулярна проліферація  $\alpha$ -SMA – позитивних клітин. 2 ступінь фіброзу ПЗ. Імуногістохімічна реакція з  $\alpha$ -SMA, x 200



**Рис. 7.** Перилобулярний та інтралобулярний фіброз 3 ступеня. Вакуольна дистрофія міжчасточкового нерву. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x 200

зростала ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з першим ступенем фіброзу (табл. 2), проте кількість віментин-позитивних клітин практично не змінювалася.

Площа колагенових волокон при другому ступені фіброзу ПЗ складала  $0,35 \pm 0,02 \text{ мм}^2$ .

У 72% випадків хворих на ХП спостерігалася повна атрофія частини часточок, на місці яких розташовані зливні поля щільної фіброзної тканини, що відповідало 3 ступеню фіброзу, з порушенням гістоархітекtonіки ПЗ, подекуди інтенсивними вогнищами хронічного запалення, гіпертрофією нервових волокон, інколи з вакуольною дистрофією нейроцитів (рис. 7).

Інсулярний апарат ПЗ складався з острівців, контури яких ставали нерівними та втрачали чіткість.

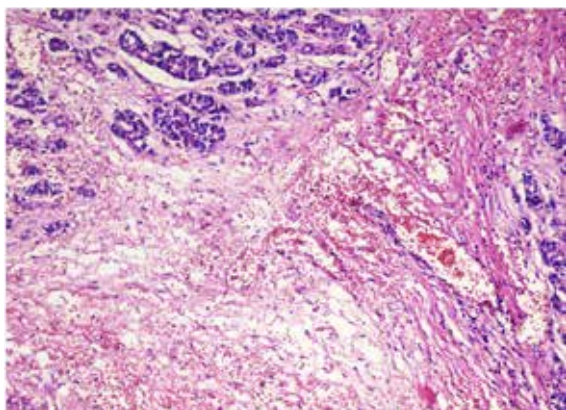
У 65% з них був виявлений виражений перидуктулярний і внутрішньочасточковий фіброз, лімфо-плазмочитарна перилобулярна інфільтрація з формуванням поодиноких лімфоїдних фолікулів, часто з домішками еозифільних лейкоцитів. Атрофія ПЗ при гістологічному дослідженні проявлялася різким зменшенням її часточок, наявністю дегенеративних змін в ацинарних клітинах та масивним розростанням сполучної тканини. Зустрічали апоптозно змінені клітини, які мали чіткі контури, еозинофільну цитоплазму та різко базофільні фрагменти ядра, часто з формуванням апоптозних тілець. Також, на цьому етапі фіброзної трансформації ПЗ відмічалися ознаки активного процесу формування тубулярних

Таблиця 2

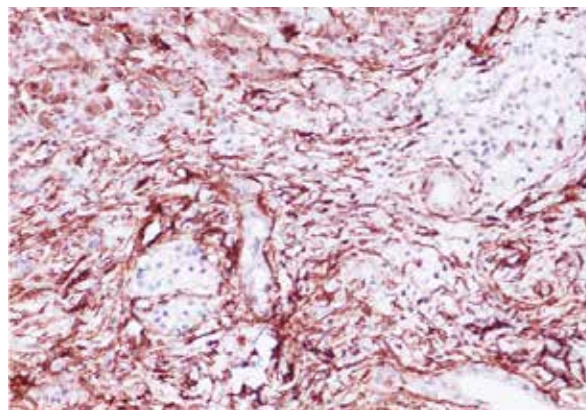
**Кількість SMA- та віментин-позитивних клітин на  $0,1 \text{ мм}^2$  площі в залежності від ступеня фіброзу підшлункової залози**

Ступінь фіброзу	Кількість клітин (M $\pm$ m)	
	$\alpha$ -SMA (+)	Віментин (+)
1 ступінь	9,80 $\pm$ 0,01	21,10 $\pm$ 1,10
2 ступінь	24,50 $\pm$ 1,59*	20,00 $\pm$ 1,21
3 ступінь	41,40 $\pm$ 2,01*	16,20 $\pm$ 0,98*
4 ступінь	27,90 $\pm$ 1,60*	12,20 $\pm$ 0,71*

Примітка: \* –  $p < 0,05$  у порівнянні з 1 ступенем.



**Рис. 8.** Формування тубуло-острівцевих комплексів серед дифузного розростання сполучної та жирової тканини. Розширені та повнокровні венули, вогнищеві крововиливи та некроз. 3 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення гематоксином та еозином, x 200



**Рис. 10.** Перилубулярна та перидуктальна проліферація  $\alpha$ -SMA позитивних ЗПК. 3 ступінь фіброзу ПЗ. Імуногістохімічна реакція з  $\alpha$ -SMA, x 200

комплексів, що часто займали місце зруйнованих часточок (рис. 8).

Фіброз ПЗ розвивався як за рахунок огрубіння й розширення міжчасточкових септ, розростання колагенових волокон із їх складу між ацинусами з утворенням псевдочасточок, так і за рахунок збільшення кількості внутрішньочасточкової сполучної тканини, що супроводжувала дрібні судини та була добре помітна при використанні гістохімічної реакції за Масоном (рис. 9).

Морфометричне дослідження виявило збільшення площі колагенових волокон до  $0,66 \pm 0,01 \text{ мм}^2$  та зростання і посилення кількості  $\alpha$ -SMA позитивних ЗПК (рис. 10) до  $41,40 \pm 2,01$ , попри зменшення кількості клітин, що експресували віментин –  $16,20 \pm 0,98$  (див. табл. 2).

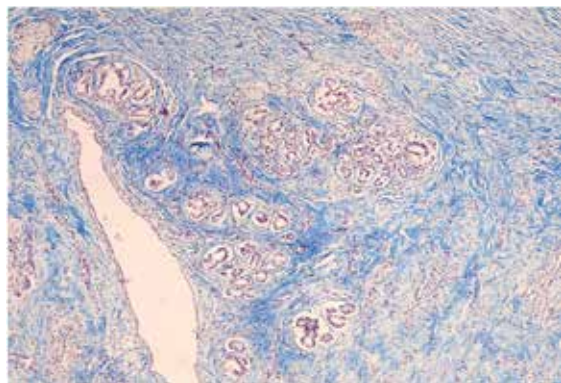
Колагенізація перидуктального простору зростала та за даними морфометричного аналізу площа сполучної тканини при 3 ступені фіброзу складала  $0,66 \pm 0,01 \text{ мм}^2$ .

Розлади мікоциркуляції проявлялися у вигляді гемата лімфостазу, набряку ендотеліоцитів та потовщення базальних мембран, набряку периваскулярної тканини

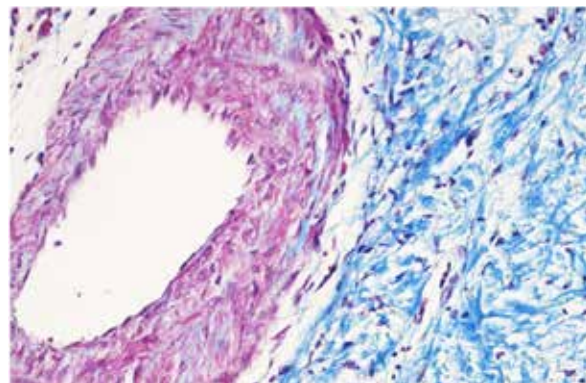
та діapedезних крововиливів – екстравазатів. Виникала десквамація ендотеліоцитів у капілярах, венулах та артеріолах, стаз та аглютинація еритроцитів, просвіти окремих судин були розширені, деяких навпаки звужені за рахунок спадання стінок, в окремих зберігалися ознаки плазматичного просякнення та фібриноїдного некрозу, в інших гіалінозу.

Ознаками підвищеної проникності судинних стінок були значний периваскулярний набряк, вихід з просвітів судин сегментоядерних нейтрофілів та еритроцитів. Артерії втрачали округлість просвіту, еластичні мембрани утворювали глибокі згини, м'язово-еластичні елементи середньої оболонки піддавалися переорієнтації та мали тенденцію до хаотичного розташування з появою серед них фібробластів (рис. 11).

Навколо судин та протоків колагенові волокна були рихлі і являли собою сіткоподібні утворення з паралельними та переплітаючимися між собою пучками та клубками. Компактно розташовані потовщені колагенові волокна в зоні некрозу були еозинофільні, місцями гіалінізовані, що було добре помітно при забарвленні за ван Гізеном. Тут же присутні скупчення судин капілярного типу, навколо яких визначаються поодинокі лімфоцити та лейкоцити.



**Рис. 9.** Поля фіброзної тканини (синього кольору), формування псевдочасточок, перидуктальний, периваскулярний фіброз. 3 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення за Масоном, x 100



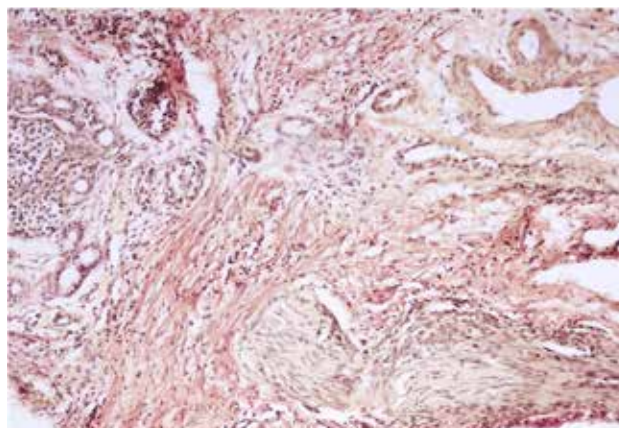
**Рис. 11.** Потовщена артеріальна стінка за рахунок появи фібробластів, периваскулярний склероз (синього кольору). 3 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення за Масоном, x 400

Сполучнотканинні волокна були направлені в основному циркулярно навколо ацинусів; фібробласти присутні в значній кількості, але розташовані здебільшого неупорядковано. Острівки Лангерганса були оточені значними прошарками пухкої сполучної тканини, яка фарбувалася в синій колір та була інфільтрована лімфоцитами, сегментоядерними нейтрофілами та чисельними еозинофілами. Це наочно виявлялось у гістологічних препаратах, що були забарвлені за методом Масона (рис. 12).

У вогнищах панкреонекрозу виявлено наявність сполучнотканинного регенерату, що включає велику кількість клітин фібробластичного ряду, макрофаги, лімфоцити, зернисті лейкоцити. Відмічено розростання фібробластів у вигляді вузьких безперервних і розгалужених тяжів. У нервових стовбурах, як правило, визначалися дистрофічні зміни у вигляді набухання та зморщування, хроматолізу, пікнозу та гіперхромії ядер нервових клітин.

При четвертому ступені фіброзу реєстрували значне розростання сполучнотканинних волокон з формуванням полів склерозу, що супроводжувалося практично повним зникненням паренхіми залози, місцями з перидуктальними крововиливами, осередками некрозу та лімфоцитарної інфільтрації, пучки фіброзної тканини здавлювали стінки артерій, артеріол, протоків, нервів з деформацією останніх та руйнуванням периневрію (рис. 13, 14), заміщення ацинарної тканини відбувалося за рахунок фіброзної трансформації – ЗПК у міофібробласти та фібробласти з розвитком тотального фіброзу і ліпоматозу.

Стиснення та деформація безмієлінових нервових волокон супроводжувалася больовим синдромом. Міжчасточкові протоки у 80% випадків хворих на ХП з четвертим ступенем фіброзу ПЗ мали розширений просвіт, що свідчило про порушення дренажної функції залози. Виявлялися виражені дистрофічні зміни та десквація епітелію у просвіт протоків, які, у свою чергу, значно деформувалися на певних ділянках з розростанням

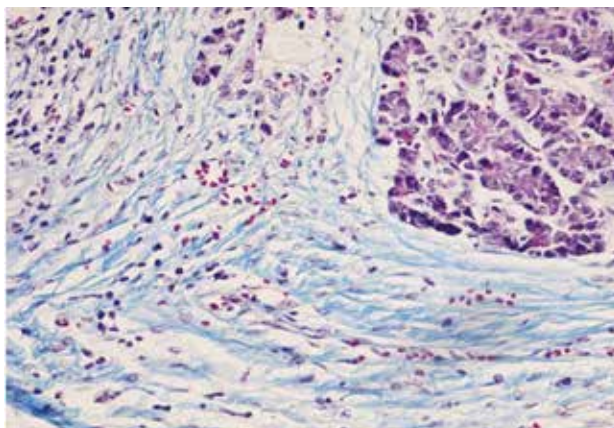


**Рис. 13. Дифузне розростання сполучнотканинних волокон з деформацією артеріол, артерій, міжчасточкового нерва. Формування тубуло-острівцевих комплексів. 4 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення гематоксилином та еозином, x 200**

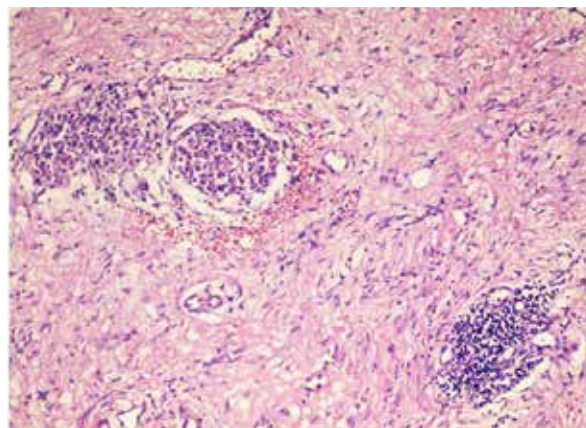
перифокальної сполучної тканини, що добре реєструвалося на препаратах, котрі були забарвлені пікрофуксином за ван Гізоном (рис. 15).

При гістохімічному фарбуванні зрізів за Масоном відмічався інтенсивний колагеногенез з тенденцією до збільшення кількості грубих пучків (рис. 16).

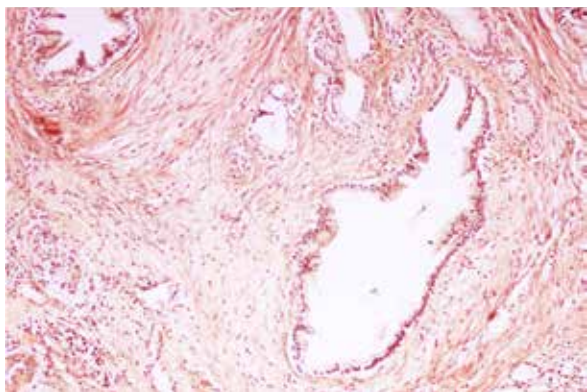
Целюлярність колагенових пучків прогресивно зменшилась, що підтверджувалося даними імуногістохімічного аналізу, який виявив при даному ступені фіброзу достовірне зниження як  $\alpha$ -SMA-позитивних ЗПК –  $27,90 \pm 1,60$ , так і віментин позитивних –  $12,20 \pm 0,71$  ( $p < 0,05$  у порівнянні з першим ступенем фіброзу, див. табл. 2), що на нашу думку пов'язано з декомпенсацією та збільшенням кількості щільних сполучнотканинних волокон (рис. 17, 18, див. табл. 2). Площа останніх при даному ступені фіброзу складала  $0,87 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup>.



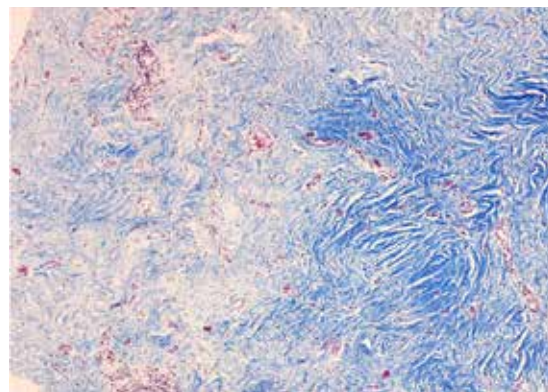
**Рис. 12. Циркулярне розростання сполучної тканини (синього кольору навколо острівка Лангерганса) з руйнуванням протоків та інфільтрацією лімфоцитами, сегментоядерними нейтрофілами та еозинофілами. 3 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення за Масоном, x 200**



**Рис. 14. Проліферація міофібробластів з формуванням широких полів фіброзної тканини, атрофія острівців, осередок хронічного запалення з формуванням лімфоїдного фолікула. 4 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення гематоксилином та еозином, x 200**



**Рис. 15.** Перидуктальне розростання сполучної тканини, кістозно розширені просвіти міжчасточкових протоків з дистрофічними змінами епітелію. 4 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення за ван-Гізоном, х 200



**Рис. 16.** Паренхіма підшлункової залози повністю заміщена грубими пучками колагенових волокон (синього кольору). 4 ступінь фіброзу ПЗ. Забарвлення за Масоном, х 100

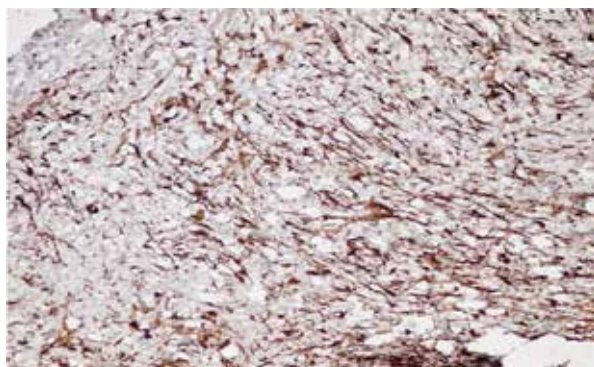
Частина проток була зруйнована пухкою фіброзною тканиною. У товщі фіброзних септ, а також навколо міжчасточкових і дрібних внутрішньочасточкових проток спостерігалася дифузна або вогнищева запальна клітинна інфільтрація. Серед полів фіброзної тканини та залишків часточок розташовувалися інсулярні островці різного розміру в основному з порушеною гістоархітектонікою.

У паренхімі серед ацинарної тканини спостерігалося формування тубулярних та тубуло-острівцевих комплексів, які склалися із дрібних проліферуючих протоків з метапластичними та диспластичними змінами епітелію. Кількість островців Лангерганса значно зменшена, вони овальної або неправильної форми, оточені сполучнотканинною капсулою, яка зливається з проміжною сполучною тканиною. В окремих випадках вони були представлені у вигляді груп дрібних клітин, які погано обмежені від сусідньої тканини. Окремі островці компенсаторно гіпертрофовані. В альфа- та бета-ендокриноцитах знаходили дегрануляцію цитоплазми з гідропічною дистрофією, такі клітини мали світлу – «пусту» цитоплазму, в якій гранули заміщені вакуолями. У 49% випадків відмічали гіаліноз остров-

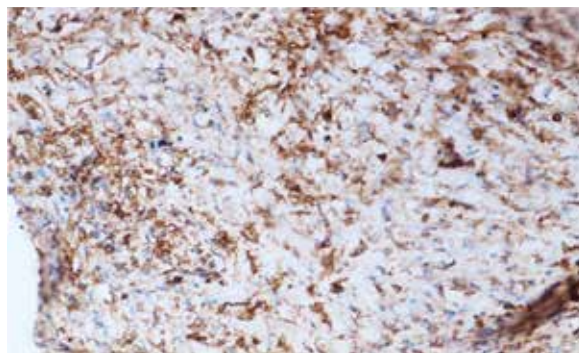
ців з субендотеліальним відкладанням гомогенного ацидофільного гіаліну. Одночасно з гіалінозом спостерігалася і жирова інфільтрація бета-клітин.

З боку судинного русла відмічалася виражена перебудова як артеріальних так і венозних судин у вигляді перекалібровки їх просвіту за рахунок склерозу. У міжчасточкових артеріолах поряд з гіалінозом стінок спостерігали виражений склероз зі звуженням просвіту судин. Лейкодіapedез при даному ступені фіброзу ПЗ був незначний. Більшість нейтрофільних поліморфно-ядерних лейкоцитів морфо-функціонально збережені, частина з них знаходяться у стані лейкоклазії. Периваскулярні колагенові волокна характеризувалися неоднорідною товщиною.

В розширених протоках виявляли еозинофільний секрет з формуванням білково-слизових пробок, десквамацією призматичного епітелію. У фіброзованій стромі реєстрували помірну кількість лімфоцитів, плазмощитів та макрофагів, осередки жирового некрозу. Поряд із дифузним склерозом спостерігали надлишкове розростання жирової тканини, яка заповнювала як прошарки між часточками, так і вросла всередину часточок. Між жировими клітинами реєструвалися



**Рис. 17.** Зменшення  $\alpha$ -SMA-позитивних зірчастих панкреатичних клітин та збільшення колагенових волокон, у хворого на хронічний панкреатит, 4 ступінь фіброзу ПЗ. Імуногістохімічна реакція з  $\alpha$ -SMA, х 200



**Рис. 18.** Поодинокі віментин-позитивні клітини у хворого з хронічним панкреатитом, 4 ступінь фіброзу ПЗ. Імуногістохімічна реакція з віментином, х 200

досить численні як грубі, так і більш тонкі сполучнотканинні волокна.

**Обговорення.** Виявлена нами та іншими авторами морфологічна картина ХП, [5] характеризувалася деформацією протокової системи, нервових стовбурів та судин на тлі фіброзування зі значною звивистістю та розширенням проток за рахунок перидуктального фіброзу з розширенням міжчасточкових фіброзних септ, потовщенням інтралобулярних сполучнотканинних тяжів, структурною перебудовою (ремодулюванням) з дисоціацією, дезорганізацією та дезінтеграцією пучків колагену. Дифузно розповсюджений міжчасточковий фіброз, що охоплював більшу частину часточок ПЗ, зазвичай поєднувався з внутрішньочасточковим септально-періацинарним фіброзом ПЗ, який характеризувався наявністю в часточках фіброзних септ різної товщини, а також ділянок концентричного періацинарного фіброзу, що збігається з даними [6].

За тривалого перебігу ХП при 3 та 4 ступенях фіброзу ПЗ в перидуктальному просторі реєструється виражена колагенізація з наявністю грубоволокнистої сполучної тканини та практично повною відсутністю паренхіматозного компоненту. Це може дати об'єктивне обґрунтування доцільності застосування тих чи інших медикаментозних засобів на даному етапі ремодулювання ПЗ.

В теперішній час значний прогрес у розумінні процесів фіброзу у ПЗ пов'язаний з ідентифікацією, ізоляцією та описом панкреатичних зірчастих клітин (ПЗК) у 1997 році [7, 8, 9].

Відомо, що 90% активованих ПЗК експресують цитоскелетний  $\alpha$ -гладком'язовий актин ( $\alpha$ -SMA), тому  $\alpha$ -SMA використовується в якості головного маркера активованих ПЗК і зірчастих міофібробластів [6].

Базуючись на результатах багатьох досліджень *in vivo* та *in vitro*, екстрацелюлярні фактори, що викликають активацію ПЗК можуть бути розділені на дві головні групи: цитокіни/ростові фактори та етанол з його метаболітами [7]. У нормі зірчасті клітини перебувають у стані спокою, проте низка патогенних факторів (віруси, холестаз, токсини, механічний стрес тощо) викликають їхнє перетворення в активну форму – міофібробласти. Найбільш істотними факторами активації зірчастих клітин є профіброгенні цитокіни, в першу чергу, трансформуючий фактор росту- $\beta$  (TGF $\beta$ ) [10]. За нашими даними, які узгоджуються з працею [8]. ПЗК, що знаходяться у стані спокою характеризувалися в основному синтезом віментину на відміну від активованих клітин в яких ми ідентифікували переважно  $\alpha$ -SMA.

Також, слід зазначити, що ПЗК можуть регулювати ремодулювання екстрацелюлярного матриксу під час відновлення тканини ПЗ шляхом продукування протеаз, що руйнують екстрацелюлярний матрикс та їх інгібітори, таких як тканний інгібітор металопротеїнази 1 [7]. Хронічне запалення може сприяти постійній активації ПЗК за допомогою паракринних тригерів або ж аутокринним шляхом навіть при їх відсутності, приводячи до фіброзу органу. Прогресування репаративного фіброзу або затримка фібрилогенезу із змінами архітектури органу, збільшенням вмісту колагену і фіброзної тка-

нини в позаклітинному матриксі може визначатися як ремодулювання.

Основною мішенню тканинної реконструкції є паренхіматозні елементи ПЗ. За нашими результатами поряд з прискореним фібрилогенезом, досить важливим є якісні показники колагенових волокон, а також ступінь фіброзу, який краще визначається при застосуванні додаткових гістохімічних методів забарвлення (за Масоном та ван-Гізеном).

Під час розвитку запальної відповіді мезенхімальні клітини, що включають міофібробласти, фібробласти та інші, традиційно розглядають як структурні компоненти, що заповнюють простір між функціонально більш важливими клітинами, проте, згідно з деякими останніми дослідженнями, ці клітини можуть також продукувати прозапальні цитокіни [11] і вступати у взаємодію з Т-лімфоцитами і еозинофілами. На додаток до секреції продуктів запалення мезенхімальні клітини здатні модулювати імунні функції інших клітин і тим самим безпосередньо впливати на тривалість запального процесу. Поряд з цим того ушкодження периневрїю виникає також в результаті лімфоцитарної інфільтрації навколишньої тканини [12]. У нашому дослідженні у більшості пацієнтів ми спостерігали лімфоцитарну інфільтрацію паренхіми ПЗ з домішками еозинофілів та формуванням лімфоїдних фолікулів, що підтверджує вищезазначені тези. На тлі зменшення активності запалення фібробласти залишаються активними і позаклітинно-матриксний компонент відкладається постійно у зростаючій кількості, що веде до розвитку фіброзу, збільшенню колагену, порушення органної архітектури і функції ПЗ.

Вирішення питань та морфогенетичних механізмів структурної перебудови ПЗ має практичне значення, так як розуміння сутності патологічного процесу при фіброзі підшлункової залози визначає раціональну тактику лікування хворих та відповідно й наслідки захворювання. Правильне розуміння особливостей, властивих кожному типу клітин, що беруть участь у відновних процесах, забезпечує успіх у виборі методу лікування і дозволяє оптимізувати перебіг регенераторного процесу [13].

Клітини імунної системи відіграють важливу роль у забезпеченні відновлення пошкоджених структур органу. Лімфоцити здатні виробляти лімфокіни, інгібуючі або стимулюючі проліферацію і функціональну активність фібробластів, що реалізується у поступовому формуванні та дозріванні сполучної тканини [14]. Відновлення ушкодженої паренхіми ПЗ в умовах запальної реакції, що характеризується десинхронізацією фаз запалення і регенерації проявляється пролонгацією запальних змін на тлі ослабленої макрофагальної реакції і розладів системи мікроциркуляції. Розлади мікроциркуляції є одним з ключових патогенетичних факторів, що ведуть до пролонгації і сповтворення запальних процесів, гальмування репарації, виникнення вторинних некротичних змін.

У зв'язку з пошкодженням ауторегуляторних механізмів відновлення, різкого розладу мікроциркуляторного русла, медіаторної і контактної взаємодії клітин, порушується взаємозв'язок між пошкодженням, запал-



ленням, регенерацією і фіброзом, що веде до утворення «порочного кола», при якому персистує пошкодження (некроз) веде до хронічного запалення, останнє до незавершеної регенерації, та в свою чергу до прогресуючого склерозу, а неповноцінна фіброзна тканина схильна до вторинного некрозу. «Порочне коло» патологічних взаємозв'язків замикається, формуючи нову патологічну систему, що виходить, певною мірою, з-під регулюючого впливу організму [15].

З'ясування точних механізмів, контролюючих трансформацію фенотипу ПЗК, – одне з найбільш важливих питань, що розробляються щодо зірчастих клітин в останні роки. Ідентифікація внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які опосередковують ефекти ПЗК, дозволить знайти способи впливу на них, щоб попередити або перервати активацію ПЗК або фіброгенез [16].

За результатами нашого дослідження кількісний морфологічний аналіз вираженості склеротичних змін у перидуктальній тканині виявляє значне переважання площі експресії сполучнотканинного компонента у хворих на ХП та дозволяє об'єктивно оцінити ступінь фіброзу з використанням додаткових методів дослідження.

Отже, за даними нашого дослідження структурна перебудова ПЗ при ХП характеризувалася проліферацією активованих ПЗК з їх трансформацією у міофібробласти, стимуляцією синтезу та накопичення компонентів екстрацелюлярного матриксу, що підтверджувалося зростанням площі колагенових волокон відповідно ступеня важкості фіброзу. При цьому кількість віментин-позитивних клітин зменшувалася на 3 та 4 стадії фіброзу, що може свідчити про декомпенсацію регенераційних можливостей тканини ПЗ та її виснаження результатом якого є ремоделювання з депаренхіматизацією, тобто практично повним зникненням

функціонально активної паренхіми при четвертому ступені фіброзу.

Використані у нашій роботі гістохімічні дослідження та імуногістохімічні маркери ( $\alpha$ -SMA та віментин) можуть слугувати одним з диференціально-діагностичних критеріїв фіброгенезу та застосовуватися при оцінці ступеня фіброзу ПЗ.

#### Висновки.

1. Ключова роль у процесі фіброгенезу підшлункової залози належить активованим зірчастим панкреатичним клітинам, оскільки вони є головним джерелом протеїнів позаклітинного матриксу і тканинних колагеназ.

2. Посилення експресії  $\alpha$ -SMA – гладком'язового актину може слугувати маркером активованих ПЗК, в той час як експресія віментину характерна для ПЗК, що знаходяться у стані спокою.

3. Встановлено, що розвитку важкого фіброзу ПЗ сприяє проліферація і збільшення кількості  $\alpha$ -SMA-активованих зірчастих клітин (від  $9,80 \pm 0,01$  при першому ступені фіброзу до  $41,40 \pm 2,01$  при третьому), що синтезують надлишок компонентів волокнисто-молекулярного матриксу зі збільшенням площі колагенових волокон до  $0,87 \pm 0,05$  мм<sup>2</sup> при четвертому ступені фіброзу.

4. Четверта ступінь фіброзу підшлункової залози характеризується декомпенсацією функціонально активної частини паренхіми ПЗ з ремоделюванням органу за рахунок повного заміщення сполучнотканинними волокнами.

Перспектива глибокого аналізу і розуміння процесів стимуляції колагеногенезу та біодеградації у хворих на ХП може мати суттєвий вплив на розробку нових методів вікової та лікувальної корекції, а також дозволить переглянути вже існуючі тактики на предмет їх раціональності та ефективності.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Stolte M. Chronische Pancreatitis. Verh.Dtsch. Ges. Path; 1987; Vol. 71; 175–186.
2. Avtandilov GG. Osnovy kolichestvennoj patologicheskoy anatomii. M.: Medicina; 2002; 240.
3. Golofeevskij VJu. Sochetannaja okraska gistologicheskikh srezov osnovnym korichnevym i prochnym zelenym . Arhiv anatomii, gistologii i jembriologii; 1987; 4:101.
4. Sapozhnikov AG. Gistologicheskaja i mikroskopicheskaja tehnika. Smolensk: SAU. 2000; 476.
5. Miheev JuA. Strukturnaja transformacija protokovoj sistemy. № 4. T. 51. Gastroenterologija. 2017; 237–245.
6. Tumanskij VA. Kovalenko IS. Tjzhelyj fibroz. Patologija. 2013; 1 (27): 27–30.
7. Sirenko OJu. Morfologija. 2010.
8. Ran Xue. A Rising Star in Pancreatic Diseases. Front Physiol. 2018.
9. Tanaka K. Significance of histopathological evaluation of pancreatic fibrosis to predict postoperative course after pancreatic surgery. HAnticancer Res; 2015.
10. Kanjuka OP. Okremi biohimichni pokazniki sirovatki krvi mishej z nokautom gena pttg. Tom 5/№3. С Biologichni Studii/ Studia Biologica. 2011; 41–48.
11. Pancreatic Satellite Cells Derived Galectin-1 Increase the progression Dong TangPLoS One. 2014; 9(3).
12. Klopova VA. Samsonova IV. Vlijanie vospalenija na harakter jekspressii nejrofilamenta v podzheludochnoj zheleze pri hronicheskom pankreatite. Tom 21 (1). Novosti hirurgii. 2013; 29–35.
13. Alekseeva NT. Gluhov AA., Ostroushko AP. Rol' kletok fibroblasticheskogo differona v processe zazhivlenija ran. Tom V, №3. Bulletin of experimental and clinical surgery; 2012; 601–607.
14. Haiyan Song. Regulation of pancreatic stellate cell activation by Notch3. BMC Cancer; 2018; 18: 36.
15. Serov VV. Paukov VS. Vospalenie. M: Medicina; 1995; 640.
16. Mozhejko LA. Pankreaticheskie zvezdchatye kletki: struktura i funkcija. T. 2, № 2. Gepatologija i gastrojenterologija. 2018; 111–115.

**Копчак Володимир Михайлович,**

доктор медичних наук, професор,  
керівник відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток, хірург вищої категорії, онкохірург,  
відділ хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
vtkopchak@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-0134-7500>  
м. Київ, Україна

**Перерва Людмила Олександрівна,**

доктор медичних наук,  
старший науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
хірург вищої категорії, онкохірург,  
відділ хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
liudmylapererva@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-4030-1030>  
м. Київ, Україна

**Хомяк Ігор Васильович,**

доктор медичних наук, професор,  
головний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
хірург вищої категорії,  
відділ хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
md.khomiak@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-3299-7840>  
м. Київ, Україна

**Шкарбан Віктор Павлович,**

доктор медичних наук,  
провідний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток, лікар-хірург,  
відділ хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
vikshkarban@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3233-9802>  
м. Київ, Україна

**Литвиненко Олександр Миколайович,**

доктор медичних наук, професор,  
провідний науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
лікар-хірург,  
відділ хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
omlytvynenko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-0806-5047>  
м. Київ, Україна

**Дувалко Олександр Васильович,**

кандидат медичних наук,  
старший науковий співробітник відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
лікар-хірург,  
відділ хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
a.duvalko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7423-916X>  
м. Київ, Україна

**Лукеча Іван Іванович,**

кандидат медичних наук, лікар-хірург,  
відділ хірургії підшлункової залози та жовчних проток,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
ivan.lukecha@shalimov.org  
<https://orcid.org/0000-0002-9342-7040>  
м. Київ, Україна

**Трачук Володимир Іванович,**

молодший науковий співробітник, лікар-хірург,  
завідувач відділенням ультразвукової і функціональної діагностики,  
відділення ультразвукової і функціональної діагностики,  
Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова  
Trachuk\_vi@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0002-7663-7011>  
м. Київ, Україна

## Сучасні принципи лікування хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози

**Мета.** Оцінити результати виконання розширених резекцій підшлункової залози у лікуванні хворих з місцеворозповсюдженими пухлинами підшлункової залози.

**Матеріали і методи.** За період 2010–2020 рр. ми виконали 645 радикальних резекцій підшлункової залози у пацієнтів з аденокарциномою підшлункової залози. Серед хворих чоловіків було 358 (55,5%), жінок – 287 (44,5%), середній вік склав  $57,7 \pm 10,5$  (від 22 до 81 року). Дистальні резекції підшлункової залози виконані у 104 (16,2%) хворих, панкреатодуоденальні резекції – у 522 (80,9%), тотальні панкреатектомії – у 19 (2,9%) хворих.

Розширені резекції підшлункової залози виконані у 149 (23,1%) хворих: розширені панкреатодуоденальні резекції – у 82 (55,0%), розширені дистальні резекції – у 56 (37,6%), розширені панкреатектомії – у 11 (7,4%). Розширені резекції підшлункової залози з резекцією венозних судин виконані у 104 (69,8%) хворих, з резекцією артерій – у 11 (7,4%) хворих.

**Результати.** Ускладнення спостерігались у 183 пацієнтів (36,9%) при стандартних резекціях та у 63 (42,3%) хворих у групі з розширеними резекціями ( $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,23$ ), достовірної різниці не було. Летальність склала 2,8%, померло 18 пацієнтів: 5 (3,4%) – після розширених резекцій та 13 (2,6%) – після стандартних резекцій підшлункової залози, достовірної різниці в рівні летальності не було ( $\chi^2 = 0,39$ ,  $p=0,53$ ).

Медіана виживаності та 5-річна загальна виживаність були недостовірно нижчими у пацієнтів після розширених резекцій ніж після стандартних (21 місяць і 26% та 28 місяців і 29% відповідно,  $\chi^2 = 0,16$ ,  $p=0,69$ ,  $p>0,05$ ).

**Висновки.** Летальність, рівень післяопераційних ускладнень, віддалені результати лікування після розширених резекцій ПЗ співставні зі стандартними резекціями. Розширені резекції є можливими і їх виконання може збільшити кількість радикально прооперованих хворих.

**Ключові слова:** розширені резекції підшлункової залози, злоякісні пухлини підшлункової залози, місцеворозповсюджені пухлини, венозні резекції, судинні реконструкції, артеріальні резекції.

**Kopchak Volodymyr Mykhailovych**, MD, DSci(Med), Professor, Head of the Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Surgeon of the Highest Category, Oncosurgeon, Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, vmkopchak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0134-7500>, Kyiv, Ukraine

**Pererva Liudmyla Oleksandrivna**, MD, PhD(Med), Scientific researcher, Surgeon of the Highest Category, Oncosurgeon, Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, liudmylapererva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4030-1030>, Kyiv, Ukraine

**Khomiak Ihor Vasylovych**, MD, DSci(Med), Professor, Head Scientific Researcher, Surgeon of the Highest Category, Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, md.khomiak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3299-7840>, Kyiv, Ukraine

**Shkarban Viktor Pavlovych**, MD, PhD(Med), Leading researcher, Surgeon, Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, vikshkarban@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3233-9802>, Kyiv, Ukraine

**Lytvynenko Oleksandr Mykolaiovych**, MD, DSci(Med), Professor, Leading researcher, Surgeon, Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, omlytvynenko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0806-5047>, Kyiv, Ukraine

**Duvalko Oleksandr Vasylovych**, MD, PhD(Med), Senior Researcher, Surgeon, Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, a.duvalko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7423-916X>, Kyiv, Ukraine

**Lukecha Ivan Ivanovych**, PhD(Med), Surgeon, Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, ivan.lukecha@shalimov.org, <https://orcid.org/0000-0002-9342-7040>, Kyiv, Ukraine

Trachuk Volodymyr Ivanovych, Junior Researcher, Surgeon, Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Trachuk\_v\_i@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-7663-7011>, Kyiv, Ukraine

## Modern principles of treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer

**Aim.** To evaluate the outcome of extended pancreatectomy in treatment of patients with locally advanced pancreatic cancer.

**Materials and Methods.** In the period 2010–2020 we performed 645 resections in patients with pancreatic adenocarcinoma: distal pancreatectomy – in 104 (16,2%), pancreaticoduodenectomy – in 522 (80,9%) and total pancreatectomy – in 19 (2,9%) patients. Among patients sex there were female – 287 (44,5%), male – 358 (55,5%). Average age was 57,7±10,5 (from 22 to 81).

Extended pancreatectomy were performed in 149 (23,1%) patients: extended pancreaticoduodenectomy – in 82 (55,0%), extended distal resections – in 56 (37,6%), extended pancreatectomy – in 11 (7,4%). Extended resections with resections of vein were performed in 104 (69,8%) patients, with arterial resections – in 11 (7,4%) patients.

**Results.** Postoperative complications occurred in 183 patients (36,9%) in the standard resection group and in 63 (42,3%) in the group with extended resections ( $\chi^2=1,4$ ,  $p=0,23$ ), without significant difference. Mortality was 2,8%, 18 patients died: 5 (3,5%) – after extended resections and 13 (2,6%) – after standard pancreatectomy, without significant difference in the mortality rate ( $\chi^2 = 0,39$ ,  $p=0,53$ ). Median survival and 5-year overall survival rate were reduced in patients having EP compared with those undergoing a standard resection (21 months, 26% and 28 months, 29%,  $\chi^2 = 0,16$ ,  $p=0,69$ ,  $p>0,05$ ).

**Conclusion:** The present results suggest that morbidity, mortality, long term results after EP are comparable with standard pancreatectomy. Extended resections are possible and can increase the number of radically operated patients.

**Key words:** extended pancreatic resections, pancreatic adenocarcinoma, locally advanced pancreatic cancer, venous resections, vascular reconstruction, arterial resections.

**Вступ.** Незважаючи на покращення рівня діагностики та лікування, протокова аденокарцинома підшлункової залози (ПЗ) залишається на четвертому місці серед причин смерті, пов'язаної з раком в Європі та США з 5-річною виживаністю в високоспеціалізованих центрах від 7% до 20% [1, 2]. В найближчому майбутньому протокова аденокарцинома ПЗ може зайняти друге місце по причині смерті, пов'язаної з раком у світі.

Кількість хворих зі злоякісними пухлинами підшлункової залози в Україні з часом зростає. Згідно даних Національного канцер-реєстру, в 2016 році діагностовано 4314 нових випадків, що склало 11,9\*100000 населення, померло 3549 хворих, в 2019 році діагностовано 4527 нових випадків, що склало 12,7\*100000 населення, померло 3430 хворих [3, с. 1683–94].

На жаль, лише від 10 до 25% всіх пацієнтів з аденокарциномою ПЗ на момент діагностики мають резектабельну пухлину. Близько 60% пацієнтів поступають з розповсюдженням пухлинного процесу та наявністю віддалених метастазів [4, с. 248–57]. У зв'язку з локорегіонарним ростом та раннім системним розповсюдженням злоякісних пухлин ПЗ локальна інвазія магістральних судин та прилеглих органів, наявність метастазів часто обмежують резектабельність пухлини [5, 6]. Таким чином, комбіноване лікування з розширеними резекціями ПЗ нерідко є єдиною можливістю на радикальне лікування хворих та на їх довготривале виживання [7–11].

Ризик виконання розширених резекцій ПЗ, особливо з виконанням артеріальних резекцій, дуже високий. Отже, сучасний стан проблеми виконання розширених резекцій у хворих зі злоякісними пухлинами підшлункової залози та периапулярної зони визначає актуальність і доцільність поглибленого її вивчення.

**Матеріали і методи.** За період з 2010 по 2020 роки ми виконали 645 радикальних резекційних втручань на ПЗ у пацієнтів зі злоякісними пухлинами ПЗ. Серед хворих чоловіків було 358 (55,5%), жінок – 287 (44,5%). Вік хворих коливався від 22 до 81 року, середній вік

склав 57,7±10,5. Дистальні резекції підшлункової залози виконані у 104 (16,2%) хворих, панкреатодуоденектомії – у 522 (80,9%), тотальні панкреатектомії – у 19 (2,9%) хворих.

Всім пацієнтам було проведено планове доопераційне обстеження, яке включало виконання комп'ютерної томографії з внутрішньовенним контрастуванням не пізніше ніж за 4 тижні до визначення тактики лікування. Всім хворим з підозрою на метастатичне ураження печінки виконували МРТ з DWI режимом. Обов'язковим моментом вважаємо дослідження крові на онкологічний маркер СА 19-9. За даними доопераційних методів обстеження була оцінена резектабельність первинної пухлини. Діагноз був підтверджений даними морфологічного дослідження матеріалу.

Розширені резекції підшлункової залози виконані у 149 (23,1%) хворих: панкреатодуоденектомії – у 82 (55,0%), дистальні резекції – у 56 (37,6%), тотальні панкреатектомії – у 11 (7,4%). Резекція венозних судин виконана у 104 (69,8%) випадках, артеріальні резекції виконані у 11 (7,4%) випадках.

Варіанти венозних резекцій розподілялися згідно даних міжнародної групи з хірургії підшлункової залози (ISGPS).

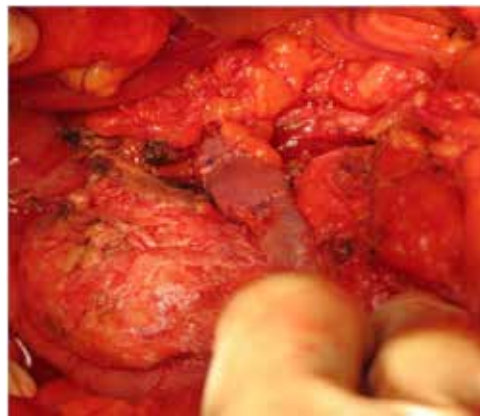
Виділяли тангенціальну резекцію: тип а – крайова венозна резекція з ушиванням дефекту вени, яка була виконана у 58 хворих та тип b – крайова резекція вени з використанням заплати для пластики дефекту вени, даний варіант був виконаний у 3 хворих (рис. 1).

Крім тангенціальної резекції виділяють ще циркулярну венозну резекцію: тип с – з виконанням венозного анастомозу кінець в кінець, який був виконаний у 39 хворих та тип d – з відновленням дефекту вени за рахунок пластики аутовенозним або синтетичним графтом (рис. 2). Дана методика була виконана у 3 хворих: у 2 хворих був використаний ауто венозний графт, а у 1 хворого – синтетичний судинний протез.

Розширені панкреатодуоденектомії з венозними резекціями були виконані у 72 хворих із них у 2 хворих з резекцією нижньої порожнистої вени.



**Рис. 1. Тангенціальна резекція ворітної вени з пластикою дефекту вени аутовенозною заплатою**



**Рис. 2. Циркулярна венозна резекція портоспленомезентеріального конфлюєнса з виконанням венозного анастомозу кінець в кінець з використанням лівої ниркової вени**

ПДР з резекцією брижі товстої кишки виконана у 7 пацієнтів, з резекцією тонкого кишківника – у 1, з резекцією товстого кишківника – у 2, з резекцією лівого наднирника – у 1 пацієнта. У 4 хворих виконано ПДР з комбінованою резекцією вражених органів: у 3 хворих ПДР була доповнена резекцією ворітної вени та брижі ободової кишки, у 1 пацієнта було виконано резекцію брижі товстого кишківника, крайову резекцію верхньої брижової вени (ВБВ) та атипичну резекцію печінки.

Розширені дистальні резекції ПЗ з резекціями венозних судин виконані у 23 хворих, із них у 1 хворої виконано дистальну субтотальну резекцію ПЗ зі спленектомією, з резекцією портоспленомезентеріального конфлюєнса з аутовенозним протезуванням графтом з лівої ниркової вени (рис. 2), а у 1 хворого дистальну резекцію з резекцією лівої шлункової вени.

У 21 хворого виконані розширені дистальні резекції підшлункової залози з комбінованою резекцією вражених органів.

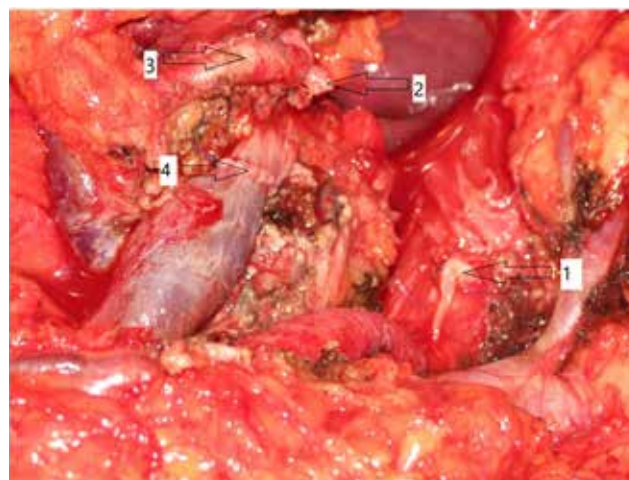
Розширена тотальна панкреатектомія з лише венозними резекціями виконана у 9 пацієнтів. У 1 з них виконана резекція портоспленомезентеріального конфлюєнса та резекція нижньої порожнистої вени. У 1 пацієнта виконана тотальна панкреатектомія з нефректомією.

Артеріальні резекції були виконані у 11 хворих. Артеріальні резекції виконуємо хворим з гранично-резектабельними пухлинами та з місцево-розповсюдженими пухлинами ПЗ тільки після проведення хворим неoad'ювантною хіміотерапії. Розширені панкреатодуоденектомії з артеріальними резекціями були виконані у 2 хворих. У 1 пацієнта виконана ПДР з циркулярною резекцією лівої печінкової артерії, у 1 пацієнта виконана ПДР з резекцією правої печінкової артерії. У всіх випадках виконано артеріальний анастомоз «кінець в кінець».

Розширені дистальні резекції ПЗ з резекціями артеріальних судин виконані у 8 хворих: у 6 хворих це була модифікована операція Appleby, із них у 1 хворого з додатковою резекцією портоспленомезентеріального конфлюєнса (рис. 3), а у 2 хворих були виконані ком-

біновані резекції (артеріальні резекції з додатковою резекцією вражених органів). У 1 хворого виконана дистальна резекція підшлункової залози (RAMPS posterior) з резекцією лівої шлункової артерії та резекцією лівої ніжки діафрагми, у 1 хворого виконана дистальна субтотальна резекція підшлункової залози з резекцією портоспленомезентеріального конфлюєнса, брижі ободової кишки та з резекцією загальної печінкової артерії.

Розширені тотальні панкреатектомії були виконані у 11 (7,8%) хворих. Розширена тотальна панкреатектомія з комбінованою артеріально-венозною резекцією була виконана у 1 хворого: пацієнту виконано резекцію портоспленомезентеріального конфлюєнса з резекцією та пластикою правої печінкової артерії, яка відходила окремим стовбуром від верхньої брижової артерії (ВБА). Розширена тотальна панкреатектомія з лише венозними резекціями виконана у 9 пацієнтів.



**Рис. 3. Інтраопераційне зображення. Виконана модифікована операція Appleby з резекцією портоспленомезентеріального конфлюєнса та венозним анастомозом кінець-в-кінець (1 – кульця черевного стовбуру, 2 – кульця загальної печінкової артерії, 3 – гастродуоденальна артерія, 4 – венозний анастомоз)**

У 1 з них виконана резекція портоспленомезентеріального конfluence та резекція нижньої порожнистої вени. У 1 пацієнта виконана тотальна панкреатектомія з нефректомією.

Післяопераційні ускладнення були розподілені нами згідно рекомендацій міжнародної дослідницької групи хірургії підшлункової залози (ISGPS). Летальністю вважали смерть хворих протягом 90 діб після оперативного втручання.

Серед специфічних хірургічних ускладнень виділяли: панкреатичну норицю, згідно нового перегляду міжнародної дослідницької групи по панкреатичній нориці (The 2016 update of the International Study Group definition and grading of postoperative pancreatic fistula: 11 years after), кровотечу, гастростаз, нагноєння післяопераційної рани, післяопераційний панкреатит, інтраабдомінальне скупчення рідини біля анастомозів, інтраабдомінальний абсцес, перитоніт.

Для зниження кількості п/о ускладнень ми визначили фактори ризику виникнення п/о ускладнень та розробили заходи, направлені на профілактику виникнення ускладнень.

Для зменшення кількості інтраопераційної крововтрати при виконанні як стандартних так і розширених панкреатодуоденектомій ми, при технічній можливості, застосовували методику ранньої перев'язки нижньої панкреатодуоденальної артерії, на початковому етапі мобілізації панкреатодуоденального комплексу, що дозволяло нам знизити рівень інтраопераційної крововтрати.

При венозних інвазіях нами були розроблені методики венозних реконструкцій, які дозволяли виконувати пластику венозних судин та безпечно сформувати венозний анастомоз без застосування аутовенозного графту.

Критеріями порівняння методик стандартних та розширених оперативних втручань були: кількість ускладнень, тривалість оперативного втручання (хв), крововтрата (мл), тривалість стаціонарного лікування, летальність, медіана виживаності, 5-річна виживаність.

Отримані дані були комп'ютеризовані та зведені в загальну базу даних.

Для уточнення потенційних факторів ризику виникнення післяопераційних ускладнень застосовували методи математичної обробки даних. Наявність зв'язку між зазначеними факторами і частотою ускладнень вивчали за допомогою аналізу таблиць часток і пропорцій із застосуванням критерію відповідності  $\chi^2$ -квдрат. З метою з'ясування тісноти взаємозв'язку між показниками двох виборок визначали коефіцієнт рангової кореляції Спірмена  $r$ . Вірогідність відмінності середніх величин оцінювали за допомогою критерію Манна – Уїтні. Для оцінки віддалених результатів лікування користувались показниками актуаріального 5-ти річного виживання, які обчислювали за допомогою процедури Каплана-Майєра. Всі розрахунки проводились за допомогою пакетів прикладного програмного забезпечення MS Excel та Statistica 5,0.

**Результати.** Післяопераційні специфічні ускладнення виникли у 183 (36,9%) хворих у групі стандартних резекцій і в 63 (42,3%) у групі пацієнтів, яким

були виконані розширені резекції підшлункової залози, різниця була недостовірною ( $\chi^2 = 1,4$ ,  $p=0,23$ ). Померло 18 (2,8%) пацієнтів: 5 (3,4%) – після розширених резекцій підшлункової залози та 13 (2,6%) – після стандартних резекцій. Летальність була недостовірною вище в групі хворих з розширеними резекціями підшлункової залози ( $\chi^2 = 0,39$ ,  $p=0,53$ ).

Із пацієнтів з венозними резекціями ускладнення виникли у 47 (46,5%) хворих, що було недостовірною вище в порівнянні зі стандартними резекціями, де ускладнення виникли у 183 (36,9%) хворих, ( $\chi^2 = 3,3$ ,  $p=0,07$ ). В групі хворих з венозними резекціями померло 4 хворих, що склало 3,9%. Летальність в групі хворих з венозними резекціями була недостовірною вище ( $\chi^2 = 0,54$ ,  $p=0,5$ ) в порівнянні з летальністю при стандартних резекціях, де летальність склала 13 (2,6%). Отже, достовірної різниці в кількості ускладнень та летальності не було.

Ускладнення виникли у 7 (77,8%) хворих при виконанні артеріальних резекцій, що було достовірною вище ніж при виконанні стандартних резекцій ПЗ ( $\chi^2 = 6,3$ ,  $p=0,01$ ). Летальність в групі хворих з артеріальними резекціями склала 1 пацієнт (11,1%), що було недостовірною вище ( $\chi^2 = 1,68$ ,  $p=0,2$ ) ніж в групі хворих яким були виконані стандартні резекції, де летальність склала 13 (2,6%).

Достовірної різниці в рівні ускладнень та летальності між розширеними резекціями ПЗ з резекцією суміжних органів в порівнянні зі стандартними резекціями не було.

Найбільш клінічно значущими ми вважаємо такі ускладнення, як панкреатична нориця, кровотеча, гастростаз.

Панкреатичні нориці після розширених резекцій виникли у 27 (18,1%) хворих та у 86 (17,3%) хворих після стандартних резекцій, різниця була недостовірною ( $\chi^2 = 0,58$ ,  $p=0,3$ ). Постпанкреатрезекційна кровотеча виникла – у 41 хворого, із них у 12 (8,0%) хворих після розширених резекцій та у 29 (5,8%) після стандартних резекцій, різниця була недостовірною ( $\chi^2 = 0,9$ ,  $p=0,3$ ). Гастростаз виник у 5 (3,4%) хворих після розширених резекцій підшлункової залози та у 11 (2,2%) хворих після стандартних резекцій ( $\chi^2 = 0,6$ ,  $p=0,43$ ), різниця також була недостовірною.

Для порівняння методик стандартних та розширених оперативних втручань були вивчені періопераційні та післяопераційні результати у 645 хворих, а саме: тривалість оперативного втручання (хв.), крововтрата (мл), кількість ускладнень, тривалість стаціонарного лікування. Отримані дані показані в таблиці (табл. 1).

Медіана виживаності у хворих, яким були виконані розширені резекції ПЗ в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних резекцій склала 21 місяць та 28 місяців відповідно ( $\chi^2 = 0,16$ ,  $p= 0,69$ ,  $p>0,05$ ).

5-річна виживаність після розширених резекцій підшлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала 26%, після стандартних резекцій 29% ( $\chi^2 = 0,16$ ,  $p=0,69$ ,  $p>0,05$ ), рис. 4.

**Обговорення.** За даними деяких авторів, розширені резекції підшлункової залози асоціювалися з більшою тривалістю оперативного втручання, більшою кро-

Періопераційні та післяопераційні результати стандартних та розширених резекцій підшлункової залози

Показник	ПДР		ДР		ТПЕ	
	Стандартні Резекції n = 440	Розширені Резекції n = 82	Стандартні Резекції n = 48	Розширені Резекції n = 56	Стандартні Резекції n = 8	Розширені Резекції n = 11
Середня тривалість операції, хв	365,9±77,5	386,8±71,6 U=6515, p=0,03	253,1±60,0	305±70,74 U=343, p=0,0006	360,6±78,3	395,8±55,9 U=19, p=0,56
Середня крововтрата, мл	419,7±228,9	626,7±555,5 U=6462, p=0,1	512,5±332,8	610,29±330,2 U=1617, p=0,32	649,4±460,4	950±459,3 U=15, p=0,26
Частота ускладнень, n, %	164 (37,3%)	33 (40,2%) ( $\chi^2=0,26$ , p=0,1).	15 (31,2%)	23 (41,1%) ( $\chi^2=1,1$ , p=0,3).	4 (50,0%)	7(63,6%) ( $\chi^2=0,3$ , p=0,5).
Середня тривалість лікування хворого в стаціонарі, днів	18,7±13,65	20,4±11,7 U=8660, p=0,87	13,6±6,85	20,5±14,4 U=755,0, p=0,25	16±5,34	12±7,4 U=16,5, p=0,19

вовтрапою та більшою кількістю післяопераційних ускладнень [1, 5].

За нашими даними, тривалість оперативного втручання була достовірно меншою при стандартних ПДР та при стандартних дистальних резекціях в порівнянні з розширеними. Достовірної різниці в рівні крововтрати не було.

За даними ретроспективного аналізу, виконання розширених резекцій ПЗ Buchler M. W. та співавторів [1, с. 441–46] показали, що розширені резекції ПЗ асоціюються зі значно більшою кількістю ускладнень та летальністю в порівнянні зі стандартними методиками.

За нашими даними, достовірної різниці в рівні ускладнень після стандартних та розширених резекцій ПЗ не було.

Результати багатьох досліджень демонструють відсутність різниці в довготривалій виживаності для пацієнтів з венозною або без венозної резекції, в рівні післяопераційних ускладнень та летальності [1–5]. Ми отримали подібні результати. Летальність в групі хворих з венозними резекціями була недостовірно вища в порівнянні з летальністю при стандартних резекціях. Резекція вражених магістральних венозних судин достовірно не впливала на кількість післяопераційних ускладнень та тривалість життя хворих в порівнянні зі стандартними резекціями.

Необхідність виконання артеріальних резекцій є суперечливою на теперішній час, так як вони асоціюються з високим ризиком виникнення післяопераційних ускладнень і високою летальністю, але багато авторів показують значні переваги у виживаності хворих в порівнянні з паліативними оперативними втручаннями, при яких медіана виживаності складає 6–8 місяців [1–7]. За нашими даними, летальність в групі хворих з артеріальними резекціями склала 11,1%, що було недостовірно вище ( $\chi^2=1,68$ , p=0,2) ніж в групі хворих, яким були виконані стандартні резекції.

Стосовно виживаності, то після двох панкреатодуоденальних резекцій з резекцією правої печінкової артерії хворі прожили 18 місяців та 31 місяць. За нашими даними, після дистальної резекції (RAMPS posterior з резекцією лівої шлункової артерії та лівої ніжки діафрагми) хворий прожив 12 місяців без ознак рецидиву; а після модифікованої операції Appleby (дистальна субтотальна резекція підшлункової залози з резекцією червоного стовбуру) з резекцією портоспленомезентеріального конfluence та анастомозом «кінець в кінець» хворий прожив без ознак рецидиву 14 місяців. Після модифікованої операції Appleby (дистальна субтотальна резекція підшлункової залози з резекцією червоного

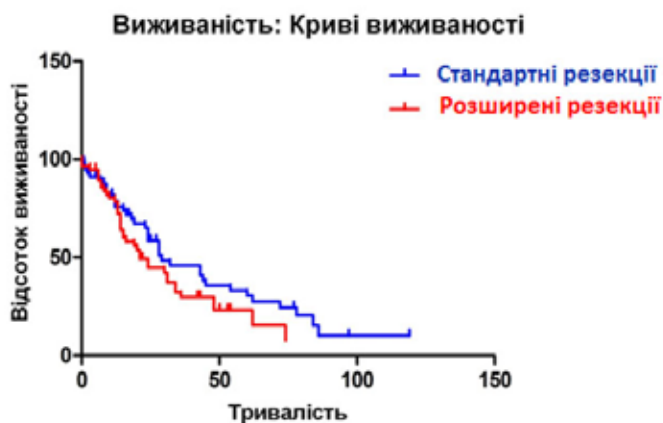


Рис. 4

стовбуру) 4 хворих пережили 1 рік після оперативного втручання.

За нашими даними медіана виживаності була недовірно меншою у пацієнтів, яким були виконані розширені дистальні резекції ПЗ в порівнянні з пацієнтами після виконання стандартних дистальних резекцій ПЗ у пацієнтів з аденокарциномою тіла та хвоста ПЗ (30 місяців та 32 місяці відповідно,  $\chi^2 = 0,008$ ,  $p = 0,9$ ,  $p > 0,05$ ). Стосовно панкреатодуоденальних резекцій ПЗ, то медіана виживаності після розширених ПДР була 15 місяців, після стандартних ПДР – 25 місяців, достовірної різниці не було ( $\chi^2 = 2,83$ ,  $p = 0,09$ ,  $p > 0,05$ ), 5-річна виживаність після розширених резекцій під-

шлункової залози з приводу аденокарциноми голівки склала 18%, після стандартних резекцій 27% ( $\chi^2 = 0,16$ ,  $p = 0,69$ ,  $p > 0,05$ ). За даними світової літератури, в провідних центрах дають подібні результати [8–11].

#### Висновки.

1. Летальність, рівень післяопераційних ускладнень, віддалені результати лікування після розширених резекцій ПЗ співставні зі стандартними резекціями.

2. Розширені резекції є можливими та онкологічно доцільними. Виконання розширених резекцій підшлункової залози забезпечує збільшення загальної кількості радикальних оперативних втручань, без достовірного збільшення кількості ускладнень і летальності.

**Конфлікт інтересів.** Автори інформують про відсутність потенційних та явних конфліктів інтересів, пов'язаних з рукописом.

**Інформація про фінансування.** Джерелом фінансування публікації статті є приватні особи – автори статті.

**Згода на публікацію.** Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kaiser J, Hackert T, Buchler MW. Extended Pancreatectomy: Does It Have a Role in the Contemporary Management of Pancreatic Adenocarcinoma? *Dig Surg.* 2017 July 13;34(6):441-46 DOI: 10.1159/000478539
2. Hoshimoto S, Hishinuma S, Shirakawa H, Tomikawa M, Ozawa I, Wakamatsu S, Hoshi S, Hoshi N, Hirabayashi K, Ogata Y. Reassessment of the clinical significance of portal superior mesenteric vein invasion in borderline resectable pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jun;43(6):1068-75 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.020>
3. Hartwig W, Gluth A, Hinz U, Koliogiannis D, Strobel O, Hackert T, Werner J, Büchler MW. Outcomes after extended pancreatectomy in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg.* 2016 Nov;103(12):1683-94 DOI: 10.1002/bjs.10221
4. Sinn M, Bahra M, Denecke T, Travis S, Pelzer U, Riess H. Perioperative treatment options in resectable pancreatic cancer – how to improve long-term survival. *World J Gastrointest Oncol.* 2016 Mar 15;8(3):248-57 DOI 10.4251/wjgo.v8.i3.248
5. Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol.* 2016 Nov 23;25(1):51-58 DOI: 10.1245/s10434-016-5676-3
6. Hartwig W, Vollmer CM, Fingerhut A, Yeo CJ, Neoptolemos JP, Adham M, Andrén-Sandberg A, Asbun HJ, Bassi C, Bockhorn M, Charnley R, Conlon KC, Dervenis C, Fernandez-Cruz L, Friess H, Gouma DJ, Imrie CW, Lillemoe KD, Milićević MN, Montorsi M, Shrikhande SV, Vashist YK, Izbicki JR, Büchler MW; International Study Group on Pancreatic Surgery. Extended pancreatectomy in pancreatic ductal adenocarcinoma: definition and consensus of the International Study Group for Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.* 2014 Jul;156(1):1-14 DOI: 10.1016/j.surg.2014.02.009
7. He J, Page AJ, Weiss M, Wolfgang CL, Herman JM, Pawlik TM. Management of borderline and locally advanced pancreatic cancer: where do we stand? *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 7;20(9):2255–66 DOI: 10.3748/wjg.v20.i9.2255
8. Selvaggi F, Mascetta G, Daskalaki D, dal Molin M, Salvia R, Butturini G, Cellini C, Bassi C. Outcome of superior mesenteric-portal vein resection during pancreatectomy for borderline ductal adenocarcinoma: results of a prospective comparative study. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 Jun;399(5):659-65 DOI: 10.1007/s00423-014-1194-6
9. Ohgi K, Yamamoto Y, Sugiura T, Okamura Y, Ito T, Ashida R, Aramaki T, Uesaka K. Is Pancreatic Head Cancer with Portal Venous Involvement Really Borderline Resectable? Appraisal of an Upfront Surgery Series. *Ann Surg Oncol.* 2017 Sep;24(9):2752-61 DOI: 10.1245/s10434-017-5972-6
10. Takaori K, Bassi C, Biankin A, Brunner TB, Cataldo I, Campbell F, Cunningham D, Falconi M, Frampton AE, Furuse J, Giovannini M, Jackson R, Nakamura A, Nealon W, Neoptolemos JP, Real FX, Scarpa A, Sclafani F, Windsor JA, Yamaguchi K, Wolfgang C, Johnson CD. IAP/EPC study group on the clinical managements of pancreatic cancer. International Association of Pancreatology (IAP)/European Pancreatic Club (EPC) consensus review of guidelines for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreatol.* 2016 Jan-Feb;16(1):14-27 DOI: 10.1016/j.pan.2015.10.013
11. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26:v56-68 DOI: 10.1093/annonc/mdv295



**Корсак В'ячеслав Васильович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
vyacheslav\_korsak@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0002-4866-1882>  
м. Ужгород, Україна

**Кочмарь Олександр Михайлович,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
oleksandr.kochmar@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-4040-7561>  
м. Ужгород, Україна

**Горленко Федір Вікторович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua  
<http://orcid.org/0000-0002-0496-2069>  
м. Ужгород, Україна

**Попович Ярослав Михайлович,**  
доктор медичних наук, доцент,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
angiosurgery@i.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-8908-8541>  
м. Ужгород, Україна

## **Хірургічна профілактика тромбоемболії легеневої артерії у пацієнтів з декомпенсованою хронічною венозною недостатністю нижніх кінцівок**

**Вступ.** Виділення хворих з емболонебезпечними (флотуючими) тромбами в окрему групу має вирішальне практичне значення для визначення тактики хірургічного лікування, встановлення доцільності та терміновості оперативного втручання. Згідно Європейських рекомендацій основним методом лікування гострого варикотромбофлебита (ГВТФ) є призначення антикоагулянтної терапії. При відсутності ультразвукового контролю, недотримання пацієнтом лікарських рекомендацій, економічних труднощів у конкретного пацієнта – пропонуються хірургічні методи лікування.

**Мета дослідження.** Покращити результати хірургічного лікування хворих з гострим варикотромбофлебітом на фоні декомпенсації венозного кровотоку і мінімізувати ймовірність поширення тромбозу на глибокі вени та виникнення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз хірургічного лікування 104 хворих на ГВТФ на фоні декомпенсованої хронічної венозної недостатності що відповідає класу С6 за класифікацією CEAP. Хворих розподілено на дві групи. У 60 хворих I групи причиною декомпенсованої хронічної венозної недостатності була варикозна хвороба нижніх кінцівок. У 44 пацієнтів другої групи діагностовано посттромбофлебітичний синдром стегново-підколінно-гомількової локалізації у стадії неповної реканалізації. Всіх хворих обох груп було прооперовано з приводу ГВТФ системи великої та малої підшкірних вен.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Перехід тромботичного процесу з поверхневих вен в глибокі виявлено у 28 (26,9%) хворих, а саме: в I групі у 12 (20,0%), а в II групі у 16 (36,4%) хворих. Це свідчить про достатньо значний відсоток пацієнтів із серйозним ускладненим перебігом декомпенсованої хронічної венозної недостатності. Тромбектомію із стегнової та зовнішньої клубової вен виконано 8 пацієнтам I групи та 6 – II групи. Вказане операційне втручання потребує повного візуального контролю за гирлом ВПВ та експозицію стегнової вени, достатньої для блокування кровотоку по останній. У 14 (13,5%) виявлено флотуючий тромб у підколінній вені: у 4-х з I групи та у 10 – із II групи. Всім хворим виконана термінова радикальна флебектомія МПВ з видаленням флотуючих тромбів із підколінної вени. Після виконання достатньо складних маніпуляцій із видаленням флотуючих тромбів та видалення тромбованих вен на стегні та гомілці застосовано комплексне консервативне лікування трофічних виразок: різноманітні багатокомпонентні пов'язки, різні види некретомій, вакуум-терапія, аутодермопластика. Через 1 рік трофічні виразки загоїлись у всіх пацієнтів I групи, та у 97,7% пацієнтів другої групи. Протягом всього періоду спостереження за пацієнтами жодного випадку ТЕЛА не зареєстровано.

**Висновки.** 1. Гострий поверхневий тромбофлебіт є частим ускладненням варикозної хвороби та посттромбофлебітичного синдрому і становить 40% від прооперованих в стаціонарі пацієнтів із венозною патологією. 2. Небезпечний флотуючий характер тромбів в системі малої підшкірної вени у хворих з гострим поверхневим тромбофлебітом на фоні посттромбофлебітичного синдрому

зустрічається майже в 3,4 раза частіше ніж при варикозній хворобі (22,7% в порівнянні з 6,7%), що має спонукати до більш ретельного ультразвукового обстеження таких пацієнтів. 3. Комплексне радикальне хірургічне лікування ГВТФ дозволило надійно попередити ТЕЛА та сприяло швидкому загоєнню трофічних ран.

**Ключові слова:** гострий варикотромбофлебіт, посттромбофлебітичний синдром, хронічна венозна недостатність, відкрита трофічна виразка, тромбоемболія легеневої артерії, хірургічна профілактика.

**Korsak Viacheslav Vasylovych**, Medicine Doctor, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU "Uzhhorod National University", vyacheslav\_korsak@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-4866-1882>, Uzhhorod, Ukraine

**Kochmar Oleksandr Mykhailovych**, Philosophiae Doctor, Assistant of the Department of Surgical Diseases, SU "Uzhhorod National University", oleksandr.kochmar@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4040-7561>, Uzhhorod, Ukraine

**Horlenko Fedir Viktorovych**, Medicine Doctor, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU "Uzhhorod National University", fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua, <http://orcid.org/0000-0002-0496-2069>, Uzhhorod, Ukraine

**Popovych Yaroslav Mykhailovych**, Medicine Doctor, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU "Uzhhorod National University", angiosurgery@i.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8908-8541>, Uzhhorod, Ukraine

### Surgical prevention of pulmonary embolism in patients with lower extremities' decompensated chronic venous insufficiency

**Introduction.** Allocation into a separate group of patients with embolo-threatening (floating) thrombi has important practical significance for determination to the tactics of surgical treatment, establish the expediency and urgency of surgical intervention. According to European recommendations, the main method of treatment of acute varicothrombophlebitis (AVT) is the appointment of anticoagulant therapy. In the absence of ultrasound control, the patient's non-compliance with medical recommendations, economic difficulties in a particular patient – surgical methods of treatment are offered.

**The aim of the study.** To improve the results of surgical treatment of patients with acute varicothrombophlebitis against the background of venous blood flow decompensation and minimize the possibility of spreading thrombosis to deep veins and the occurrence of pulmonary embolism (PE).

**Materials and methods.** An analysis of the surgical treatment of 104 patients with AVT on the background of decompensated chronic venous insufficiency corresponding to class C6 according to the CEAP classification was carried out. Patients were divided into two groups. In 60 patients of group I, the cause of decompensated chronic venous insufficiency was varicose veins of the lower extremities. 44 patients of the II group were diagnosed with post-thrombotic syndrome of femoro-popliteo-tibial localization in the stage of incomplete recanalization. All patients of both groups were operated on for AVT of great and small subcutaneous veins systems.

**Results and discussion.** The transition of the thrombotic process from superficial to deep veins was detected in 28 (26.9%) patients, namely: in the I group are 12 (20.0%), and in the II group are 16 (36.4%) patients. This indicates a sufficiently significant percentage of patients with a seriously complicated course of decompensated chronic venous insufficiency. Thrombectomy from the femoral and external iliac veins was performed in 8 patients of the I group and 6 patients of the II group. This surgical intervention requires full visual control of the mouth of the great saphenous vein and exposure of the femoral vein sufficient to block blood flow through it. A floating thrombus in the popliteal vein was detected in 14 (13.5%) patients: 4 from the I group and 10 from the II group. All patients underwent urgent radical phlebectomy of the small saphenous vein with removal of floating blood clots from the popliteal vein. After removal of floating thrombi and removal of thrombosed veins on the thigh and lower leg, comprehensive conservative treatment of trophic ulcers was applied, which included: various multicomponent bandages, various types of necrotomy, vacuum therapy, autodermoplasty. In a year, trophic ulcers were healed in all patients of the first group, and in 97.7% of patients of the second group. During the entire observation period of the patients, no cases of PE were registered.

**Conclusions.** 1. Acute superficial thrombophlebitis is a frequent complication of varicose veins and post-thrombophlebitic syndrome and accounts for 40% of patients with venous pathology operated on in a hospital. 2. The dangerous floating nature of blood clots in the system of the small saphenous vein in patients with acute superficial thrombophlebitis against the background of postthrombophlebitic syndrome occurs almost 3.4 times more often than in varicose veins (22.7% compared to 6.7%). Which should prompt a more thorough ultrasound examination of such patients. 3. Complex radical surgical treatment of AVTF allowed reliable prevention of PE and contributed to rapid healing of trophic wounds.

**Key words:** acute varicothrombophlebitis, postthrombotic syndrome, chronic venous insufficiency, open trophic ulcer, pulmonary embolism, surgical prevention.

**Вступ.** Гострий варикотромбофлебіт (ГВТФ) та гострий поверхневий тромбофлебіт на фоні посттромбофлебітичного синдрому є динамічним процесом, який може швидко просуватись в проксимальному напрямку і призвести до тромботичних ускладнень в глибокій венозній системі [5, с. 964–965; 6, с. 72–73; 8, с. 66–67]. Виділення хворих з емболонебезпечними (флотуючими) тромбами в окрему групу має вирішальне практичне значення для визначення тактики хірургічного лікування, встановлення доцільності та терміновості оперативного втручання [1, с. 129–130; 7, с. 58–60]. Верифікація флотуючих тромбів є ключовою ланкою визначення алгоритму лікування з огляду

на терміновість ситуації та необхідність вжиття невідкладних заходів для усунення небезпеки виникнення тромбоемболічних ускладнень [2, с. 35; 6, с. 74–75; 8, с. 68–69].

Враховуючи дані світових гайдлайнів в Україні зроблено власні рекомендації щодо лікування ГВТФ, які були опубліковані в 2022 році [6, с. 75–76; 12, с. 21–30]. Наголошується про небезпеку переходу тромботичного процесу в глибоку венозну систему і високу ймовірність тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Ризик виникнення симптоматичної ТЕЛА коливається в межах від 1,9 до 13,3%, а ризик втягнення в тромботичний процес глибокої венозної системи коливається в межах від 7

до 44% [6, с. 72–74]. Згідно Європейських рекомендацій основним методом лікування ГВТФ є призначення антикоагулянтної терапії: при низькому ризику поширення тромбозу на глибокі вени – неспецифічні протизапальні препарати, венотоніки, контроль кожні 5–7 днів, при відсутності такого контролю призначають профілактичну антикоагулянтну терапію; при помірному та високому ризику поширення тромбозу на глибокі вени – антикоагулянтна терапія протягом 45 днів (фондапаринукс) [3, с. 184–188; 6, с. 73–74; 13, с. 197–199]. При відсутності ультразвукового контролю, недотримання пацієнтом лікарських рекомендацій, економічних труднощів у конкретного пацієнта – пропонуються хірургічні методи лікування [2, с. 35–36; 4, с. 230–232; 7, с. 60–61; 8, с. 68–69]. В рекомендаціях йде мова лише про можливість виконання кросектомії як альтернативи антикоагулянтній терапії. Клас таких рекомендацій Па, а ступінь обгрунтованості С [6, с. 76–77]. Про тактику хірургічного лікування флотуючих тромбів інформації взагалі немає. Таким чином, деякі питання хірургічного лікування гострого поверхневого тромбофлебіту залишаються невирішеними і потребують подальшого вивчення.

**Методологія та методи дослідження.** З метою покращення результатів хірургічного лікування хворих з гострим варикотромбофлебітом і зменшення ймовірності поширення тромбозу на глибокі вени та виникнення ТЕЛА, проведено аналіз хірургічного лікування 104 хворих на ГВТФ на фоні декомпенсованої хронічної венозної недостатності (стадії С6 за класифікацією СЕАР), прооперованих у відділенні судинної хірургії ЗОКЛ ім. А.Новака з 2013 до 2022 р.

При ретроспективному аналізі історій хвороб пацієнтів відділення судинної хірургії ЗОКЛ ім. А.Новака з 2013 року по грудень 2022 року було виконано 3351 оперативних втручань на поверхневій венозній системі нижніх кінцівок, з них – у 1341 з приводу ГВТФ, що становить 40,0% (табл. 1).

Таким чином, частка хворих, у яких виявлено ГВТФ на фоні декомпенсованої хронічної венозної недостатності (ХВН), становила 7,7% від прооперованих гострих тромбофлебітів і 3,1% від загальної кількості прооперованих з приводу варикозної хвороби та посттромбофлебітичного (ПТФС).

Хворих розподілено на дві групи. У 60 хворих I групи причиною декомпенсованої хронічної венозної недостатності була варикозна хвороба нижніх кінцівок. У 44 пацієнтів другої групи діагностовано посттромбофлебітичний синдром стегново-підколінно-гомількової локалізації у стадії неповної реканалізації. У всіх пацієнтів спостерігалися зміни у вигляді активних трофічних виразок шкіри гомілки, що відповідає класу С6 за класифікацією СЕАР. Чоловіків було 37 (35,6%), жінок – 67 (64,4%). Ліва нижня кінцівка була уражена у 69% випадків, права – у 31%.

Згідно міжнародної класифікації СЕАР за клінічною картиною, етіологією, патофізіологією та розповсюдженістю захворювання пацієнти розподілилися наступним чином (табл. 2).

Для обстеження пацієнтів застосовували лабораторні методи дослідження, зокрема, загальний та біохімічний аналізи крові, коагулограму, аналіз сечі та глюкози крові натще, а також інструментальні методи, такі,

Таблиця 1

Кількість оперативних втручань на венозній системі нижніх кінцівок

Рік	Операції на венозній системі	Операції з приводу ГВТФ	ГВТФ з трофічними виразками
2013	460	149	15
2014	450	148	16
2015	420	149	13
2016	372	144	12
2017	332	111	8
2018	443	129	13
2019	438	135	9
2020	113	98	3
2021	134	134	6
2022	189	144	9
<b>Всього</b>	<b>3351</b>	<b>1341</b>	<b>104</b>

Таблиця 2

Оцінка важкості венозної дисфункції у обстежених групах хворих із ГВТФ і декомпенсованою хронічною венозною недостатністю за міжнародною класифікацією СЕАР

Важкість венозної дисфункції	Кількість хворих
I група	60 (57,7%)
C6-S-Ep-As2,3-Apl8-Pr	56
C6-S-Ep-As2,3,4-Ap,l8-Pr	4
II група	44 (42,3%)
C6-S-Es-Ad13,14,15-As2,3-Apl8-Pr	32
C6-S-Es-Ad4-Ad13,14,15-As2,3,4-Apl8-Pr	12

як ЕКГ, ЕхоКС, рентгенографія органів грудної клітки, УЗДС венозної системи.

Перед операційним втручанням всім пацієнтам проводили дуплексне сканування з кольоровим картуванням кровоплину. Дослідження проводили на апаратах: Toshiba Xario SSA-660 (Японія) з набором конвексних (1,9–6,0 МГц) та лінійних (5,0–12,0 МГц) датчиків; Aloka Aloka Alpha 6 (Японія) з набором конвексних (1,8–6,0 МГц) та лінійних (5,0–13,0 МГц) датчиків та Esaote MyLab 50 (Італія) з набором конвексних (2,5–5,0 МГц) та лінійних (5,0–12,0 МГц) датчиків.

Для визначення типу тромбофлебіту, в залежності від локалізації та протяжності в стовбурі великої та малої підшкірних вен, використовували класифікацію Русина В.І. і спів.) [9, с. 165]: локальний, стовбуровий, субтотальний, тотальний та поширений.

Всіх хворих обох груп було прооперовано з приводу ГВТФ системи великої та малої підшкірних вен. Враховуючи наявність трофічних виразок внаслідок декомпенсації венозного кровообігу на фоні варикозної хвороби вен нижніх кінцівок або ПТФС, хворим виконано різноманітні хірургічні маніпуляції та багатокомпонентні пов'язки. Кросектомію (КЕ) із коротким стріпінгом на стегні з наступною склерооблітерацією на гомілці виконано 36 хворим I групи та 21 хворим II групи, КЕ та стовбурову склерооблітерацію 20 хворим I групи та 11 – другої. Флебектомію МПВ у поєднанні з КЕ, стріпінгом та склерооблітерацією ВПВ виконано 16 пацієнтам. Для ліквідації горизонтального вено-венозного скиду у 61 хворих обох груп проведено echo-foam склерооблітерацію пронизних вен на гомілці.

**Результати та обговорення.** Гострий поверхневий тромбофлебіт вважається достатньо розповсюдженим ускладненням варикозної хвороби нижніх кінцівок, який може призвести до тромботичного ураження глибокої венозної системи та ймовірної ТЕЛА з непередбачуваними наслідками [1, с. 130–131; 2, с. 36; 5, с. 966–967; 8, с. 69–70]. Цей факт знайшов підтвердження і у нашому дослідженні, оскільки серед пацієнтів з первинним варикозним розширенням вен більше третини було проперовано з приводу гострого варикозного тромбофлебіту.

Значна частина лікарів, які вперше контактують із хворими, вважають поверхневий тромбофлебіт не загрозливою патологією, оскільки пацієнти почувають себе задовільно, активно пересуваються, продовжують працювати. Більшість пацієнтів лікуються амбулаторно, що є виправданим. Але це лікування має відбуватися під наглядом судинного хірурга, який проводить ультразвукове обстеження венозної системи і може скорегувати лікування: призначити профілактичну чи лікувальну дозу антикоагулянтів, або терміново скерувати пацієнта на оперативне втручання.

Перебіг висхідного гострого варикотромбофлебіту непередбачуваний в плані переходу тромботичного процесу на глибокі вени через сафено-феморальне або сафено-поплітеальне співгірла або через неспроможні пронизні вени. Швидкість наростання тромбозу залежить від багатьох факторів і її прогнозувати надзвичайно складно.

На жаль, більшість лікарів, в першу чергу, намагаються ліквідувати запальні явища, які супроводжують поверхневий тромбофлебіт, призначаючи антибіотики, мазьові аплікації та нерідко стероїди. Все це призводить до втрати часу, відтерміновує проведення ультразвукового дослідження та можливість своєчасного надання адекватної спеціалізованої допомоги пацієнтам. Достатньо великий відсоток наших пацієнтів (22–21,2%) було госпіталізовано через два тижні від початку розвитку ГВТФ, що свідчить про складність ранньої постановки правильного діагнозу у хворих з трофічними виразками.

Перебіг тромботичного процесу на глибоку венозну систему виявлено у 12 пацієнтів I та у 16 пацієнтів II групи. У хворих з гострим тромбофлебітом на фоні варикозної хвороби у 8 (13,3%) випадках діагностовано флотуючі тромби в системі великої підшкірної вени і в 4 (6,7%) випадках в системі малої підшкірної вени. У пацієнтів з ГВТФ на фоні ПТФС флотуючі тромби в системі ВПВ виявлено в 6 (13,6%) випадках, а в системі МПВ – в 10 (22,7%) випадках. Тобто, більш небезпечний флотуючий характер тромбів в системі МПВ у хворих з ГВТФ на фоні ПТФС зустрічається майже в 3,4 раза частіше ніж при варикозній хворобі (22,7% в порівнянні з 6,7%). Таким чином, перебіг тромботичного процесу з поверхневих вен в глибокі виявлено у 28 (26,9%) хворих, а саме: в I групі у 12 (20,0%), а в II групі у 16 (36,4%) хворих. Це свідчить про достатньо значний відсоток пацієнтів із серйозним ускладненням перебігом декомпенсованої ХВН, небезпечним переходом тромботичних мас на глибоку венозну систему і можливим виникненням ТЕЛА.

У 60 наших пацієнтів із локальним, стовбуровим і субтотальним тромбофлебітом ми вивчили показники рефлюксу, оскільки сафено-феморальне і сафено-підколінне співгірла були вільні від тромботичних мас. Виявлено, що пікова швидкість ретроградного кровоплину у ВПВ у всіх випадках перевищувала пікову швидкість антеградного кровоплину. Ретроградний градієнт у 6,8 разів перевищував антеградний, що свідчило про різко-інтенсивний рефлюкс крові по нетромбованим поверхневим венам до верхівки тромбу. Для малої підшкірної вени ретроградний градієнт у 5,4 разів перевищував антеградний.

Це дослідження підтвердило наші уявлення про значення рефлюксу в розвитку гострого варикотромбофлебіту та його вплив на флебогемодинаміку. Ми погоджуємось із думкою Русина В.І. про особливий, окремий механізм формування флотуючих тромбів, про рідке формування назустріч венозному рефлюксу [10, с. 16–17]. Небезпека ймовірної ТЕЛА при флотуючих тромбах в сафено-феморальному або в сафено-поплітеальному співгірлах прискорює позитивне рішення про хірургічні методи профілактики можливих фатальних ускладнень [11, с. 242–243].

Що стосується тактики хірургічного лікування, то в українських Рекомендаціях за 2022 рік зауважено, що «переконливих наукових даних, які б стверджували переваги кросектомії у запобіганні ТГВ та ТЕЛА, на сьогоднішній день не представлено. Проте кросектомія може бути доцільною при розташуванні тромбу

у пригирловій зоні за умови протипоказань до антикоагулянтної терапії або ж неможливості її контролювати» [6, с. 74–75]. Під час аналізу попередніх світових досліджень наголошується, що «комбінація хірургічного втручання з еластичною компресією та венотонічними препаратами має суттєві переваги перед іншими варіантами лікування, щодо швидкості регресу запальних проявів, що було відображено в рамках дослідження, яке оцінювало результати лікування поєднання різних методів лікування ТПВ» [6, с. 75–76]. «Тромбектомію із магістральних глибоких вен виконують при поширенні тромбозу за межі гирла ВПВ чи МПВ, особливо у тих випадках, коли тромб є емболозагрозливим. Після вивільнення гирла виконують кросектомію» [6, с. 76]. Але в узагальнюючій таблиці рекомендацій сказано, що кросектомія можлива при наявності у пацієнта протипоказань до антикоагулянтної терапії, а повноцінну венектомію виконувати після ліквідації гострої фази захворювання. Консервативне лікування має тривати не менше 45 днів з використанням профілактичної або лікувальної дози антикоагулянтів. Призначати їх має на свій розсуд судинний хірург, який має врахувати ультразвуковий контроль (бажано щотижневий) динаміки хвороби, чіткого усвідомлення пацієнтом у необхідності суворого дотримання лікарських призначень, а також економічна доступність подібного лікування для конкретного хворого. В теперішній час в нашій країні дуже важко виконати подібні умови ефективного лікування поверхневого тромбофлебиту. Тому ми притримуємось активної хірургічної тактики лікування, особливо у пацієнтів з трофічними розладами, оскільки хірургічне втручання попереджує просування тромботичних мас в глибоку венозну систему, хірургічно ліквідує вертикальний та горизонтальний рефлюкси, сприяє швидкому загоєнню трофічних виразок, заощаджує витрати хворого на дорогі антикоагулянтні препарати.

Наша тактика лікування хворих з ГВТФ при декомпенсованих формах ХВН включала наступне:

- 1) видалення флотуючих тромбів, попередження поширення тромбозу на глибокі вени;
- 2) хірургічна санація трофічних виразок та вакуум-терапія, радикальне лікування трофічних виразок (аутодермопластика).

Абсолютними показаннями до хірургічного втручання є трансфасціальний тромбоз – перехід тромботичного процесу на глибоку венозну систему у ділянці сафено-феморального та сафено-поплітеального співгирла, а також пронизних вен, що спостерігалось у 28 (26,9%) хворих. Тромбектомію із стегової та клубової вен виконано 8 пацієнтам I групи та 6 – II групи. Вказане операційне втручання потребує повного візуального контролю за гирлом ВПВ та експозицію стегової вени, достатньої для блокування кровотоку по останній.

Після завершення достатньо складних маніпуляцій із видаленням флотуючих тромбів із глибокої венозної системи виконували наступні етапи оперативного втручання – видалення варикозно трансформованих і тромбованих вен на стегні та гомілці.

Враховуючи наявність трофічних розладів на гомілці всі оперативні втручання були доповнені дис-

тальною стовбуровою склерооблітерацією з метою припинення розповсюдження тромботичного процесу на гомілці.

Особливостями варикотромбофлебиту у МПВ є менша площа ураження і, відповідно, менш виражений больовий синдром, що призводить до більш пізнього звернення пацієнтів за медичною допомогою та поширення тромбозу через прямі і непрямі пронизні вени на підколінну, стегову вени і суральні синуси.

У більшості хворих тромбофлебіт в системі малої підшкірної вени виникав без усяких передвісників. У 14 (13,5%) виявлено флотуючий тромб у ПВ: у 4-х з I групи та у 10 – із II групи. Довжина флотуючої частини тромботичних мас при поширенні через СПС варіювала від 1,7 до 6,6 см, в середньому  $3,4 \pm 0,4$  см.

Всім хворим виконана термінова радикальна флебектомія МПВ з видаленням флотуючих тромбів із підколінної вени. У 14 пацієнтів виконали відкриту тромбектомію з гирла МПВ з наступною обробкою термінального відділу МПВ та її лігуванням. З них у 9 пацієнтів вдалося виконати тромбектомію з ПВ через гирло МПВ без венотомії підколінної вени, а у 5 пацієнтів виконання адекватної тромбектомії з підколінної вени потребувало поздовжньої венотомії останньої. Венотомічний розріз ушивали атравматичними нитками пролен 6.0. В ранньому післяопераційному періоді всі пацієнти отримували підшкірно антикоагулянти (гепарин, низькомолекулярні гепарини). Після виписки із стаціонару протягом 1–3 місяців пацієнти отримували клопідогрель та венотонічні препарати.

Після виконання першого етапу хірургічного лікування ГВТФ у хворих з трофічними виразками (видалення флотуючих тромбів, кросектомії із коротким стріпінгом та склерооблітерацією) застосовано комплексне консервативне лікування трофічних виразок, яке складалось із наступних маніпуляцій:

У всіх хворих для лікування застосовано різноманітні багатокомпонентні пов'язки.

У 7 пацієнтів I групи та у 10 – II групи виконано різні види некретомій.

Вакуум-терапію включено в комплекс лікування у 18 хворих I групи та у 26 – II групи.

Некретомії та вакуум-терапію було використано як підготовчий етап перед аутодермопластикой: за методикою Яновича-Чайнського (15 випадків), за Тіршем (13 випадків). Приживлення шкірних клаптів протягом одного місяця відбулося в 92% випадків.

Протягом першого місяця спостережень трофічні виразки повністю загоїлися у 24 (40,0%) пацієнтів I групи та у 14 (31,8%) пацієнтів II групи. Через 3 місяці спостережень кількість виразок, що загоїлися зросла майже вдвічі в обох групах хворих – 46 (76,7%) та 25 (56,8%) в I та II групі відповідно. Через 6 місяців спостережень трофічні виразки повністю загоїлись у більшості пацієнтів: 96,7% – 86,4% відповідно груп. Через 1 рік трофічні виразки загоїлись у всіх пацієнтів I групи, та у 97,7% пацієнтів другої групи. Лише в одного пацієнта II групи через рік після комплексного лікування трофічна виразка залишалася активною і потребувала подальшого спостереження та компресійного лікування. Протягом

всього періоду спостереження за пацієнтами жодного випадку ТЕЛА не зареєстровано.

Аналіз результатів лікування хворих з приводу ГВТФ із декомпенсованими формами хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок підтвердив доцільність застосування активної хірургічної тактики, що дозволило надійно профілакувати тромбоемболію легеневої артерії та досягти швидкого загоєння трофічних виразок.

**Висновки.** 1. Гострий поверхневий тромбофлебіт є частим ускладненням варикозної хвороби та посттромбофлебітичного синдрому і становить 40% від прооперованих в стаціонарі пацієнтів із венозною патологією.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Корсак В.В. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів;

Кочмарь О.М. – збір матеріалу дослідження, підготовка тексту статті;

Горленко Ф.В. – збір матеріалу дослідження;

Попович Я.М. – збір матеріалу дослідження.

2. Небезпечний флотуючий характер тромбів в системі малої підшкірної вени у хворих з гострим поверхневим тромбофлебітом на фоні посттромбофлебітичного синдрому зустрічається майже в 3,4 раза частіше ніж при варикозній хворобі (22,7% в порівнянні з 6,7%), що має спонукати до більш ретельного ультразвукового обстеження таких пацієнтів.

3. Використання радикальної флебектомії великої та малої підшкірних вен з видаленням флотуючої частини тромбу у пацієнтів з венозною недостатністю в стадії декомпенсації з наступним застосуванням вакуум-терапії гнійно-трофічних дефектів та аутодермопластики, дозволило надійно попередити ТЕЛА та сприяло швидкому загоєнню трофічних ран.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Chernukha L. M., Shchukin S. P. Trombotychni uskladnennia vazhkykh form varykoznoi khvoroby: khirurhichne likuvannia ta profilaktyka tromboembolii lehenevoi arterii. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Serii Medytsyna. 2012, 45(3): 128–132.
2. Chernukha L. M., Shchukin S. P. Trombotychni uskladnennia tiazhkykh form varykoznoi khvoroby: diahnozyka, khirurhichne likuvannia z zastosuvanniam miniinvazyvnykh metodiv. Klin. khirurhii. 2015, 1: 35–37.
3. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;63(2):184-267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>. Erratum in: Eur J Vasc Endovasc Surg. 2022;64(2-3):284-285.
4. Décousus H, Bertolotti L, Frappé P. Spontaneous acute superficial vein thrombosis of the legs: do we really need to treat? J Thromb Haemost. 2015;13 Suppl 1:S230-7. <https://doi.org/10.1111/jth.12925>
5. Di Minno MN, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2016;14(5):964-72. <https://doi.org/10.1111/jth.13279>
6. Levchak Yu. A. Diahnozyka ta likuvannia trombozu poverkhnevnykh ven. Dodatok do kliniko-praktychnykh rekomendatsii «Khronichni zakhvoriuvannia ven nyzhnikh kintsivok i tazh». Klinichna Khirurhii. 2022 January/February; 89(1-2):72-77.
7. Popovich YaM. Profilaktyka tromboembolii lehenevoi arterii na tli transfastsialnoho trombozu [Profilaxis of pulmonary embolism with transfascial thrombosis]. Sertse i sudyny. 2018;61(1):58-64. Ukrainian. <https://doi.org/10.30978/HV2018158>.
8. Popovych Ya.M., Korsak V.V., Boldizhar P.O., Laver O.P. Khronichna profilaktyka tromboembolichnykh uskladnen pry transfastsialnomu trombozi. Ukrainskyi zhurnal sertsevo-sudynnoi khirurhii. 2023, 31(1): 66–73.
9. Rusyn V.I., Boldizhar P.O., Horlenko F.V., Borsenko M.I. Ultrazvukova diahnozyka hostroho varykotromboflebitu. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Serii Medytsyna. 2009. 37: 164–169.
10. Rusyn V.I., Korsak V.V., Boldizhar P.O., Krasnopol'ska O.S., Sirchak S.S., Lopit V.M. Venozna hemodynamika v umovakh hostroho varykotromboflebitu velykoi pidshkirnoi veny. Ukrainskyi zhurnal khirurhii. 2014. 2(25): 15–21.
11. Rusyn V.I., Korsak V.V., Boldizhar P.O., Levchak Yu.A., Borsenko M.I. Osoblyvosti flebohemodynamiky pry hostromu varykotromboflebiti Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu im. M.I. Pirohova. 2010. 14 (2): 242–246.
12. Usenko O. Yu., Chernukha L. M., Horbovets V. S., Hubka V. O., Hudz I.M., Hupalo Yu. M., ta in. Khronichni zakhvoriuvannia ven nyzhnikh kintsivok i tazh. Kliniko-praktychni rekomendatsii. Klinichna khirurhii. 2022 January/February; 89(1-2):11-41. Ukrainian. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2022.1-2.11>
13. Werth S, Bauersachs R, Gerlach H, Rabe E, Schellong S, Beyer-Westendorf J. Superficial vein thrombosis treated for 45 days with rivaroxaban versus fondaparinux: rationale and design of the SURPRISE trial. J Thromb Thrombolysis. 2016;42(2):197-204. <https://doi.org/10.1007/s11239-016-1354-3>

**Мамонтов Іван Миколайович,**

доктор медичних наук,  
доцент, виконувач обов'язків завідувача кафедри хірургії № 6,  
Харківський національний медичний університет  
ivan.n.mamontov@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>  
м. Харків, Україна

**Тамм Тамара Іванівна,**

доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургії № 6  
Харківський національний медичний університет  
tamm\_ti@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>  
м. Харків, Україна

**Крамаренко Костянтин Олександрович,**

Кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри хірургії № 6,  
Харківський національний медичний університет  
kakram1966@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>  
м. Харків, Україна

**Рябущенко Дмитро Дмитрович,**

аспірант кафедри хірургії № 6,  
Харківський національний медичний університет  
ryabuschenko\_dim@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0002-0655-1466>  
м. Харків, Україна

**Шакалова Олена Анатоліївна,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри хірургії № 6,  
Харківський національний медичний університет  
shakalova.helena@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3401-4278>  
м. Харків, Україна

**Устінов Андрій Тихонович,**

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургії № 6,  
Харківський національний медичний університет  
drustinovkharkiv@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-2445-3648>  
м. Харків, Україна

### **Ендоскопічне лікування холедохолітазу: ефективність та ускладнення**

**Передумови та мета.** Застосування ЕРХПГ та супутніх ендоскопічних втручань є пріоритетним мініінвазивним методом лікування холедохолітазу. Мета цього дослідження – проаналізувати безпосередні результати ендоскопічного лікування холедохолітазу.

**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективний аналіз лікування 336 хворих з холедохолітазом.

**Результати та обговорення.** Чоловіків було 117 (34,8%), жінок – 219 (65,2%). Вік хворих – від 21 до 91 років (64,1±14,3). Гострий холангіт був у 28 (8,3%), гострий біліарний панкреатит у 20 (5,9%), у 5 (1,4%) холангіт поєднувався з біліарним панкреатитом. Загалом відновлення жовчевідтоку досягнуте у 330 (98,2%) хворих, повне видалення каменів здійснено у 314 (93,5%). Особливо складною формою холедохолітазу був синдром Міріззі – видалення здійснено тільки у 5 з 18 хворих ( $\chi^2=101.289$ ,  $p<0,0001$ ). Ускладнення після ендоскопічних втручань мали місце у 19 (5,7%) хворих: панкреатит – 8 (2,4%) хворих, кровотеча 6 (2%), перфорація 2 (0,7%), гострий холецистит 3 (1%). З 336 померло 4 (1,2%) хворих – від ускладнень біліарного панкреатиту (1), холангіту (1), інфаркта міокарда (1), у наслідку перфорації після ендоскопічних втручань (1).

**Висновки.** Ендоскопічні втручання є ефективним методом лікування холедохолітіазу, та дозволяють у 98,2% хворих відновити жовчевідток, а у 93,5% повністю видалити камні. Найбільш складною формою холедохолітіазу для ендоскопічного лікування є синдром Мірізі з холецистобілярною фістулою. Розвиток ускладнень після ендоскопічних втручань, що мали місце у 5,7% хворих не залежить а ні від виду холедохолітіазу, а ні від ефективності літоекстракції.

**Ключові слова:** ЕРХПГ, холедохолітіаз, синдром Мірізі, біліарний панкреатит, холангіт, літоекстракція, ускладнення.

**Mamontov Ivan Mykolaiovych**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Acting Head of the Department of Surgery No. 6, Kharkiv National Medical University, ivan.n.mamontov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>, Kharkiv, Ukraine

**Tamm Tamara Ivanivna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgery No. 6, Kharkiv National Medical University, tamm\_ti@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>, Kharkiv, Ukraine

**Kramarenko Kostiantyn Oleksandrovysh**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgery No. 6, Kharkiv National Medical University, kakram1966@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1997-8928>, Kharkiv, Ukraine

**Ryabushchenko Dmytro Dmytrovysh**, Postgraduate Student of the Department of Surgery No. 6, Kharkiv National Medical University, ryabuschenko\_dim@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-0655-1466>, Kharkiv, Ukraine

**Shakalova Olena Anatoliivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Surgery No. 6, Kharkiv National Medical University, shakalova.helena@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3401-4278>, Kharkiv, Ukraine

**Ustinov Andrei Tikhonovich**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Surgery No. 6, Kharkiv National Medical University, drustinovkharkiv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2445-3648>, Kharkiv, Ukraine

### Endoscopic treatment of choledocholithiasis: effectiveness and complications

**Background and aim.** The use of ERCP and related endoscopic interventions is a priority minimally invasive treatment of choledocholithiasis. The aim of this study is to analyze the results of endoscopic treatment of choledocholithiasis.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of the treatment of 336 patients with choledocholithiasis was performed.

**Results and Discussion.** There were 117 men (34.8%) and 219 women (65.2%). The age of patients was from 21 to 91 years (64.1±14.3). Acute cholangitis was present in 28 (8.3%), acute biliary pancreatitis in 20 (5.9%), and in 5 (1.4%) cholangitis was combined with biliary pancreatitis. In general, the restoration of biliary outflow was achieved in 330 (98.2%) patients, complete removal of stones was performed in 314 (93.5%). A particularly difficult form of choledocholithiasis was Mirizzi syndrome with cholecystobiliary fistula – removal was performed only in 5 of 18 patients ( $\chi^2=101.289$ ,  $p<0,0001$ ). Complications after endoscopic interventions were in 19 (5.7%) patients: pancreatitis – 8 (2.4%), bleeding 6 (2%), perforation 2 (0.7%), acute cholecystitis 3 (1%). Out of 336 patients, 4 (1.2%) died from complications of biliary pancreatitis (1), cholangitis (1), myocardial infarction (1), and perforation after endoscopic interventions (1).

**Conclusions.** Endoscopic interventions are an effective method of treating choledocholithiasis, and allow 98.2% of patients to restore bile flow, and 93.5% to completely remove stones. The most complicated form of choledocholithiasis for endoscopic treatment is Mirizzi syndrome with cholecystobiliary fistula.

The development of complications after endoscopic interventions, which occurred in 5.7% of patients, does not depend on the type of choledocholithiasis or the effectiveness of lithoextraction.

**Key words:** ERCP, choledocholithiasis, Mirizzi syndrome, lithoextraction, biliary pancreatitis, cholangitis, complications.

**Вступ.** Ускладнена жовчно-кам'яна хвороба є найчастішою патологією серед невідкладних хірургічних захворювань черевної порожнини [1, 2]. Одним з цих ускладнень є холедохолітіаз, котрий в свою чергу може бути причиною холангіту та гострого біліарного панкреатиту [3–5]. Летальність при важких формах яких може сягати 20–30% [4, 5].

Лікування холедохолітіазу полягає в видаленні каменів. Найпоширенішим є ендоскопічне видалення під контролем ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії (ЕРХПГ) [2, 6–8]. Ефективність цього методу складає 90–95% [6–10]. Невдача ендоскопічної літоекстракції може бути пов'язана зі «складними» камнями, анатомічними особливостями (парасосовий дивертикул, стан після операцій на шлунку та ДПК) та іншими факторами [7, 8–10].

Незважаючи на високу ефективність ендоскопічного лікування холедохолітіазу, у 1,5–13% пацієнтів після ЕРХПГ та ендоскопічних втручань мають місце ускладнення [11–13]. До цих ускладнень відно-

сяться – панкреатит, холангіт, холецистит, перфорація та кровотеча.

У нашій роботі ми поставили мету проаналізувати безпосередні результати ендоскопічного лікування холедохолітіазу.

**Матеріали та методи.** Нами проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 540 хворих з обструкцією позапечінкових жовчних шляхів, у лікуванні яких застосовували ендоскопічні технології. Хворих з холедохолітіазом було 336.

Усім хворим проведено загально-клінічні дослідження для оцінки ступеня гострих фізіологічних порушень і тяжкості стану хворих, згідно з прийнятими протоколами обстеження та лікування. Показанням до виконання ЕРХПГ була обструкція позапечінкових жовчних шляхів що було діагностовано за допомогою візуалізуючих методів дослідження (УЗД, КТ, МРТ).

Ендоскопічні втручання містили проведення ЕРХПГ, ендоскопічної папілосфінктеротомії (ЕПСТ) та/або голчатої папілотомії (prescut), літоекстракції за



допомогою кошика, механічної літотріпсії. При неможливості видалення каменя застосовували назобіліарне дренування або стентування холедоху пластиком стентом. ЕРХПГ виконували два досвідчених фахівця. З метою профілактики гострого панкреатиту безпосередньо перед ЕРХПГ хворі отримували 100 мг диклофенаку per rectum [14]. Після ЕРХПГ усім пацієнтам призначали інфузійну терапію обсягом не менше 15 мл на 1 кг ваги, задля профілактики холангіту внутрішньовенно одноразово вводили 2 г цефтриаксону та проводили клінічне спостереження. З метою виявлення ускладнень (кровотечі, гострого панкреатиту, холангіту) у день дослідження і наступного ранку контролювали показники крові: гемоглобіну, гематокриту, білірубину й амілази. У разі потреби надалі повторювали клінічні та біохімічні дослідження. Випадки ускладнень фіксували. Відновлення відтоку жовчі оцінювали

за динамікою зниження показника загального білірубину крові у поєднанні зі зменшенням діаметра жовчних проток вище місця обструкції – за даними УЗД.

**Статистичні методи.** Використовувалися середні значення показників із стандартним відхиленням. Для непараметричного аналізу застосовували критерій  $\chi^2$ , згідно якому визначали р, значення якого менше 0.05 вважали статистично значущим.

**Результати.** Основні вихідні показники хворих представлені у таблиці 1.

Загалом відновлення жовчевідтоку досягнуте у 330 (98,2%) хворих, повне видалення каменів здійснено у 314 (93,5%). Основні данні пов'язані з виконанням ЕРХПГ у хворих на холедохолітіаз представлені у таблиці 2.

Невдача ЕРХПГ – у 4 (1,2%) хворих – була пов'язана з неможливістю ведення ендоскопа у дванадцятипалу

Таблиця 1

**Вихідні показники хворих з холедохолітіазом**

Показник		п	%
Стать	Чоловіків	117	34,8%
	Жінок	219	65,2%
Вік, років		21–91	-
Середній вік, років		64,1±14,3	-
Гіпербілірубінемія		275	81,8%
Холецистектомія в анамнезі		47	13,9%
ЕПСТ в анамнезі		29	8,6%
Парасосковий дивертикул		55	16,3%
Стан після резекції шлунка за Б2		4	1,1%
Вид холедохолітіазу			
Холедохолітіаз (1-2 каменя)		228	67,8%
Множинний холедохолітіаз (≥3 каменів)		46	13,6%
Мікрохоледохолітіаз		43	12,7%
Синдром Міріззі 2 тип		18	5,3%
Ускладнення холедохолітіазу			
Фіксований камінь великого дуоденального сосочка		16	4,7%
Холангіт		28	8,3%
Гострий біліарний панкреатит		20	5,9%
Гострий біліарний панкреатит + холангіт		5	1,4%

Таблиця 2

**Показники пов'язані з виконанням ЕРХПГ у хворих з холедохолітіазом**

Показник	п	%
Успіх ЕРХПГ	332	98,8%
Необхідність >1 сесії	68	20,2%
Первина біліарна канюляція	250	74,4%
Prerut	103	30,6%
ЕПСТ	299	88,9%
Літоекстракція	308	91,6%
Літотріпсія	30	8,9%
Назобіліарне дренування	29	8,6%
Стентування	2	0,5%
Ускладнення після ЕРХПГ	19	5,6%
Гострий панкреатит	8	2,3%
Кровотеча	6	1,7%
Гострий холецистит	3	0,8%
Перфорація	2	0,5%



**Рис. 1. Халангіограма хворого на синдром Міріззі з фістулою та великим каменем на рівні проксимальної та середньої третини гепатикохоледоха із залученням конфлюенса**

кишку після резекції шлунка за Billrot II (2 хворих) та неможливістю канюляції ВДС через крупний парасосочковий дивертикул. Холедохолітиаз у цих хворих діагностовано за допомогою КТ або МРТ.

Стосовно літоекстракції – вона досягнута у всіх випадках мікрохоледохолітиазу (100%), у 215 (94,3%) з при холедохолітиазі, у 44 (95,7%) при множинному холедохолітиазі та лише у 5 (27,8%) хворих з синдромом Міріззі другого типу.

При фіксованих каміннях великого дуоденального сосочка, у випадках холангіту та/або гострого біліарного панкреатиту повної літоекстракції досягнуто у всіх пацієнтів.

У випадку неможливості ендоскопічної літоекстракції, проводили оперативне лікування – 20 (6%) хворих. А в разі протипоказань до нього – стентування холедоха (2 хворих).

Серед хворих з ускладненнями після ЕРХПГ важкі форми цих ускладнень мали місце у 2 з 19 – в одному випадку при перфорації та ще в одному мав місце важкий гострий панкреатит. Во всіх 6 випадках кровотечі – не було потреби в оперативному лікуванні. А при гострому холециститі, що розвинувся після ЕРХПГ оперативне лікування – лапароскопічну холецистектомію.

З 336 померло 4 (1,3%) хворих – від ускладнень біліарного панкреатиту (1), холангіту (1), інфаркта

міокарда (1), у наслідку перфорації після ендоскопічних втручань (1).

**Обговорення.** Майже 40 років ендоскопічна літоекстракція є «золотим стандартом» у лікуванні холедохолітиазу. У більшості центрів, де виконуються ЕРХПГ, лікування холедохолітиазу є рутинним втручанням [3, 6, 9].

Перешкодою до виконання успішної ЕРХПГ та літоекстракції може бути резекція шлунка за Billrot II та наявність парасосочкового дивертикулу [7, 9]. У нашому дослідженні за цими причинами не вдалося виконати ЕРХПГ у 4 (1,2%) хворих з холедохолітиазом. Але серед хворих після резекції шлунка за Billrot II – у 2 (50%) авжеж вдалося виконати ЕРХПГ, ЕПСТ та літоекстракцію. Серед 55 хворих з парасосочковим дивертикулом, розмір останнього та анатомічні особливості не дозволили виконати ЕРХПГ у 2 (3,6%).

Стосовно ефективності літоекстракції виявлено взаємозв'язок в залежності від виду холедохолітиазу. Так при синдромі Міріззі з холецистобіліарною фістулою (рис. 1) типу ймовірність успішної літоекстракції достовірно менше ( $\chi^2=101.289$ ,  $p<0,0001$ ) – літоекстракцію виконано лише у 5 з 18 випадків.

Це відповідає результатам інших робіт – одну з найскладніших для ендоскопічного лікування форм холедохолітиазу складають хворі з синдромом Міріззі – з холецистобіліарною фістулою [12; 14; 15].

Хоча ЕРХПГ досить безпечна процедура, але у деяких випадках вона може призводити до розвитку ускладнень. За різними даними їх частота становить від 0,5 до 15% [11–13]. Згідно нашим даним ускладнення мали місце у 5,7%. Найчастішим ускладненням був гострий панкреатит (2,4%), важка форма котрого розкинулася в 1 з 8 випадків. Стосовно залежності розвитку ускладнень – не виявлено взаємозв'язку а ні з ефективністю літоекстракції, а ні видом холедохолітиазу як в загалі, так й по кожному з ускладнень ( $p>0,05$ ).

Проведений аналіз використання ЕРХПГ при холедохолітиазі дозволяє нам зробити наступні

#### **висновки:**

Ендоскопічні втручання є ефективним методом лікування холедохолітиазу, та дозволяють у 98,2% хворих відновити жовчевідток, а у 93,5% повністю видалити камні.

Найбільш складною формою холедохолітиазу для ендоскопічного лікування є синдром Міріззі з холецистобіліарною фістулою.

Розвиток ускладнень після ендоскопічних втручань, що мали місце у 5,7% хворих не залежить а ні від виду холедохолітиазу, а ні від ефективності літоекстракції.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Мамонтов І.М. – ідея, мета, підготовка тексту статті;

Тамм Т.І. – аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Крамаренко К.О. – збір матеріалу дослідження;

Рябущенко Д.Д. – збір матеріалу дослідження;

Шакалова О.А. – підготовка тексту статті;  
Устінов А.Т. – підготовка тексту статті.

## ЛІТЕРАТУРА

1. В. В. Крижевський, О. О. Біляєва, Ю. В. Павлович. Особливості Хірургічного Лікування Жовчнокам'яної Хвороби Та Профілактика Її Ускладнень. Харківська Хірургічна Школа №5–6 (110–111) 2021. с. 31–37.
2. В. В. Грубнік, Б. В. Євсіков, Д. В. Герасимов. Ретроспективний аналіз досвіду лікування складного холедохолітіазу. Клінічна хірургія. 2022; 89(3-4). С. 14-17
3. Early and Direct Endoscopic Stone Removal in the Moderate Grade of Acute Cholangitis with Choledocholithiasis Was Safe and Effective: A Prospective Study. Liang CM, Chiu YC, Lu LS, Wu CK, Sou FM, Chiu SM, Lee YC, Huang PY, Chuah SK, Kuo CM. *Life (Basel)*. 2022 Nov 30;12(12):2000. doi: 10.3390/life12122000
4. Acute cholangitis: Diagnosis and management. Sokal A, Sauvanet A, Fantin B, de Lastours V. *mJ Visc Surg*. 2019 Dec;156(6):515-525. doi:10.1016/j.jvisc Surg.2019.05.007. Epub 2019 Jun 24.
5. Management of biliary acute pancreatitis. Bougard M, Barbier L, Godart B, Le Bayon-Bréard AG, Marques F, Salamé E. *J Visc Surg*. 2019 Apr;156(2):113-125. doi: 10.1016/j.jvisc Surg.2018.08.002. Epub 2018 Oct 30.
6. Endoscopic Management of Difficult Bile Duct Stones. Murad Aburajab 1, Kulwinder Dua 2. 2018 Mar 23;20(2):8. doi: 10.1007/s11894-018-0613-1
7. Endoscopic management of difficult common bile duct stones: Where are we now? A comprehensive review. Tringali A, Costa D, Fugazza A, Colombo M, Khalaf K, Repici A, Anderloni A. *World J Gastroenterol*. 2021 Nov 28;27(44):7597-7611. doi:10.3748/wjg.v27.i44.7597
8. Comparative efficacy of various endoscopic techniques for the treatment of common bile duct stones: a network meta-analysis. Chan Hyuk Park 1, Jang Han Jung 2, Eunwoo Nam 3, Eun Hye Kim 4, Mi Gang Kim 2, Jae Hyun Kim 2, Se Woo Park 2. 2018 Jan;87(1):43-57.e10. doi: 10.1016/j.gie.2017.07.038
9. The Management of Common Bile Duct Stones. Park CH. *Korean J Gastroenterol*. 2018 May 25;71(5):260-263. doi: 10.4166/kjg.2018.71.5.260.
10. Endoscopic Treatment of Acute Cholelithiasis Using AXIOS Stenting and Lithotripsy: A Case Series. Tagliaferri AR, Melki G, Cavanagh Y. *Cureus*. 2023 Feb 5;15(2):e34643. doi: 10.7759/cureus.34643. eCollection 2023 Feb.
11. The correlation between postoperative complications of ERCP and quality of life after discharge in patients with choledocholithiasis. Huang-Fu L, Qian YH, Qian MJ. *Ann Palliat Med*. 2021 Jul;10(7):7794-7801. doi: 10.21037/apm-21-1373
12. Ak Ç, Aykut H, Pala E, Sayar S, Tarıkçi Kiliç E, Adali G, Kahraman R, Öztürk O, Özdil K. Post-ERCP Complication Analysis of an Experienced Center. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2022 Dec 1;32(6):707-713. doi: 10.1097/SLE.0000000000001113
13. Tryliskyy Y, Bryce GJ. Post-ERCP pancreatitis: Pathophysiology, early identification and risk stratification. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Jan;27(1):149-154. doi: 10.17219/acem/66773
14. Manes G, Paspatis G, Aabakken L, Anderloni A, Arvanitakis M, Ah-Soune P, Barthet M, Domagk D, Dumonceau JM, Gigot JF, Hritz I, Karamanolis G, Laghi A, Mariani A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Swahn F, Ter Steege RWF, Tringali A, Vezakis A, Williams EJ, van Hooff JE. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019 May;51(5):472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub 2019 Apr 3.

**Матвійчук Богдан Олегович,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
[bmatviychuk@yahoo.com](mailto:bmatviychuk@yahoo.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-5495-2838>  
м. Львів, Україна

**Склярів Павло Олександрович,**

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
[sklyarovp777@gmail.com](mailto:sklyarovp777@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-1814-2459>  
м. Львів, Україна

**Бохонко Роман Любомирович,**

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
[romanbokhonko@gmail.com](mailto:romanbokhonko@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>  
м. Львів, Україна

**Матвійчук Олег Богданович,**

доктор медичних наук,  
доцент кафедри загальної хірургії,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
[oleh.matviychuk@yahoo.com](mailto:oleh.matviychuk@yahoo.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-5864-1535>  
м. Львів, Україна

**Бочар Володимир Тарасович,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри хірургії та трансплантології факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
[volodymyrbochar@gmail.com](mailto:volodymyrbochar@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0002-5100-8657>  
м. Львів, Україна

**Бочар Олеся МIRONІВНА,**

кандидат медичних наук,  
доцент кафедри терапії №1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології  
факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
[olesjabarduw@ukr.net](mailto:olesjabarduw@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0001-5000-9415>  
м. Львів, Україна

### **Приховані шлунково-кишкові кровотечі – особливості діагностики, лікування і профілактики**

**Вступ.** Гостра шлунково-кишкова кровотеча (ГШКК) – життєзагрозливе ускладнення ряду захворювань, яке потребує диференційованого проведення клінічних, лабораторних, ендоскопічних, променевих досліджень, нерідко операційних втручань, як правило невідкладної госпіталізації у хірургічні відділення. У США щорічно госпіталізують 513 мільйонів хворих з ГШКК, кошти лікування яких сягають 5 мільярдів доларів. Згідно з класифікацією Американської Асоціації Гастроентерологів, ГШКК поділяють на верхні, джерело яких знаходиться вище зв'язки Treitz'a і відповідному їй дуоденосюнальному переходу (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка) і нижні (порожня і клубова кишки, товста кишка). Найчастішими причинами виникнення верхніх ГШКК є варикозні вузли стравоходу/шлунка на ґрунті портальної гіпертензії, пептичні хронічні виразки, доброякісні та злоякісні пухлини; нижніх – неоплазми, дивертикульоз, поліпи.

**Мета дослідження.** Метою даного дослідження стало з'ясування частоти прихованої кровотечі з травного тракту, особливостей її діагностики, лікування і профілактики.

**Матеріали та методи.** Ретроспективним дослідженням охоплено 89 хворих з ГШКК, що пройшли лікування у 2021–2022 роках у віці 44–90 років (середній – 59,3±6,4). Переважали особи чоловічої статі – 55 (61,8%). Скаргами пацієнтів, обумовленими ГШКК, були: запаморочення, загальна кволість (100%), мелена (87,6%), блювання кров'ю і мелена (50,6%), втрата притомності (14,6%), випорожнення калом з незміненою кров'ю (7,9%). Тривалість ГШКК до госпіталізації знаходилась у межах 1–7 діб (середньо – 1,6±0,2). Спілкування з госпіталізованими виявило ряд перенесених та супутніх захворювань: артеріальна гіпертензія (56,2%), ішемічна хвороба серця (39,3%), перенесений інфаркт міокарда (11,2%), тромбоемболічний інсульт (7,9%), виразкова хвороба шлунка (38,2%), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (36%), дивертикулярна хвороба ободової кишки (6,7%), хронічна патологія опорно-рухового апарату – коксартроз, остеохондроз (14,5%) та інші. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби – НПЛЗ (диклофенак, аспірин та ін.) тривалий час (не менше 1 місяця) приймали 54,8% хворих, тільки 5,1% – сумісно з таблетованими інгібіторами протонної помпи (ІПП) з метою первинної або вторинної профілактики інфаркту міокарда або суглобово-кісткового болю. В усіх випадках було виконано ФГДС. Виявлення пептичної виразки шлунка, дванадцятипалої кишки з тривалою кровотечею або нестабільним гемостазом служило показанням до комбінованого гемостазу (ін'єкційного та аргоноплазмового коагуляційного). У 6,9% хворих виявлено множинні гострі ерозії та виразки шлунка і дванадцятипалої кишки. Відсутність очевидного джерела кровотечі за ходом ФГДС, крововиділення з калом визначили необхідність у ФКС. У 6 хворих (6,7%) констатовано наявність прихованої кровотечі, оскільки ФГДС та ФКС не виявили джерел геморагії. У всіх пацієнтів вона проявлялась виділенням малозміненої крові, змішаної з каловими масами. Усі хворі відзначили тривалий прийом НПЛЗ у зв'язку з наведеними вище причинами. Померли двоє хворих від гострого трансмурального інфаркту міокарда. Пацієнтам з прихованими кровотечами жоден зі способів ендоскопії не був застосований з причини відсутності відповідного обладнання, що характерно для більшості лікувальних установ в Україні. Консервативне лікування виявилось успішним у всіх випадках і полягало у припиненні прийому НПЛЗ, гемостатичній терапії. Двом пацієнтам чоловічої статі призначено мізопростол по 200 мг чотири рази на добу протягом 8 тижнів. Побічних явищ не спостерігали.

**Висновки:** 1. Кровотечу з травного тракту слід вважати прихованою при відсутності джерела її виникнення за даними гастроуденоскопії та колоноскопії.

2. Прихована кровотеча констатована у 6,7% госпіталізованих з гострими шлунково-кишковими кровотечами.

3. Усі без винятку хворі з прихованими кровотечами приймали нестероїдні протизапальні лікарські засоби протягом 1 місяця і більше.

4. Емпіричне призначення синтетичного простагландину мізопростолу є патогенетично обґрунтованим у хворих з прихованими кровотечами.

**Ключові слова:** шлунково-кишкова кровотеча, тонка кишка, гострі ерозії та виразки, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, діагностика, лікування, профілактика.

**Matviychuk Bohdan Olehovych**, Doctor of Medicine, Full Member of European Society of Surgery, Professor, Chief of Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, bmatviychuk@yahoo.com, <http://orcid.org/0000-0002-5495-2838>, Lviv, Ukraine

**Skliarov Pavlo Oleksandrovych**, PhD, Assistant at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, sklyarovp777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1814-2459>, Lviv, Ukraine

**Bokhonko Roman Liubomyrovych**, PhD, Assistant at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, romanbokhonko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>, Lviv, Ukraine

**Matviychuk Oleh Bohdanovych**, Doctor of Medicine, Associate Professor at the Department of General Surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, oled.matviychuk@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-5864-1535>, Lviv, Ukraine

**Bochar Volodymyr Tarasovych**, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery and Transplantology, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, volodymyrbochar@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5100-8657>, Lviv, Ukraine

**Bochar Olesia Myronivna**, PhD, Associate Professor at the Department of Therapy № 1 and Medical Diagnostics, Department of Therapy № 1 and Medical Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, olesjabarduw@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-5000-9415>, Lviv, Ukraine

## Obscure gastro-intestinal bleedings – peculiarities of diagnostics, treatment and prophylaxis

**Introduction.** Acute gastrointestinal bleeding (AGIB) is a life-threatening complication of a number of diseases, which requires differentiated clinical, laboratory, endoscopic and radiological examinations, often surgical interventions, usually urgent hospitalization into surgical departments. In USA, 513 million patients with AGIB are hospitalized annually and the costs of their treatment reach 5 billion dollars. According to the classification of the American Association of Gastroenterologists, AGIB are divided into upper, the source of which is above the ligament of Treitz and the corresponding duodeno-jejunal transition (esophagus, stomach, duodenum), and lower (jejunum and ileum, colon). The most common causes of upper AGIB are esophageal/gastric varices due to portal hypertension, chronic peptic ulcers, benign and malignant tumors; lower – neoplasms, diverticulosis, polyps.

**The aim of the study.** To find out the frequency of obscure AGIB, peculiarities of its diagnosis, treatment and prevention.

**Materials and methods.** The retrospective study covered 89 patients with AGIB (acute gastro-intestinal bleeding), who were treated in 2021–2022. Age range was 44–90 (average – 59.3±6.4). Men prevailed – 55 (61.8%). Complaints of patients caused by AGIB were: dizziness,

general weakness (100%), melaena (87.6%), blood vomiting and melaena (50.6%), loss of consciousness (14.6%), unchanged blood in feces (7.9%). The duration of AGIB before hospitalization was within 1–7 days (average –  $1.6 \pm 0.2$ ). Communication with hospitalized patients revealed a number of previous and concomitant diseases: arterial hypertension (56.2%), coronary heart disease (39.3%), previous myocardial infarction (11.2%), thrombo-ischemic stroke (7.9%), peptic ulcer disease of stomach (38.2%), duodenal ulcer (36%), diverticular disease of the colon (6.7%), chronic pathology of the musculoskeletal system – coxarthrosis, osteochondrosis (14.5%) and others. Hypotension (80/40–106/65 mm Hg) and tachycardia (100–121 bpm) were noticed during the objective examination. Anemia (men – less than 130 g/l, women – less than 120 g/l) was found in all hospitalized patients. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs (diclofenac, aspirin etc.) were taken for a long time (at least 1 month) by 54.8% of patients and only by 5.1% – in combination with tablet proton pump inhibitors for the purpose of primary or secondary prevention of myocardial infarction or joint-bone pain. In all cases, esophago-gastro-duodenoscopy (EGDS) was performed. Detection of peptic ulcer of the stomach and/or duodenum with continuous bleeding or unstable hemostasis served as an indication for combined hemostasis (injectational and argonic plasma coagulation). Multiple acute erosions and ulcers of the stomach and duodenum were found in 6.9% of patients. The absence of an obvious source of bleeding during EGDS and blood discharge with feces had determined the need for fibrocolonoscopy (FCS). In 6 patients (6.7%), the presence of obscure bleeding was ascertained, since EGDS and FCS did not reveal sources of hemorrhage. In all patients, it was manifested by the release of slightly changed blood mixed with fecal matter. All patients noted long-term use of NSAIDs due to the reasons above. Two patients died from acute transmural myocardial infarction. Obscure bleeding was found in 6 (6.7%) patients with AGIB. None of the methods of enteroscopy were used due to the lack of appropriate equipment, which is characteristic of most medical institutions in Ukraine. Conservative treatment turned out to be successful in all cases and consisted in stopping the use of NSAIDs and continued hemostatic therapy. Two male patients were prescribed misoprostol 200 mg four times a day for 8 weeks. Side effects were not observed.

**Conclusions.** 1. Bleeding from the digestive tract should be considered obscure if there is no source of its occurrence according to the data of EGDS and FCS.

2. Obscure bleeding was found in 6.7% of those hospitalized with AGIB.

3. Without exception, all patients with obscure bleeding took NSAIDs for 1 month or more.

4. The empirical prescription of the synthetic prostaglandin misoprostol is pathogenetically justified in patients with obscure bleeding.

**Key words:** gastrointestinal bleeding, small intestine, acute erosions and ulcers, non-steroidal anti-inflammatory drugs, diagnosis, treatment, prevention.

**Вступ.** Гостра шлунково-кишкова кровотеча (ГШКК) – життєзагрозливе ускладнення ряду захворювань, яке потребує диференційованого проведення клінічних, лабораторних, ендоскопічних, променевих досліджень, нерідко операційних втручань, як правило невідкладної госпіталізації у хірургічні відділення. У США щорічно госпіталізують 513 мільйонів хворих з ГШКК, кошти лікування яких сягають 5 мільярдів доларів [3, с. 283–289]. Згідно з класифікацією Американської Асоціації Гастроентерологів, ГШКК поділяють на верхні, джерело яких знаходиться вище зв'язки Treitz'a і відповідному їй дуоденоюнальному переходу (стравохід, шлунок, дванадцятипала кишка) і нижні (порожня і клубова кишки, товста кишка) [3; 12; 14]. Найчастішими причинами виникнення верхніх ГШКК є варикозні вузли стравоходу/шлунка на ґрунті портальної гіпертензії, пептичні хронічні виразки, доброякісні та злоякісні пухлини; нижніх – неоплазми, дивертикулез, поліпи. Характерними проявами кровотеч з верхніх відділів є блювання кров'ю, мелена, нижніх – виділення незміненої крові та згустків з калом [6; 12]. Епідеміологічні дослідження виявили неухильне зниження чисельності хворих з кровотечами з верхніх відділів травного тракту і, навпаки, зростання з нижніх [6; 12]. Значною мірою це стало результатом успішного лікування пептичних виразок, лікування вариксів стравоходу, своєчасних операцій з приводу пухлин шлунка. Також цьому сприяв бурхливий прогрес у розвитку і вдосконаленню ендоскопічних технологій з потенціалом не тільки діагностики, а й лікування/зупинки кровотечі [8; 13; 14]. Найпроблемнішою залишається верифікація джерел виникнення кровотеч з порожньої та клубової кишок [3; 17]. Вільне розташування та змішувальність у черевній порожнині або ж фіксованість її післяопераційними спайками, довжина до 4,5 метрів створюють істотні труднощі у застосуванні сучасних візуалізаційних способів діагностики (push-ентероскопія, двобалонна ентроскопія, капсульна

ентероскопія). Все більшого розповсюдження набуває клінічний діагноз – «прихована кровотеча» у випадках відсутності джерела геморагії за ходом виконаної фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) та фіброколоноскопії (ФКС) [3; 5; 16].

Метою даного дослідження стало з'ясування частоти прихованої кровотечі з травного тракту, особливостей її діагностики, лікування і профілактики.

**Методологія та методи дослідження.** Ретроспективним дослідженням охоплено 89 хворих з ГШКК, що пройшли лікування у 2-му хірургічному відділенні ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП ІТМО у 2021–2022 роках у віці 44–90 років (середній –  $59,3 \pm 6,4$ ). Переважали особи чоловічої статі – 55 (61,8%). Скаргами пацієнтів, обумовленими ГШКК, були: запаморочення, загальна кволість (100%), мелена (87,6%), блювання кров'ю і мелена (50,6%), втрата приємності (14,6%), випорожнення калом з незміненою кров'ю (7,9%). Тривалість ГШКК до госпіталізації знаходилась у межах 1–7 діб (середньо –  $1,6 \pm 0,2$ ). Спілкування з госпіталізованими виявило рад перенесених та супутніх захворювань: артеріальна гіпертензія (56,2%), ішемічна хвороба серця (39,3%), перенесений інфаркт міокарда (11,2%), тромбоембійний інсульт (7,9%), виразкова хвороба шлунка (38,2%), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки (36%), дивертикулярна хвороба ободової кишки (6,7%), хронічна патологія опорно-рухового апарату – коксартроз, остеохондроз (14,5%) та інші. За ходом об'єктивного обстеження звертали на себе увагу гіпотонія (80/40–106/65 мм. рт. ст.) і тахікардія (100–121 уд/хв). Анемію (чоловіки менше 130 г/л, жінки нижче 120 г/л) констатовано у всіх госпіталізованих.

Нестероїдні протизапальні лікарські засоби – НПЛЗ (діклофенак, аспірин та ін.) тривалий час (не менше 1 місяця) приймали 54,8% хворих, тільки 5,1% – сумісно з таблетованими інгібіторами протонної помпи (ППІ) з метою первинної або вторинної профілактики інфаркту міокарда або суглобово-кісткового болю.

В усіх випадках було виконано ФГДС. Виявлення пептичної виразки шлунка, дванадцятипалої кишки з триваючою кровотечею або нестабільним гемостазом служило показанням до комбінованого гемостазу (ін'єкційного та аргоноплазмозного коагуляційного). У 6,9% хворих виявлено множинні гострі ерозії та виразки шлунка і дванадцятипалої кишки. Відсутність очевидного джерела кровотечі за ходом ФГДС, крововиділення з калом визначили необхідність у ФКС.

У 6 хворих (6,7%) констатовано наявність прихованої кровотечі, оскільки ФГДС та ФКС не виявили джерел геморагії. У всіх пацієнтів вона проявлялась виділенням малозміненої крові, змішаної з каловими масами. Усі хворі відзначили тривалий прийом НПЛЗ у зв'язку з наведеними вище причинами.

Померли двоє хворих від гострого трансмурального інфаркту міокарда.

**Результати та їх обговорення.** Світова тенденція до постаріння населення з притаманною йому серцево-судинною та мультимодальною патологією опорно-рухового апарату призвела до різкого збільшення прийому НПЛЗ [3; 4]. Нестероїдні протизапальні лікарські засоби є найбільш призначуваними у світі (7,7%), переважно (90%) в осіб старших вікових груп [1; 6]. Антипиретична, протизапальна та знеболювальна дія НПЛЗ обумовлена пригніченням синтезу циклооксигенази 1 і 2, які, у свою чергу, знижують синтез простагландинів [4; 9; 12]. Відомою віддавною побічною дією НПЛЗ є поява ерозій та гострих виразок у шлунку та дванадцятипалій кишці, які можуть ускладнитися гострою кровотечею або перфорацією. Патогенез їх виникнення полягає, з одного боку, у погіршенні кровопостачання слизової оболонки та пригнічення муциноутворення, залежних від простагландинів, з іншого – пептичною дією соляної кислоти та шлункових ферментів [16; 17]. Широко розповсюдженою практикою профілактики побічних ефектів та ускладнень від прийому НПЛЗ є застосування антисекреторних препаратів (ІПП, блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів) [16, с. 1–4].

Прихована кровотеча з травного тракту є прямим показанням до проведення капсульної ендоскопії, push-ентероскопії, балонної ентроскопії, які мають особливості застосування [2; 5; 8; 10; 13; 15]. Капсульна ентроскопія – неінвазійний спосіб, чутливість верифікації

патології сягає 38–72% з ретенцією відеокапсул до 2%, push-ентероскопія – візуалізація просвіту порожньої кишки можлива до 150 см, балонна ентроскопія – інвазивна із ризиком тяжких ускладнень (розриви кишки, гематоми брижі, гострий панкреатит) і навіть летальності. Капсульна ентроскопія – тривале і високоартісне дослідження, доцільність проведення – з 14 дня після зупинки прихованої кровотечі [17, с. 1–4].

Проведені клінічні дослідження виявили, що у 5% кровотечі з травного тракту мають прихований характер з ерозивно-виразковим ураженням тонкої кишки [2; 5; 8; 10; 13]. Лікування хворих з прихованими кровотечами, як правило, консервативне і полягає у гемостатичній терапії, призначенні синтетичного простагландину мізопростолу з врахуванням протипоказань, у той час як застосування антисекреторних препаратів (ІПП, блокатори H<sub>2</sub>-гістамінових рецепторів) виявилось неефективним [16, с. 1–3]. Повідомлення про необхідність операційного лікування у пацієнтів із прихованими кровотечами є поодинокі і стосуються випадків, коли не вдається зупинити геморагію [11, с. 1–3].

Прихована кровотеча констатована у 6 (6,7%) обстежених нами хворих з ШКК. Жоден зі способів ентроскопії не був застосований з причини відсутності відповідного обладнання, що характерно для більшості лікувальних установ в Україні. Консервативне лікування виявилось успішним у всіх випадках і полягало у припиненні прийому НПЛЗ, гемостатичній терапії. Двом пацієнтам чоловічої статі призначено мізопростол по 200 мг чотири рази на добу протягом 8 тижнів. Побічних явищ не спостерігали.

#### **Висновки:**

1. Кровотечу з травного тракту слід вважати прихованою при відсутності джерела її виникнення за даними гастродуоденоскопії та колоноскопії.
2. Прихована кровотеча констатована у 6,7% госпіталізованих з гострими шлунково-кишковими кровотечами.
3. Усі без винятку хворі з прихованими кровотечами приймали нестероїдні протизапальні лікарські засоби протягом 1 місяця і більше.
4. Емпіричне призначення синтетичного простагландину мізопростолу є патогенетично обгрунтованим у хворих з прихованими кровотечами.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### **Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи:**

Матвійчук Б.О. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування, аналіз отриманих даних;

Склярів П.О. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;

Матвійчук О.Б. – збір матеріалу, підготовка тексту;

Бочар В.Т. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;

Бохонко Р.Л. – збір матеріалу, підготовка тексту, аналіз отриманих даних;

Бочар О.М. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Yakovlieva LV, Titova AA. Doslidzhennia asortymentu hrupy likarskykh zasobiv NPZZ na farmatsevychnomu rynku v Ukraini za period 2014–2018 rokiv. *Farmatsevychnyi zhurnal*. 2019;4:47–51. [In Ukrainian] DOI: 10.46879/2022.1
2. Pennazio M, Rondonotti E, Despott EJ, Dray X, Keuchel M, Moreels T, et al. Bruno Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline–Update 2022. *Endoscopy*. 2023; 55:58–95. DOI: 10.1055/a-1973-3796
3. Kim SE, Kim HJ, Koh M, Kim MC, Kim JS, Nam JH, et al. A practical approach for small bowel bleeding. *Clin Endosc*. 2023;56:283–9. DOI: 10.5946/ce.2022.302
4. Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, et al. Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*. 2023;15(4):e37080. DOI: 10.7759/cureus.37080
5. Singeap A, Cojocariu C, Girleanu I, Huiban L, Sfarti C, Cuciureanu T, et al. Clinical Impact of Small Bowel Capsule Endoscopy in Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Medicina*. 2020;56:548–65. DOI: 10.3390/medicina56100548
6. Lim D, Jung K, Lee SB, Park IK, Cha HJ, Park JH, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy as a major risk factor for small bowel bleeding: a retrospective study. *BMC Gastroenterology*. 2020;20:178–89. DOI: 10.1186/s12876-020-01329-5
7. Scarpignato C, Bjarnason I. Drug-Induced Small Bowel Injury: a Challenging and Often Forgotten Clinical Condition. *Gastroenterology Reports*. 2019;21:55–67. DOI: 10.1007/s11894-019-0726-1
8. Kim Y, Kim J, Kang E, Park S, Park J, Cheon J, et al. Rebleeding Rate and Risk Factors for Rebleeding after Device-Assisted Enteroscopy in Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding. A KASID Multicenter Study *Diagn*. 2022;12:954–89. DOI: 10.3390/diagnostics12040954
9. Macías Y, Tabales JG, García E, Agúndez AG. An update on the pharmacogenomics of NSAID metabolism and the risk of gastrointestinal bleeding. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(4):319–32. DOI: 10.1080/17425255.2020.1744563
10. Contaldo A, Losurdo G, Albano F, Iannone A, Barone M, Ierardi E. The Spectrum of Small Intestinal Lesions in Patients with Unexplained Iron Deficiency Anemia Detected by Video Capsule Endoscopy. *Medicina*. 2019;55:59–72. DOI: 10.3390/medicina55030059
11. Meshikhes HA, Duhaileb MA, Alzahir AA, Almomen SA, Meshikhes AN. Obscure Gastrointestinal Bleeding Due to Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Colopathy. *Cureus*. 2021;13(12): e20278. DOI: 10.7759/cureus.20278
12. Oakland K Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. DOI: 10.1016/j.bpg.2019.04.003
13. Romeo S, Neri B, Mossa M, Riccioni ME, Scucchi L, Sena G, et al. Diagnostic yield of small bowel capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: a real-world prospective study. *Internal and Emergency Medicine*. 2022; 17(2):349–58. DOI: 10.1007/s11739-021-02791-z
14. Baba Y, Kawano S, Kono Y, Inokuchi T, Kanzaki H, Iwamuro M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Rebleeding in Patients with Obscure Gastrointestinal Bleeding. *Intern Med*. 2020;59:1345–50. DOI: 10.2169/internalmedicine.3628-19
15. Way F, Tai D. How Capsule Endoscopy Has Illumened the Prevalence of NSAID-Related Distal Small Intestinal Ulceration. *Digestive Diseases and Sciences*. 2021;66:2481–82. DOI: 10.1007/s10620-020-06604-9
16. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Kim Y, Lee YC, Kim HS, et al. Effectiveness of acid suppressants and other mucoprotective agents in reducing the risk of occult gastrointestinal bleeding in nonsteroidal anti-inflammatory drug users. *Scientific Reports*. 2019; 9:11696. DOI: 10.1038/s41598-019-48173-6
17. Watanabe T, Fujiwara Y, Chan KL. Current knowledge on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced small-bowel damage: a comprehensive review. *J Gastroenterol*. 2020;55(5):481–95. DOI: 10.1007/s00535-019-01657-8



**Матвійчук Богдан Олегович,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
bmatviychuk@yahoo.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5495-2838>  
м. Львів, Україна

**Бохонко Роман Любомирович,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
romanbokhonko@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>  
м. Львів, Україна

**Лаврик Андрій Михайлович,**  
медичний директор,  
ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП ІТМО  
andriylavrik69@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0008-8818-8525>  
м. Львів, Україна

**Тріль Орест Володимирович,**  
заступник генерального директора з медичної частини,  
Львівський онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр  
trilot@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0003-0401-8796>  
м. Львів, Україна

**Стасишин Андрій Романович,**  
доктор медичних наук,  
професор кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
stasyslyn82@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-6168-494X>  
м. Львів, Україна

**Матвійчук Олег Богданович,**  
доктор медичних наук,  
доцент кафедри загальної хірургії,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
oleh.matviychuk@yahoo.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5864-1535>  
м. Львів, Україна

**Квіт Адріан Дмитрович,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
adriankvit@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5036-3606>  
м. Львів, Україна

**Голян Андрій Дмитрович,**  
лікар-інтерн,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
henry262@ukr.net  
м. Львів, Україна

Шеремета Ігор Михайлович,

лікар-хірург,

ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП ІТМО

sheremetai@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-0235-789X>

м. Львів, Україна

## Сучасні тенденції лікування хворих на рак товстої кишки

**Вступ.** Рак товстої кишки (РТК) – один з найчастіших різновидів злоякісних пухлин, захворюваність на який неухильно зростає у глобальному вимірі всупереч масштабним скринінговим програмам, зусиллям щодо збільшення онкологічної настороженості населення. Істотне збільшення чисельності хворих на РТК, зростаючий фаховий рівень хірургів, поява приватних лікарень обумовили все більш розповсюджену практику лікування пацієнтів поза межами спеціалізованих онкологічних установ, що віддавна спостерігається у розвинених країнах Європи, США.

**Мета дослідження.** Дати оцінку результатам лікування хворих на РТК у багатопрофільній лікарні.

**Матеріали та методи.** Ретроспективним дослідженням охоплено 89 хворих на РТК, пролікованих у 2-му хірургічному відділі «Лікарні святого Пантелеймона» 1-го територіального медичного об'єднання міста Львова у 2019–2022 роках. Незначно переважали чоловіки – 50 (56,2%). Вік хворих знаходився в межах 39–81 років. Максимально чисельну групу склали особи віком 55–65 років (55,1%). Анемію (чоловіки <130 г/л, жінки <120 г/л) констатовано у 88,3% госпіталізованих. Підвищений вміст у крові раково-ембріонального антигену (>5 нг/мл) констатовано у 24,7% хворих. Ультрасонографію та комп'ютерну томографію з контрастним підсиленням виконано усім хворим задля візуалізації пухлини, регіонарних лімфатичних вузлів, пошуку віддалених метастазів (передовсім у печінці), асцити, ознак інвазії у суміжні органи і структури (передня черевна стінка, сечоводи, матка та ін.). Показанням до проведення магнітно-резонансної томографії була локалізація раку у прямій кишці, особливо середньої та нижньої її третини для з'ясування проростання у мезоректальну фасцію, сім'яні міхурці, стінку піхви. Трансанальну ультрасонографію виконували для визначення протипоказань до міжсфінктерної резекції (інвазія пухлини у зовнішній сфінктер, ураження лімфатичних вузлів). Патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу, отриманого під час колоноскопії, виявило у всіх випадках аденокарциноми різного ступеня диференціації: високо – 77,6%, помірно – 13,5% та низькодиференційовану – у 8,9% випадків. Комплексом передопераційних досліджень встановлено локалізацію пухлинного процесу: сліпа кишка – 4,3%, висхідна ободова – 2,5%, печінковий вигин – 16,1%, поперечноободова – 11,5%, селезінковий вигин – 12,7%, низхідна ободова – 4,9%, сигмоподібна – 24,1%, ректосигмоїдне з'єднання – 15,3%, пряма – 8,6%. Неoad'ювантну хіміопроменеву терапію у зв'язку з локалізацією пухлини у середній або нижній третині прямої кишки застосовано у 5,2% хворих; операції виконано через 1 місяць після її закінчення. Виконані операції: правобічна геміколектомія – 25,1%, резекція поперечно-ободової кишки – 9,4%, лівобічна геміколектомія – 22,6%, резекція сигмоподібної кишки – 14,5%, висока передня резекція прямої кишки – 17,8%, низька передня резекція прямої кишки – 6,2%, міжсфінктерна резекція прямої кишки – 2,3%, екстирпація прямої кишки за Quenu-Miles'ом – 2,1%. Видалення синхронних метастазів з печінки застосовано у 7,4% спостережень. Операції лапаротомним способом виконано 79 хворим (88,8%), лапароскопічно – 8 (8,9%), роботично – da Vinci robotic surgical system – 2 (2,3%).

**Результати та їх обговорення.** Радикальними щодо раку ободової кишки у 87,6% випадків вважались широкі анатомічні резекції (R0) з видаленням чотирьох колекторів регіонарних лімфатичних вузлів (D3), прямої – тотальної мезоректумектомії. Паліативні/циторедуктивні втручання виконано 10,1% хворих. У 2 пацієнтів (2,3%) операція мала вимушено діагностичний характер. Післяопераційні ускладнення розвинулись у 15 (16,8%) випадків: нагноєння рани 9 (10,1%), неспроможність швів анастомозу – 3 (3,4%), тромбоемболія легеневої артерії – 3 (3,4%). Релапаротомії з приводу неспроможності швів анастомозу, перитоніту виконано 2 хворим (2,2%). Померли 2 пацієнтів – післяопераційна летальність – 2,2%. В обох випадках причиною смерті визнано тромбоемболію легеневої артерії. Рішенням про видачу ліцензії (наказ МОЗ від 10.01.2023 р. №49) Комунальному Некомерційному Підприємству «Львівське Територіальне Медичне Об'єднання» Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги надано право провадження діяльності за спеціальностями «онкохірургія» та ін. З 89 оперованих у 3 (3,4%) визначити виживаність не виявилось можливим з причини зміни місця проживання і безуспішності телефонного контакту. Один рік після лікування в 2-му хірургічному відділі «Лікарні святого Пантелеймона» 1-го ТМО міста Львова прожило 86 (96,6%) оперованих, 2 роки – 81 (91,1%) і три – 74 (83,1%). Моніторингові заходи пацієнтів після виписки з лікарні полягали у періодичному визначенні вмісту раково-ембріонального антигену в крові, ультрасонографії, комп'ютерній томографії, колоноскопії. Впродовж 3 років у 8 (9,3%) пацієнтів розвинулись метастази у печінку.

**Висновки.**

1. Рак товстої кишки – злоякісна пухлина зі стабільним зростанням захворюваності в світі.
2. Лікування хворих на рак товстої кишки у багатопрофільних клінічних лікарнях можливе за умов наявності відповідної ліцензії та забезпечення діагностики і лікування згідно міжнародних та національних настанов.
3. Виживаність – основний показник якості комплексного лікування онкологічних хворих, зокрема на рак товстої кишки.

**Ключові слова:** товста кишка, рак, діагностика, лікування, летальність, виживаність.

**Matviychuk Bohdan Olehovych**, Doctor of Medicine, Full Member of European Society of Surgery, Professor, Chief of Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, bmatviychuk@yahoo.com, <http://orcid.org/0000-0002-5495-2838>, Lviv, Ukraine

**Bokhonko Roman Liubomyrovych**, PhD, Assistant at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, romanbokhonko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>, Lviv, Ukraine

**Lavryk Andrii Mykhailovych**, Medical director for Hospital of St. Panteleimon of the 1st Territorial Medical Union of Lviv, andriylavrik69@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0008-8818-8525>, Lviv, Ukraine

**Tril Orest Volodymyrovych**, Deputy General Director for the Medical Department, Lviv Cancer Center, trilot@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0401-8796>, Lviv, Ukraine

**Stasyshyn Andrii Romanovych**, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, stasyshyn82@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6168-494X>, Lviv, Ukraine

**Matviychuk Oleh Bohdanovych**, Doctor of Medicine, Associate Professor at the Department of General Surgery, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, oled.matviychuk@yahoo.com, <https://orcid.org/0000-0002-5864-1535>, Lviv, Ukraine

**Kvit Adrian Dmytrovych**, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, adriankvit@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5036-3606>, Lviv, Ukraine

**Holian Andrii Dmytrovych**, Intern doctor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, henry262@ukr.net, <https://orcid.org/0009-0005-1640-2842>, Lviv, Ukraine

**Sheremeta Igor Mykhailovych**, Doctor surgeon for Hospital of St. Panteleimon of the 1st Territorial Medical Union of Lviv, sheremetai@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0235-789X>, Lviv, Ukraine

## Modern trends in the treatment of patients with colon cancer

**Introduction.** Colon cancer (CC) is one of the most frequent types of malignant tumors, the incidence of which is steadily enlarging globally, despite large-scale screening programs and efforts to increase the oncological awareness of the population. Significant growth in the number of CC patients, increasing professional level of surgeons and emergence of private hospitals had led to widespread practice of treating patients outside of specialized oncological institutions, being long observed in developed countries of Europe and the USA.

**The aim of the study.** To evaluate the results of treatment of CC patients in a multi-profile hospital.

**Materials and methods.** The retrospective study covered 89 patients with CC treated in the 2nd Surgical department of the "St. Panteleimon Hospital" (1st Territorial medical union of Lviv) in 2019-2022. There was a slight predominance of men – 50 (56.2%). Age of patients was in range of 39-81. The largest group consisted of persons aged 55-65 (55.1%). Anemia (normal limits – men <130 g/L, women <120 g/L) was diagnosed in 88.3%. An increased level of carcino-embryonic antigen in the blood (>5 ng/mL) was found in 24.7%. Ultrasonography and computed tomography with contrast enhancement were performed in all patients to visualize the tumor, regional lymph nodes, possible distant metastases (primarily in the liver) and ascites, signs of invasion into adjacent organs and structures (anterior abdominal wall, ureters, uterus etc.). Indication for magnetic resonance imaging was the localization of cancer in the rectum, especially in the middle and lower third, in order to find out the growth into the mesorectal fascia, seminal vesicles and vaginal wall. Transanal ultrasonography was performed to determine contraindications to intersphincteric resection (tumor invasion of the external sphincter, invasion to lymph nodes). In all cases, pathomorphological examination of the biopsy material obtained during colonoscopy revealed adenocarcinomas of various degrees of differentiation: high in 77.6%, moderate – 13.5% and low – in 8.9%. The complex of preoperative studies established the localization of the tumor process: cecum – 4.3%, ascending colon – 2.5%, hepatic flexure – 16.1%, transverse colon – 11.5%, splenic flexure – 12.7%, descending colon – 4.9%, sigmoid – 24.1%, rectosigmoid junction – 15.3% and rectum – 8.6%. Neoadjuvant chemoradiation therapy due to tumor localization in the middle or lower third of the rectum was used in 5.2% of patients; surgery was performed 1 month after its completion. Operations performed were: right-sided hemicolectomy – 25.1%, transverse colon resection – 9.4%, left-sided hemicolectomy – 22.6%, sigmoid colon resection – 14.5%, high anterior rectal resection – 17.8%, low anterior rectal resection – 6.2%, intersphincter rectal resection – 2.3%, Quenu-Miles' rectal extirpation – 2.1%. Removal of synchronous metastases from the liver was used in 7.4% of observations. Seventy-nine patients (88.8%) underwent laparotomic operations, 8 (8.9%), laparoscopically – 2 (2.3%), using the Da Vinci robotic surgical system.

**Results and discussion.** In 87.6% of cases of CC, wide anatomical resections (R0) with removal of 4 collectors of regional lymph nodes (D3) and rectal – total mesorectectomy were considered radical. Palliative/cytoreductive interventions were performed in 10.1% of patients. In 2 patients (2.3%), operation had a forced diagnostic nature. Postoperative complications developed in 15 (16.8%) cases: suppuration of the wound – 9 (10.1%), failure of anastomotic sutures – 3 (3.4%), thromboembolism of the pulmonary artery – 3 (3.4%). Relaparotomy due to failure of anastomotic sutures, peritonitis was performed in 2 patients (2.2%). Two patients died: postoperative mortality – 2.2%. In both cases, pulmonary embolism was recognized as the cause of death. A license (Order of the Ministry of Health of Ukraine, January 10, 2023, No. 49) had granted the permission to carry out activities in the specialties of "oncological surgery" and other in the Municipal non-profit enterprise "1st Territorial medical union of Lviv, Multi-profile clinical hospital of intensive care and emergency medical aid". In 89 of operated, it was not possible to determine the survival rate in 3 (3.4%) due to the change of residence and unsuccessful telephone contact. One year after treatment in the 2nd surgical department of "Hospital of St. Panteleimon" of the 1st Territorial medical union of Lviv, 86 (96.6%) operated patients lived, of those 2 years – 81 (91.1%) and 3 – 74 (83.1%). Monitoring measures of patients after discharge from the hospital consisted of periodic determination of the content of carcino-embryonic antigen in the blood, ultrasonography, computed tomography and colonoscopy. Within 3 years, 8 (9.3%) patients developed liver metastases.

### Conclusions.

1. Colon cancer is a malignant tumor with a stable increase in incidence in the world.
2. Treatment of patients with colon cancer in multi-profile clinical hospitals is possible with appropriate license and provision of diagnosis and treatment in accordance with international and national guidelines.
3. Survival is the main indicator of the quality of complex treatment of oncological patients, particularly with colon cancer.

**Key words:** colon, cancer, diagnosis, treatment, mortality, survival.

**Вступ.** Рак товстої кишки (РТК) – один з найчастіших різновидів злоякісних пухлин, захворюваність на який неухильно зростає у глобальному вимірі всупереч

масштабним скринінговим програмам, зусиллям щодо збільшення онкологічної настороженості населення [4; 9; 12]. Рак товстої кишки посідає третє місце серед

нововиявлених раків і друге (9,4%) – за смертністю [8, с. 175–180]. Захворюваність на РТК в Україні становить 37/100 000 населення [1; 5]. Поглиблене вивчення кінетики РТК, шляхів місцевого розповсюдження та метастазування лягли в основу принципів радикальності хірургічного лікування хворих на РТК – широкої анатомічної резекції кишки та D3-лімфодиссекції. Вдосконалення техніки виконання хірургічних втручань та зростання можливостей анестезіологічного забезпечення лягли в основу комбінованих резекцій у пацієнтів із РТК [7; 9]. Технічний прогрес дав поштовх для впровадження малоінвазивних технологій у лікування хворих на РТК – лапароскопічних і роботичних, ендолуменальних резекцій кишки [11, с. 246–249]. Розуміння того, що хірургічне втручання досягло межі своїх можливостей у покращенні виживаності хворих на РТК визначило необхідність у хіміотерапії (ад'ювантної, паліативної), неоад'ювантної хіміопроменевої терапії [11, с. 246–254]. Результатом спільних зусиль у лікуванні хворих на РТК стало зростання 1-річної виживаності до 88,07%, 3-річної – 70,67%, 5-річної – 57,26% [2; 10].

Важливим кроком у покращенні якості допомоги онкологічним хворим, включно з РТК, в Україні стала організація та відкриття онкологічних диспансерів, регіональних лікувально-діагностичних центрів, національного інституту раку [5, с. 2–9]. Окрім системних організаційних заходів в цих установах впроваджують нові способи лікування (адресної хіміотерапії, інтраопераційної гіпертермічної хіміотерапії та ін.). Особливо важливою ланкою їх роботи є формування національного та регіонального канцер-реєстрів, які дають можливість об'єктивно оцінити захворюваність зокрема на РТК, співвідношення захворюваності до смертності, виживаність пролікованих пацієнтів. Отримані статистичні дані визначають слабкі ланки онкологічної допомоги в Україні в цілому та в окремих областях зокрема.

Істотне збільшення чисельності хворих на РТК, зростаючий фаховий рівень хірургів, поява приватних лікарень обумовили все більш розповсюджену практику лікування пацієнтів поза межами спеціалізованих онкологічних установ, що віддавна спостерігається у розвинених країнах Європи, США та ін.. Метою дослідження стала оцінка результатів лікування хворих на РТК у багатопрофільній лікарні.

**Методологія та методи дослідження.** Ретроспективним дослідженням охоплено 89 хворих на РТК, пролікованих у 2-му хірургічному відділі «Лікарні святого Пантелеймона» 1-го територіального медичного об'єднання міста Львова у 2019–2022 роках. Незначно переважали чоловіки – 50 (56,2%). Вік хворих знаходився в межах 39–81 років (середній – 61,1±7,7). Максимально чисельну групу склали особи віком 55–65 років (55,1%). Характерними скаргами пацієнтів були: кваліть і підвищена втомлюваність (89,9%), невмотивована втрата ваги (56,4%), ниючі іноді спазматичні болі в животі (46,8%), підвищення температури до субфебрильних величин (31,1%), крововиділення з калом (24,8%). Об'єктивним обстеженням пухлинний утвір при пальпації виявлено лише у 13,5% хворих, переважно правобічної локалізації. Анемію (чоло-

віки <130 г/л, жінки <120 г/л) констатовано у 88,3% госпіталізованих. Підвищений вміст у крові раково-ембріонального антигену (>5 нг/мл) констатовано у 24,7% хворих. Ультрасонографію та комп'ютерну томографію з контрастним підсиленням виконано усім хворим задля візуалізації пухлини, регіонарних лімфатичних вузлів, пошуку віддалених метастазів (передовсім у печінці), асцити, ознак інвазії у суміжні органи і структури (передня черевна стінка, сечоводи, матка та ін.). Показанням до проведення магнітно-резонансної томографії була локалізація раку у прямій кишці, особливо середньої та нижньої її третини для з'ясування проростання у мезоректальну фасцію, сім'яні міхурці, стінку піхви. Трансанальну ультрасонографію виконували для визначення протипоказань до міжсфінктерної резекції (інвазія пухлини у зовнішній сфінктер, ураження лімфатичних вузлів).

Патоморфологічне дослідження біопсійного матеріалу, отриманого під час колоноскопії, виявило у всіх випадках аденокарциноми різного ступеня диференціації: високо – 77,6%, помірно – 13,5% та низькодиференційовану – у 8,9% випадків. Комплексом передопераційних досліджень встановлено локалізацію пухлинного процесу: сліпа кишка – 4,3%, висхідна ободова – 2,5%, печінковий вигин – 16,1%, поперечно-ободова – 11,5%, селезінковий вигин – 12,7%, низхідна ободова – 4,9%, сигмоподібна – 24,1%, ректосигмоїдне з'єднання – 15,3%, пряма – 8,6%. Неоад'ювантну хіміопроменевою терапію у зв'язку з локалізацією пухлини у середній або нижній третині прямої кишки застосовано у 5,2% хворих; операції виконано через 1 місяць після її закінчення. Виконані операції: правобічна геміколектомія – 25,1%, резекція поперечно-ободової кишки – 9,4%, лівобічна геміколектомія – 22,6%, резекція сигмоподібної кишки – 14,5%, висока передня резекція прямої кишки – 17,8%, низька передня резекція прямої кишки – 6,2%, міжсфінктерна резекція прямої кишки – 2,3%, екстирпація прямої кишки за Quenu-Miles'ом – 2,1%. Видалення синхронних метастазів з печінки застосовано у 7,4% спостережень. Операції лапаротомним способом виконано 79 хворим (88,8%), лапароскопічно – 8 (8,9%), роботично – da Vinci robotic surgical system – 2 (2,3%).

Виходячи з результатів передопераційних обстежень, операційних даних та висновків патоморфологічного дослідження операційного матеріалу, I стадію пухлинного процесу визнано у 2,2% хворих, II, III і IV – у 59,1%, 28,6% і 10,1% хворих, відповідно. Ліжкодень знаходився в межах 7–12 днів (середній – 9,1±1,8).

**Результати та їх обговорення.** Операції з приводу раку товстої кишки, особливо прямої, належать до втручань підвищеної складності з огляду на складність мобілізації, анастомозування, високого ризику ускладнень [2; 3; 6; 7]. Радикальними щодо раку ободової кишки у 87,6% випадків вважались широкі анатомічні резекції (R0) з видаленням чотирьох колекторів регіонарних лімфатичних вузлів (D3), прямої – тотальної мезоректумектомії. Паліативні/циторедуктивні втручання виконано 10,1% хворих. У 2 пацієнтів (2,3%) операція мала вимушено діагностичний характер. Післяопераційні ускладнення розвинулись у 15 (16,8%)

випадків: нагноєння рани 9 (10,1%), неспроможність швів анастомозу – 3 (3,4%), тромбоемболія легеневої артерії – 3 (3,4%). Релапаротомії з приводу неспроможності швів анастомозу, перитоніту виконано 2 хворим (2,2%). Померли 2 пацієнтів – післяопераційна летальність – 2,2%. В обох випадках причиною смерті визнано тромбоемболію легеневої артерії.

Збільшення числа державних, комунальних та приватних лікувальних установ, в яких надають комплексне лікування онкохворим є об'єктивною реальністю і відповідає принципам систем охорони здоров'я розвинених держав при дотриманні певних умов, головною з яких є отримання відповідної ліцензії. Рішенням про видачу ліцензії (наказ МОЗ від 10.01.2023 р. № 49) Комунальному Некомерційному Підприємству «Львівське Територіальне Медичне Об'єднання» Багатопрофільна клінічна лікарня інтенсивних методів лікування та швидкої медичної допомоги» надано право провадження діяльності за спеціальностями «онкохірургія» та ін. Передумовами для отримання ліцензії став багаторічний досвід клініки в царині онкохірургії і проходження спеціалізації з онкохірургії рядом хірургів з вищою кваліфікаційною категорією. На постійній основі під головуванням медичного директора лікарні та доцента кафедри діє міждисциплінарна комісія за участі клінічних онкологів, онкохірургів, хімотерапевтів, променевих діагностів, анестезіологів та ін., мета якої полягає у контролі за дотриманням міжнародних та національних настанов лікування онкохворих у тіс-

ній співпраці з медичною частиною Львівського онкологічного регіонального лікувально-діагностичного центру.

Беручи до уваги, що одним з кардинальних показників якості медичної допомоги онкохворим є виживаність, проведено дослідження згідно даних регіонального канцер-реєстру. З 89 оперованих у 3 (3,4%) визначити виживаність не виявилось можливим з причини зміни місця проживання і безуспішності телефонного контакту. Один рік після лікування в 2-му хірургічному відділі «Лікарні святого Пантелеймона» 1-го ТМО міста Львова прожило 86 (96,6%) оперованих, 2 роки – 81 (91,1%) і три – 74 (83,1%). Моніторингові заходи пацієнтів після виписки з лікарні полягали у періодичному визначенні вмісту раково-ембріонального антигену в крові, ультрасонографії, комп'ютерній томографії, колоноскопії. Впродовж 3 років у 8 (9,3%) пацієнтів розвинулись метастази у печінку.

#### Висновки з дослідження:

1. Рак товстої кишки – злоякісна пухлина зі стабільним зростанням захворюваності в світі.
2. Лікування хворих на рак товстої кишки у багато-профільних клінічних лікарнях можливе за умов наявності відповідної ліцензії та забезпечення діагностики і лікування згідно міжнародних та національних настанов.
3. Виживаність – основний показник якості комплексного лікування онкологічних хворих, зокрема на рак товстої кишки.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи:

1. Матвійчук Б.О. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування, аналіз отриманих даних;
2. Лаврик А.М. – аналіз отриманих даних;
3. Тріль О.В. – аналіз отриманих даних;
4. Бохонко Р.Л. – збір матеріалу, підготовка тексту, аналіз отриманих даних;
5. Стасишин А.Р. – аналіз отриманих даних;
6. Матвійчук О.Б. – збір матеріалу, підготовка тексту;
7. Квіт А.Д. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;
8. Голян А.Д. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;
9. Шеремета І.М. – збір матеріалу.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Vdovychenko VI, Kulchytskyi VV. Suchasni pohliady na epidemiolohiiu ta osnovni faktory rozvytku kolorektalnoho raku. Medychnyi forum. 2021;24 (24):54–6. [In Ukrainian]. [http://www.medicinelviv.org.ua/2021/24\\_2021.pdf](http://www.medicinelviv.org.ua/2021/24_2021.pdf)
2. Duzenko OO. Suchasni pidkhody diahnostryky na etapi likuvannia kolorektalnoho raku. Klinichna anesteziolohiia ta intensyvna terapiia. 2021;2:59–64. [In Ukrainian]. DOI 10.31379/2411.2616.18.2.7
3. Kolesnyk AP, Kolesnyk YP, Kechedzhyev VV. Vlyianyie nesostoiatelnosti anastomoza na rezultaty khyrurhicheskoho lechenyia kolorektalnoho raka (obzor lyteratury). Khirurgiia Ukrainy. 2019;2:92–9. [In Ukrainian]. <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/11605>
4. Melnychuk NY, Shabat HY, Churpyi YK. Korotko o skrynynhe kolorektalnoho raka. Art of Medicine. 2019;3(11):108–9. [In Ukrainian] <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/366/335>
5. Fedorenko Z, Kolesnik O, Gulak L, Ryzhov A, Sumkina O. Colorectal cancer in Ukraine: the epidemiological and organizational aspects of the problem. Practical Oncology. 2019;2(2):2–9. DOI 10.22141/2663-3272.2.2.2019.176026
6. Emoto S, Emoto S, Nozawa H, Kawai K, Hata K, Tanaka T, et al. Venous thromboembolism in colorectal surgery: Incidence, risk factors, and prophylaxis. Asian J Surgery. 2019;42(9):863–73. DOI 10.1016/j.asjsur.2018.12.013
7. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M, Nygren J, Demartines N, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations: 2018. World J Surg. 2019;43(3):659–95. DOI 10.1007/s00268-018-4844-y. PMID 30426190

8. Jiang Y, Yuan H, Li Z, Xiaowei J, Shen Q, Tuo J et al. Cancer Biology & Medicine. 2022;19(2):175–86. DOI 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0634
9. Lee YC, Hsu Y, Chen S, Yen A, Chiu S, Fann J, et al. Effects of screening and universal healthcare on long-term colorectal cancer mortality. International Journal of Epidemiology. 2019;48(2):538–48 DOI 10.1093/ije/dyy1822019
10. Nikbakht H, Hassanipour S, Shojaie L, Vali M, Ghaffari-fam S, Ghelichi-ghojogh M, et al. Rate of Colorectal Cancer in Eastern Mediterranean Region Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancer Control. 2020;27(1):e1073274820. DOI 10.1177/1073274820964146
11. Shinji S, Yamada T, Matsuda A, Sonoda H, Ohta R, Iwai T, et al. Recent Advances in the Treatment of Colorectal Cancer. Journal of Nippon Medical School. 2022;89(3):246–54. DOI 10.1272/jnms.JNMS.2022\_89-310
12. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209–249. DOI 10.3322/caac.21660. PMID: 33538338

**Матвійчук Богдан Олегович,**

доктор медичних наук, професор,

завідувач кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

[bmatviyuchuk@yahoo.com](mailto:bmatviyuchuk@yahoo.com)

<https://orcid.org/0000-0002-5495-2838>

м. Львів, Україна

**Федчишин Назар Романович,**

кандидат медичних наук,

доцент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

[fednaz@ukr.net](mailto:fednaz@ukr.net)

<https://orcid.org/0000-0003-0232-2778>

м. Львів, Україна

**Бохонко Роман Любомирович,**

кандидат медичних наук,

асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

[romanbokhonko@gmail.com](mailto:romanbokhonko@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>

м. Львів, Україна

**Федоришин Тарас Михайлович,**

лікар-хірург,

ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП ІТМО

[fedoryshyn.tm@gmail.com](mailto:fedoryshyn.tm@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0002-8683-1221>

м. Львів, Україна

**Шеремета Ігор Михайлович,**

лікар-хірург,

ВП «Лікарня святого Пантелеймона» КНП ІТМО

[sheremetai@gmail.com](mailto:sheremetai@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0006-0235-789X>

м. Львів, Україна

## **Місце венозного тромбоемболізму в структурі госпітальної летальності у пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією та COVID-19**

**Вступ.** Профілактика тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих гострою хірургічною абдомінальною патологією в умовах глобальної пандемії COVID-19 є актуальною проблемою. Згідно з метааналізом 2021 року баз даних MEDLINE (n=635), EMBASE (n=731), Cochrane library (n=23), SSRN (n=61) та Medrxiv (n=196), частота ТГВ у хворих з коронавірусною інфекцією (КІ) сягає 14,8% пацієнтів, а частота ТЕЛА – 16,5% відповідно.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості та структуру летальності у пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією з супутньою коронавірусною інфекцією (КІ) та оцінити динаміку ВТ у хворих наведеної групи з початку пандемії COVID-19.

**Методологія та методи.** Одноцентрове ретроспективне контрольоване за подіями не рандомізоване дослідження виконано в центрі хірургії багатопрофільній лікарні святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання. Системою електронних медичних записів бази даних Doctor Eleks EHealth лікувального закладу проведено пошук по ключовим параметрам: невідкладна операція з приводу абдомінальної хірургічної патології та наявність за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) тесту на SARS-CoV-2 і/або характерні зміни на спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) грудної клітки на момент стаціонарного лікування.

Методом тотальної вибірки за період з квітня 2020 по вересень 2022 років охоплено 124 карти патолого-анатомічного розтину пацієнтів. Середній вік пацієнтів склав – 62,8±11,5 роки, частка працездатного віку становила – 41,3%. Переважали чоловіки – 62,5%. Операційні втручання виконано в усіх пацієнтів, середня тривалість – 122,4±31,3 хв. Тяжкість вірусної пневмонії за даними СКТ-СО-RADS 4-6 ступеня.

Критерії включення у дослідження: гостра хірургічна абдомінальна патологія, наявність результату ПЛР на SARS-CoV-2, операційне втручання до 12 годин з моменту надходження в стаціонар.

Детально аналізовано 54 карти патолого-анатомічного розтину, що проводились з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини, з них у 19 (35,5%) прижиттєво діагностовано COVID-19.

В ході наукового дослідження встановлено, що тромбоемболі в системі легеневих артерій та венах малого тазу і нижніх кінцівок на автопсії виявлено у 21 (38,9%) пацієнтів, в тому числі у 9 (16,7%) діагностовано їх фатальний вплив на танатогенез. ТГВ виявлено у 14 (25,9%) препаратів, проте слід зазначити три факти: тільки у третини пацієнтів при розтині досліджували судини нижніх кінцівок, не у всіх пацієнтів з ТЕЛА був виявлений ТГВ, у більшості пацієнтів з ТГВ діагностовано тромбоемболі у легеневих артеріях різного калібру.

**Результати та їх обговорення.** Реальні масштаби ВТ від початку пандемії COVID-19 залишаються недооціненими дотепер. Драматизму додає перебіг КІ у пацієнтів з важким перебігом основного захворювання такими як онкологія, тяжка абдомінальна інфекція чи інші гострі захворювання черевної порожнини. Операційне втручання часто виконано в умовах обмежених можливостей компенсації гомеостазу пацієнта на фоні важкої дихальної недостатності, необхідністю постійної оксигенотерапії, утрудненої адекватної оцінки факторів ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), як правило на фоні гіперкоагуляції та ін.

Прихований перебіг ТГВ та ТЕЛА, значні труднощі діагностики, зменшення частки автопсії пов'язаних з різким зростанням пацієнтів на Covid-19, військовою агресією РФ та інших причин, не дає можливість зробити коректні висновки щодо реальної частоти ВТ та ефективності профілактики у досліджуваного контингенту пацієнтів.

Аналізуючи медичні карти померлих пацієнтів встановлено значно вищий показник ТЕУ у пацієнтів з гострою невідкладною хірургічною патологією та супутньою КІ. Так, сумарна частота ВТ у пацієнтів з COVID-19 склала 47,4% випадків, з них 21,1% – фатальна ТЕЛА, на противагу групі без COVID-19 – 34,3% та 14,3% відповідно.

Специфічна профілактика ВТ полягала у підшкірному введенні гепарину як правило низької молекулярної маси. Всупереч тому, що у хворих з COVID-19 медикаментозна профілактика проведена у всіх пацієнтів відповідно до протокольних документів, кількість епізодів ТЕУ в тому числі фатальних ТЕЛА у пацієнтів з КІ є у 1,5 раза більше.

Значна кількість проблемних питань може бути вирішеною шляхом опрацювання та впровадження у клінічну практику національного стандарту профілактики ВТ у хворих з невідкладною абдомінальною хірургічною патологією та COVID-19.

### Висновки.

1. Венозні тромбози і емболії – одне з найтяжчих післяопераційних ускладнень в ургентній хірургії, особливо на фоні пандемії COVID-19.

2. Реальний ризик тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з гострою абдомінальною хірургічною патологією та супутньою коронавірусною інфекцією є недооцінений у зв'язку з об'єктивними причинами (поява нових штамів вірусу SARS-CoV-2, неадекватна статистика у зв'язку з військовою агресією та ін.).

3. Фатальна тромбоемболія легеневої артерії у померлих гострою хірургічною абдомінальною патологією та COVID-19 спостерігається у 21,1 %, що є у 1,5 рази вищим показником ніж у пацієнтів в яких корона вірусна інфекція відсутня.

4. Профілактика венозного тромбоемболізму згідно існуючих рекомендацій не дає повного захисту від фатальної ТЕЛА у пацієнтів з невідкладною хірургічною патологією та COVID-19 і потребує подальшого вивчення.

**Matviychuk Bohdan Olehovych**, Doctor of Medicine, Full Member of European Society of Surgery, Professor, Chief of Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, bmatviychuk@yahoo.com, <http://orcid.org/0000-0002-5495-2838>, Lviv, Ukraine

**Fedchyshyn Nazar Romanovych**, PHD, Associate Professor at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, fednaz@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0232-2778>, Lviv, Ukraine

**Bokhonko Roman Liubomyrovych**, PhD, Assistant at the Department of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Faculty of Postgraduate Education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, romanbokhonko@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3859-0635>, Lviv, Ukraine

**Fedoryshyn Taras Mykhailovych**, Doctor surgeon for Hospital of St. Panteleimon of the 1st Territorial Medical Union of Lviv, fedoryshyn.tm@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8683-1221>, Lviv, Ukraine

**Sheremeta Igor Mykhailovych**, Doctor surgeon for Hospital of St. Panteleimon of the 1st Territorial Medical Union of Lviv, sheremetai@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0006-0235-789X>, Lviv, Ukraine

## Place of venous thromboembolism in the structure of hospital mortality in patients with acute surgical abdominal pathology and COVID-19

**Introduction.** Prevention of deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities and pulmonary artery thromboembolism (PATE) in patients with acute surgical abdominal pathology during global COVID-19 pandemic is an urgent problem. According to 2021 meta-analysis of MEDLINE (n=635), EMBASE (n=731), Cochrane library (n=23), SSRN (n=61) and Medrxiv (n=196) databases, the frequency of DVT in patients with coronavirus infection (CI) reaches 14.8% and the frequency of PATE – 16.5%, respectively.

**Aim of the research.** To study the characteristics and structure of mortality in patients with acute surgical abdominal pathology with concomitant CI and to evaluate the dynamics of venous thromboembolism (VTE) in patients of given group since the beginning of the COVID-19 pandemic.

**Methodology and methods.** A single-center, retrospective, event-controlled, non-randomized study was performed at the Surgery center of the St. Panteleimon multidisciplinary hospital of the First territorial medical union. Using the Doctor Eleks EHealth database, we searched for key parameters: emergency surgery for abdominal surgical pathology and presence of a SARS-CoV-2 using the polymerase chain reaction (PCR) and/or characteristic changes on the spiral computed tomography (SCT) of the chest at the time of inpatient treatment.

Total sampling method from April 2020 to September 2022 had covered 124 protocols of autopsy. Average age of the patients was 62.8±11.5, those of working age were 41.3%. Men predominated – 62.5%. Surgical interventions were performed in all patients, average duration was 122.4±31.3 min. Severity of viral pneumonia according to SCT was CO-RADS grade 4–6.



Criteria for inclusion in the study were: acute surgical abdominal pathology, presence of positive PCR result for SARS-CoV-2, surgical intervention within 12 hours from the admission to the hospital.

Detailed analysis of 54 autopsy protocols had shown that 19 (35.5%) patients were diagnosed with COVID-19 while alive.

In the course of research, it was established that thromboemboli in the system of pulmonary arteries and veins of the pelvis and lower extremities were found at autopsy in 21 (38.9%) patient, including 9 (16.7%) whose fatal impact on thanatogenesis was diagnosed. DVT was detected in 14 (25.9%) deceased patients, but 3 facts should be noted: only in a third of patients, the vessels of the lower extremities were examined at autopsy; not all patients with PATE had DVT; in most patients with DVT, thromboemboli were diagnosed in the pulmonary arteries of various types and caliber.

**Results and discussion.** The real scale of VTE since the beginning of the COVID-19 pandemic remains underestimated until now. The course of CI in patients with severe course of the concomitant disease, such as oncological, severe abdominal infection or other acute diseases of the abdominal cavity, adds drama. Surgical intervention was often performed in conditions of limited opportunities to compensate the patient's homeostasis on the background of severe respiratory failure, need for constant oxygen therapy, difficulties of adequate assessment of risk factors for thromboembolic complications (TEC), usually during hypercoagulation etc.

Hidden course of DVT and PATE, significant difficulties of diagnostics, decrease in the number of autopsies related to sharp increase of amount of patients with COVID-19, military aggression of Russian Federation and other reasons, does not make it possible to draw correct conclusions about the real frequency of VTE and effectiveness of prevention in the studied contingent of patients.

Analyzing the medical cases of deceased patients, a significantly higher rate of TEC was stated in those with acute urgent surgical pathology and concomitant CI. Total frequency of VTE in patients with COVID-19 was 47.4%, of which 21.1% were fatal PATE, in contrast to the group without COVID-19 – 34.3% and 14.3%, respectively.

Specific prevention of VTE consisted in subcutaneous administration of heparin, as a rule, of low molecular weight. Contrary to the fact that in patients with COVID-19, medical prophylaxis was carried out in all patients in accordance with the protocol documents, the number of TEC episodes, including fatal PATE, in patients with CI was 1.5 times higher.

A substantial number of problematic issues can be solved by working out and implementing into clinical practice a national standard for the prevention of VTE in patients with emergency abdominal surgical pathology and COVID-19.

#### Conclusions.

1. Venous thrombosis and embolism are one of the most serious postoperative complications in emergency surgery, especially on the background of the COVID-19 pandemic.
2. The real risk of thromboembolic complications in patients with acute abdominal surgical pathology and concomitant coronavirus infection is underestimated due to objective reasons (emergence of new strains of the SARS-CoV-2, inadequate statistics due to military aggression etc.)
3. Fatal thromboembolism of the pulmonary artery in patients with acute surgical abdominal pathology and COVID-19 is observed in 21.1%, being 1.5 times higher than in patients without COVID-19.
4. Prevention of venous thromboembolism according to existing recommendations does not provide complete protection against fatal PATE in patients with emergency surgical pathology and COVID-19 and needs further study.

**Вступ.** Профілактика тромбозу глибоких вен (ТГВ) нижніх кінцівок та тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) у хворих гострою хірургічною абдомінальною патологією в умовах глобальної пандемії COVID-19 є актуальною проблемою. Згідно з мета-аналізом 2021 року [1; 3; 5; 6] баз даних MEDLINE (n=635), EMBASE (n=731), Cochrane library (n=23), SSRN (n=61) та Medrxiv (n=196), частота ТГВ у хворих з коронавірусною інфекцією (КІ) сягає 14,8% пацієнтів, а частота ТЕЛА – 16,5% відповідно. Проаналізувавши дані літератури за 2020–2022 роки [2; 4; 8; 10] відмічено тенденцію до різкого зростання венозного тромбоемболізму (ВТ) у пацієнтів хірургічного профілю та супутнім COVID-19 у яких виконано ургентне операційне втручання.

У наших публікаціях звертали увагу на зростання ризику тромбоутворення у пацієнтів з гострою хірургічною патологією та COVID-19 пов'язане із гіперкоагуляцією на фоні цитокінового дистресу, гіпоксії та ендотелінової дисфункції. Проте більш вагомим вважаємо факт операційного втручання, декомпенсація роботи внутрішніх органів та систем, подовження післяопераційного періоду, в тому числі перебування у відділенні інтенсивної терапії, гіподинамією та ін. [3; 11; 12].

Згідно з даними Центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я [6; 8] України достеменно кількість хворих на COVID-19 які оперовані з приводу гострої хірургічної абдомінальної патології після 25 лютого 2022 не відома. Враховуючи це, ми провели наукове дослідження у багатопрофільній лікарні інтен-

сивних методів лікування з метою встановлення реальної частоти ТГВ та ТЕЛА у зазначених пацієнтів.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості та структуру летальності у пацієнтів з гострою хірургічною абдомінальною патологією з супутньою коронавірусною інфекцією (КІ) та оцінити динаміку ВТ у хворих наведеної групи з початку пандемії COVID-19.

**Методологія та методи.** Одноцентрове ретроспективне контрольоване за подіями не рандомізоване дослідження виконано в центрі хірургії багатопрофільній лікарні святого Пантелеймона Першого територіального медичного об'єднання. Системою електронних медичних записів бази даних Doctor Eleks EHealth лікувального закладу проведено пошук по ключовим параметрам: невідкладна операція з приводу абдомінальної хірургічної патології та наявність за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) тесту на SARS-CoV-2 і/або характерні зміни на спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) грудної клітки на момент стаціонарного лікування.

Методом тотальної вибірки за період з квітня 2020 по вересень 2022 років охоплено 124 карти патолого-анатомічного розтину пацієнтів. Середній вік пацієнтів склав – 62,8±11,5 роки, частка працездатного віку становила – 41,3%. Переважали чоловіки – 62,5%. Операційні втручання виконано в усіх пацієнтів, середня тривалість – 122,4±31,3 хв. Тяжкість вірусної пневмонії за даними СКТ-CO-RADS 4-6 ступеня.

Критерії включення у дослідження: гостра хірургічна абдомінальна патологія, наявність результату ПЛР на SARS-CoV-2, операційне втручання до 12 годин з моменту надходження в стаціонар.

Детально аналізовано 54 карти паталого-анатомічного розтину, що проводились з приводу гострої хірургічної патології органів черевної порожнини, з них у 19 (35,5%) прижиттєво діагностовано COVID-19.

Так, з гострою непрохідністю кишок оперовано 15 (27,8%) пацієнти, в тому числі з обструктивним раком – 5 (9,3%), тромбозом мезентерійних судин – 4 (7,4%), неспецифічним виразковим колітом – 3 (5,6%) та флегмоною товстої кишки – 3 (5,6%); гострим холециститом – 9 (16,7%), в тому числі з патологією позапечінкових жовчних шляхів – 7 (13,0%), защемленою грижею – 7 (13,0%); гострим перфораційним дивертикулітом ободової кишки – 5 (9,3%); гострим панкреатитом – 4 (7,4%); раком шлунка ускладненим кровотечею – 4 (7,4%); гострим деструктивним апендицитом – (5,6%); перфораційною виразкою шлунка або 12-палої кишки – 3 (5,6%); декомпенсованим стенозом пілоричного відділу шлунка – 2 (3,7%) та іншими гнійними ускладненнями черевної порожнини – 2 (3,7%).

У 28 (51,9%) випадках гостре хірургічне захворювання ускладнилось перитонітом, у 8 (14,8%) – абдомінальним сепсисом. Втручання виконано впродовж 12 годин під ендотрахеальним наркозом чи епідуральним знечуленням.

Встановлено, що домінуючою причиною смерті були гнійно-септичні ускладнення, поліорганна, передовсім серцево-легенева недостатність та ТЕЛА.

В ході наукового дослідження встановлено, що тромбоемболи в системі легеневих артерій та венах малого тазу і нижніх кінцівок на автопсії виявлено у 21 (38,9%) пацієнтів, в тому числі у 9 (16,7%) діагностовано їх фатальний вплив на танатогенез. ТГВ виявлено у 14 (25,9%) препаративних, проте слід зазначити три факти: тільки у третини пацієнтів при розтині досліджували судини нижніх кінцівок, не у всіх пацієнтів з ТЕЛА був виявлений ТГВ, у більшості пацієнтів

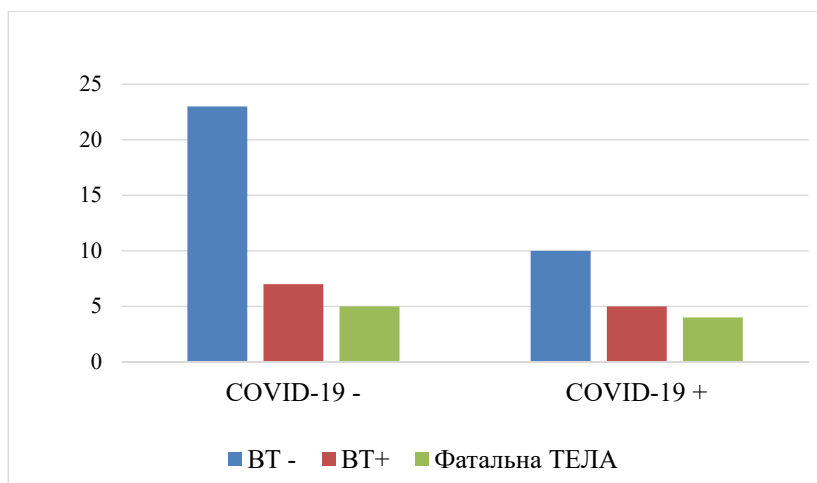
з ТГВ діагностовано тромбоемболи у легеневих артеріях різного калібру.

**Результати та їх обговорення.** Реальні масштаби ВТ від початку пандемії COVID-19 залишаються недооціненими дотепер. Драматизму додає перебіг КІ у пацієнтів з важким перебігом основного захворювання такими як онкологія, тяжка абдомінальна інфекція чи інші гострі захворювання черевної порожнини. Операційне втручання часто виконано в умовах обмежених можливостей компенсації гомеостазу пацієнта на фоні важкої дихальної недостатності, необхідністю постійної оксигенотерапії, утрудненої адекватної оцінки факторів ризику тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), як правило на фоні гіперкоагуляції та ін.

Прихований перебіг ТГВ та ТЕЛА, значні труднощі діагностики, зменшення частки автопсії пов'язаних з різким зростанням пацієнтів на COVID-19, військовою агресією РФ та інших причин, не дає можливість зробити коректні висновки щодо реальної частоти ВТ та ефективності профілактики у досліджуваного контингенту пацієнтів.

Аналізуючи медичні карти померлих пацієнтів встановлено значно вищий показник ТЕУ у пацієнтів з гострою невідкладною хірургічною патологією та супутньою КІ. Так, сумарна частота ВТ у пацієнтів з COVID-19 склала 47,4% випадків, з них 21,1% – фатальна ТЕЛА, на противагу групі без COVID-19 – 34,3% та 14,3% відповідно (Рис. 1 або Табл. 1).

Досліджуючи висновки паталого-анатомічного розтину пацієнтів встановлено, що виявлення факторів ризику ВТ було показанням до застосування превентивних профілактичних заходів. Неспецифічна профілактика ТГВ полягала в еластичному бандажуванні нижніх кінцівок перед транспортуванням хворого в операційну та ранній активізації хворого після хірургічного втручання. Відновленню рухової актив-



**Рис. 1. Частота ВТ в залежності від COVID-19**

Таблиця 1

**Частота ВТ в залежності від COVID-19**

	<b>VT -</b>	<b>VT+</b>	<b>ФВТ+</b>
COVID-19 -	23 (12,4%)	7 (3,8%)	5 (2,7%)
COVID-19 +	10 (5,4%)	5 (2,7%)	4 (2,2%)

ності сприяли адекватне знеболення та допомога молодшого медичного персоналу.

Специфічна профілактика ВТ полягала у підшкірному введенні гепарину як правило низької молекулярної маси. Всупереч тому, що у хворих з COVID-19 медикаментозна профілактика проведена у всіх пацієнтів відповідно до протокольних документів, кількість епізодів ТЕУ в тому числі фатальних ТЕЛА у пацієнтів з КІ є у 1,5 раза більше.

Невирішеними питаннями, які стали на перешкоді оптимізації профілактики ТГВ та ТЕЛА у пацієнтів з невідкладною хірургічною абдомінальною патологією в цілому, є недостатність настороженості лікарів до проблеми ТЕУ, об'єктивні труднощі оцінки ризику ВТ при наявності багатьох факторів, складність прогнозу важкості хірургічного захворювання та тривалості операційного втручання, оцінка стану гемостазу пацієнта та ін. При супутній КІ у даній когорти пацієнтів оцінка реального ризику ТЕУ посилюється в рази. Невизначеності додає періодична поява нових, не вивчених та більш вірулентних штамів SARS-CoV-2, прикладом чого є ідентифікований новий мутований підвид ВА.5. «Омікрон» – BQ.1 «Цербер» на момент проведення дослідження.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконанні роботи:**

Матвійчук Б.О. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування, аналіз отриманих даних;

Федчишин Н.Р. – збір матеріалу, підготовка тексту аналіз отриманих даних;

Бохонко Р.Л. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;

Федоришин Т.М. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних;

Шеремета І.М. – аналіз отриманих даних.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18(7):1559–61. DOI 10.1111/jth.14849
2. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Baryshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18(7):1747–51. DOI 10.1111/jth.14854
3. Hulshof AM, Brüggemann RAG, Mulder MMG, Berg TW, Sels JEM, Olie RH, et al. Serial EXTEM, FIBTEM, and tPA rotational thromboelastometry observations in the Maastricht intensive care COVID cohort-persistence of hypercoagulability and hypofibrinolysis despite anticoagulation. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:654174. DOI 10.3389/fcvm.2021.654174
4. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021;5(3):872–88. DOI 10.1182/bloodadvances.2020003763
5. Streng AS, Delnoij TSR, Mulder MMG, Sels J, Wetzels RJH, Verhezen PWM, et al. Monitoring of unfractionated heparin in severe COVID-19: an observational study of patients on CRRT and ECMO. *TH Open*. 2020;4(4):e365–75. DOI 10.1055/s-0040-1719083
6. Thachil J, Juffermans NP, Ranucci M, Connors JM, Warkentin TE, Ortel TL, et al. ISTH DIC subcommittee communication on anticoagulation in COVID-19. *J. Thromb. Haemostasis*. 2020;18(9):2138–44. DOI 10.1111/jth.15004
7. Levy JH, Connors JM. Heparin resistance – clinical perspectives and management strategies. *N. Engl. J. Med*. 2021;385(9):826–32. DOI 10.1056/NEJMr2104091
8. Berg TW, Hulshof AM, Nagy M, Oerle R, Sels JW, Bussel B, et al. Suggestions for global coagulation assays for the assessment of COVID-19 associated hypercoagulability. *Thromb. Res*. 2021;84–89. DOI 10.1016/j.thromres.2021.02.026
9. Tas J, Gassel RJJ, Heines SJH, Mulder MMG, Heijnen NFL, Acampode MJ, et al. Serial measurements in COVID-19-induced acute respiratory disease to unravel heterogeneity of the disease course: design of the Maastricht Intensive Care COVID cohort (Maastricht). *BMJ Open*. 2020;10(9):e040175. DOI 10.1136/bmjopen-2020-040175

10. Wang Y, Kang H, Liu X, Tong Z. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J. Med. Virol.* 2020;92(6):538–39. DOI 10.1002/jmv.25721.
11. Toulon P, Smahi M, Pooter N. APTT therapeutic range for monitoring unfractionated heparin therapy. Significant impact of the anti-Xa reagent used for correlation. *J. Thromb. Haemostasis.* 2021;19(8):2002–2006. DOI 10.1111/jth.15264.
12. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–40. DOI 10.1182/blood.202060
13. Samama MM, Gerotziafas GT. Comparative pharmacokinetics of LMWHs, *Semin. Thromb. Hemost.* 2000;26(1):31–38. DOI 10.1055/s-2000-9497

**Муравйов Петро Тадеушович,**

доктор медичних наук, доцент кафедри хірургії № 2,  
Одеський національний медичний університет  
gemostatik@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7733-885X>  
м. Одеса, Україна

**Запорожченко Борис Сергійович,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії № 2,  
Одеський національний медичний університет  
gemostatik@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-0655-6539>  
м. Одеса, Україна

**Бородаєв Ігор Євгенович,**

кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 2,  
Одеський національний медичний університет  
gemostatik@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0859-2499>  
м. Одеса, Україна

**Горбунов Анатолій Анатолійович,**

кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 2,  
Одеський національний медичний університет  
gemostatik@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7712-0738>  
м. Одеса, Україна

**Шевченко Валерія Геннадіївна,**

кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії № 2,  
Одеський національний медичний університет  
gemostatik@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7849-4897>  
м. Одеса, Україна

**Ісмаїлов Георгій Тимурович,**

лікар-інтерн,  
КНП «Міська клінічна лікарня №11» ОМР  
м. Одеса, Україна

## Результати розширених панкреатодуоденальних резекцій з приводу злоякісних новоутворень панкреатобіліарної зони в умовах холемії

Питання доцільності виконання розширених панкреатодуоденальних резекцій навіть попри результати багатьох мультицентрових досліджень лишається предметом багатьох дискусій.

**Мета** – виявити та проаналізувати відмінності перебігу післяопераційного періоду у хворих після розширених та після стандартних панкреатодуоденальних резекцій.

**Матеріали та методи.** Проаналізовано результати хірургічного лікування 101 хворого на злоякісні новоутворення панкреатобіліарної зони, ускладнені синдромом механічної жовтяниці. В залежності від обсягу лімфодисекції хворих було розподілено на дві групи. 33 (32,7%) пацієнти, яким було виконано розширений варіант панкреатодуоденальної резекції, склали основну групу; до групи порівняння увійшло 68 (67,3%) пацієнтів, яким виконано стандартну панкреатодуоденальну резекцію.

**Результати.** Розширені панкреатодуоденальні резекції супроводжувалися дещо більшою інтраопераційною крововтратою у порівнянні із стандартними втручаннями, проте статистичного підтвердження цієї переваги виявлено не було – (522±165) мл проти (468±124) мл ( $p>0,05$ ). За умов виникнення лімфореї дебет лімфи по дренажах після розширених панкреатодуоденальних резекцій в середньому становив (512±26) мл/добу, що на 46,2% перевищувало середню кількість лімфи по дренажах у хворих після стандартних втручань ((236±31) мл/добу), що було статистично підтверджено ( $p<0,05$ ). Розвиток секреторної діареї тривалістю понад 2 тижні, як ускладнення розширеної панкреатодуоденальної резекції, відмічено у 7 (21,2%) хворих, натомість після стандартної – лише в 3 (4,4%) пацієнтів ( $p<0,05$ ). Неспроможність панкреатодигестивного анастомозу через панкреонекроз куки підшлункової залози ускладнило перебіг післяопераційного періоду у 9

(13,2%) хворих після стандартної панкреатодуоденальної резекції, тоді як після розширеної – у 4 (12,1%) хворих. Летальність після стандартної панкреатодуоденальної резекції склала 7,4% (5 хворих), після розширеної – 6,1% (2 хворих).

**Висновки.** Отримані результати вказують на необхідність більш прискіпливої візуалізації стану хворих на доопераційному етапі з урахуванням інтраопераційної картини за умов планування виконання панкреатодуоденальної резекції із розширеною лімфодиссекцією.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** лімфодиссекція, післяопераційні ускладнення, рак підшлункової залози, механічна жовтяниця, панкреатодуоденальна резекція.

**Muraviov Petro Tadeushovych**, MD, PhD, Associate Professor of the Surgery #2 Department, Odessa National Medical University, gemostatik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7733-885X>, Odessa, Ukraine

**Zaporozhchenko Borys Serhiiovych**, MD, PhD, Professor, The Head of the Surgery #2 Department, Odessa National Medical University, gemostatik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0655-6539>, Odessa, Ukraine

**Borodaiev Ihor Yevhenovych**, MD, PhD, Associate Professor of the Surgery #2 Department, Odessa National Medical University, gemostatik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0859-2499>, Odessa, Ukraine

**Horbunov Anatolii Anatoliiovych**, MD, PhD, Associate Professor of the Surgery #2 Department, Odessa National Medical University, gemostatik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7712-0738>, Odessa, Ukraine

**Shevchenko Valeriia Hennadiivna**, MD, PhD, Associate Professor of the Surgery #2 Department, Odessa National Medical University, gemostatik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7849-4897>, Odessa, Ukraine

**Ismailov Heorhii Tymurovych**, resident of the MUI “Odessa Municipal Hospital #11”, Odessa, Ukraine

### Results of extended pancreatoduodenal resections for malignant neoplasms of the pancreatobiliary zone in conditions of cholemia

The question of the expediency of extended pancreatoduodenal resections performing, even despite the results of many multicenter trials, remains the subject of debates.

Purpose- to identify and analyze the differences in the course of the postoperative period in patients after extended and after standard pancreaticoduodenal resections.

**Materials and methods.** The results of surgical treatment of 101 patients with malignant neoplasms of the pancreatobiliary zone, complicated by the syndrome of mechanical jaundice, were analyzed. Depending on the volume of lymphodissection, the patients were divided into two groups. 33 (32.7%) patients who underwent an extended variant of pancreaticoduodenal resection made up the main group; the comparison group included 68 (67.3%) patients who underwent standard pancreaticoduodenal resection.

**Results.** Extended pancreaticoduodenal resections were accompanied by slightly greater intraoperative blood loss compared to standard interventions, but statistical confirmation of this advantage was not found – (522±165) ml versus (468±124) ml ( $p>0.05$ ). Under the conditions of the occurrence of lymphorrhea, the average flow of lymph through drains after extended pancreaticoduodenal resections was (512±26) ml/day, which was 46.2% higher than the average amount of lymph through drains in patients after standard interventions ((236±31) ml/day), which was statistically confirmed ( $p<0.05$ ). The development of secretory diarrhea lasting more than 2 weeks, as a complication of extended pancreaticoduodenal resection, was noted in 7 (21.2%) patients, but after standard resection – only in 3 (4.4%) patients ( $p<0.05$ ). Inability of pancreaticodigestive anastomosis due to necrosis of the pancreatic stump complicated the course of the postoperative period in 9 (13.2%) patients after standard pancreaticoduodenal resection, while after extended – in 4 (12.1%) patients. Mortality after standard pancreaticoduodenal resection was 7.4% (5 patients), after extended – 6.1% (2 patients).

**Conclusions.** The obtained results indicate the need for more careful visualization of the condition of patients at the preoperative stage, taking into account the local intraoperative situation, under the conditions of planning the performance of pancreaticoduodenal resection with extended lymph nodes dissection.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Key words:** lymph node dissection, postoperative complications, pancreatic cancer, mechanical jaundice, pancreatoduodenal resection.

**Вступ.** Рак підшлункової залози (ПЗ) посідає четверте місце серед рак-асоційованих причин смерті населення країн Західної Європи із неуклібною тенденцією к зростанню [1, 2, 3]. Трирічна виживаність за раку голівки ПЗ за даними різних авторів зрідка сягає 40%, а п'ятирічна – майже не перевищує 2% і визначається диференціюванням пухлини, стадією онкопроцесу, наявності будь-якого типу метастазування, залучення в пухлинний процес навколишніх анатомічних структур, можливістю проведення нео- та ад'ювантної хіміотерапії [1, 4, 5, 6]. Суперечливі дані відносно впливу розширеної лімфаденекто-

мії на частоту розвитку післяопераційних ускладнень, летальність та виживаність підкреслюють дискусійність проблеми виконання розширених панкреатодуоденальних резекцій [2, 7, 8, 9, 10].

Метою роботи було виявити та проаналізувати відмінності перебігу післяопераційного періоду у хворих після розширених та після стандартних панкреатодуоденальних резекцій.

**Методологія та методи дослідження.** Проаналізовано результати хірургічного лікування 101 хворого, яким було виконано радикальне оперативне втручання в обсязі

панкреатодуоденальної резекції (ПДР) з приводу злоякісних новоутворень панкреатобіліарної зони, ускладнених синдромом механічної жовтяниці в хірургічному відділенні КНП «ООКМЦ» ООР з 2014 по 2019 рр.

В якості критеріїв залучення до дослідження виступали наявність синдрому механічної жовтяниці, об'ємних утворень біліопанкреатодуоденальної зони, хірургічне втручання в обсязі ПДР, вік хворих від 30 років, обстеження та лікування на базі однієї клініки. Передопераційна підготовка у всіх хворих проводилася згідно розробленого алгоритму із урахуванням ризику виконання радикального оперативного втручання та динаміки показників стану хворих із обов'язковим проведенням експрес-детоксикації, направленої на корекцію біліарної гіпертензії, що певною мірою відповідає сучасним світовим тенденціям [1, 4, 9].

Усі наукові дослідження здійснено з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690 (зі змінами). На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Зада успішного виконання R<sub>0</sub>-резекції та беручи до уваги обсяг лімфодисекції хворих було розподілено на дві групи. До першої (основної) групи увійшли 33

(32,7%) пацієнти, яким було виконано розширений варіант ПДР. Середній вік склав 56,3±7,4 роки. До другої групи (групи порівняння) увійшло 68 (67,3%) пацієнтів, яким було виконано стандартну ПДР. Їх середній вік склав 51,4±8,6 років. За віком, статтю, наявністю суміжної патології, видом передопераційної підготовки та важкістю стану хворі співставні.

Завдяки комплексному передопераційному обстеженню із залученням загальноприйнятих клініко-лабораторних та інструментальних методів досліджень і обов'язковим виконанням комп'ютерної томографії (КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) в режимі холангіопанкреатографії рак голівки ПЗ діагностовано у 81 (80,2%) хворого, рак великого (Фатерова) сосочка дванадцятипалої кишки (ДПК) – у 12 (11,9%), рак дистального відділу спільної жовчної протоки – у 8 (7,9%) хворих.

Розподіл хворих за результатами патогістологічного дослідження представлено в табл. 1.

За більшістю нозоформ обидві клінічні групи були порівнюваними, за виключенням раку дистального відділу холедоуху ( $\chi^2=11,87$  df=1 p=0,006).

Стадіювання онкопроцесу відбувалося згідно з рекомендаціями American Joint Committee on Cancer (AJCC) (8th review, 2018) (табл. 2).

Всі хворі надходили з вираженими ознаками механічної жовтяниці. Значна кількість із них зверталася за медичною допомогою лише через 7–10 та більше днів після проявів зовнішніх ознак біліарної обструкції.

Таблиця 1

Розподіл хворих залежно від патоморфологічного типу пухлини

Патогістологічний висновок	Кількість хворих	
	Основна група (n=33)	Група порівняння (n=68)
Рак голівки ПЗ:	23 (69,7%)	58 (85,3%)
- протоковий рак	17 (73,9%)	51 (87,9%)
- ацинарний рак	2 (8,7%)	6 (10,3%)
- цистаденокарцинома	1 (4,3%)	-
- карциноід	3 (13,0%)	1 (4,3%)
Рак великого (Фатерова) сосочка ДПК:	3 (9,1%)	9 (13,2%)
- інтестинальний тип	1 (33,3%)	7 (77,8%)
- панкреатобіліарний тип	2 (66,7%)	2 (22,2%)
Рак дистального відділу спільної жовчної протоки	7 (21,2%)	1 (1,5%)

Примітки: ПЗ – підшлункова залоза; ДПК – дванадцятипала кишка.

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від стадії онкопроцесу

Стадія основного захворювання	Основна група (n=33)	Група порівняння (n=68)
0 (T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	-	-
IA (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	-	-
IB (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	-	4 (5,9%)
IIA (T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	1 (3,0%)	1 (1,5%)
IIB (T <sub>1-3</sub> N <sub>1</sub> M)	15 (45,5%)	51 (75,0%)
III (T4N0-2M0)	14 (42,4%)	7 (10,3%)
IV (T1-4N0-2M1)	3 (9,1%)	5 (7,3%)

При виконанні стандартної ПДР видалення пухлинного органоконструкції починали із перетину ПЗ в області перешийка не ближче 1 см від визначеного краю пухлини, холецистектомії та перетину загальної печінкової протоки. Потім переходили до дистальної резекції шлунка, але до воротарзберігаючих варіантів не вдавалися. Разом із органоконструкцією видаляли першу петлю голодної кишки на 20-25 см нижче зв'язки Трейтца. Процедура лімфодисекції включала видалення лімфовузлів правої сторони печінково-дванадцятипалої зв'язки: верхні і нижні лімфовузли загальної жовчної протоки і лімфовузли навколо протоки жовчного міхура (12b1, 12b2, 12c), задні панкреатодуоденальні (13a, 13a, верхньої брижової артерії (ВБА) від її початку у аорти до рівня нижньої панкреатодуоденальної артерії (14a, 14b), передні панкреатодуоденальні вузли (17a та 17b), лімфовузли (8a) передньовисхідної області загальної печінкової артерії.

При розширеній ПДР ПЗ пересікали лівіше за верхню брижову вену, а обсяг стандартної лімфодисекції було розширено за рахунок видалення лімфовузлів наступних груп: 8p, 9, 12a1, 12a2, 12p1, 12p2, 12h, зони верхньої брижової артерії (14c, 14d), передньо-бокової поверхні аорти – від верхнього краю чревного стовбура до нижнього краю лівої ниркової вени і від нижнього краю лівої ниркової вени до верхнього краю нижньої брижової артерії (16a2, 16b1) разом з фасцією Герота.

Особливу увагу приділяли до макро- та мікроскопічного стану країв резектованої паренхіми ПЗ і наявності пухлинного процесу в останніх додатково досікали куксу ПЗ. Під час проведення реконструктивного етапу залежно від стану кукси ПЗ вдавалися до накладання панкреатоеюно (ПЕА), або панкреатогастроанастомозів (ПГА). Накладання того чи іншого виду панкреатодигестивного анастомозу виконувалося послідовно на одній петлі разом із гастроентеро- та гепатікоентероанастомозами.

Статистична обробка проводилася із використанням методів дисперсійного аналізу за допомогою пакету прикладних програм Statistica 10.0 (Dell StatSoft Inc., США).

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Враховуючи наявність у хворих основної групи виявлених під час передопераційної діагностики збільшених лімфатичних колекторів, за онкологічними принципами

було виконано розширений варіант ПДР. В світі цього значний інтерес представило порівняння клінічної ефективності виконаних різних за обсягом лімфодисекцій, але східних за проведеною передопераційною підготовкою панкреатодуоденальних резекцій.

Щодо інтраопераційної крововтрати, то хоча вона при розширених ПДР і дещо перебільшувала за об'ємом крововтрату при стандартних ПДР, проте статистично значущої переваги виявлено не було – (522±165) мл проти (468±124) мл ( $p>0,05$ ) (табл. 3).

Середній час виконання розширених ПДР склав (330±19) хв, що перевищувало середній час виконання стандартної ПДР на 60 хвилин ((270±22) хв) і було статистично достовірним ( $p<0,05$ ) (табл. 3).

Ускладнення у вигляді лімфорей розвинулось у 5 (15,1%) хворих після розширених ПДР та у 4 (5,9%) хворих після стандартних ПДР (табл. 4). Дебет лімфи по дренажах у хворих після розширених оперативних втручань в середньому становив (512±26) мл/добу, що майже на 46,2% перевищувало середню кількість лімфовідтоку по дренажах у хворих після стандартної ПДР ((236±31) мл/добу) і було статистично підтверджено ( $p<0,05$ ). Статистично достовірної різниці між тривалістю лімфорей у хворих після стандартної та розширеної ПДР виявлено не було, хоча у першому випадку (12–14 доба) стан хворих нормалізувався майже на (5,8±1,1) діб раніше порівняно з хворими з більш травматичним втручанням (18–21 доба).

При подальшому аналізі безпосередніх результатів шляхом порівняння стандартних інтраопераційних та післяопераційних критеріїв (окрім тривалості операції та обсягу інтраопераційної крововтрати), ані в тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії, ані в термінах відновлення перистальтики, ані в тривалості перебування в хірургічному стаціонарі, ані, навіть, у тривалості непрацездатності суттєвих відмінностей у хворих після розширених та стандартних ПДР виявлено не було. Дещо відрізнялись інтенсивність та тривалість больового синдрому протягом раннього післяопераційного періоду. Проте статистично достовірного підтвердження цих відмінностей отримано не було.

У 5 (15,1%) хворих після розширеної ПДР відбувалося проведення повторного оперативного втручання. Щодо стандартної ПДР, то до релапаротомії вдалися у 7 (10,3%) хворих.

Таблиця 3

**Критерії оперативних втручань у досліджуваних хворих**

Параметр	Основна група (n=33)	Група порівняння (n=68)
Крововтрата, мл	522±165	468±124
Тривалість втручання, хв	330±19	270±22*
Кількість видалених лімфовузлів, n	18-21	12-15
Регіональні лімфатичні вузли з пухлинним процесом, n (%)	27 (81,8%)*	41 (60,3%)*
Віддалені метастатичні лімфовузли, n (%)	6 (18,1%)	-
Крайова резекція магістральних судин, n (%)	5 (15,1%)	3 (4,4%)
Частота релапаротомій, n (%)	5 (15,1%)	7 (10,3%)
Частота летальних випадків, n (%)	2 (6,1%)	5 (7,4%)
Частота локальних рецидивів у віддаленому періоді, n (%)	6 (18,1%)	19 (27,9%)

Примітка: \* – відмінності є статистично значущими ( $p<0,05$ ).



Тривалість життя хворих на рак панкреатодуоденальної зони безпосередньо обумовлена ступенем радикалізму виконаного оперативного втручання, в нашому випадку – панкреатодуоденальної резекції. У більшості хворих основної групи вдалося виконати R0-ПДР. У 6 (5,9%) хворих – 4 (5,9%) хворих після стандартної і 2 (6,1%) хворих після розширеної ПДР – був відзначений пухлинний ріст у контрольній смужці тканини ПЗ по лінії резекції – R1-ПДР. У 2 (2,9%) хворих після стандартної ПДР після отримання гістологічного висновку з урахуванням наявної у них же часткової неспроможності ПЕА виконали екстирпацію кукси ПЗ. Протягом наступних 2 місяців обидва пацієнта загинули від прогресуючих метаболічних порушень. Лікування інших хворих обмежалося проведенням ад'ювантної хіміотерапії.

При виконанні розширених ПДР в середньому видаляли від 18 до 21 лімфатичних вузлів, при стандартній – 12–15 (табл. 3). У пацієнтів групи порівняння після стандартної ПДР метастази в регіонарних лімфатичних вузлах встановлені у 41 (60,3%) хворого, тоді як після розширеної – у 27 (81,8%). При цьому віддалені метастатичні лімфовузли виявлені у 6 (18,1%) хворих після розширеної ПДР (табл. 3).

Локальний рецидив у терміни до 12 міс. відзначений у 19 (27,9%) хворих після стандартних ПДР і у 6 (18,1%) хворих після розширеної ПДР (табл. 3).

Щодо незагрозливих життю безпосередніх післяопераційних ускладнень, то секреторна діарея тривалістю більше ніж 2 тижні, як ускладнення розширеної ПДР, мала місце у 7 (21,2%) хворих, натомість після стандартної ПДР – лише у 3 (4,4%) ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Цукровий діабет, як ускладнення розширеної ПДР, розвинувся у 3 (9,1%) хворих, тоді як після стандартної ПДР подібних випадків було виявлено 11 (16,2%).

Кількість випадків порушення евакуаторної функції кукси шлунка у вигляді гастростазу розподілилось майже порівну. Після розширеної ПДР клінічні прояви гастростазу було зафіксовано у 6 (18,2%) хворих, тоді як після стандартної – лише у 5 (7,4%). Терміни нормалізації евакуації також не мали суттєвих відмінностей.

Загрозливе життю безпосереднє післяопераційне ускладнення у вигляді неспроможності панкреатодигестивного анастомозу через панкреонекроз кукси ПЗ ускладнило перебіг післяопераційного періоду у 9 (13,2%) хворих після стандартної ПДР. Після розширених ПДР її було діагностовано у 4 (12,1%) хворих. До виконання релапаротомії вдалися у 2 (2,9%)

випадках, причому у хворих після стандартної ПДР. Всі інші випадки вдалося вирішити або консервативним шляхом, або шляхом застосування мініінвазивних хірургічних втручань. Померло 3 хворих, причому 2 (2,9%) – після стандартної ПДР, 1 (3,0%) – після розширеної (табл. 5).

Після виконання стандартної ПДР ускладнення у вигляді внутрішньочеревної кровотечі виникли у 10 (14,7%) хворих, тоді як після розширеної – у 3 (9,1%). Більшість випадків вдалося розв'язати виключно консервативним шляхом. Потреба у терміновому виконанні релапаротомії виникла у 3 (9,1%) хворих після розширеної ПДР, та у 1 (1,5%) хворого після стандартної ПДР. Летальні випадки у кількості 2 (2,9%) було зафіксовано у хворих після стандартних ПДР (табл. 5).

Неспроможність білодигестивного анастомозу було діагностовано у 1 (3,0%) хворого після виконання розширеної ПДР та 2 (2,9%) хворих після стандартної. Виконати релапаротомію були змушені лише в 1 (1,5%) випадку у хворого після стандартної ПДР (табл. 5). Інші випадки було вирішено консервативно.

При виконанні розширеної ПДР виникнення білом не спостерігалось, проте одна стандартна ПДР ускладнилася її формуванням – 1 (1,5%) (табл. 5).

Формування внутрішньочеревних абсцесів ускладнило перебіг післяопераційного періоду у 5 (7,4%) хворих після виконання стандартної ПДР, та у 2 (6,1%) хворих після розширеної (табл. 5). Релапаротомію було виконано у 2 (6,1%) хворих після розширеної ПДР. Решту випадків вдалося вирішити шляхом застосування мініінвазивних хірургічних втручань. Враховуючи незначну кількість інших інфекційних ускладнень II типу за Clavien-Dindo та їх несуттєвий вплив на перебіг післяопераційного періоду, до порівняльного аналізу за цими ускладненнями не вдавались.

Через явища ранньої спайкової кишкової непрохідності до релапаротомії вдалися у 3 (4,4%) хворих після стандартної ПДР (табл. 5).

Слід зазначити, що окрім наведених летальних випадків, у 1 (3,0%) хворого після розширеної ПДР виник тромбоз власної печінкової артерії та у 1 (1,5%) хворого після стандартної ПДР розвинулась гепатаргія (табл. 5).

Летальність після перенесених стандартних ПДР склала 7,4% (5 хворих), після розширених – 6,1% (2 хворих).

Статистично достовірної різниці в виживаності при співставленні хворих основної групи та групи

Таблиця 4

## Характер незагрозливих життю післяопераційних ускладнень

Післяопераційні ускладнення	Основна група (n=33)	Група порівняння (n= 68)
Нагноєння післяопераційної рани (II гр.)	2 (6,1%)	1 (1,5%)
Лімфорей (II гр.)	5(15,1%)	4 (5,9%)
Післяопераційний гастростаз (II гр.)	6 (18,2%)	5 (7,4%)
Діарея (II гр.)	7 (21,2%)*	3 (4,4%)
Панкреатогенний цукровий діабет (II гр.)	3 (9,1%)	11 (16,2%)
Холангіт (II гр.)	1 (3,0%)	1 (1,5%)

Примітка: \* – відмінності є статистично значущими ( $p < 0,05$ ).

Характер загрозових життю післяопераційних ускладнень

Післяопераційні ускладнення	Основна група (n=33)	Група порівняння (n=68)
Панкреонекроз кукси із частковою неспроможністю ПДА (13), у т.ч. - тип А та В за ISGPF (8): • консервативно (6) (IV gr.) • мініінвазивно (2) (III <sub>a</sub> gr.) - тип С за ISGPF (операція) (2) (III <sub>b</sub> gr.) - померло (3) (V gr.)	4 (12,1%) 3 2 1 - 1	9 (13,2%) 5 4 1 2 2
Кровотеча (13), в т.ч. - без операції (7) (IV gr.) - операція (4) (III <sub>b</sub> gr.) - померло (2) (V gr.)	3 (9,1%) - 3 -	10 (14,7%) 7 1 2
Неспроможність білідигестивного анастомоза (3), в т.ч. - без операції (6) (IV gr.) - операція (3) (III <sub>b</sub> gr.) - померло (1) (V gr.)	1 (3,0%) 1 - -	2 (2,9%) 1 1 -
Виникнення білом (1) (III <sub>a</sub> gr.)	-	1 (1,5%)
Виникнення внутрішньочеревних абсцесів (16) (III gr.), в т.ч. • мініінвазивно (5) (III <sub>a</sub> gr.) • лапаротомно (2) (III <sub>b</sub> gr.)	2 (6,1%) - 2	5 (7,4%) 5 -
Рання спайкова кишкова непрохідність (3) (III <sub>b</sub> gr.)	-	3 (4,4%)
Тромбоз верхньої брижової артерії (V gr.)	-	-
Тромбоз власної печінкової артерії (V gr.)	1 (3,0%)	-
Тромбоз ворітної печінкової вени (V gr.)	-	-
Гепатаргія (V gr.)	-	1 (1,5%)
Інфаркт міокарду (V gr.)	-	-
ТЕЛА (V gr.)	-	-

Примітки: ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії.

порівняння отримано не було – виживаність після стандартної ПДР склала 72,6% з медіаною життя 15,8 міс, після розширеної ПДР – 68,8% і 20,2 місяця відповідно ( $p>0,05$ ).

**Обговорення результатів.** Відсутність суттєвої статистично значущої різниці у частоті розвитку загрозових життю післяопераційних ускладнень у хворих після стандартної ПДР та у хворих після розширених ПДР підтверджує результати багатьох вагомих багаточетрових досліджень. Отже на нашу думку,

#### Висновки.

1. При порівняльному аналізі віддалених результатів застосування розширених панкреатодуоденальних резек-

цій у хворих порівнюваних груп статистично значимих відмінностей у виживаємості виявлено не було ( $p>0,05$ ).

2. Розширення обсягу лімфодисекції не лише подовжує час виконання оперативного втручання, а й супроводжується досить неприємними безпосередніми післяопераційними ускладненнями, на кшталт секреторної діареї, в достовірно більшій кількості випадків (7 (21,2%) після розширених ПДР проти 3 (4,4%) після стандартних) ( $p<0,05$ ).

3. Вдаватися до розширених ПДР потрібно лише орієнтуючись на результати КТ або МРТ відносно поширеності онкопроцесу поєднано із інтраопераційною ситуацією.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

**Інформація про фінансування.** Фінансування всіх етапів дослідження відбувалося виключно за власний рахунок колективу авторів без залучення сторонньої фінансової допомоги.

#### Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Муравйов П.Т. – збір клінічного матеріалу, статистична обробка даних, підготовка до друку;  
Запорожченко Б.С. – корегування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів;  
Бородаєв І.С. – збір клінічного матеріалу, статистична обробка даних;  
Шевченко В.Г. – збір клінічного матеріалу, статистична обробка даних;  
Ісмаїлов Г.Т. – підготовка до друку.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Heger P., Hackert T., Diener M.K. et al. Conventional partial pancreatoduodenectomy versus an extended pancreatoduodenectomy (triangle operation) for pancreatic head cancers- study protocol for the randomised controlled TRIANGLE trial. *Trials* [Internet]. 2023; 24: 363. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-023-07337-6> [In English].
2. Pedrazzoli S. Surgical treatment of pancreatic cancer: Currently debated topics on morbidity, mortality, and lymphadenectomy. *Surg. Oncol.* 2022, 45, 101858.
3. Śłodkowski M, Wroński M, Karkocha D, Kraj L, Śmigielska K, Jachnis A. Current Approaches for the Curative-Intent Surgical Treatment of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancers*. [Internet] 2023; 15(9):2584. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers15092584>[In English]
4. Panagiotakis E., Selzer T., Böhm G. et al. Preoperative hemoglobin levels, extended resections and the body mass index influence survival after pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg.* [Internet]. 2023; 408: 124. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02863-y> [In English]
5. Wang W., He Y., Wu L., Ye L., Yao L., Tang Z. (). Efficacy of extended versus standard lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic head adenocarcinoma. An update meta-analysis. *Pancreatology*. [Internet]. 2019;19 (8): 1074-1080. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2019.10.003>. [In English]
6. Wang W., Lou W., Xu Z. et al. Long-term outcomes of standard versus extended lymphadenectomy in pancreatoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: A Chinese multi-center prospective randomized controlled trial. *Journal of Advanced Research*. [Internet]. 2023; 49:151-157. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.09.011>[In English]
7. Aziz H., Cloyd J.M., Spolverato G. et al. Does Extended Lymphadenectomy Help in Pancreatic Cancer?. *Ann. Surg. Oncol.* [Internet]. 2022; 29: 2131–2133. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11370-1>[In English]
8. Staerkle R.F., Vuille-dit-Bille R. Nicolas, Soll C., Troller R., Samra J., Puhan M.A., Breitenstein S. Extended lymph node resection versus standard resection for pancreatic and periampullary adenocarcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021; Issue 1. Art. No. CD011490. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011490.pub2>
9. Matsuki R., Sugiyama M., Kogure M. et al. Optimal Lymphadenectomy of the Mesopancreas Based on Fluorescence Imaging During Pancreaticoduodenectomy. *J. Gastrointest. Surg.* 2021; 25:1241–1246. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04619-1>
10. Peparini N. Paraaortic dissection in “total mesopancreas excision” and “mesopancreas-first resection” pancreaticoduodenectomies for pancreatic cancer: Useless, optional, or necessary? A systematic review. *Surgical Oncology*. 2021; 38: Art. No. 101639. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2021.101639>

**Олашин Василь Васильович,**  
асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького  
olashinwas@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0001-2710-1747>  
м. Львів, Україна

## Оцінка результатів та ускладнень первинної хірургічної корекції естетичних деформацій носа

**Вступ.** Пластика носа є однією з найбільш технічно складних операцій з усіх хірургічних втручань на обличчі, особливо з огляду на численні ускладнення, які можуть виникнути як в ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді. Орієнтовно 5–15% пацієнтів, яким проводять операції з ринопластики, згодом піддаються ревізійній операції. Вивчення і поглиблений науковий аналіз ускладнень і наслідків, пов'язаних з ринопластикою, є актуальним завданням пластичної хірургії, що має важливе значення для їх попередження, вибору правильної тактики задля зменшення частоти та оптимізації усунення дефектів у разі їх виникнення.

**Мета дослідження.** Визначити найбільш характерні та вагомі у косметичному сенсі ускладнення ринопластики, можливості та перспективи їх операційної корекції і заходи профілактики.

**Матеріали та методи.** Аналізу піддано результати лікування 68 пацієнтів, оперованих у хірургічному відділенні Львівської міської косметологічної лікарні в 2016–2019 рр., яким була проведена первинна ринопластика і які мали подібні естетичні деформації носа. Вік пацієнтів становив від 18 до 48 років. Естетичні скарги були пов'язані з зовнішнім виглядом, естетичним дискомфортом від сприйняття своєї зовнішності, обличчя. Функціональні скарги були у 63 пацієнтів (92,6%). На етапі консультації проводили первинне планування операційного втручання та комп'ютерне моделювання. Естетичну оцінку обличчя і естетичне бачення лікаря, його відчуття пропорцій відображали в моделюванні майбутнього носа, використовуючи програмне забезпечення VPSS (Virtual plastic surgery software) або Adobe Photoshop. Фото та відеодокументування проводили через 1, 6 місяців та рік після ринопластики. У всіх пацієнтів ринопластику виконували під комбінованим знеболенням – наркозом з керованою гіпотонією та місцевою анестезією. У всіх випадках доступ був крайовий, по каудальному краю великого крильного хряща. При відкритому типі ринопластики його доповнювали черезколомеллярним. Після доступу відсепарували м'які тканини від хрящів та кісток носа одним блоком, що давало добру візуалізацію всіх структур як кінчика, так і спинки носа. У всіх випадках для зменшення проєкції та ширини носа в кістковій частині використовували резекційні методи та остеотомію. Для корекції хрящової частини спинки носа та формування кінчика носа застосовували ошадливі шовні методики в поєднанні з резекційними техніками, необхідними для зменшення проєкції та довжини хрящів. Після формування та фіксації кістково-хрящового каркаса носа за допомогою накладання швів закривали доступи. Всім пацієнтам накладали зовнішню фіксуєчу пов'язку з термопластичного матеріалу на 7 діб, внутрішньоносові сплінти та тампони «Merocel». Результат ринопластики оцінювали через рік.

**Результати та їх обговорення.** Кісткову мозоль кісток носа в групі пацієнтів мали 2 пацієнти, що становило 1,4%. V-подібна деформація, як ускладнення первинної ринопластики, була виявлена в 1 пацієнта, що становило 0,7%. Дзьобоподібну деформацію мали 14 пацієнтів, або 20,6%. З них 11 (16,2%) мали «Pollybeak deformity» легкого ступеня, лікування якого було консервативним і нетривалим. Решта пацієнтів – троє осіб (4,4%) мали цю деформацію середнього та важкого ступеня, що призвело до тривалого консервативного, у 2 випадках, та одного – хірургічного, в поєднанні з консервативним, лікуванням названого ускладнення. Досліджено, що після первинної ринопластики найчастішим естетичним ускладненням, яке потребувало тривалого консервативного і, в окремих випадках, хірургічного лікування, була дзьобоподібна деформація носа. Порівняння частоти цього ускладнення в цьому дослідженні – 20,6% до частоти в інших світових дослідженнях – від 5 до 39% вказує на те, що ця проблема є актуальною і потребує більш детального вивчення.

**Висновки.** 1. Ринопластика є складним хірургічним втручанням, яку мають виконувати високоспеціалізовані фахівці. 2. Враховуючи складність проведення ринопластики, застосування і комбінування великої кількості різних технік та методів, варіабельність анатомії носа та його структур, можна стверджувати, що ризик та відсоток виникнення ускладнень – високий. 3. Найчастішим естетичним ускладненням після первинної ринопластики є дзьобоподібна деформація. 4. Дзьобоподібна деформація носа, як ускладнення первинної ринопластики, потребує більш глибокого вивчення та аналізу задля усунення причин її виникнення, а також розробки методів профілактики для зменшення частоти цього ускладнення.

**Ключові слова:** деформації носа, ринопластика, ускладнення, дзьобоподібний ніс, деформація кінчика носа, лікування, профілактика.

**Olashyn Vasyl Vasylovych**, Assistant Professor of Chair of Surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Danylo Halytsky Lviv Medical University, [olashinwas@gmail.com](mailto:olashinwas@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0001-2710-1747>, Lviv, Ukraine

## Evaluation of results and complications of primary surgical correction of aesthetic deformities of the nose

**Introduction.** Rhinoplasty is one of the most technically complex operations of all surgical interventions on the face, especially given the numerous complications that can occur both in the early and late postoperative period. About 5–15% of patients undergoing rhinoplasty subsequently undergo revision surgery. The study and in-depth scientific analysis of complications and consequences associated with rhinoplasty is an urgent task of plastic surgery, which is important for their prevention, choosing the right tactics to reduce their frequency, and optimizing the elimination of defects in case of their occurrence.

**Aim of the study:** to determine the most characteristic and weighty complications of rhinoplasty in a cosmetic sense, the possibilities and perspectives of their operative correction and preventive measures.

**Methodology and methods:** We have analyzed the results of the treatment of 68 patients operated on in the surgical department of the Lviv municipal cosmetology hospital between 2016 and 2019, who underwent primary rhinoplasty for similar aesthetic deformities of the nose. For this reason, the age of the patients was from 18 to 48 years. Esthetic complaints concerned the outer appearance, and esthetic discomfort from perception of one's face and appearance. Functional complaints were presented by 63 patients (92.6%). Esthetic assessment of the face and the surgeon's esthetic vision and feeling of proportions were reflected using VPPS (Virtual Plastic Surgery Software) or Adobe Photoshop. Subsequently, photography and filming were performed 1 month, 6 months, and 1 year after surgery.

In all cases, rhinoplasty was conducted under general anesthesia combined with controlled hypotension and topical anesthesia. In all cases, marginal surgical access was utilized, along the caudal margin of the major alar cartilage. In open rhinoplasty cases this was combined with transcolumellar access. Upon access, soft tissues were separated from cartilage and bones of the nose en bloc, thus ensuring good visibility of all structures of the tip and the dorsum of the nose. In all cases, resection and osteotomy was utilized to decrease the projection and the width of the nose. Modification of the cartilaginous dorsum of the nose and shaping of the tip were achieved by conservative suturing techniques combined with resection, as required to decrease the projection and the length of the cartilage. Once the bony and cartilaginous framework was created, access was closed with sutures. In all cases, a thermoplastic external fixation bandage was applied for 7 days, along with intranasal splints and Merocel dressing. Final assessment of rhinoplasty outcomes was done during follow-up visits one year after surgery.

**Results and discussion:** In 2 cases, i.e. 1.4%, nasal bony callus was observed. In one case, i.e. 0.7%, primary rhinoplasty was complicated with V-shaped deformity. Pollybeak deformity was observed in 14 cases, i.e. 20.6%. Of these, in 11 cases (16.2%), mild Pollybeak deformity was observed, which required brief conservative treatment. The remaining 3 patients (4.4%) developed a moderate or severe deformity required long-term medical treatment in 2 cases, and surgery combined with medical treatment in one case. It has been shown in a study, that the most frequent esthetic complication of primary rhinoplasty, requiring long-term medical treatment and, in some cases, surgery, was Pollybeak deformation of nose. The incidence of this complication in our study was 20.6%, as opposed to 5 to 39% in other studies, indicates that this problem is relevant and requires deeper investigation.

#### Conclusions.

1. Rhinoplasty is a complex surgery that must be performed by highly specialized experts.
2. Considering the complexity of rhinoplasty and the large number of various techniques and combinations of techniques, as well as variable anatomy of the nose and nasal structures, the risk and percentage of complications is high.
3. Pollybeak deformity is the most frequent complication after primary rhinoplasty.
4. Pollybeak deformity as a complication of primary rhinoplasty requires deeper study and analysis in order to eliminate its causes and develop prevention strategies to decrease the incidence of this complication.

**Key words:** nose deformity, rhinoplasty, complications, Pollybeak deformity, tip nose deformity, treatment, prevention.

**Вступ.** Ринопластика – хірургічне втручання, спрямоване на корекцію вроджених та набутих деформацій носа для отримання правильної естетичної форми та відновлення функції носа. Вона є однією з найпопулярніших операцій у всьому світі. Лише в Сполучених Штатах Америки в 2018 році таких було виконано понад 200 000, що робить цю операцію третьою за кількістю проведених пластичних операцій у країні [8]. Естетична хірургія носа позитивно впливає на поведінку, настрій і самооцінку пацієнтів та вважається корисним кроком до покращення якості життя цих людей [3].

Пластика носа є однією з найбільш технічно складних операцій з усіх хірургічних втручань на обличчі, особливо з огляду на численні ускладнення, які можуть виникнути як у ранньому, так і в пізньому післяопераційному періоді [1]. Отож ускладнення ринопластики прийнято поділяти на інтраопераційні, ранні та пізні післяопераційні.

Життєзагрозливі ускладнення після ринопластики (серцеві, легеневі, венозна тромбоемболія) трапляються вкрай рідко і, за даними різних джерел, виникають у 0,05%–0,7% пацієнтів [1]. Частішими ускладненнями після пластики носа, значною мірою пов'язаними з фаховим рівнем оперуючого хірурга, вважають: гіпертрофічні рубці (до 1,5%), перфорацію перетинки (до 2,6%), обструкцію носових дихальних шляхів, що потребує ревізії (до 3%), нагноєння ран (до 4%), розходження країв рани (до 5%), кровотечі і гематоми (до 4,1%) [1].

Однак найчастішими ускладненнями, які визначають необхідність повторної ринопластики (до 10,9%), є функціональні та косметичні недоліки, що часто спричиняють

невдоволеність пацієнта [2]. Як повідомляють клініцисти, близько 5–15% пацієнтів, яким проводять операції з ринопластики, згодом піддаються ревізійній операції [5; 7].

Після опрацювання багатьох наукових джерел з описом великої кількості найрізноманітніших ускладнень після ринопластики, що призводять як до конфліктів з пацієнтами, поганих естетичних результатів – аж до спотворення обличчя, повторної госпіталізації, виникає потреба у детальному аналізі результатів первинної ринопластики у своїх пацієнтів для виявлення, профілактики і пошуку методів зменшення кількості можливих ускладнень.

Для кращої структуризації пізні ускладнення після ринопластики, які виникають найчастіше, поділяють, залежно від локалізації, на: ускладнення кісткової частини, середньої третини, кінчика та крил носа.

До ускладнень кісткової частини зараховують деформацію за типом відкритого даху, асиметрію/деформацію спинки в кістковій частині або деформацію кісток носа, наявність кісткової мозолі.

Ускладнення середньої третини включають інвертовану V-подібну деформацію, деформацію у вигляді дзьоба папуги (дзьобоподібний ніс, Pollybeak deformity), сідловидну деформацію носа.

Ускладненнями кінчика та крил носа є: рубцева деформація, опущення, чи ротація кінчика носа вниз.

Деформація за типом відкритого даху виникає у випадку, коли кісткове склепіння спинки носа не відновлене в процесі ринопластики. Це призводить до утворення рубцевої тканини між шкірою та слизовою оболонкою, що візуально проявляється втягненням шкіри в ділянці спинки паралельно передньому краю носової кістки, медіальніше (фото 1).



**Фото 1. Деформації за типом відкритого даху як ускладнення первинної ринопластики**

Деформація та асиметрія кісток носа виникає в результаті неправильно виконаної резекції та остеотомії, хибного вибору типу та вектору остеотомії, недостатньо знятого напруження кісток носа, хибної або неправильної фіксації кісток носа як інтраопераційно, так і в ранньому післяопераційному періоді, гіперактивності утворення кісткової мозолі в місці остеотомії, «пам'яті» м'яких тканин носа (фото 2).

Кісткова мозоль, яка утворюється на носових кістках в місці резекції чи обробки рашпилем, може надавати спинці носа естетично неправильного вигляду. Вона розширює спинку носа, дещо збільшує її проекцію, надає склепінню спинки носа більш плоского

вигляду. Це ускладнення пов'язане з високою активністю регенерації кісткової тканини.

Інвертована V-подібна деформація виникає при неправильній резекції носової кістки в ділянці збільшеної проекції, порушенні з'єднання між кістками та хрящами носа, відриві хрящової частини носа від кісткової (фото 3).

Деформація у вигляді дзьоба папуги (Pollybeak deformity) – це збільшення проекції каудальної частини спинки носа з неприродною повнотою та опуклістю в надкінчиківій зоні, при цьому проекція кінчика менша. При візуальній оцінці носа в профіль таке ускладнення дещо нагадує дзьоб папуги і описано в багатьох англійських джерелах як Pollybeak deformity. Причина такої деформації може бути ятрогенна – це недостатне



**Фото 2. Деформація та асиметрія кісток носа як ускладнення первинної ринопластики**



**Фото 3. V-подібна деформація носа як ускладнення первинної ринопластики**

інтраопераційне зменшення проєкції хрящової частини спинки носа, особливо її каудальної частини; втрата або послаблення підпорних елементів кінчика носа, що призводить до його ротації вниз та зменшення проєкції. Також причиною такого ускладнення може бути надмірне розростання фіброзної тканини в надкінчико-вій зоні. Частота цього ускладнення дуже варіабельна і становить від 5 до 39% [10]. І хоча в різних джерелах відсоток ускладнень відрізняється, однак це найпоширеніше з ускладнень ринопластики. Одне з досліджень показало, що 64% пацієнтів, які звернулися на ревізійну ринопластику, мали дзьобоподібний ніс. Ретроспективне дослідження 28 пацієнтів, яким була проведена ревізійна ринопластика, показало, що це ускладнення було найчастішим показанням до ревізії [6].

Сідлоподібна деформація виникає внаслідок втрати підпорних елементів в хрящовій частині спинки носа. Підпорою для спинки є носова перегородка, її хрящовий відділ. Таке ускладнення є результатом надмірної резекції носової перегородки, травми в ранньому післяопераційному періоді, інфікованої гематоми (фото 4).

Сідлоподібна деформація в переважній своїй більшості є вторинною після перенесених операційних втручань на носі і є одною з найскладніших проблем

в хірургії носа, оскільки потребує повної реконструкції підпорних елементів носа з використанням різних матеріалів [4, 9].

Деформація кінчика носа є найбільш складним в контексті лікування ускладненням ринопластики. Воно включає в себе рубцеву деформацію, яка виникає внаслідок неоощадливої роботи з м'якими тканинами кінчика носа, порушення правил хірургічних доступів до кінчика носа, при поверхневому виділенні тканин кінчика носа, порушення формування його хрящового каркаса (фото 5).

Асиметрія кінчика носа може бути викликана як помилкою в роботі хірурга, так і особливостями процесу реабілітації пацієнта, обумовлена асиметрією обличчя і пов'язаною з цим різницею в амплітуді скорочення м'язів обличчя, що впливають на форму носа. Також у правильному формуванні кінчика носа відіграє важливу роль і «пам'ять» тканин, особливо при посттравматичних та вроджених деформаціях носа.

Вивчення і поглиблений науковий аналіз ускладнень і наслідків, пов'язаних з ринопластикою, є актуальним завданням пластичної хірургії, що має важливе значення для їх попередження, вибору правильної тактики задля зменшення їх частоти та оптимізації усунення дефектів у разі їх виникнення.



**Фото 4. Сідлоподібна деформація носа як ускладнення первинної ринопластики у пацієнтів, яким була проведена вторинна ринопластика**



**Фото 5. Рубцева деформація кінчика носа як ускладнення первинної ринопластики у пацієнтів, яким була проведена вторинна ринопластика**

**Методологія та методи дослідження.** Метою дослідження стало визначення найбільш характерних та вагомих у косметичному сенсі ускладнень ринопластики, можливостей та перспектив їх операційної корекції і заходів профілактики.

У хірургічному відділенні Львівської міської косметологічної лікарні в 2016–2019 рр. було проведено 518 ринопластик, з них первинних – 392. Для ретроспективного дослідження з цих пацієнтів відібрали 68 пацієнтів, яким провели первинну ринопластику і які мали подібні естетичні деформації носа. Одним з важливих критеріїв допуску до естетичної корекції носа є повне формування лицевого скелета і закриття зон росту кісток та хрящів носа [11]. Тому вік пацієнтів становив від 18 до 48 років. Гендерний розподіл пацієнтів групи аналізу виявив переважання осіб жіночої статі – 61 проти 7.

Скарги, з якими зверталися пацієнти, кандидати на ринопластику, поділено на дві групи – естетичні і функціональні. Естетичні були пов'язані з зовнішнім виглядом, естетичним дискомфортом від сприйняття своєї зовнішності, обличчя. Пацієнти скаржились на великий або кривий ніс, ніс з горбинкою, широкий або довгий ніс, опущений чи деформований асиметричний кінчик носа (фото 6).

Функціональні скарги були у 63 пацієнтів (92,6%) Це були порушення дихання носом різного ступеня тяжкості, одностороннє чи двостороннє, носові кровотечі, хрипіння, шум, свист при диханні носом, виділення з носа різного характеру (слизові, слизово-гнійні, слизово-геморагічні), відчуття сухості в носі, порушення нюху (гіпосмія, аносмія). Беручи до уваги те, що функціональні скарги, як правило, супроводжують естетичні, все ж таки функціональні порушення ми вважали абсолютними і при плануванні ринопластики – пріоритетними щодо відновлення функції.

На етапі консультації, враховуючи естетичні скарги пацієнта та побажання щодо майбутньої форми носа, проводили первинне планування операційного втручання та комп'ютерне моделювання. При моделюванні враховували співвідношення між частинами обличчя

та носом, а також кути носа, площини, вектори ліній носа, співвідношення зон носа, амплітуду руху м'язів обличчя, різницю в амплітуді та силі скорочення парних м'язів обличчя, що теж впливає на формування носа та кінцевий результат при вираженій асиметрії обличчя. Також важливою на етапі планування ринопластики та моделювання майбутнього естетичного результату була оцінка стану м'яких тканин носа, хрящів, кісток.

Фото та відеофіксацію пацієнта проводили під час консультації, перед операцією для правильної естетичної оцінки обличчя, можливості наочного пояснення пацієнту особливостей його естетичних проблем та візуалізації їх вирішення. Фотофіксацію проводили в стандартних укладках (фото 7).

Естетичну оцінку обличчя і естетичне бачення лікаря, його відчуття пропорцій відображали в моделюванні майбутнього носа, використовуючи програмне забезпечення VPSS (Virtual plastic surgery software) або Adobe Photoshop (фото 8).

Передопераційні обстеження, фотофіксацію та відеофіксацію було застосовано в кожному випадку відповідно до прийнятого в клініці протоколу. Наступне фото та відеодокументування проводили через 1, 6 місяців та рік після ринопластики. Фото та відеофіксація доопераційного та післяопераційного статусу є єдиним візуальним критерієм, за яким можливо оцінити естетичний результат, його прогностичність, відслідкувати зміну носа в динаміці.

Безпосередньо перед ринопластикою проводили планування операції згідно з комп'ютерним моделюванням та надавали пацієнту рекомендації в усній та письмовій формі щодо раннього післяопераційного періоду, його особливостей, обмежень тощо.

У всіх пацієнтів ринопластику виконували під комбінованим знеболенням – наркозом з керованою гіпотонією та місцевою анестезією методом інфільтрації тканин носа 1% розчином лідокаїну з адреналіном 1:200000. У всіх випадках доступ був крайовий, по каудальному краю великого крильного хряща. При відкритому типі ринопластики його доповнювали черезколломеллярним. Після доступу відсепаровували м'які тканини від хрящів та кісток носа одним блоком, що

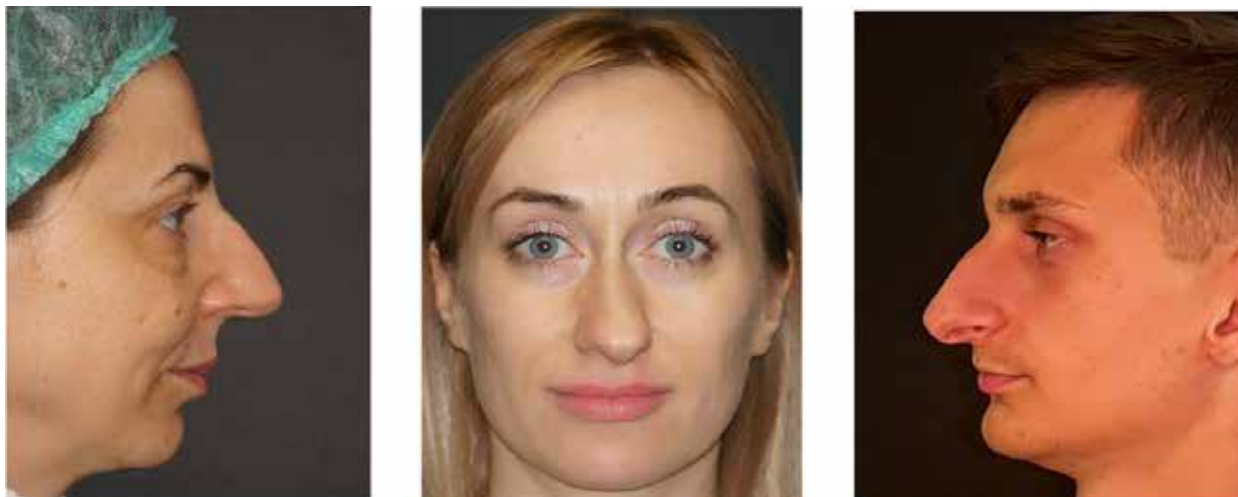


Фото 6. Естетичні деформації носа





Фото 7. Стандартні укладки для фотофіксації пацієнта



Фото 8. Комп'ютерне моделювання результату ринопластики



Фото 9. Інтраопераційна візуалізація скелета кінчика та спинки носа

давало добру візуалізацію всіх структур як кінчика, так і спинки носа (фото 9).

Це було важливо як для оцінки стану тканин, так і для контролю нових сформованих елементів.

Формування кістково-хрящового скелета, який буде відповідати майбутній змодельованій формі носа, проводили за допомогою різноманітних комбінацій великої кількості методик та технік, оскільки у кожного пацієнта хрящі та кістки відрізняються за розміром, формою, товщиною, еластичністю, пружністю, об'ємом змін і потребують індивідуальної інтраопераційної оцінки як самих тканин, так і обсягу хірургічної роботи з цими структурами. У всіх випадках для зменшення проекції та ширини носа в кістковій частині використовували резекційні методи та остеотомію. Для корекції хрящової частини спинки носа та формування кінчика носа застосовували ошадливі шовні методики в поєднанні з резекційними техніками, необхідні для зменшення проекції та довжини хрящів (фото 10).

Функціональний етап ринопластики проведено у всіх пацієнтів. Ціль цього етапу – адаптація внутрішньоносових структур та архітекτονіки носа до його нової форми для забезпечення правильного функціонування, дихання

Після формування та фіксації кістково-хрящового каркаса носа за допомогою накладання швів закривали доступи. Всім пацієнтам накладали зовнішню фіксуючу пов'язку з термопластичного матеріалу на 7 діб, внутрішньоносові сплінти та тампони «Merosel».

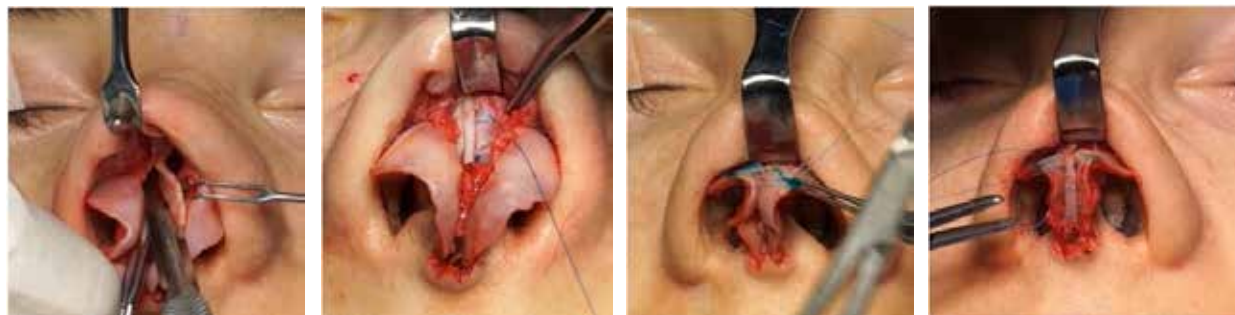
Кінцеву оцінку результатів ринопластики здійснювали під час контрольних оглядів пацієнтів через рік після ринопластики.

**Результати та їх обговорення.** Згідно з поставленою метою ретроспективного дослідження поглибленому аналізу піддано пізні післяопераційні естетичні ускладнення.

Кісткову мозоль кісток носа в групі пацієнтів мали 2 пацієнтів, що становило 1,4%. Згодом хірургічну корекцію мав 1 пацієнт, який виявляв естетичне незадоволення. В іншого пацієнта, через 2 роки після ринопластики, спостерігали редукцію кісткової мозолі і практичну відсутність естетичних скарг (фото 11).

V-подібна деформація, як ускладнення первинної ринопластики, була виявлена в 1 пацієнта, що становило 0,7%. Корекцію цього естетичного дефекту в цьому випадку проведено за допомогою введення в зони дефекту філера – стабілізованої гіалуронової кислоти, що добре камуфлювало це естетичне ускладнення, дало миттєвий результат і не потребувало госпіталізації.

Дзьобоподібну деформацію мали 14 пацієнтів, що становило 20,6%. З них – 11 (16,2%) мали «Pollybeak deformity» легкого ступеня, лікування якого було консервативним і нетривалим. Для лікування, в місце надлишку м'яких тканин, ін'єкційно вводили суспензію бетаметазону (фото 12; 13). Решта пацієнтів – троє осіб (4,4%) мали цю деформацію середнього та важкого ступеня, що призвело до тривалого консервативного – у 2 випадках, та одного хірургічного, в поєднанні з консервативним, лікування названого ускладнення.



**Фото 10. Формування кінчика та спинки носа за допомогою комбінованих ошадливих технік**



**Фото 11. Кісткові мозолі спинки носа**

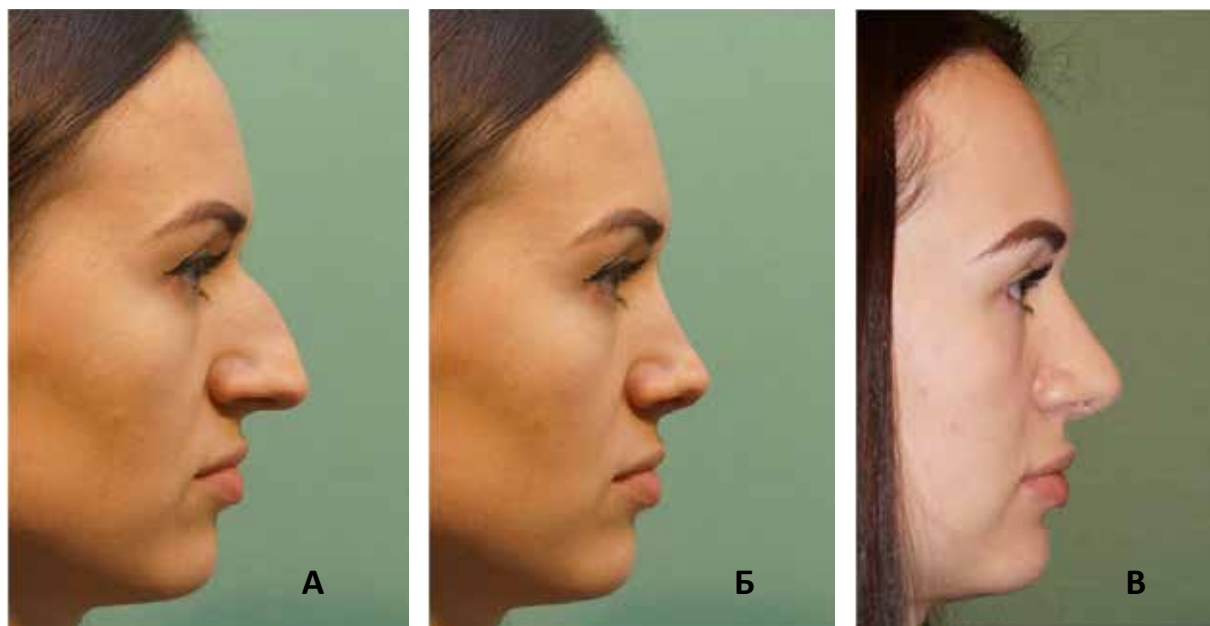


Фото 12. Легкий ступінь дзьобоподібної деформації. А – передопераційний статус; Б – комп'ютерне моделювання; В – контроль результату через рік, легкий ступінь «Pollybeak deformity»



Фото 13. Легкий ступінь дзьобоподібної деформації у пацієнтів, яким проведено консервативне лікування



Фото 14. Асиметрія кінчика носа

Асиметрія кінчика носа зафіксована в 1 пацієнтки, що становило 0,7% (фото 14).

У цьому випадку корекцію ускладнення не проводили.

Інші – пізні естетичні ускладнення первинної ринопластики, які найчастіше трапляються, в ретроспективній групі пацієнтів були відсутні.

Отже, проаналізувавши ускладнення, ми виявили, що після первинної ринопластики найчастішим естетичним ускладненням, яке потребувало тривалого консервативного і, в окремих випадках, хірургічного лікування, була дзьобоподібна деформація носа. Порівняння частоти цього ускладнення в проведеному дослідженні – 20,6% до частоти в інших світових дослідженнях – від 5 до 39% [10], вказує на актуальність цієї проблеми і потребує більш детального її вивчення.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### **Висновки:**

1. Ринопластика є складним хірургічним втручанням, яке мають виконувати високоспеціалізовані фахівці.

2. Враховуючи складність проведення ринопластики, застосування і комбінування великої кількості різних технік та методів, варіабельність анатомії носа та його структур, можна стверджувати, що ризик та відсоток виникнення ускладнень – високий.

3. Найчастішим естетичним ускладненням після первинної ринопластики є дзьобоподібна деформація.

4. Дзьобоподібна деформація носа, як ускладнення первинної ринопластики, потребує більш глибокого вивчення та аналізу для усунення причин її виникнення, а також розробки методів профілактики цього ускладнення.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Sharif-Askary B, Carlson AR, Van Noord MG, Marcus J. Incidence of Postoperative Adverse Events after Rhinoplasty: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg.* 2020 Mar;145(3):669-84 DOI: 10.1097/PRS.0000000000006561
2. Eytan DF, Wang TD. Complications in Rhinoplasty. *Clin Plast Surg.* 2022 Jan;49(1):179-89 DOI: 10.1016/j.cps.2021.07.009
3. Rezaei F, Rezaei F, Abbasi H, Moradi H. A Comparison of Doctor/Patient Satisfaction with Aesthetic Outcomes of Rhinoplasty: a Prospective Study. *J Med Life.* 2019 Oct-Dec;12(4):374-80 DOI: 10.25122/jml-2019-0061
4. Gadkaree SK, Weitzman RE, Fuller JC, Justicz N, Gliklich RE. Review of literature of saddle nose deformity reconstruction and presentation of vomer onlay graft. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5(6):1039-43 DOI: 10.1002/lio2.475. eCollection 2020 Dec
5. Vian HNK, Berger CAS, Barra DC, Perin AP. Revision rhinoplasty: physician-patient aesthetic and functional evaluation. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018 Nov-Dec;84(6):736-43 DOI: 10.1016/j.bjorl.2017.08.011
6. Sandel HD. Polly Beak Deformity in Rhinoplasty. *Otolaryngology and Facial Plastic Surgery [Internet].* 2021 Dec 02 [cited May 11]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/841075-overview#a12>
7. Bouaoud J, Loustau M, Belloc JB. Functional and Aesthetic Factors Associated with Revision of Rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018 Sep 5;6(9):e1884 DOI: 10.1097/GOX.0000000000001884. eCollection 2018 Sep.
8. Fichman M, Piedra Buena IT. Rhinoplasty. *Stat Pearls Publishing [Internet].* 2023 Jan [cited 2023 Mar 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558970/>
9. Ferreira MG, Santos M. Preservation Rhinoplasty in the Saddle Nose: The Reverse Spare Roof Technique. *Facial Plast Surg Aesthet Med.* 2022 May-Jun;24(3):168-70 DOI: 10.1089/fpsam.2022.0036
10. Fakh-Gomez N, Marin-Mendez HM, Mungo-Quezada G, Abrego-Mendez EM, Caballero-Rodriguez A, Castro-Carrasco F, et al. A New Technique for Correction of Fibrous Pollybeak Deformity Using a Rotational V-Shaped Flap in Secondary Rhinoplasty. *Am J Otolaryngol [Internet].* 2022 July 14 [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://doi.org/10.1177/07488068221103074>
11. Baijaj N. Textbook of nasal tip rhinoplasty. Open surgical techniques. Springer Nature Switzerland AG [Internet]; 2020. 393 p. [cited 2023 Mar 21]. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/bfm:978-3-030-48157-5/1?pdf=chapter%20toc> DOI.org/10.1007/978-3-030-48157-5

**Павук Федір Миколайович,**

кандидат медичних наук,

асистент кафедри онкології,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

fedjapavuk111@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6721-9806>

м. Ужгород, Україна

**Федусяк Василь Ярославович,**

хірург, аспірант хірургічних хвороб,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

fedysjakvasil1231804@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1733-5152>

м. Ужгород, Україна

**Попович Наталія Мирославівна,**

асистент кафедри хірургічних хвороб,

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

лікар-отоларинголог КНП «ЗОКЛ імені А. Новака» ЗОР

mdpopovych@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6162-0815>

м. Ужгород, Україна

## Результати комплексного лікування хворих на хронічну венозну недостатність в стадії декомпенсації

**Вступ.** Одним із патогенетичних механізмів, що ведуть до утворення трофічних виразок при хронічній венозній недостатності (ХВН), вважається ішемія внаслідок порушення постачання киснем тканин у результаті блокування мікроциркуляторного русла. ХВН, як правило, є різними варіантами клапанної недостатності в різних відділах венозної системи і на різних рівнях. При цьому часто незрозуміло, чому при, здавалося б, подібних параметрах венозної стінки буде різна клінічна картина. Однак серед доступних видів лікування ХВН найбільш обґрунтованим залишається на сьогоднішній час оперативне.

**Мета роботи.** Оцінити результати лікування хворих на хронічну венозну недостатність в стадії декомпенсації на фоні варикозної хвороби та посттромботичного синдрому.

**Матеріали та методи.** В хірургічній клініці КНП «ЗОКЛ ім. А.Новака» ЗОР за 2017–2023 роки нами проліковано 174 пацієнта з хронічною венозною недостатністю (ХВН) в стадії декомпенсації. Результати комплексного лікування оцінювали за трибальною системою: добрий, задовільний, незадовільний. Оцінювали взаємозв'язок протяжності рефлюкса в підшкірних венах після комплексного лікування з урахуванням етіології ХВН в стадії декомпенсації. Проведена оцінка якості життя 174 хворих з ХВН в стадії декомпенсації до та після проведеного комплексного лікування в залежності від отриманого результату за допомогою загальних анкет-опитування MOS SF – 36.

**Результати дослідження.** Таким чином, задовільні результати дерматопластики у I групі хворих спостерігався у 98,3% у II групі в 97,1% випадків. У 27 хворих ПТС обох нижніх кінцівок у 95% випадків. При цьому, більшість незадовільних результатів аутодерматопластики була пов'язана з технічними причинами і спостерігалась при марочному способі останньої. Найкращі результати спостерігались при пластичі перфорованим розщепленим лоскутом. Через рік заживлення ТВ при ВХ склало 97,1%, при ПТС 91,3%. У хворих першої групи (поверхнева венозна гіпертензія) операція KE+ короткий стріпінг+дистальна склероблітерація післяопераційні ускладнення спостерігались тільки у 2 (4,3%) пацієнтів у вигляді нагноєння операційної рани на стегні та ліфореї. При глибокій венозній гіпертензії ускладнень в ранньому післяопераційному періоді не спостерігалось.

**Висновки.** Ранні післяопераційні ускладнення спостерігались у 2 (4,3%) хворих при поверхневій венозній гіпертензії та у двох (66,6%) хворих при змішаній формі венозної гіпертензії. У віддаленому періоді спостереження серед хворих I групи у 9 (19,1%) виявлено часткову реканалізацію ВПВ, у одного (2,1%) повну реканалізацію. ТВ не загоїлась у одного хворого при консервативному лікуванні, рецидив ТВ наступив у 7 (4,1%) хворих. Згідно отриманих даних по усіх шкалах якості життя у хворих з загосними ТВ спостерігалось виражене покращення усіх функцій практично у 2 рази.

**Ключові слова:** хронічна венозна недостатність, варикозна хвороба, посттромботичний синдром, венозна гіпертензія, флєбектомія, якість життя.

**Pavuk Fedir Mykolayovych**, PhD, Assistant at the Department of Oncology, Uzhhorod National University, fedjapavuk111@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6721-9806>, Uzhgorod, Ukraine

**Fedusiak Vasyl Yaroslavovych**, Surgeon, Post-Graduate Student of Surgical Diseases Department, Uzhhorod National University, fedysjakvasil1231804@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1733-5152>, Uzhhorod, Ukraine

Popovych Natalia Myroslavivna, Assistant of the Department of Surgical Diseases, Uzhgorod National University, Otolaryngologist of the KNP "ZOKL named after A. Novak" ZOR, mdpopovych@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-6162-0815>, Uzhhorod, Ukraine

## Results of complex treatment of patients with chronic venous insufficiency in the stage of decompensation

**Introduction.** One of the pathogenetic mechanisms leading to the formation of trophic ulcers in chronic venous insufficiency (CVI) is considered to be ischemia as a result of impaired oxygen supply to tissues as a result of blocking the microcirculatory channel. CVI, as a rule, have different variants of valvular insufficiency in different departments of the venous system and at different levels. At the same time, it is often unclear why, with seemingly similar parameters of the venous wall, there will be a different clinical picture. However, among the available types of treatment for CVI, the most justified is currently operative.

**Aim.** To evaluate the results of treatment of patients with chronic venous insufficiency in the stage of decompensation against the background of varicose disease and post-thrombotic syndrome.

**Materials and methods.** In the surgical clinic of the Regional hospital named after A. Novak for 2017–2023, were treated 174 patients with chronic venous insufficiency in the decompensation stage. The results of complex treatment were evaluated according to a three-point system: good, satisfactory, unsatisfactory. We evaluated the relationship between the extent of reflux in the subcutaneous veins after complex treatment, taking into account the etiology of CVI in the decompensation stage. The assessment of the quality of life of 174 patients with chronic obstructive pulmonary disease in the decompensation stage before and after comprehensive treatment was carried out, depending on the obtained result using general questionnaires MOS SF – 36.

**Results.** Thus, satisfactory results of dermatoplasty in the first group of patients were observed in 98.3% of patients and in the second group in 97.1% of cases. In 27 patients, PTS of both lower extremities was present in 95% of cases. At the same time, most of the unsatisfactory results of autodermatoplasty were related to technical reasons and were observed with the vintage method of the latter. The best results were achieved with plastic surgery with a perforated split flap. After a year, the healing rate of TU with VD was 97.1%, with PTS 91.3%. In the patients of the first group (superficial venous hypertension) KE operation + short stripping + distal scleroobliteration, postoperative complications were observed in only 2 (4.3%) patients in the form of suppuration of the operative wound on the thigh and liphorea. No complications were observed in deep venous hypertension in the early postoperative period.

**Conclusions.** Early postoperative complications were observed in 2 (4.3%) patients with superficial venous hypertension and in two (66.6%) patients with mixed form of venous hypertension. In the long-term observation period, 9 (19.1%) patients of group I had partial recanalization of the IVC, and one (2.1%) had complete recanalization. TU did not heal in one patient with conservative treatment, relapse of TU occurred in 7 (4.1%) patients. According to the obtained data, on all scales of the quality of life, patients with healed TU showed a pronounced improvement in the almost all functions 2 times more.

**Key words:** chronic venous insufficiency, varicose disease, postthrombotic syndrome, venous hypertension, phlebectomy, quality of life.

**Вступ.** Серед усіх видів лікування ХВН найбільш обґрунтованим залишається оперативне [1]. Класичні «кити», куди воно спрямоване – ліквідація поверхневого, пронизного і глибокого рефлюксів з метою корекції функції МПВ гомілки [2, 3].

Не оспоруючи класичні установки, сучасна хірургія ХВН вносить деякі корективи [2]: консервативно (віддалити час операції) [4]; 2) застосування мініінвазивних технік оперативного лікування [5, 6]; 3) застосування, по можливості, органозберігаючих методик [7].

Операції, що проводяться на поверхневих та пронизних венах, вважаються коригуючими. Завдання яких – усунення зовнішніх ознак варикозної трансформації, запобігання прогресу варикозної трансформації підшкірних вен, кровотечі з варикозно-розширених вен. За наявності ХВН класу С3–С6 метою операції служить запобігання прогресуванню та/або регресу набряку, трофічних розладів, зниження частоти рецидивування трофічних виразок [5].

Останнім часом зростає кількість мініінвазивних методів корекції поверхневого рефлюксу, що проводяться, і в першу чергу ендовенозна лазерна облітерація (ЕВЛО). Причому від хірургів, які у великих центрах, дедалі частіше можна чути, що відкриті операції проводяться рідко, їх замінили ЕВЛО [8]. Проте загалом це співвідношення становить 1:6 на користь відкритих операцій [5]. Для усунення поверхневого рефлюксу нашої країні найчастіше використовується відкрита флектомія з допомогою зонда Беккокка [6].

**Методологія та методи дослідження.** Метою роботи було оцінити результати лікування хворих на хронічну венозну недостатність в стадії декомпенсації на фоні варикозної хвороби (ВХ) та посттромботичного синдрому (ПТС).

В хірургічній клініці КНП «ЗОКЛ ім. А.Новака» ЗОР за 2017–2023 роки нами проліковано 174 пацієнта з хронічною венозною недостатністю (ХВН) в стадії декомпенсації. За етіологією захворювання 76 хворих на ВХ (I група), 98 пацієнтів з ПТС (II група), при цьому 27 хворих з ПТС мали трофічні виразки на обох нижніх кінцівках.

Чоловіків було 58 (33,3%), а жінок 116 (66,7%). Середній вік пацієнтів склав  $56 \pm 5,1$  років. Локалізація трофічних виразок (ТВ) зліва при ВХ спостерігалась частіше у 3 рази ніж справа. Результати комплексного лікування оцінювали за трибальною системою: добрий, задовільний, незадовільний. Критеріями «добрих» результатів вважали повне загоювання ТВ, відсутність тотального вертикального рефлюкса в глибоких венах нижніх кінцівок. Задовільними результатами рахували повне загоювання ТВ, часткову реканалізацію пронизних вен, збережений вертикальний рефлюкс в глибоких венах гомілки. За незадовільний результат вважали лізис пересаженого клаптя, рецидив ТВ, відновлення вертикального та горизонтального рефлюксів.

Оцінювали взаємозв'язок протяжності рефлюкса в підшкірних венах після комплексного лікування з ураженням етіології ХВН в стадії декомпенсації.

Проведена оцінка якості життя 174 хворих з ХВН в стадії декомпенсації до та після проведеного комплексного лікування в залежності від отриманого результату. Якість життя (ЯЖ) пацієнтів після операційного лікування оцінювали за допомогою загальних анкет-опитування MOS SF – 36 (MedicalOutcomesStudy – ShortForm-36). Анкета-опитувальник вміщує 36 запитань і включає 8 шкал, що становлять фізичні та психологічні компоненти здоров'я: фізичне функціонування, рольова діяльність, фізичний біль, загальне здоров'я, життєздатність, соціальне функціонування, емоційний стан і психічне здоров'я

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Результати лікування в залежності від етіології захворювання представлені в таблиці 1.

Відторгнення трансплантату спостерігали в I групі у 5 хворих. Причиною стали порушення техніки пересадки, неоднакові по товщині клапті, зміщення останніх.

У II групі хворих технічні причини відторгнення були у трьох хворих (зміщення клаптя, інфекція у двох хворих, лімфорей під клаптем ще у двох хворих).

Таким чином, задовільні результати дерматоластики у I групі хворих спостерігався у 98,3% у II групі в 97,1% випадків. У 27 хворих ПТС обох нижніх кінцівок у 95% випадків.

При цьому, більшість незадовільних результатів аутодерматоластики була пов'язана з технічними причинами і спостерігалась при марочному способі останньої. Найкращі результати спостерігались при пластичній перфорованим розщепленим лоскутом. Через рік заживлення ТВ при ВХ склало 97,1%, при ПТС 91,3%.

У хворих першої групи (поверхнева венозна гіпертензія) операція KE+ короткої стрипінг+дистальна склерооблітерація післяопераційні ускладнення спостерігались тільки у 2 (4,3%) пацієнтів у вигляді нагноєння операційної рани на стегні та ліфорей.

При глибокій венозній гіпертензії ускладнень в ранньому післяопераційному періоді не спостерігалось.

При змішаній формі гіпертензії у всіх трьох хворих в ранньому післяопераційному періоді спостерігалась лімфорей.

У віддаленому періоді спостереження серед хворих I групи у 9 (19,1%) хворих на гомілці виявлено часткову реканалізацію ВПВ, у одного (2,1%) повну реканалізацію. ТВ не загоїлась у одного хворого після консервативного лікування, рецидив ТВ наступив у 7 (4,1%) хворих.

Серед хворих II групи у 11 (11,6%) виявлено реканалізацію склерозованих пронизних вен. ТВ не загоїлась після проведеного лікування у 7 (7,4%). Рецидив ТВ наступив у 11 (11,6%) хворих.

Серед хворих II групи із змішаною формою венозної гіпертензії ТВ загоїлась тільки у двох хворих.

Взаємозв'язок протяжності рефлюкса в підшкірних венах після комплексного лікування з урахуванням етіології ХВН в стадії декомпенсації представлений в таблиці 2.

Як видно з таблиці 2 в I групі хворих вертикальний рефлюкс в системі ВПВ практично відсутній після операції. В той же час у другій групі хворих кількість розповсюдженого рефлюкса у ВПВ зменшилась на три за рахунок пацієнтів із змішаною гіпертензією, яким була виконана радикальна флебектомія. В решті випадків кількість хворих з вертикальним рефлюксом у МПВ дещо збільшилось у порівнянні з доопераційними даними.

Натомість частота ураження пронизних вен після операції в залежності від етіології ХВН достовірно змінилась (табл. 3). У групі хворих з поверхневою венозною гіпертензією неспроможні пронизні вени стегна та гомілки практично пропали. Натомість з'явилися позадукісточкові (May et Kustor) неспроможні вени у 2 (2,6%) пацієнтів.

У групі хворих з глибокою венозною гіпертензією зменшилась кількість неспроможних вен Кокета до 11 (11,6%), малогомілкова група збільшилась до 4 (4,2%), задньої поверхні гомілки до 31 (32,6%), позадукісточкових до 11(11,6%).

Таблиця 1

Результати лікування в залежності від етіології захворювання

Венозна недостатність		Етіологія			
		Варикозна хвороба		Постромботичний синдром	
С6	результати	Безпосередні результати	Через рік	Безпосередні результати	Через рік
		91,7%	89,4%	90,2%	83,2%
		Дерматоластика			
98,25%	93,75%	97,1%	91,3%		

Таблиця 2

Протяжність рефлюксу крові в підшкірних венах в залежності від етіології ХВН

Система підшкірних вен	Протяжність рефлюксу крові	ВХ I група n= 76	ПТФС II група n=98
Велика	Локальний	-	8 (8,2%)
	Розповсюджений	-	23(23,5%)
	Тотальний	-	-
Мала	Локальний	2 (2,6%)	53(54,1%)
	Розповсюджений	1(5,3%)	15 (15,3%)
	Тотальний	2 (2,6%)	1 (1,02%)

Частота уражених пронизних вен нижніх кінцівок у залежності від етіології ХВН в стадії декомпенсації та венозної гіпертензії

Група пронизних вен	Поверхнева гіпертензія (n=76)	Глибока гіпертензія (n=95)	Змішана гіпертензія (n=3)
<b>Пронизні вени стегна</b>			
Додда	–	4 (4,2%)	–
Гунгера	–	2 (2,1%)	–
<b>Пронизні вени гомілки</b>			
Група Коккета	–	11 (11,6%)	–
Група Бойда	–	11 (11,6%)	–
Група Шермана	–	11 (11,6%)	3 (100%)
Малогомілкова група	–	4 (4,2%)	3 (100%)
Задньої поверхні (басейн МПВ)	–	31 (32,6%)	2 (66,7%)
May et Kuster (позадукісточковий)	2 (2,6%)	11 (11,6%)	1 (33,3%)

При змішаній формі венозної гіпертензії група Коккета зменшилась до нуля, група Шермана та малогомілкових вен збільшилась до 100%, задньої поверхні гомілки до 66,7%, позадукісточкових до 33,3% випадків.

Протяжність рефлюксу крові в глибоких венах після оперативного лікування залежно від етіології ХВН в стадії декомпенсації практично відрізнялась від доопераційних даних (табл. 4). При поверхневій венозній гіпертензії клапанний апарат підколінно-гомілкового сегменту став повноцінним. Перша ступінь клапанної неспроможності спостерігалась тільки у 14 (18,4%) пацієнтів.

Для глибокої венозної гіпертензії була характерна переважно ураження II та III ст клапанної неспроможності стегнової вени, I та II ст ураження підколінної та задньої великогомілкових вен. При змішаній формі венозної гіпертензії вихідні параметри після операції практично не мінялись, хоча спостерігалось не достовірне зменшення вертикального рефлюксу в глибоких венах після венектомії з вальвулопластиком (p>0.05).

Як видно з результатів таблиці 4, клапанний апарат глибоких вен у хворих з поверхневою формою венозної гіпертензії не є ураженим. Статистичний аналіз у зоні поверхневої стегнової вени залежно від етіології ХВН у стадії декомпенсації та венозної гіпертензії показав достовірну різницю серед отриманих показників різних груп (p=0.00000, X<sup>2</sup> = 38,9). У ділянці підколінної вени та задніх великогомілкових венах статистично значимої різниці показників не встановлено.

Згідно отриманих результатів анкетування хворих в яких вдалось вилікувати ТВ спостерігали виражене підвищення функції, де (ФБ), (33), (Ж) покращувались майже у 2 рази більше, а такі показники як (ФФ), (ФР) (ЕР) (ПЗ) збільшувались у відношенні від 25% до 30%.

На прикладі ФБ можна прослідкувати цю тенденцію (рис. 1).

Безперечно, що все це пов'язано з наявністю відкритої трофічної рани, яка супроводжується больовим синдромом різної інтенсивності.

Таблиця 4

Протяжність рефлюксу крові в глибоких венах залежно від етіології ХВН в стадії декомпенсації та венозної гіпертензії

Глибокі вени	Стан клапанів	Поверхнева гіпертензія (n=76)	Глибока гіпертензія (n=95)	Змішана гіпертензія (n=3)
Поверхнева стегнова вена	Клапани повноцінні	62 (81,6 %)	3 (3,2%)	–
	I ст. недостатності	14 (18,4 %)	13 (13,7%)	–
	II ст. недостатності	–	34 (35,8%)	–
	III ст. недостатності	–	45 (47,4%)	3 (100%)
Підколінна вена	Клапани повноцінні	76 (100 %)	5 (5,3%)	–
	I ст. недостатності	–	47 (49,5%)	–
	II ст. недостатності	–	25 (26,3%)	–
	III ст. недостатності	–	18 (18,9%)	3 (100%)
Задні великогомілкові вени	Клапани повноцінні	76 (100%)	1 (1,05%)	3 (100%)
	I ст. недостатності	–	39 (41,1%)	–
	II ст. недостатності	–	33 (34,7%)	–
	III ст. недостатності	–	22 (23,2%)	–



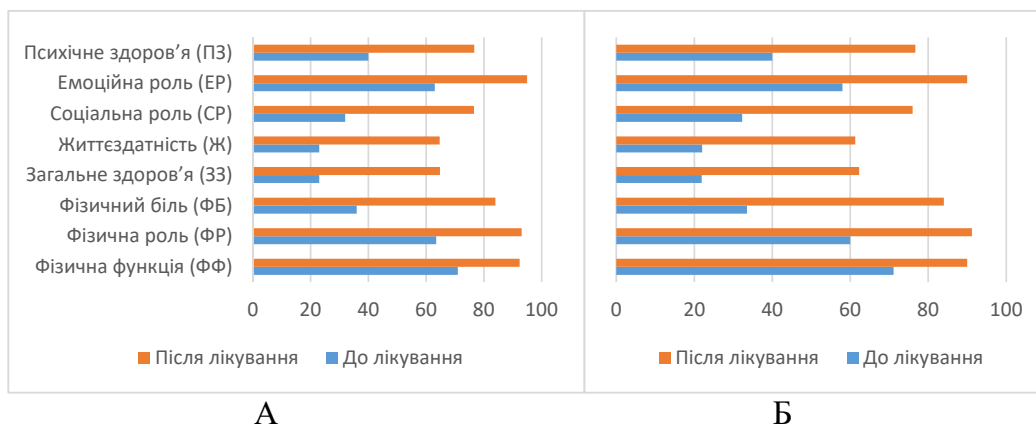


Рис. 1. Графік показників якості життя до та після комплексного лікування ТВ у хворих з ХВН (А – I група, Б – II група хворих)

На відміну від першої групи хворих значної різниці в результатах якості життя, не було виявлено. Такі показники як (ФБ), (ЗЗ), (Ж), (СР), (ЕР) збільшились у два рази. В той же час показники (ФФ), (ФР), (ПЗ) збільшились тільки на 25% – 29%.

Для другої групи характерним було також зменшення (ФБ) та разом з цим і (ЗЗ) та життєздатності (Ж).

Якщо (ФБ), (ЗЗ), (Ж) збільшились більше ніж у два рази, то емоційна роль збільшувалась тільки на 80%. Комплексне лікування, яке призводить до заживлення виразки, значно покращує якість життя пацієнтів.

Одним із серйозних ускладнень флебектомії є тромбоз глибоких вен та венозні тромбоемболічні ускладнення (ВТЕУ). Частота з якою зустрічається досягає від 5,3% до 18,3% [9]. З огляду на те, що пацієнти після оперативного лікування активізуються вже наступної доби, причиною, швидше за все, є технічні помилки під час операції. Однак інформації з цього питання в літературі небагато, більше розглядаються питання щодо оцінки ризиків розвитку ВТЕУ та тромбопрофілактики. Типовою технічною помилкою при усуненні поверхневого вертикального рефлюксу є залишення довгої куksi великої підшкірної вени (ВПВ) або малої підшкірної вени (МПВ) [9].

До рідкісних помилок відносяться пошкодження стегнової вени (СВ) або стегнової артерії – від 0,0017 до 0,3% [10]. У літературі описуються видалення СВ, підколінної вени (ПКВ), стегнової артерії. Ці ускладнення надзвичайно небезпечні з огляду на те, що не завжди розпізнаються своєчасно. Ушкодження магістральних артерій веде до ризику ампутації кінцівок, без своєчасного відновлення кровотоку, а ушкодження магістральних вен веде до тромбозів та ВТЕУ у найближчій перспективі, а далекої до важких форм ПТС. Можливими причинами даних помилок є атипівні варіанти топографії сафено-фemorального співгірла (СФС) і сафено-поплітеального співгірла (СПС), і судин області трикутника Скарпи, частота народження, яких можна порівняти [11]. Згідно з клінічними рекомендаціями з діагностики та лікування ХЗВ показанням до усунення пронизного рефлюксу може бути лише об'єктивно зареєстрований за допомогою ультразвукового дуплексного сканування (УЗДС) патологічний кровотік [4]. Однак, по-перше, навіть

у разі неспроможності, вважається що, при фізичному навантаженні пронизних вен (ПВ) продовжують виконувати свою природну дренажну функцію [8]. Але це суперечить класичній схемі патогенезу трофічних розладів [12].

По-друге, втручання на ПВ при варикозній хворобі вен нижніх кінцівок (ВХВНК) здебільшого недоцільні, тому основний відсоток відновлює свою функцію після усунення поверхневого магістрального рефлюксу [2]. R. Mendes пише, що через один рік після видалення ВПВ кількість неспроможних ПВ на голі зменшується в 3 рази [13]. L. Blomberg повідомляє, що за два місяці після операції 55% ПВ відновлюють свою функцію [14]. Експерти Американського венозного форуму також виступають проти операцій на ПВ при ВХВНК із клінічними класами С2–С4 [15]. Але конкретних гістологічних досліджень на цю тему у літературі не зустрілося.

Перебудова венозної стінки ПВ найчастіше характеризується збільшенням поперечного розміру з потовщенням стінки. Судина в цілому зберігає симетричність та напрямок ходу. Мікроскопічні зміни характеризуються: а) потовщенням інтими з розростанням сполучної тканини у вигляді характерних «подушок» та гіпертрофією поздовжнього м'язового шару; б) гіпертрофією м'язових волокон циркулярного шару з гіпертрофією внутрішньої та зовнішньої еластичних мембран; в) дифузний поєднаний склероз меді; г) склеротичні процеси в інтимі можуть призвести до потовщення основи стулок клапанів. Недостатність клапанів комунікантних вен виникає внаслідок склерозу основи їх стулок та фіброзу синусів. Також флебосклеротичні процеси в стінках комунікантних вен зустрічаються частіше, ніж це визначається у клініці. Тому існуюча думка серед практичних лікарів про те, що залишення неспроможних ПВ є основною причиною рецидиву захворювання не можна вважати необгрунтованим [16].

#### Висновки з дослідження.

1. Ранні післяопераційні ускладнення спостерігались у 2 (4,3%) хворих при поверхневій венозній гіпертензії та у двох (66,6%) хворих при змішаній формі венозної гіпертензії.

2. У віддаленому періоді спостереження серед хворих I групи у 9 (19,1%) виявлено часткову реканаліза-

цію ВПВ, у одного (2,1%) повну реканалізацію. ТВ не загоїлась у одного хворого при консервативному лікуванні, рецидив ТВ наступив у 7 (4,1%) хворих.

3. Серед хворих II групи у віддаленому післяопераційному періоді у 11 (11,6%) виявлено реканалізацію склерозованих пронизних вен. ТВ не загоїлась після проведення лікування у 7 (7,4%), рецидив ТВ наступив у 11 (11,6%).

4. Задовільні результати дерматопластики у I групі хворих спостерігались у 98,3% у II групі хворих в 97,1% випадків. У 27 хворих на ПТС обох нижніх кінцівок у 95% випадків.

5. За результатами шкали ЯЖ у хворих з відмінними результатами лікування ТВ відбувається виражене покращення функції ФБ, ЗЗ, Ж у 2 рази більше, а також показники ФФ, ФР, ЕР, ПЗ збільшуються в межах від 25 до 30%.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Павук Ф.М. – аналіз роботи, ідея, підготовка статті;

Федусяк В.Я. та Попович Н.М. – збір матеріалу, аналіз даних.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Sidawy AP, Perler BA. Rutherford's vascular surgery and endovascular therapy, E-Book. Elsevier health sciences; 2018 Apr 3.
2. Pannier F, Rabe E. The relevance of the natural history of varicose veins and refunded care. *Phlebology*. 2012 Mar;27(1\_suppl):23-6.
3. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H, Bush RL, Blebea J, Carpentier PH, De Maeseneer M, Gasparis A. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020 May 1;8(3):342-52.
4. Smith PC. Debate: Should persistent incompetent truncal veins be treated immediately? The case in support of the statement. *Phlebology*. 2015 Mar;30(1\_suppl):107-10.
5. Neto FC, de Araújo GR, Kessler IM, de Amorim RF, Falcão DP. Treatment of severe chronic venous insufficiency with ultrasound-guided foam sclerotherapy: a two-year series in a single center in Brazil. *Phlebology*. 2015 Mar;30(2):113-8.
6. Viani MP, Viani GM, Sergenti J. One-shot scleroembolization: a new technique for the treatment of varicose veins disease of lower extremities. Preliminary results. *Phlebology*. 2014 Dec;29(10):694-7.
7. Tsukanov YT, Tsukanov AY. Predictive value of a day orthostatic loading test for the reversibility of the great saphenous vein reflux after phlebectomy of all varicose tributaries. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. 2016 Dec 13;36(4):375-81.
8. Shi H, Liu X, Lu M, Lu X, Jiang M, Yin M. The effect of endovenous laser ablation of incompetent perforating veins and the great saphenous vein in patients with primary venous disease. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015 May 1;49(5):574-80.
9. Khvalyboha DV, Venher IK, Kostiv SY, Vaida AR, Kostiv OI. Ultrasonic thromboelastography in the selection of treatment tactics with post-operative venous thrombosis. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2019 Oct 24;18(4):107-11.
10. Marcucci G, Accrocca F, Antonelli R, Siani A. The management of arterial and venous injuries during saphenous vein surgery. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2008 Jun 1;7(3):432-3.
11. Smith PC. Debate: Should persistent incompetent truncal veins be treated immediately? The case in support of the statement. *Phlebology*. 2015 Mar;30(1\_suppl):107-10.
12. Allan JC. The aetiology of venous ulceration and its management by ligation of the ankle communicating veins-a report of 50 patients treatment by this method. *South African Medical Journal*. 1962 Aug 1;36(32):641-7.
13. Mendes RR, Marston WA, Farber MA, Keagy BA. Treatment of superficial and perforator venous incompetence without deep venous insufficiency: is routine perforator ligation necessary?. *Journal of vascular surgery*. 2003 Nov 1;38(5):891-5.
14. Blomgren L, Johansson G, Dahlberg-Åkerman A, Thermaenius P, Bergqvist D. Changes in superficial and perforating vein reflux after varicose vein surgery. *Journal of vascular surgery*. 2005 Aug 1;42(2):315-20.
15. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, Lohr JM, McLafferty RB, Meissner MH, Murad MH, Padberg FT. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of vascular surgery*. 2011 May 1;53(5):2S-48S.
16. Whiteley MS, O'Donnell TF. Debate: whether venous perforator surgery reduces recurrences. *Journal of Vascular Surgery*. 2014 Sep 1;60(3):796-803.

**Попович Ярослав Михайлович,**  
доктор медичних наук, доцент,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
angiosurgery@i.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-8908-8541>  
м. Ужгород, Україна

**Корсак В'ячеслав Васильович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
vyacheslav.korsak@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-4866-1882>  
м. Ужгород, Україна

**Горленко Федір Вікторович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua  
<http://orcid.org/0000-0002-0496-206>  
м. Ужгород, Україна

## Порівняльна характеристика консервативних та хірургічних методів лікування хронічної венозної недостатності

**Вступ.** Поширеність хронічної венозної недостатності складає 5–50%, а трофічні зміни шкіри, включаючи виразки ніг зустрічається у 1–5% населення. Перебіг декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності характеризується повільним загостренням та високою частотою рецидиву трофічних виразок, що призводить до стійкої інвалідизації у більш ніж у половини (51,2%) пацієнтів. Питання хірургічного лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності до кінця не вирішені та потребують подальшого дослідження.

**Метою дослідження** було порівняти ранні та віддалені результати хірургічного та консервативного лікування хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

**Матеріали та методи дослідження.** Проаналізовано результати лікування хронічної венозної недостатності у 929 пацієнтів. Залежно від проведеного лікування пацієнти були поділені на: I А групу – 432 (46,5%) хворих, які оперовані з приводу варикозної хвороби; I В групу – 154 (16,6%) пацієнтів, які оперовані з приводу тромбозу поверхневих вен; I С групу – 131 (14,1%) хворих з посттромботичною хворобою; II групу – 212 (22,8%) пацієнтів, які отримали лише консервативне лікування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Кумуляційний аналіз показав добрі та задовільні результати лікування протягом 3 років спостереження у 86,6%, 89,6%, 86,7% та 18,3% пацієнтів I А, I В, I С та II груп відповідно. Кількісна оцінка результатів лікування засвідчила, що загальний клінічний рахунок до операції у I А, I В та I С групах склав  $15,4 \pm 2,42$ ;  $16,2 \pm 2,24$  та  $14,9 \pm 1,63$  бали, а після операції –  $0,81 \pm 0,17$ ;  $1,22 \pm 0,31$  та  $1,78 \pm 0,26$  відповідно. Найменший регрес клінічної симптоматики спостерігали в II групі пацієнтів – з  $15,8 \pm 2,26$  до  $5,62 \pm 1,78$  балів.

**Висновки.** Операційне лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності дозволило досягти позитивного результату у 86,6–89,6% пацієнтів, проти 18,3% за ізольованого консервативного лікування. За умови хірургічного лікування відсоток прогресування хронічної венозної недостатності вдалося знизити з 44,1% до 1,8–16,7%.

**Ключові слова:** варикозна хвороба, гострий варикотромбофлебіт, посттромботичний синдром, післяопераційний період, хронічна венозна недостатність.

**Popovych Yaroslav Mykhailovych,** Medicine Doctor, Associate Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, [angiosurgery@i.ua](mailto:angiosurgery@i.ua), <https://orcid.org/0000-0002-8908-8541>, Uzhhorod, Ukraine

**Korsak Viacheslav Vasylovych,** Medicine Doctor, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, [vyacheslav.korsak@uzhnu.edu.ua](mailto:vyacheslav.korsak@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0002-4866-1882>, Uzhhorod, Ukraine

**Horlenko Fedir Viktorovych,** Medicine Doctor, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, SU “Uzhhorod National University”, [fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua](mailto:fedir.horlenko@uzhnu.edu.ua), <http://orcid.org/0000-0002-0496-2069>, Uzhhorod, Ukraine

## Comparative characteristics of conservative and surgical methods of treatment of chronic venous insufficiency

**Introduction.** The prevalence of chronic venous insufficiency is 5–50%, and trophic skin changes, including leg ulcers, occur in 1–5% of the population. The course of decompensated forms of chronic venous insufficiency is characterized by slow healing and a high frequency of recurrence of trophic ulcers, which leads to permanent disability in more than half (51.2%) of patients. The issues of surgical treatment of decompensated forms of chronic venous insufficiency have not been fully resolved and require further research.

**The aim of the study** was to compare the early and long-term results of surgical and conservative treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities.

**Research materials and methods.** The results of treatment of chronic venous insufficiency in 929 patients were analyzed. Depending on the treatment performed, the patients were divided into: I A group – 432 (46.5%) patients who were operated on for varicose veins; I B group – 154 (16.6%) patients who were operated on for superficial vein thrombosis; I C group – 131 (14.1%) patients with post-thrombotic disease; II group – 212 (22.8%) patients who received only conservative treatment.

**Research results and their discussion.** Cumulative analysis showed good and satisfactory results of treatment during 3 years of observation in 86.6%, 89.6%, 86.7% and 18.3% of patients of I A, I B, I C and II groups, respectively. Quantitative assessment of treatment results showed that the total clinical score before surgery in groups I A, I B and I C was  $15.4 \pm 2.42$ ;  $16.2 \pm 2.24$  and  $14.9 \pm 1.63$  points, and after the operation –  $0.81 \pm 0.17$ ;  $1.22 \pm 0.31$  and  $1.78 \pm 0.26$ , respectively. The smallest regression of clinical symptoms was observed in the II group of patients – from  $15.8 \pm 2.26$  to  $5.62 \pm 1.78$  points.

**Conclusion.** Surgical treatment of decompensated forms of chronic venous insufficiency made it possible to achieve a positive result in 86.6–89.6% of patients, against 18.3% with isolated conservative treatment. With surgical treatment, it was possible to reduce the percentage of progression of chronic venous insufficiency from 44.1% to 1.8–16.7%.

**Key words:** varicose disease, acute varicothrombophlebitis, postthrombotic syndrome, postoperative period, chronic venous insufficiency.

**Вступ.** Поширеність хронічної венозної недостатності значно варіює залежно від досліджуваної популяції, класифікації та методології, але загалом варикозне розширення вен з набряком або без нього зустрічається у 5–50% населення, а трофічні зміни шкіри, включаючи виразки ніг у 1–5% населення [1, 260–263; 2, 116; 3, 5]. У Сполучених Штатах Америки на варикозне розширення вен нижніх кінцівок страждає понад 25 мільйонів дорослих, з них у 6 мільйонів виявляють декомпенсовану хронічну венозну недостатність [4, 175–184]. В Україні 17% осіб, зокрема 25–33% жінок та 10–20% чоловіків страждає на ХВН, яка в 19,8–90% випадків ускладнюється трофічною виразкою [2, 116]. Частота ХВН, згідно Единбурзького дослідження, значно зростає з віком [5, 520–525].

Дослідження проведене авторами Gutenberg Health Study (2021) на основі обстеження 12423 учасників у віці 40–80 років встановило поширеність ХВН на рівні 39,9–41,7%. При цьому, дослідники встановили, що декомпенсовані форми ХВН пов'язані з вищим прогнозованим 10-річним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань у осіб без серцево-судинних захворювань ( $n = 9923$ ) та значним предиктором смерті незалежно від супутнього клінічного профілю та ліків [6, 4157–4165].

В той же час, перебіг декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності характеризується повільним загоєнням та високою частотою рецидиву трофічних виразок [2, 116; 3, 5], що призводить до стійкої інвалідизації у більш ніж у половини (51,2%) пацієнтів [2, 116]. Соціально-економічні наслідки ще гірші, оскільки втрата працездатності, ознаки інвалідизації, погіршення якості життя окремого пацієнта, призводить у цілому до втрати продуктивних робочих годин, передчасного виходу на пенсію у 12% працівників з венозними виразками [7, 439–443]. Щорічні витрати пов'язані з трофічними виразками складають у країнах Європи та США складають приблизно 1–3 мільярди доларів [2, 116].

Незважаючи на постійне вдосконалення хірургічних методів лікування ХВН, значний прогрес хірургії пронизних вен, розробку і залучення нових хірургічних операцій на венозній системі, проблема ХВН не вирішена, відсоток рецидиву трофічних виразок залишається високим, зокрема: при оперативному лікуванні – у 4,8–31,6% та при консервативному – у 15–100% пацієнтів [2, 116; 8, 40–47]. В той же час хірургічному лікуванню підлягають не більше 10% пацієнтів з ХВН [2, 116]. Більшість авторів обирає операційне лікування ХВН винятково лише у разі неуспішної консервативної терапії [9, 333–346].

Таким чином, питання хірургічного лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності до кінця не вирішені та потребують подальшого дослідження.

**Мета дослідження.** Порівняти ранні та віддалені результати хірургічного та консервативного лікування хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

**Матеріали та методи дослідження.** У роботі проаналізовано результати хірургічного та консервативного лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок у 929 пацієнтів, які спостерігали протягом 2006–2022 років. Залежно від патології, що спричинила виникнення хронічної венозної недостатності, та проведеного лікування пацієнти були поділені на наступні групи:

I A група – 432 (46,5%) хворих, які оперовані з приводу декомпенсованих форм ( $C_4 - C_6$ ) варикозної хвороби нижніх кінцівок. У даній групі пацієнтам проводили кросектомію з наступною венектомією, або коротким/довгим стріпінгом, або стовбуровою склерооблітерацією; ЕВЛК або РЧА з мініфлебектомією та склерооблітерацією неспроможних пронизних вен. За необхідності на активну трофічну виразку накладали вакуумну пов'язку з проведенням відтермінованої аутодермопластики.

I B група – 154 (16,6%) пацієнти, які оперовані з приводу тромбозу поверхневих вен на фоні декомпенсованих форм ( $C_4 - C_6$ ) варикозної хвороби нижніх

кінцівок. У даній групі пацієнтам проводили кросектомію з наступною венектомією, або коротким/довгим стріпінгом; флебоцентез з наступною склерооблітерацією; склерооблітерацію неспроможних пронизних вен; обсяг операційного втручання за наявності трансфасціального тромбозу розширювали за рахунок тромбектомії із глибоких вен. Наявність активної трофічної виразки вимагала накладання апарату вакуумної терапії з вирішенням питання про відтерміновану аутодермопластику.

I С група – 131 (14,1%) хворий з трофічними змінами шкіри, які ускладнили перебіг посттромботичної хвороби. У даній групі пацієнтам проводили кросектомію з наступним коротким/довгим стріпінгом або стовбуровою склерооблітерацією; ЕВЛК або РЧА з мініфлебектомією та склерооблітерацією неспроможних пронизних вен; склерооблітерацію неспроможних пронизних вен; при наявності активної трофічної виразки операцію завершували накладанням вакуумної пов'язки з наступною відтермінованою аутодермопластиком.

II група – 212 (22,8%) пацієнти з декомпенсованою хронічною венозною недостатністю (C<sub>4</sub>–C<sub>6</sub>) нижніх кінцівок, які отримували лише консервативне лікування. Останнє полягало у призначенні компресійного трикотажа та медикаментозної терапії. За наявності активної трофічної виразки лікування обов'язково включало в себе обробку трофічних виразок антисептичними засобами, використання сучасних раневих покривів, компресійну терапію з використанням багатошарового биндажу та еластичних компресійних виробів. Медикаментозна терапія обов'язково включала в себе флеботропні засоби на основі гесперидину (100 мг/добу) та діосміну (900 мг/добу), протизапальні, знеболюючі та, за необхідності, антибактеріальні й антикоагулянтні засоби. Вибір антибактеріального препарату залежав від результатів бактеріального посіву з трофічної виразки та антибіотикограми.

Пацієнти I групи у післяопераційному періоді отримували аналогічну консервативну терапію.

Поділ пацієнтів, згідно клінічних проявів хронічної венозної недостатності представлено у таблиці 1.

Всім пацієнтам включеним у дослідження провели загальноклінічну лабораторну діагностику: розгорну-

тий загальний аналіз крові, визначення рівня глікемії, біохімічний аналіз крові, коагулограма, загальний аналіз сечі. За наявності супутньої патології призначали додаткові лабораторні обстеження. Інструментальні методи дослідження включали в себе електрокардіограму, огляд кардіолога, ехокардіоскопічне дослідження серця по показам, ультразвукові дослідження вен нижніх кінцівок та тазу. На початку нашого дослідження у пацієнтів з хронічною венозною недостатністю, крім ультразвукових методів дослідження, використовували рентгенконтрастну флебографію. Останню виконали у 56 (6,0%) хворих. Згодом, у спірних випадках, її замінили на мультиспіральну комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням вен нижніх кінцівок та заочеревинного простору. Необхідність у виконанні комп'ютерної томографії виникла у 38 (4,1%) пацієнтів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Оцінку результатів консервативних та хірургічних методів лікування пацієнтів із хронічною венозною недостатністю проводили протягом 3 років від розпочатого лікування. З цієї метою термін спостереження за пацієнтами розділили на ранній (до 1 року) та віддалений (до 3 років) періоди. Протягом перших 12 місяців спостереження пацієнти зверталися на контрольний огляд у 1, 3, 6, 9 та 12 місяці. Контрольний огляд обов'язково включав огляд пацієнта, клініко-лабораторне дослідження, ультразвукові методи дослідження. Анкетування пацієнта проводили під час контрольного огляду на 12 місяць.

У віддаленому періоді спостереження пацієнти зверталися на контрольний огляд у 18, 24, 30 та 36 місяців, тобто щопівроку. Контрольний огляд, так само, обов'язково включав огляд пацієнта, клініко-лабораторне дослідження, ультразвукові методи дослідження. Анкетування пацієнта проводили під час контрольного огляду на 12, 24 та 36 місяців.

Пацієнти у ранньому та віддаленому періодах спостереження, за необхідності, могли звернутися раніше від призначеного терміну.

Результати консервативних та хірургічних методів лікування декомпенсованої хронічної венозної недостатності у клінічних підгрупах оцінювали за трибальною системою: добрі, задовільні та незадовільні.

Таблиця 1

Розподіл хворих з декомпенсованими формами хронічної венозної недостатності

Клас CEAP	I група			II група	Всього
	A	B	C		
C4a (пігментація або екзема)	148	89	51	73 (20,2%)	361 (38,9%)
	288 (79,8%)				
C4b (ліподерматосклероз або біла атрофія шкіри)	135	17	31	56 (23,4%)	239 (25,7%)
	183 (76,6%)				
C4c (флебектатична корона)	10	7	17	20 (37,0%)	54 (5,8%)
	34 (63,0%)				
C5 (загоєна виразка)	84	26	19	39 (23,2%)	168 (18,1%)
	129 (76,8%)				
C6 (активна трофічна виразка)	55	15	13	24 (22,4%)	107 (11,5%)
	83 (77,6%)				
Всього	432	154	131	212	929 (100%)

Критеріями добрих результатів після консервативного та хірургічного лікування декомпенсованої хронічної венозної недостатності вважали відсутність больового синдрому; повне відновлення функції ураженої кінцівки; загоєння трофічної виразки протягом 1 місяця; зменшення набряку гомілки після нічного сну більш ніж на 50% від вихідних величин; відсутність лімфостазу; підтверджену на УЗД ліквідацію поширеного вертикального та/або горизонтального рефлюксу у поверхневій венозній системі, відсутність клапанної недостатності загальної стегнової та підколінної вен; відсутність венозних тромбоемболічних ускладнень.

Задовільними результати вважали значне зменшення больового синдрому; помірне обмеження функції ураженої кінцівки; загоєння трофічної виразки протягом 2–3 місяців після розпочатого лікування; зменшення набряку гомілки після нічного сну у межах 30–50% від вихідних величин; відсутність лімфостазу; підтверджену на УЗД компенсовану клапанну недостатність у поверхневій та/або глибокій венозній системі; відсутність венозних тромбоемболічних ускладнень.

Незадовільними результати вважали збереження або наростання відсутність больового синдрому; значне порушення функції ураженої кінцівки; наявність активної трофічної виразки; зменшення набряку гомілки менш ніж на 20% від вихідних величин або його збільшення; наявність лімфостазу; наявність рецидивуючого бешихового запалення шкіри гомілки; підтверджений на УЗД поширений вертикальний та/або горизонтальний рефлюкс у поверхневій венозній системі, наявність поширеної клапанної недостатності загальної стегнової та підколінної вен; наявність венозних тромбоемболічних ускладнень.

У ранньому періоді спостереження вдалося дослідити результати лікування у 384 (88,9%) із 432 пацієнтів I A групи, 129 (83,8%) із 154 хворих I B групи, 118 (90,1%) із 131 пацієнтів I C групи та 178 (84,0%) із 212 хворих II групи. Добрий результат після проведеного лікування спостерігали лише у I групі пацієнтів, зокрема: у 312 (81,3%), 103 (79,9%) та 89 (75,5%) пацієнтів I A, I B та I C груп відповідно. Задовільний результат лікування виявили у 68 (17,7%), 23 (17,8%), 24 (20,3%) та 146 (82,0%) пацієнтів I A, I B, I C та II груп відповідно. Незадовільні результати лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності виявили у 4 (1,0%), 3 (2,3%), 5 (4,2%) та 32 (18,0%) хворих I A, I B, I C та II груп відповідно.

Протягом 24 місяців спостереження вдалося дослідити результати лікування у 168 (38,9%) із 432 пацієнтів I A групи, 41 (26,6%) із 154 хворих I B групи, 35 (26,7%) із 131 пацієнтів I C групи та 87 (41,0%) із 212 хворих II групи. Добрий результат після проведеного лікування спостерігали лише у I групі пацієнтів, зокрема: у 124 (73,8%), 29 (70,7%) та 27 (77,1%) пацієнтів I A, I B та I C груп відповідно. Задовільний результат лікування виявили у 41 (24,4%), 10 (24,4%), 7 (20,0%) та 63 (72,4%) пацієнтів I A, I B, I C та II груп відповідно. Незадовільні результати лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності виявили у 3 (1,8%), 2 (4,9%), 1 (2,9%) та 24 (27,6%) хворих I A, I B, I C та II груп відповідно.

Протягом 36 місяців спостереження вдалося дослідити результати лікування у 56 (13,0%) із 432 пацієнтів I A групи, 26 (16,9%) із 154 хворих I B групи, 22 (16,8%) із 131 пацієнтів I C групи та 34 (16,0%) із 212 хворих II групи. Добрий результат після проведеного лікування спостерігали лише у I групі пацієнтів, зокрема: у 48 (85,7%), 23 (88,5%) та 17 (77,3%) пацієнтів I A, I B та I C груп відповідно. Задовільний результат лікування виявили у 7 (12,5%), 2 (7,7%), 4 (18,2%) та 19 (55,9%) пацієнтів I A, I B, I C та II груп відповідно. Незадовільні результати лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності виявили у 1 (1,8%), 1 (3,8%), 1 (4,5%) та 15 (44,1%) хворих I A, I B, I C та II груп відповідно.

Оцінку ранніх та віддалених результатів проводили за методом Culter (1958) та Stokes (1963). У I A групі добрі та задовільні результати лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності протягом 3 років спостереження виявили 86,6% пацієнтів (таблиця 2). Регрес проявів хронічної венозної недостатності після проведеного хірургічного лікування у даній групі спостерігали у 139 (32,2%) із 432 хворих, зокрема спостерігали загоєння трофічних виразок протягом 3–4 тижнів у 97 (69,8%) та протягом 5–6 тижнів у 42 (30,2%) пацієнтів. Натомість рецидив захворювання з прогресуванням хронічної венозної недостатності виявили у 4 (1%), 3 (1,8%) та 1 (1,8%) протягом 12, 24 та 36 місяців спостереження відповідно.

У 89,6% пацієнтів I B групи протягом 3 років спостереження спостерігали добрі та задовільні результати лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності (таблиця 3). Регрес проявів хронічної венозної недостатності після проведеного хірургічного

Таблиця 2

**Кумуляційний аналіз добрих та задовільних результатів у ранньому та віддаленому періодах спостереження пацієнтів I A групи**

Період спостереження від x до x+1 (місяців)	Lx	Dx	Ux	Wx		L'x	Qx	Px	P'x = $\frac{P_1xP_2xP_3x}{x100}$
				Закінчення терміну спостереження	Смерть				
0-12	380	4	48	0	0	356	0,011	0,989	98,9
13-24	163	3	264	0	0	31	0,097	0,903	89,3
25-36	55	1	376	0	0	33	0,03	0,97	86,6

Кумуляційний аналіз добрих та задовільних результатів у ранньому та віддаленому періодах спостереження пацієнтів I B групи

Період спостереження від x до x+1 (місяців)	Lx	Dx	Ux	Wx		L'x	Qx	Px	P'x=P1xP2xP3.. x100
				Закінчення терміну спостереження	Смерть				
0-12	126	3	25	0	0	113,5	0,026	0,974	97,4
13-24	39	1	113	0	1	18	0,056	0,944	91,9
25-36	25	1	128	0	0	39	0,026	0,974	89,6

лікування у даній групі спостерігали у 41 (26,6%) із 154 хворих, зокрема спостерігали загоєння трофічних виразок протягом 3–4 тижнів у 35 (85,4%) та протягом 5–6 тижнів у 6 (14,6%) пацієнтів. Натомість рецидив захворювання з прогресуванням хронічної венозної недостатності виявили у 3 (2,3%), 2 (4,9%) та 1 (16,7%) протягом 12, 24 та 36 місяців спостереження відповідно. Один пацієнт помер на 2 році спостереження – причиною була масивна тромбоемболія легеневої артерії.

Кумуляційний аналіз проведений у I C групі виявив добрі та задовільні результати лікування у 86,7% протягом 3 років (таблиця 4). Регрес проявів хронічної венозної недостатності після проведеного хірургічного лікування у даній групі спостерігали у 32 (24,4%) із 131 хворих, зокрема спостерігали загоєння трофічних виразок протягом 3–4 тижнів у 21 (65,6%) та протягом 5–6 тижнів у 11 (34,4%) пацієнтів. Натомість рецидив захворювання з прогресуванням хронічної венозної недостатності виявили у 5 (4,2%), 1 (2,9%)

та 1 (4,6%) протягом 12, 24 та 36 місяців спостереження відповідно. Один пацієнт помер на 1 році спостереження – причиною була масивна тромбоемболія легеневої артерії.

Задовільні результати лікування у II групі протягом 3 років спостереження виявили у 18,3% пацієнтів (таблиця 5). Жоден клінічний випадок не відповідав критеріям добрих результатів. Регрес проявів хронічної венозної недостатності після проведеного консервативного лікування у даній групі спостерігали у 21 (9,9%) із 212 хворих, зокрема спостерігали загоєння трофічних виразок протягом 8–12 тижнів у 9 (42,9%) та протягом 13–24 тижнів у 12 (57,1%) пацієнтів. Натомість рецидив захворювання з прогресуванням хронічної венозної недостатності виявили у 32 (18,0%), 24 (27,6%) та 15 (44,1%) протягом 12, 24 та 36 місяців спостереження відповідно. За період спостереження померло 14 пацієнтів, з них у 12 (85,7%) причиною смерті були венозні тромбоемболічні ускладнення.

Таблиця 4

Кумуляційний аналіз добрих та задовільних результатів у ранньому та віддаленому періодах спостереження пацієнтів I C групи

Період спостереження від x до x+1 (місяців)	Lx	Dx	Ux	Wx		L'x	Qx	Px	P'x=P1xP2xP3.. x100
				Закінчення терміну спостереження	Смерть				
0-12	113	4	13	0	1	106	0,038	0,962	96,2
13-24	34	1	96	0	0	14	0,071	0,929	89,4
25-36	21	1	109	0	0	33,5	0,03	0,97	86,7

Таблиця 5

Кумуляційний аналіз добрих та задовільних результатів у ранньому та віддаленому періодах спостереження пацієнтів II групи

Період спостереження від x до x+1 (місяців)	Lx	Dx	Ux	Wx		L'x	Qx	Px	P'x=P1xP2xP3.. x100
				Закінчення терміну спостереження	Смерть				
0-12	146	29	34	0	3	127,5	0,23	0,77	77,0
13-24	63	6	125	9	9	8,5	0,71	0,29	22,3
25-36	19	13	178	0	2	71	0,18	0,82	18,3

Кількісна оцінка ефективності лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності у балах (Venous Clinical Severe Score)

СЕАР		До початку лікування	12 місяців	24 місяці	36 місяців
		M±m; p<0,001			
Анатомічний рахунок [A]	I A	2,32±0,53	0,27±0,31	0,15±0,12	0,03±0,11
	I B	2,63±0,52	0,51±0,21	0,23±0,17	0,21±0,16
	I C	2,41±0,39	0,69±0,14	0,42±0,18	0,37±0,14
	II	2,73±0,43	1,64±0,41	1,59±0,24	1,47±0,31
Загальний клінічний рахунок [C]	I A	15,4±2,42	5,21±1,53	1,86±0,72	0,81±0,17
	I B	16,2±2,24	5,23 ±1,47	2,34±0,71	1,22±0,31
	I C	14,9±1,63	6,27±1,23	3,26±1,17	1,78±0,26
	II	15,8±2,26	12,13±2,31	7,74±2,08	5,62±1,78
Рахунок фізичної активності [D]	I A	1,58±0,33	0,89±0,14	0,49±0,27	0,25±0,07
	I B	1,29±0,72	1,02±0,23	0,68±0,13	0,51±0,18
	I C	1,25±0,23	1,11±0,22	0,97±0,28	0,49±0,11
	II	1,67±0,27	1,23±0,42	0,99±0,31	0,94±0,17
Важкість захворювання [CAD score]	I A	19,63±3,41	6,37±1,53	2,78±1,34	1,14±0,85
	I B	20,41±2,34	7,51±1,65	2,92±1,31	1,92±0,72
	I C	18,48±1,68	8,33±1,57	4,54±1,31	2,34±0,48
	II	21,47±2,76	18,28±2,51	10,35±2,61	8,41±1,03

Клінічну оцінку результатів лікування хронічної венозної недостатності проводили згідно клінічних шкал запропонованих Американським форумом флебологів [10, 342–352; 11, 2–9].

Шкала (VCSS) аналізує вираженість симптомів хронічної венозної недостатності. Шкала зниження працездатності (VDS) виділяє 4 ступеня втрати працездатності. Шкала сегментарності (VSDS) визначає наявність рефлюксу і обструкції великих сегментів вен. Оцінку результатів лікування проводили на підставі об'єктивного клінічного обстеження та анкетування пацієнта (таблиця 6).

Кількісна оцінка результатів лікування хворих з декомпенсованими формами хронічної венозної недостатності свідчить про значні переваги хірургічного лікування над консервативними методами (рис. 1).

Загальний клінічний рахунок до операції у I A, I B та I C групах склав 15,4±2,42; 16,2±2,24 та 14,9±1,63 бали, а після операції – 0,81±0,17; 1,22±0,31 та 1,78±0,26 відповідно. Найменший регрес клінічної симптоматики спостерігали в II групі пацієнтів – з 15,8±2,26 до 5,62±1,78 балів.

Таким чином, отримані кількісні результати переконливо демонструють високу ефективність і доцільність застосування операційного лікування при декомпенсованих формах хронічної венозної недостатності порівняно з ізольованим консервативним лікуванням, які дозволяють добитися добрих ранніх та віддалених результатів у більшості пацієнтів.

#### Висновки:

1. Операційне лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності за даними

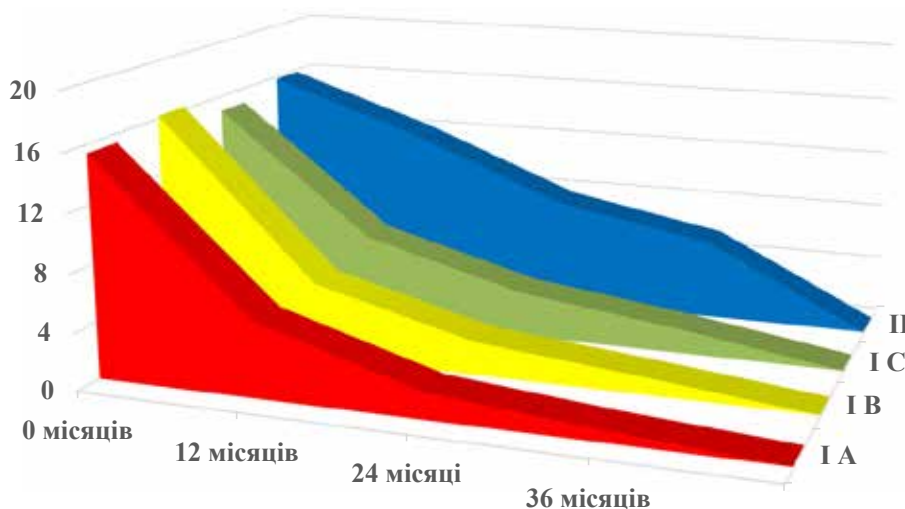


Рис. 1. Кількісна оцінка вираженості проявів хронічної венозної недостатності залежно від способу лікування



кумуляційного аналізу дозволило досягти позитивного результату лікування у 86,6–89,6% пацієнтів, а при консервативному лікуванні – лише у 18,3% хворих.

2. Протягом 3 років спостереження прогресування хронічної венозної недостатності у пацієнтів контрольної групи спостерігали в 44,1% пацієнтів, а в основній групі – лише в 1,8–16,7% пацієнтів.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Попович Я.М. – ідея, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Корсак В.В. – збір матеріалу дослідження, мета;

Горленко Ф.В. – збір матеріалу дослідження.

3. Операційне лікування декомпенсованих форм хронічної венозної недостатності дозволяє знизити важкість захворювання протягом 3 років спостереження, зокрема найгірші показники регресу клінічних проявів та відновлення працездатності спостерігали після консервативного лікування. У половини пацієнтів, які отримували лише консервативну терапію, відмічається різке зниження фізичної активності та виражені ознаки інвалідизації.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Rabe E, Berboth G, Pannier F. Epidemiology of chronic venous diseases. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166: 260–3. 1
2. Rusyn VI, Korsak VV, Popovych YaM, Boiko SO, Lurin IA, Boldizhar PO, et al. *Khirurgichne likuvannia tromboziv nyzhnoi porozhnystoi veny [Surgical treatment of inferior vena cava thrombosis: a monograph].* Uzhhorod: Karpaty; 2017. 360 p. + 76 p. illustr. [In Ukrainian]. 5
3. Rusyn VI, Korsak VV, Rusyn VV, Popovych YaM, Nosenko OA, Kalynych SS, Kochmar OM. *Venozni trofichni vyrazky [Venous trophic ulcers: a monograph].* Uzhhorod: Karpaty; 2017. 244 p. [In Ukrainian]. 6
4. Beebe-Dimmer JL, Pfeifer JR, Engle JS, Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. *Ann Epidemiol.* 2005; 15:17–184. 7
5. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG. Chronic venous insufficiency: clinical and duplex correlations: the Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg.* 2002; 36:520–525. 8
6. Prochaska JH, Arnold N, Falcke A, Kopp S, Schulz A, Buch G, et al. Wild Chronic venous insufficiency, cardiovascular disease, and mortality: a population study. *Eur Heart J.* 2021 Oct 21;42(40):4157-4165. doi: 10.1093/eurheartj/ehab495. 9
7. Da Silva A, Navarro MF, Batalheiro J. The importance of chronic venous insufficiency: various preliminary data on its medico-social consequences. *Phlebologie.* 1992; 45:439–443. [in French] 11
8. Popovych YaM, Korsak VV, Boldizhar PO, Laver OP. *Khirurgichna profilaktyka tromboembolichnykh uskladnen pry transfastsialnomu trombozi [Surgical Prevention of Thromboembolic Complications in Transfascial Thrombosis].* *Ukrainskyi zhurnal sertsevo-sudynnoi khirurgii.* 2023;31(1):40–7. [In Ukrainian]. doi.org/10.30702/ujcvcs/23.31(01)/PK002-6673 14
9. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2014 Jul 22;130(4):333-46. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898. 15
10. Lurie F, Passman M, Meisner M, et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J. Vasc Surg Venous Lymph Dis.* 2020; 8(3):342–352. 16
11. Passman MA, McLafferty RB, Lentz MF, et al. Validation of venous clinical severity score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American venous forum, national venous screening program. *J Vasc Surg.* 2011; 54(6):2–9. 17

**Ратчик Вадим Михайлович,**

*доктор медичних наук,*

*професор кафедри загальної медицини з курсом фізичної терапії,*

*Дніпровський національний університет Олеса Гончара*

*ratchik.v@gmail.com*

*<https://orcid.org/0000-0003-3021-4336>*

*м. Дніпро, Україна*

## **Технічні особливості операції Фрея у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту**

**Вступ.** В останні роки при хронічному панкреатиті (ХП) резекційні хірургічні втручання із збереженням дванадцятипалої кишки застосовуються як альтернатива дренуючих операцій та панкреатодуоденектомії. Завдяки еволюції хірургічної техніки операція Фрея, де використовується гібридна природа, стала затребуваним хірургічним втручанням із значним зменшенням болю та низьким рівнем інтраопераційних ускладнень.

**Мета дослідження.** Оцінка, обґрунтування технічних прийомів та пояснення етапів операції Фрея в залежності від виразності патології підшлункової залози (ПЗ) у хворих з ускладненим перебігом ХП.

**Матеріал і методи дослідження.** За період з 2014 по 2021 р операція Фрея виконана 78 хворим. Серед обстежених хворих чоловіки склали 70 (89,7%), жінки – 8 (10,3%). Середній вік хворих – (47,58±5,09) років. Середня тривалість післяопераційного періоду (14,1±6,3) діб. Тривалість операцій становила від 174,5 до 256,4 хв.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Найбільш складним і критичним завданням операції Фрея є декомпресія та резекція голівки ПЗ з обов'язковим висіченням головної, додаткової протоки і протоки гачкоподібного відростку. У післяопераційному періоді ускладнення за Clavien-Dindo розвинулися у 5 (6,4%) пацієнтів. У 2 (2,6%) мали місце ускладнення з боку післяопераційної рани (клас I). У 3 (3,8%) хворих розвинулися клінічно значущі ускладнення: 1 кровотеча в зоні висічення голівки, 1 неспроможність швів анастомозу, що спричинили повторні оперативні втручання під загальним наркозом (клас 3в), 1 післяопераційна панкреатична фістула, яка закрилася внаслідок консервативних заходів (клас II), ступінь В. У групі клінічно значущих ускладнень помер 1 хворий. Післяопераційна летальність – 1,3%.

**Висновки.** Використання більш радикальної ексцизії голівки у порівнянні з локальною дає право вважати, що сучасна операція Фрея трансформувалася в субтотальну дуоденумзберігаючу резекцію голівки з забезпеченням, за показаннями, більш радикальної ексцизії приток по ходу головної панкреатичної протоки в зоні тіла і хвоста ПЖ.

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, процедура Фрея, технічні особливості.

**Ratchyk Vadym Mykhailovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor Department of General Medicine with a Course of Physical Therapy, Oles Honchar Dnipro National University, ratchik.v@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3021-4336>, Dnipro, Ukraine

## **Technical features of Frey's operation in patients with complicated forms of chronic pancreatitis**

**Introduction.** In recent years, in chronic pancreatitis (CP), resection surgery with preservation of the pancreas is used as an alternative to draining operations and pancreatoduodenectomy. Thanks to the evolution of surgical techniques, the Frey operation, which uses a hybrid nature, has become a popular surgical intervention with a significant reduction in pain and a low rate of intraoperative complications.

**The aim.** Evaluation, substantiation of technical techniques and explanation of the stages of Frey's operation depending on the severity of pancreatic pathology (PA) in patients with a complicated course of CP.

**Research material and methods.** During the period from 2014 to 2021, Frey's operation was performed on 78 patients. Among the examined patients, there were 70 (89.7%) men and 8 (10.3%) women. The average age of the patients is (47.58±5.09) years. The average duration of the p/o period was (14.1±6.3) days. The duration of operations ranged from 174.5 to 256.4 minutes.

**Research results and their discussion.** The most difficult and critical task of Frey's operation is decompression and resection of the head of the PZ with mandatory excision of the main, accessory, and hook-like process ducts. In the postoperative period, complications according to Clavien-Dindo developed in 5 (6.4%) patients. 2 (2.6%) had postoperative wound complications (class I). In 3 (3.8%) patients, clinically significant complications developed: 1 bleeding in the area of excision of the head, 1 failure of the anastomosis sutures, which caused repeated surgical interventions under general anesthesia (class 3b), 1 postoperative pancreatic fistula (PPF), which closed due to conservative measures (class II), grade B. In the group of clinically significant complications, 1 patient died. Postoperative mortality is 1.3%.

**Conclusions** The use of a more radical excision of the head in comparison with a local excision gives the right to believe that the modern Frey operation has transformed into a subtotal duodenum-preserving resection of the head with provision, according to the indications, of a more radical excision of the tributaries along the course of the GPP in the area of the body and tail of the pancreas.

**Key words:** chronic pancreatitis, Frey's procedure, technical features.

В останні роки в хірургії ускладнених форм хронічного панкреатиту (ХП) міцно увійшли втручання поєднуючи елементи резекції голівки підшлункової залози (ПЗ) зі збереженням дванадцятипалої кишки (ДПК) за Бегером

[1; 2] та висіченням голівки ПЗ від локальної ексцизії до субтотальної резекції у поєднанні з поздовжнім панкреатоеюноанастомозом без повного перетину ПЖ в області перешийка [3; 4; 5]. Техніку Берна, особливо

враховуючи, що вона з'явилася після процедури Фрея, можна віднести до проміжного етапу збільшення ексцизії головки зі збереженням основної концепції операцій Бегера і Фрея. Завдяки еволюції хірургічної техніки при ХП операція Фрея, де використовується гібридна природа, стала затребуваним хірургічним втручанням із значним зменшенням болю та низьким рівнем інтраопераційних ускладнень [6; 7]. Досягнення в стратегіях лікування ХП із застосуванням органозберігаючих хірургічних методів дозволили поліпшити результати у пацієнтів, які перенесли операції на ПЗ [8], так як при виборі методу операції виникала необхідність з одного боку максимального збереження тканини ПЗ з іншого – радикального усунення морфологічних змін, що створювало передумови стабілізації прогресування патології [9]. Виконання втручань до виникнення грубих морфологічних змін у ПЗ є досить важливим та обґрунтованим. Дослідження підтверджують ці висновки та припускають, що резекція у поєднанні з дрениванням (як процедура Фрея, так і техніка Берна) дають кращі результати при ранньому виконанні [10; 11].

Таким чином, хірургічні процедури дренивання згодом еволюціонували і латеральна панкреатоеюностомія трансформувалася спочатку розробки в локальну резекцію головки ПЗ, а необхідність висічення проток головки: головного, додаткового і протоку гачкоподібного відростка при збільшенні обсягу резекції дозволила об'єднати її з об'ємом Бернської операції та отримати субтотальний дуоденумзберігаючий варіант – сучасну операцію Фрея.

**Мета:** оцінка, обґрунтування технічних прийомів та пояснення етапів операції Фрея в залежності від виразності патології ПЗ у хворих з ускладненим перебігом ХП.

**Методологія та методи дослідження** За період з 2014 по 2021 р операція Фрея виконана 78 хворим. Серед обстежених хворих чоловіки склали 70 (89,7%) та жінки – 8 (10,3%). Вік хворих коливався від 41 до 67 років. Середній вік хворих – (47,58±5,09) років. Тривалість п/о періоду становила від 8,5 до 34,7 діб, середня тривалість (14,1±6,3) діб. Тривалість операцій становила від 174,5 до 256,4 хв. Діагноз ХП ґрунтувався на даних анамнезу та клінічної картини захворювання, ультразвукового дослідження органів черевної порожнини та еластографії ПЗ, комп'ютерної томографії (КТ), магнітнорезонансної томографії (МРТ) та МР холангіопанкреатографії (МРХПГ) і даних ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Виражений больовий синдром посідав основне місце у клінічній картині у 76 (97,4%) хворих. Ознаки стенозу загальної жовчної протоки мали місце у 33 (42,3%) хворих, при цьому механічна жовтяниця розвивалася у 21 (26,9%) пацієнта. Критеріями виключення виконання операції Фрея у наших хворих були: стеноз ДПК, ознаки регіонарної портальної гіпертензії, підозра на пухлину голівки, відсутність дилатації протокової системи ПЗ.

Післяопераційні ускладнення визначали відповідно до класифікації хірургічних ускладнень Clavien-Dindo [12]. Ступінь панкреатичних нориць характеризували за класифікацією Міжнародної дослідної групи з панкреатичних нориць (ISGPF A, B і C) [13].

**Результати досліджень та їх обговорення.** Операція забезпечує усунення фіброзно-запальної маси головки ПЗ, висічення протокової системи головки та гачкоподібного відростка та розширеного дренивання легкого анатомічного сегмента в зонах тіла та хвоста з висіченням при необхідності приток головної панкреатичної протоки (ГПП). Гібридний характер операції робить її найбільш радикальним та уніфікованим з крапки зору усунення патологічного процесу і, водночас, органозберігаючим втручанням при ХП.

Хід операції. Виділяємо три етапи хірургічного втручання: 1 етап підготовчий – виділення ПЗ, маневр Кохера, гемостатичні шви; 2 етап резекційний – субтотальна резекція головки і дисекція проток тіла та хвоста; 3 етап завершально-реконструктивний – панкреатоеюностомія з вимкненою за Ру петлею тощої кишки. Верхньо-серединна лапаротомія обійшовши пупок зліва і нижче на 2 см. Обов'язково використання абдомінальних ретракторів різної конструкції (Kirschner, Thompson, Braun) і працюючих, як універсальний ранорозширювач з кріпленням до операційного столу і заплечними блоками, які розтягують ретрактори. Ревізія черевної порожнини. Виконуємо розтин lig.gastrocolicum, з мобілізацією правих та лівих шлунково-сальникових судин. Для адекватного оголення передньої поверхні голівки ПЗ обережно розсікаємо зону прикріплення брижі ободової кишки до передньо-нижнього контуру голівки. При зрощенні задньої стінки шлунка з передньою поверхнею ПЗ зрощення розділяємо ножицями, виділяючи залозу на всьому протязі і оглядаючи зону ГПП. Виконуючи маневр Кохера, розсікаємо очеревину по зовнішньому контуру низхідної ДПК з боку латерального краю. Розшаровуючи тканини піднімаємо ДПК, підводимо пальці лівої кисті під задню поверхню голівки ПЗ і ідентифікуємо голівку і підпанкреатичну частину верхньої брижової вени, при цьому великий палець буде контролювати зону висічення з боку передньої поверхні голівки і товщину задньої стінки. Правильно виконана мобілізація полегшить наступні хірургічні маніпуляції та дозволить візуалізувати ретродуоденальну частину та нижній сегмент загальної жовчної протоки (ЗЖП) та верхньозадню частину головки ПЗ. Далі ідентифікуємо ГПП. При дилатації її легко візуалізувати та пропальпувати. Протоку пунктуємо тонкою голкою зі шприцем 20,0 і частково аспіруємо його вміст (рис. 1).

Після пункції в області перешийка з обох боків протоки накладаються тримачки і по голці проток розкривається скальпелем або монополярном у проксимальному та дистальному напрямках. У тілі та в області перешийка ГПП завжди ближче до передньої поверхні. В області перешийка проксимально ГПП робить основний вигин і йде у напрямку до гачкоподібного відростка. У голівці ГПП протока і протока гачкоподібного відростка йдуть ближче до задньої поверхні розкриваються і далі потрапляють в зону висічення, разом з Санторінієвою протокою. Декомпресія та висічення головки є найбільш складним і критичним завданням, оскільки неадекватне дренивання може призвести до невдачі та необхідності повторної операції (рис. 2).



Рис. 1. Пункція ГПП в області перешийка, проведено лігатури



Рис. 2. КТ через 5 років після невдалої операції Фрея

Підготовка до резекції головки полягає у позначенні центрального рівня резекції головки та накладання гемостатичних швів (рис. 3), які накладаються на тканину залози паралельно краю ДПК і відступивши від нього 3–4 мм. при цьому верхня задня панкреатодуоденальна артерія, яка кровопостачає ДПК і термінальну частину холедоха зберігається. Далі проксимально розкриваємо головну протоку і протоку гачкоподібного відростка. Для повнішого висічення гачкоподібного відростка і меншої крововтрати його необхідно виділяти в залежності від його локалізації та взаємовідносин з верхньо-брижовими судинами і звільнити основні притоки до нього верхньої брижової вени, надходячи як при мобілізації головки при панкреатодуоденектомії. Для цього застосуємо кліпування при відходженні від v. et a.mesenterica superior. Перев'язка правої шлунково-сальникової артерії в місці її відходження від a.pancreatoduodenalis superior anterior дозволяє накладати менше гемостатичних швів за внутрішнім контуром ДПК. При висіченні видаляються фіброзно змінені та запальні тканини головки, включаючи нервові структури.

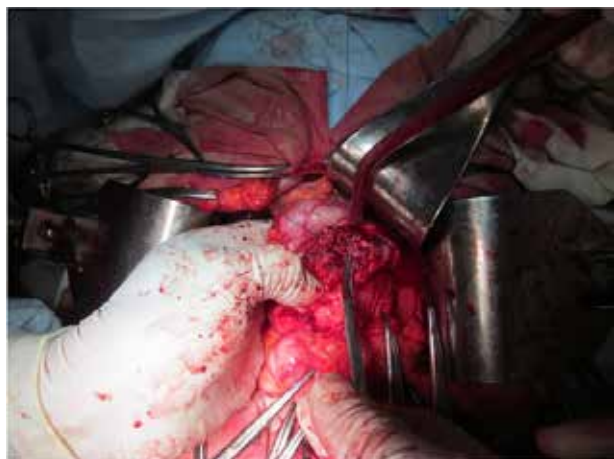
Резекція головки Після розкриття ГПП в головці з визначенням нижнього контуру скальпелем чи моно-



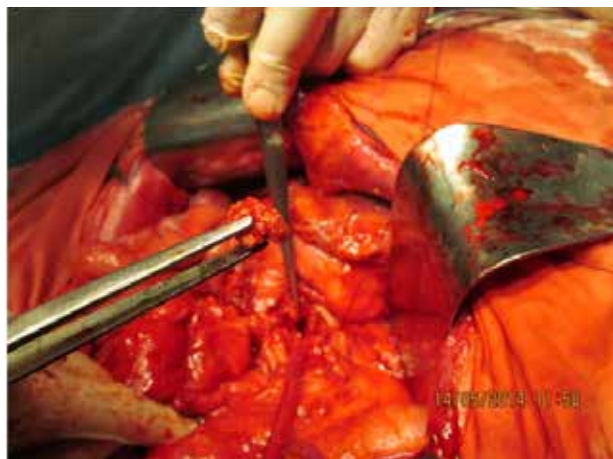
Рис. 3. Початковий кордон висічення

полярюм, поетапно вирізається частина позначена авторами як “coring out” головки ПЖ, при цьому кисть лівої руки хірурга, що оперує, проводиться за головку ПЗ, щоб пальпувати її товщину і оцінити глибину дисекції. Дуже зручно при цьому використовувати біполярні ножиці Ethicon. Видаляючи зрізи тканини, ми можемо оцінювати товщину паренхіми, що залишається, і пальпувати конкременти вбиті в притоках проток (рис. 4 а, б).

Для зниження ризику проникнення в задню капсулу головки Frey і Amikura (1994) рекомендували межею резекції вважати задню стінку відкритих вірсунгова та протоки гачкоподібного відростка [14]. Висікаючи центральну частину головки залози ми, як рекомендують автори, не видаляємо тканини ззаду від вірсунгової протоки, залишаючи кілька міліметрів задньої стінки не зворушеними. Важливо висічення головки робити поступово «як стружку», а не одним блоком. Це дозволяє нам не заглиблюватися в шар і дійшовши до тонкої задньої стінки, не перетнути повністю залозу і відокремити її від воротньої вени. Усю тканину голівки ПЗ, висікаємо, зберігаючи 5-міліметровий край тканини з боку ДПК та на правій межі верхньої брижової та воротньої вен. ЗЖП буде пальпуватися залежно від її дилатації після того, як головка ПЗ адекватно висікатиметься. При обструкції жовчовивідних шляхів, слід обережно пошарово висікати всю фіброзну тканину, що обмежує жовчну протоку. Після завершення резекції через залишки протоки в ампулу великого пиптика ДПК повинен проходити дисектор. Для зменшення шару фіброзної тканини над інтрапанкреатичною частиною ЗЖП, ми використовуємо тонкі ножиці, а не коагуляцію, щоб площа уздовж жовчної протоки не була закрита обугленою тканиною, що може призвести до травмування або в подальшому до стриктури. Якщо є труднощі з ідентифікацією жовчної протоки, можна видалити жовчний міхур і ввести в жовчну протоку, зонд Фогарті, щоб контролювати площину дисекції. Якщо жовчна протока ненавмисно розкривається під час цієї дисекції, протока повинна бути широко відкрита, а края – пришиті до навколишньої фіброзної тканини за типом «відчинених дверей». Це дозволяє



а.



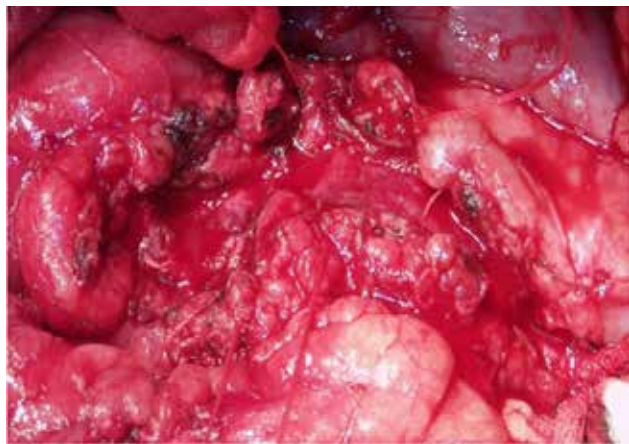
б.

**Рис. 4. а) Позиція лівої руки, вирізання голівки з дрібними конкрементами шарами; б) великий вклинений конкремент гачкоподібного відростка**

як жовчі, так і секрету ПЗ стікати в тонку кишку через сформований панкреатоеюноанастомоз.

Ми не прагнемо точної відповідності висічення голівки за даними різних авторів від 2 до 35 г [14; 15; 16; 17] вважаючи, що видаляти потрібно стільки скільки потрібно, залежно від ситуації та конкретного збільшення голівки ПЗ, яке за нашими даними зустрічалося від 3,5 до 5,7 см в ді. У зв'язку з цим треба пам'ятати, що більш агресивне видалення тканини ПЗ при розтині голівки може призвести до інтраопераційного пошкодження жовчних проток або ворітної вени. Після завершення висічення голівки проводиться ретельний гемостаз і в дистальному напрямку розкривається ГПП в тілі і хвості ПЖ (рис. 5).

При облітерації протоки в області хвоста, його нормальних розмірах та відсутності там патологічних включень інтраопераційно та за даними доопераційних обстежень, розтин можна закінчити та сконцентруватися на висіченні приток центральних сегментів з дрібними конкрементами та кальцинатами. Також слід зазначити, що при звуженні протоки в тілі та хвості до 3–4 мм з явищами фіброзування при розсіченні потрібно прагнути того, щоб створити панкреа-



**Рис. 5. Заключний вид висічення від голівки до хвоста ПЗ**

тотомічний канал не менше 1 см. Протяжність протокового розрізу не має встановленої довжини; швидше, протока повинна бути максимально розсічена, щоб забезпечити повну декомпресію.

На завершальному етапі відновлення пасажу панкреатичного вмісту в тонку кишку досягається накладенням широкого поздовжнього панкреатоеюноанастомозу з виключенням тонкої кишки за Ру. Вимкнена по Ру петля тощої кишки довжиною 60 см проводиться позаду ободової кишки в безсудинній зоні брижі і розташовується по всій довжині висічення ПЗ без натягу. Формування панкреатоеюнального анастомозу здійснюється безперервним швом PDS 4,0 з дистального кута співсту. Спочатку формується задня стінка анастомозу, яка виходить на передне півколо в області голівки. Потім двома лігатурами, за модифікацією авторів [18] у напрямку голівки, виконується закриття передньої стінки. Одна лігатура закриває передню стінку на дві третини її довжини. Решта передньої стінки анастомозу прошивається новою лігатурою, що зменшує натяг тканин по лінії швів і створює переваги ревізії при повторній операції, так як розкривається одна мала передня лігатура, яка після ревізії накладається знову з мінімальною травматизацією.

У 5 випадках використовуючи вимкнену петлю подовжену до 80 см, накладався екстрапанкреатичний білідигестивний анастомоз, відступивши від панкреатоеюноанастомозу на 20 см.

Для ентерального харчування в найближчому післяопераційному періоді проводимо латексний зонд діаметром 2–2,5 мм в відвідну тощу кишку нижче зформованої петлі за Ру.

Серйозних інтраопераційних ускладнень не було. У післяопераційному періоді ускладнення за класифікацією Clavien-Dindo розвинулися у 5 (6,4%) пацієнтів. У 2 (2,6%) мали місце ускладнення з боку післяопераційної рани (клас I). Клінічно значущі ускладнення відзначені у 3 (3,8%) хворих: 1 кровотеча в зоні висічення голівки, 1 неспроможність швів анастомозу, що спричинили повторні оперативні втручання під загальним

наркозом (клас 3в), 1 післяопераційна панкреатична фістула (ПОПФ), яка закрилася внаслідок консервативних заходів (клас II), ступінь В. У групі клінічно значущих ускладнень помер 1 хворий. Післяопераційна летальність – 1,3%.

**Висновки:**

1. Найбільш складним і критичним завданням Операції Фрея є декомпресія та резекція голівки ПЗ

з обов'язковим висіченням головної, додаткової і протоки гачкоподібного відростку;

2. Використання більш радикальної ексцизії голівки у порівнянні з локальною дає право вважати, що сучасна операція Фрея трансформувалася в субтотальну дуоденумзберігаючу резекцію голівки з забезпеченням, за показаннями, більш радикальної ексцизії приток по ходу ГПП в зоні тіла і хвоста ПЖ.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Особистий внесок автора у виконання роботи:**

Ратчик В.М. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Gloor B., Friess H., Uhl W., Buchler M.W. A Modified Technique of the Beger and Frey Procedure in Patients with Chronic Pancreatitis. *Dig Surg* 2001; 18: 21–25. <https://doi.org/10.1159/000050092>
2. Frey C.F., Mayer K.L. Comparison of Local Resection of the Head of the Pancreas Combined with Longitudinal Pancreaticojejunostomy (Frey Procedure) and Duodenum-Preserving Resection of the Pancreatic Head (Beger Procedure). *World J Surg* 2003; 27: 1217–1230.
3. Köninger J, Seiler C.M., Sauerland S et al Duodenum-preserving pancreatic head resection – a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification. *Surgery* 2008;143(4):490–498
4. Ni Q, Yun L, Roy M, et al. Advances in surgical treatment of chronic pancreatitis. *World J Surg Oncol* 2015;13:34.
5. Усенко О.Ю., Копчак В.М., Ничитайло М.Ю., Дувалко О.В. та інш. Сучасні принципи хірургічного лікування хронічного панкреатиту. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2019;25(3):306–12
6. Roch A. Chronic pancreatitis: a surgical disease? Role of the Frey procedure. *World J Gastrointest Surg*. 2014;6(7):129. doi: 10.4240/wjgs.v6.i7.129.
7. Tillou J.D., Tatum J.A., Jolissaint J.S., Strand D.S., Wang A.Y., Zaydfudim V., Adams R.B., Brayman K.L. Operative management of chronic pancreatitis: a review. *Am J Surg*. 2017;214(2 9):347–357. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.03.004.
8. Ingrid Kvåle Nordaas, Erling Tjora, Georg Dimcevski et.al. Structural imaging findings are related to clinical complications in chronic pancreatitis *United European Gastroenterol J*. 2022; 10:385–395 DOI: 10.1002/ueg2.12228
9. В.М. Ратчик, Т.Г. Турицька, Г.В. Олійников Неінвазивна та інвазивна діагностика фіброзу підшлункової залози у хворих з ускладненими формами хронічного панкреатиту *Український журнал медицини, біології та спорту*. – 2021; 6, 4 (32): 111–118 DOI: 10.26693/jmbs06.04.111
10. Yang C.J., Bliss L.A., Schapira E.F., et al. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention. *J Gastrointest Surg* 2014;18:1863–9.
11. Zhou Y., Shi B., Wu. L., et al. Frey procedure for chronic pancreatitis: evidence-based assessment of short- and long-term results in comparison to pancreatoduodenectomy and Beger procedure: a meta-analysis. *Pancreatolgy* 2015;15:372–9.
12. Dindo D., Demartines N., Clavien P. A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann. Surg*. 2004; 240( 2): 205–213. – PubMed PMID: 15273542.
13. Bassi C., Dervenis C., Butturini G., et al. Postoperative pancreatic fistula: an international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005;138:8–13.
14. Frey C.F., Amikura K. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis. *Ann. Surg*. 1994;220:492–504.
15. Negi S., Singh A., Chaudhary A. Pain relief after Frey's procedure for chronic pancreatitis. *Br. J. Surg*. 2010;97:1087–1095.
16. Gestic M.A., Callejas-Neto F., Chaim E.A., et al. Surgical treatment of chronic pancreatitis using Frey's procedure: a Brazilian 16-year single-centre experience. *HPB (Oxford)* 2011;13:263–271.
17. Ray S., Das K., Khamrui S., et al. Short- and long-term outcome of Frey procedure for chronic pancreatitis in adults. *Am. J. Surg*. 2021;11 S0002-961000078-7.
18. V. Kochatcov, A.G. Kriger, S.V. Berelavichus, S.V. Korolev et.al The resection of the head of the pancreas with longitudinal pancreaticojejunostomy (Frey procedure) *Khirurgiia* 2012; 2: 31–35.

**Різник Андрій Богданович,**  
*асистент кафедри хірургії, пластичної хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти,  
 Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
 завідувач хірургічним відділенням,  
 Львівська міська косметологічна лікарня  
 riznykand@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0001-1909-0099>  
 м. Львів, Україна*

## Результати лікування естетичних недоліків вушних раковин в умовах спеціалізованого хірургічного стаціонару

З метою визначення спектру та характеру післяопераційних ускладнень хірургічних втручань з приводу вроджених деформацій вушних раковин, можливостей і перспектив їхньої операційної корекції та заходів профілактики проведено аналіз результатів лікування 127 пацієнтів, оперованих у Львівській міській косметологічній лікарні протягом 2016–2019 рр. Вік пацієнтів знаходився в межах 7–54 років (середній –  $25,7 \pm 2,4$ ), кількість осіб жіночої статі майже втричі переважала чоловічу – 93 проти 34. Основною скарою була одно- або двобічна вроджена відстовбурченість вушних раковин. Об'єктивне обстеження виконано за класифікацією А.Т. Груздевої, яку доповнено метричними характеристиками для оцінки клаповухості. Ізольоване збільшення висоти чаші при добре вираженому протизавитку та його верхній ніжці, скафо-конхальному куті в межах нормальних величин (90 градусів) констатовано в 16 пацієнтів. Недорозвинений протизавиток та його ніжки із збільшенням показників скафо-конхального кута до 170 градусів і показників вухо-головного кута в межах 60-90 градусів спостерігався у 7 випадках. Посднання збільшення вухо-головного кута з 30 до 60 градусів із недорозвиненням протизавитка та його ніжок виявлено в 69 осіб. Ізольовані недоліки основи, тіла, верхньої та нижньої ніжок протизавитка були у 35 пацієнтів. Односторонню відстовбурченість вушної раковини встановлено у 12 спостереженнях. Пацієнтів фотографували перед операцією, надалі – через 2–3 місяці та через 1 рік після неї, дотримуючись єдиного стандарту: А) вигляд голови спереду. Масштаб 1:7. Відстань до пацієнта 120 см; Б) вигляд голови зі задку. Масштаб 1:7. Відстань до пацієнта 120 см; В) вушна раковина збоку зблизька. Масштаб 1:2. Відстань до пацієнта 40 см. Фотографували праву і ліву вушні раковини.

Здійснено розподіл авторських хірургічних технік, як за оригінальною методикою, так і при поєднанні різних методологічних маневрів під час однієї операції. Так, отопластику за методикою J. Mustarde, з акцентуванням протизавитка та його ніжок окремими П-подібними швами без послаблення вушного хряща, виконали 73 хворим (57,5%), за N. Bulstrode – з послабленням зовнішньої поверхні хряща протизавитка – у 38 випадках (29,9%). У 16 хворих, де основним косметичним недоліком була висока чаша вушної раковини, та в 76 пацієнтів, у яких збільшений вушно-головний кут комбінувався із збільшенням скафо-конхального кута у 19 (14,9%) виконали шовну техніку D. Furnas. 18 особам (14,2%) – редукцію високої чаші за методикою E. Eitner, 38 (29,9%) – пониження отопластику за J. Davis, у 17 випадках (13,4%) високу чашу зменшили з переднього доступу за В. Bauer.

Кровотечі та гематоми не були серед найчастіших ускладнень раннього післяопераційного періоду – 2 (1,6%). В одному випадку джерелом кровотечі була верхня вушна артерія. В іншому – судини шкіри з краю ретроаурикулярного доступу. Некрози шкіри та пролежні проявились у 4 пацієнтів (3,2%) розвитком поверхневого епідермолізу частіше по передній, а іноді й по задній поверхні вушної раковини. Сліди в м'яких тканинах зовнішнього вуха від застосованого за ходом втручання спиртового розчину діамантового зеленого відзначено у 1 пацієнта (0,8%) з оперованих. Келоїд Дюмбеля констатовано в 1 пацієнтки підліткового віку. Лігатурні нориці завушної ділянки виникли у 8 оперованих хворих. У 14 випадках виникли рецидиви клаповухості. Операційна тактика коригуючої операції полягала в переважному використанні техніки N. Bulstrode.

Висновки: 1. Операційне лікування естетичних недоліків вушних раковин є складним розділом пластичної та естетичної хірургії і повинно виконуватись в умовах спеціалізованого стаціонару. 2. Основними ранніми післяопераційними ускладненнями отопластики є кровотеча і гематома, некроз шкіри та пролежні, контурування та протрузія вузлів шовного матеріалу під стоншеними покривними тканинами. 3. Найскладнішими віддаленими ускладненнями отопластики є рецидиви клаповухості та лігатурні нориці, причини та механізми виникнення яких потребують поглибленого вивчення в контексті профілактики і лікування.

**Ключові слова:** клаповухість, отопластика, післяопераційні ускладнення, лігатурні нориці, рецидиви.

**Riznyk Andriy Bohdanovych**, Assistant Professor at the Department of surgery, Plastic Surgery and Endoscopy, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Chief Surgeon of Lviv Municipal Cosmetology Hospital, riznykand@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-1909-0099>, Lviv, Ukraine

## Results of in-patient surgical management of auricular conchal esthetic defects

We have analysed 127 congenital auricular conchal deformity cases treated at Lviv Municipal Cosmetology Hospital between 2016 and 2019, aiming to identify the spectrum and nature of postoperative complications, as well as the scope of surgical correction and preventive strategies. Age of patients varied between 7 and 54 years (mean-  $25,7 \pm 2,4$  ), with almost 3 times more females than males, 93 versus 34. The patients primarily complained about unilateral or bilateral prominent ear deformities. Patients were assessed by A.T.Hruzdyeva score and metric characterization of the deformity. Enlarged height of cup with well-developed antihelix and its pedicle and scapho-conchal angle increased to 170 degrees was noted in 7 cases. Increased height of cup associated with poorly developed antihelix and its pedicle was noted in 69 cases. Unilateral prominent concha was noted in 12 cases. All patients were photographed preoperatively and 2-3 months and 1 years postoperatively. The following standard of photography was followed consistently: a) frontal view of head, scale 1:7, camera to patient

distance 120 cm, b) posterior view of head, scale 1:7, camera to patient distance 120 cm, c) lateral close view of the ear concha, scale 1:2, camera to patient distance 40 cm. Both right and left ears were photographed.

In 73 cases (57,5%), J. Mustarde otoplasty was performed with antihelix and its pedicles made more prominent by separate sutures without releasing the ear cartilage. In 38 cases, N. Bulstrode technique was utilized, with releasing the anti-helical cartilage on the other side.

Out of 92 cases with tall cup, in 19 cases (14,9%) D. Furnas suture technique was utilized, in 18 cases (14,2%) tall cup was reduced according to E. Eitner technique, in 38 cases (29,9%), J. Davis lowering otoplasty was performed, and in 17 cases (13,4%) the tall cup was reduced from anterior access according to B. Bauer technique.

Hemorrhage and hematoma formation were uncommon in the early postoperative period, with only 2 cases (1,6%) registered. In one case, superior auricular artery was the source of bleeding. In the other case, it was cutaneous vessels in the retroauricular access margin. Skin necrosis and pressure injuries were noted in 4 cases (3,2%), leading to superficial epidermolysis mostly along the anterior conchal surface, but occasionally affecting the posterior surface as well. In one case (0,8%) traces of the diamond green dye used intraoperatively were noticeable in soft tissues of the ear. In 1 adolescent patient, Dumbbell keloid was noted. In 8 cases, retroauricular fistulae from ligatures developed. In 14 cases, recurrence of prominent earcups was observed. Corrective surgery mostly implied the N. Bulstrode technique.

**Conclusions.** 1. Surgical management of esthetic auricular conchal defects is a complex type of plastic and esthetic surgery and thus should be performed by specialized in-patient clinics. 2. Main early postoperative complications of otoplasty include bleeding and hematoma, skin necrosis and pressure lesions, visible contours and protrusion of sutures under thin covering tissues. 3. Key long-term complications of otoplasty include recurrence of prominent earcups and ligature fistulas, causes and mechanisms of which must be studied in-depth in terms of prevention and management.

**Key words:** prominent ears, otoplasty, postoperative complications, ligature fistula, recurrence.

**Вступ.** Корекція естетичних недоліків зовнішнього вуха – один з найбільш розповсюджених і складних напрямів пластичної хірургії, що, на перший погляд, видається простою та позбавленою раних чи віддалених ускладнень операцією [19]. Побаження пацієнтів передовсім полягають в отриманні натуральної форми та максимальної симетрії обох вушних раковин, а відсутність післяопераційного рецидиву клаповухості та інших ускладнень є самозрозумілою вимогою. Спектр анатомічних варіантів, хірургічних підходів з метою створення стабільної хрящової конструкції, яка перед початком операції може мати дуже різні фізико-механічні характеристики, суттєво ускладнюють розробку оптимального способу корекції зовнішнього вуха [7; 20]. Сучасна естетична отоластика – це передовсім комбінація різних прийомів відповідно до наявних особливостей деформацій, а хороший і стабільний естетичний результат є лише продуктом правильної оцінки лікарем косметичного недоліку з наступною мануальною реалізацією завдань хірургічного алгоритму.

Традиційно хірургічна корекція клаповухості знаходиться у переліку операційних втручань, які виконують як досвідчені пластичні та дитячі хірурги, так і молоді лікарі на старті самостійної кар'єри. Також зовнішнє вухо належить до «зони професійного зацікавлення» оториноларингологів, які вважають корекцію клаповухості «своєю» операцією [10]. Отож отоластику вико-

нують фахівці різного фаху, ступеня підготовки та кваліфікації, що нерідко відображається у субоптимальних результатах лікування цього естетичного недоліку.

Число раних післяопераційних ускладнень та рецидивів клаповухості все ж залишається на доволі високому рівні 25% [8; 12; 13].

Вирішення важливого завдання пластичної хірургії – оптимізації тактики лікування клаповухості [11; 9; 19] потребує поглибленого об'єктивізованого підходу до визначення детермінуючих факторів підготовки пацієнта, формату обстеження та хірургічної техніки.

**Методологія та методи дослідження.** Метою дослідження стало визначення безпосередніх та віддалених результатів хірургічних втручань з приводу вроджених деформацій вушних раковин, можливості та перспективи операційної корекції ускладнень і заходи їхньої профілактики.

В основу дослідження покладено аналіз результатів лікування 127 пацієнтів віком від 7 до 54 років (середній вік – 25,7±2,4), які були прооперовані в хірургічному відділенні Львівської міської косметологічної лікарні протягом 2016–2019 років. Згідно з рекомендаціями експертів ВООЗ, всіх оперованих поділено на групи: діти (0–18 років) – 55, молоді (19–45 років) – 69, перехідного віку (46–59 років) – 3. Гендерний розподіл пацієнтів групи аналізу виявив майже трикратне переважання осіб жіночої статі – 93 проти 34.



**Рис. 1.** Приклади невдалих косметичних корекцій недоліків вушної раковини



Скарги на момент госпіталізації полягали в естетичному та психологічному дискомфорті, незручностях у повсякденному житті внаслідок відстовбурченості однієї або обох вушних раковин, що змушувало маскувати невеликі зовнішні зачіскою, двосторонньою липкою стрічкою або головними уборами. Спілкування з пацієнтами висвітлювало низку етичних моментів, безпосередньо та/або опосередковано пов'язаних із сприйняттям пацієнтом вади зовнішнього вуха та реакції на це оточення, зокрема рідних.

Об'єктивне обстеження деформованих вушних раковин виконано відповідно з прийнятою класифікацією А.Т. Груздева (1970), яку доповнено метричними характеристиками для оцінки клаповухості. Отже, збільшення висоти чаші при добре виражених протизавитку та його верхній ніжці, скафо-конхальному куті в межах нормальних величин (90 градусів) констатовано в 16 пацієнтів. Недорозвинений протизавиток та його ніжки із збільшенням показників скафо-конхального кута до 170 градусів і вуха-головного кута в діапазоні 60–90 градусів наявний у 7 випадках. Поєднання збільшення висоти чаші до 60 градусів з частковим недорозвиненням протизавитка та його ніжок виявлено в 69 осіб. Набагато рідше траплялася одностороння відстовбурченість вушної раковини, обумовлена як особливостями архітекtonіки вушного хряща, так і вродженою деформацією черепа та асиметричним розташуванням соскоподібних паростків – 12.

Передопераційні обстеження, вимірювання та фотодокументацію було застосовано в кожному випадку відповідно до прийнятого в клініці протоколу. Отож пацієнтів фотографували перед операцією, надалі – через 2–3 місяці та через 1 рік після неї. Під час фотодокументування передопераційного та післяопераційного статусу дотримувались єдиного стандарту [6], щоб одержати репрезентативні знімки: А) вигляд голови спереду. Масштаб 1:7. Відстань до пацієнта 120 см; Б) вигляд голови зі задку. Масштаб 1:7. Відстань до пацієнта 120 см; В) вушна раковина збоку зблизька. Масштаб 1:2. Відстань до пацієнта 40 см. Фотографували праву і ліву вушні раковини. Цю об'єктивну інформацію вважали достатньою для вибору тактики і розробки плану хірургічного лікування. Передопераційні фотографії, як і повідомляє абсолютна більшість пластичних хірургів [4; 17; 15], – це єдиний об'єктивний документ, що свідчить про досягнутий результат операції, який може бути використаний у можливій суперечці між лікарем та пацієнтом у майбутньому.

З приводу вродженої деформації вушних раковин хірургічні втручання виконано 127 пацієнтам. З ускладненнями після отоластики повторно оперовано 18 осіб, з них з рецидивом клаповухості – 7, з деформацією за типом «телефонної трубки» – 2, лігатурними норицями завушної ділянки – 6, повношаровим некрозом шкіри завушної ділянки – 2, келоїдом Дюмбеля – 1.

Після отоластики операції в оригінальній техніці J. Davis у восьми пацієнтів виник естетичний недолік, що проявився у вигляді односторонніх або симетричних нерівностей - нерівності дна чаші, очевидно, як наслідку нерівномірного видалення м'яких тканин в ділянці соскоподібного відростка.

Традиційну отоластику за методикою J. Mustarde з акцентуванням протизавитка та його ніжок окремими П-подібними швами без послаблення вушного хряща виконано 73 хворим (57,5%). Отоластику за методикою N. Bulstrode [14; 16; 21], з послабленням хряща протизавитка протилежної сторони, застосовано 38 (29,9%) пацієнтам.

У 35 хворих єдиною біодинамічною причиною клаповухості був збільшений скафо-конхальний кут на тлі жорсткого хряща вушної раковини, що проявлялося згладженістю протизавитка та його ніжок, переважно верхньої. У 16 хворих висока чаша вушної раковини була переважаючим естетичним недоліком. У решті кейсів – 76 (59,8%) косметичний недолік характеризувався поєднанням неоптимальних показників вушно-головного та скафо-конхального кутів, що іноді комбінувалися з деформацією вушної дольки. Структура операцій, спрямованих на зменшення висоти чаші вушної раковини, розподілилася так: 17 хворим виконано оригінальну шовну техніку D. Furnas, а 2 пацієнтам – її модифікацію з релокацією заднього вушного м'яза [18], 18 пацієнтам (14,2%) – редукцію високої чаші за методикою E. Eitner. Понижуючу отоластику, за способом J. Davis, проведено 38 хворим (29,9%), 17 пацієнтам (13,4%) високу чашу зменшено з переднього доступу за V. Bauer.

Середній ліжко-день для пацієнтів з неускладненим перебігом після отоластики склав 2 доби і, відповідно, 4–5 доби – при ускладнених випадках.

**Результати та їхнє обговорення.** Переважна більшість пацієнтів (53,5%) відзначили, що члени їхніх родин певною мірою чинили опір бажанню зробити операцію. Серед найчастіших причин були: хвилювання про результат, нездатність поставити себе на місце людини з косметичним недоліком; моральні, етнічні чи релігійні мотиви; визнання риси-недоліку-особливості, які турбують пацієнта, невід'ємною характеристикою-складовою сімейної або спадкової приналежності; страх, що хороший результат лікування зруйнує сім'ю внаслідок досягнення партнером більшої привабливості для оточення. Водночас значна частина родин вітала передбачуване покращення зовнішності. Причинами такого схвального ставлення були: переважно позитивний досвід власних косметичних операцій; почуття провини перед власними дітьми за вроджену або набуту ваду зовнішності; сподівання, що пластична операція збільшить соціальні та економічні шанси зовні непривабливого нащадка.

Кровотечі та гематоми були нечастими ускладненнями раннього післяопераційного періоду – 2 (1,6%). В одному випадку джерелом кровотечі була верхня вушна артерія. В іншому – судини шкіри по краю ретроаурикулярного доступу. Практика використання пасивних дренажів, зашивання шкіри обвивним швом, залишаючи довгу незав'язану нитку з нижнього краю доступу, дала змогу швидко розпустити рану і ліквідувати це ускладнення.

Специфічна проблема загоєння у вигляді некрозів шкіри та пролежнів проявилась у 4 пацієнтів (3,2%) розвитком поверхневого епідермолізу частіше по передній, а іноді і по задній поверхні вушної раковини. Маніфестувалась утворенням чисельних міхурів, напо-



**Рис. 2. Некроз шкіри з оголенням хряща вушної раковини**

внених прозорою серозною рідиною та мацерацією шкіри, у 2 випадках настала повна втрата дерми з оголенням хряща вушної раковини (рис. 2).

Це – доволі серйозне ускладнення, що може призвести до повного лізису хрящової тканини внаслідок приєднання інфекції і втратою органу частково або в цілому. Методика лікування полягала у переміщенні васкуляризованої поверхневої вискової фасції в ділянку ішемії вушної раковини, що є чи не єдиним методом, який дає можливість надійно закрити оголену поверхню хряща.

Під час виконання отоластики хірурги часто використовують ін'єкційні голки, за допомогою яких позначають бажану конфігурацію протизавитка на хрящ

задньої поверхні вушної раковини шляхом змочування кінчика голки спиртовим розчином діамантового зеленого, що іноді залишає сліди в м'яких тканинах зовнішнього вуха, помітні у вигляді тату.

Таке ускладнення констатовано у 1 пацієнта (0,8%). З метою його попередження протизавиток ззовні прошиваємо тимчасовими маркувальними швами. Для цього вушний хрящ двома пальцями захоплюємо в складку, моделюючи майбутній протизавиток, і наскрізь (зізовні) прошиваємо нейлоною монониткою у трьох-чотирьох місцях. В безпосередній близькості до маркувальних ниток, що слугують лише орієнтиром, по задній поверхні хряща накладаємо постійні П-подібні шви білою плетеною ниткою, яка не розсмоктується. Такий шовний матеріал не просвічується крізь тонку, позбавлену підшкірної жирової клітковини шкіру передньої поверхні вушної раковини, і формує м'який вузол, що менше контурується в тканинах.

Післяопераційне ускладнення у вигляді келоїда Дюмбеля ми констатували в 1 пацієнтки підліткового віку. Пряму лінію хірургічного доступу та натяг шкіри в зоні післяопераційного шва по задній поверхні вушної раковини небезпідставно вважають одними з чинників його утворення. Як відомо з повідомлень ряду авторів, в келоїдах кількість фібробластів є більшою, ніж у гіпертрофічних рубцях, і їхня функціональна активність є значно вищою. Також є відмінності між гіпертрофічними рубцями та келоїдами за вмістом різних типів мезенхімальних клітин та складом позаклітинного матриксу. Спільною рисою гіпертрофічних рубців та келоїдів, – повідомляють патоморфологи та клініцисти [2; 3], – є гіперпродукція позаклітинного матриксу, переважно – за рахунок колагену, але його синтез в келоїдах майже у 8 разів є вищим. Для келоїдів також характерний інтенсивніший та триваліший ріст і відсутність шансів на спонтанну регресію.

Водночас часте утворення гіпертрофічних рубців та келоїдів вважають особливістю саме молодого віку, а також певних ділянок шкіри з високим вмістом меланоцитів [5]. До чинників ризику розвитку келоїдозу слід також зарахувати генетичну схильність



**Рис. 3. а) Ішемія вушної раковини; б) усунення за допомогою переміщення васкуляризованої поверхні вискової фасції**



**Рис. 4. Мітки для виконання отоластики**



**а (до лікування)                      б (після лікування)**  
**Рис. 5. Косметична вада вуха – келоїд Дюмбеля, його усунення**

з аутосомно-домінантним та аутосомно-рецесивним типом успадкування, знижену глюкокортикоїдну активність наднирників та специфіку певних ділянок тіла.

Комплексне лікування келоїда Дюмбеля в пацієнтки підліткового віку полягав у попередньому етапному введенні концентрату бетаметазону безпосередньо в рубцевий масив з розрахунку одна ін'єкція на 21 день. Після досягнення позитивної відповіді келоїда на курс місцевої терапії стероїдами (зникнення явищ свербіж з наступною атрофією), проведено висічення келоїда в межах патологічного новоутворення в період року з найнижчою ультрафіолетовою активністю сонця, що дало хороший результат (рис. 5) і відсутність рецидиву впродовж тривалого терміну спостереження.

Дотримання рекомендацій агресивно видаляти шкіру по задній поверхні вушної раковини [1] послугувало передумовою для контурування та протрузії вузлів шовного матеріалу під стоншеними покривними тканинами в 3 пацієнтів.

Це ускладнення може виникати у різний період після операції – як через декілька місяців, так і декілька років після пластики з подальшим формуванням лігатурних нориць, а іноді – навіть гнійного хондриту.

Видалення інфікованого шовного матеріалу, – повідомляють клініцисти, – може стати причиною рецидиву клаповухості [15; 19]. Як показує досвід, плетений м'який шовний матеріал, окрім своїх переваг, має і недоліки – ненадійний вузол і здатність адсорбувати рідину та мікроорганізми на поверхні внаслідок своєї гігроскопічності аналогічно зі свічним гнотом. Тож, на протигагу монофіламентному шовному матеріалу, він частіше призводить до утворення кіст та гранульом. Лігатурні нориці завушної ділянки виникли у 6 оперованих хворих. Лікування лігатурних нориць відбувалося під час амбулаторних візитів пацієнтів до клініки і полягало у видаленні скомпроментованої нитки та санації гіпергрануляції за допомогою ложечки Фолькмана під місцевою анестезією.



**Рис. 6. Різні види формування лігатурних нориць**



Рис. 7. Вторинна клаповухість після лігатурної нориці

Загоєння, як правило, відбувалося дуже швидко, проте у випадках з невеликим (до 6 місяців) часовим проміжком між пластикою і появою лігатурної нориці завжди розвивався частковий рецидив клаповухості з помітною асиметрією. Коригуючі операційні втручання проводили, в середньому, через 4–5 місяців після загоєння норицевого ходу і полягали в повторному накладанні «занурених» скафо-конхальних швів з розташуванням вузла всередині складки хряща протизавітка.

У 4 з 7 випадків рецидиву клаповухості причиною було саме прорізування шовного матеріалу через жорсткий хрящ протизавітка, який під час первинної операції моделювали згідно з методикою J. Mustarde. Операційна тактика коригуючої операції полягала в переважному використанні техніки N. Bulstrode. Вона надійно знімає напруження-«пам'ять» тканин, ліквідує торсійні сили хряща і дає змогу створити стійку і надійну конструкцію зовнішнього вуха з мінімізацією рецидивів клаповухості в майбутньому.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Тож сьогодні стратегія вдалої отоластики полягає у прецизійному визначенні точок та черговості накладання скафо-конхальних швів і в реалізації хірургічного маневру з першої-єдиної спроби.

#### Висновки:

1. Операційне лікування естетичних недоліків вушних раковин є складним розділом пластичної та естетичної хірургії і повинно виконуватись в умовах спеціалізованого стаціонару.

2. Основними ранніми післяопераційними ускладненнями отоластики є кровотеча і гематома, некроз шкіри та пролежні, контурування та протрузія вузлів шовного матеріалу під стоншеними покривними тканинами.

3. Найскладнішими віддаленими ускладненнями отоластики є рецидиви клаповухості та лігатурні нориці, причини та механізми виникнення яких потребують поглибленого вивчення в контексті профілактики і лікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Avetykov DS, Steblovskiy DV. Vdoskonalennia kosmetychnoi otoplastyky z urakhuvanniam biomekhaniky shkiry. Aktualni problemy suchasnoi medytsyny. 2015; 15 (3, ч. 1): 9–14.
2. Avetikon DS, Stavitskiy SO, Lokes KP, Yatsenko IV. Dyferentsiina diahnozyka normotrofichnykh ta patolohichnykh rubtsiv holovy ta shyi. Svit biolohii ta medytsyny. 2013; (1): 87–91.
3. Avetikon DS, Stavitskiy SO. Kliniko-henetychne ta morfolohichne obgruntuvannia profilaktyky utvorennia pisliaoperatsiinykh patolohichnykh rubtsiv holovy ta shyi: monohrafiia. Poltava; 2013. 94 с.
4. Kurbanov UA, Davlatov AA, Dzhanybylova SM, Kholov ShY, Dadodzhonov DzhIu, Kurbanov ZA. Novyi sposob rekonstruksyy nyzhneho poliusa ushnoi rakovyny. Vestnyk Avytsenny. 2016; (2): 32–6.
5. Pynchuk VD. Estetycheskaia khyrurhiya lytsa y shey. K.: Yzd-vo «KYT»; 2019. 416 с.
6. Fistal EIa, Mishalov VH, Samoilenko HE. Plastychna khyrurhiia. K.: VSV «Medytsyna»; 2010. 376 с.
7. Chkadua TZ, Nadtochyi AH, Asyrova HV, Chernenkiy MM, Frolov SS, Davydenko PY. Rekonstruktyvnaia otoplastyka: pretsyzyonnoe vyrtualnoe modelyrovanye avtorebernoho khriashchevoho karkasa ushnoi rakovyny. Rossyiskiy stomatolohicheskiy zhurnal. 2017; 21(1): 36–8.
8. AlAwadh I, Alassiry H, Bogari A, Alabduljabbar Z, AlDosari B. Complication Rates From Otoplasty at a Tertiary Facial Plastic Surgery Center: A Retrospective Analysis. J Craniofac Surg. 2022 Sep 1;33(6):1813-5 doi: 10.1097/SCS.00000000000008455

9. Assis MS, Miranda LS. Performance-optimized otoplasty. *BMC Surg.* 2022 May 14;22(1):182 doi: 10.1186/s12893-022-01587-y. 8
10. Aysel A, Karatan B, Ergün U, Müderris T. Modified bilateral fasciaperichondrial flap for prominent ear correction. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2023 Jan-Feb;89(1):152-8 doi: 10.1016/j.bjorl.2022.01.008
11. Benkler M, Weiss N, Egozi D, Dolgunin L, Kouniavski E. Cartilage-Sparing Otoplasty – A New Approach. *Plast Reconstr Surg.* 2023 Mar 14 doi: 10.1097/PRS.00000000000010401
12. Boroditsky ML, Van Slyke AC, Arneja JS. Outcomes and Complications of the Mustardé Otoplasty: A "Good-Fast-Cheap" Technique for the Prominent Ear Deformity. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2020 Sep 24;8(9):e3103 doi: 10.1097/GOX.00000000000003103. eCollection 2020
13. Edafe O, Argyriou K, Thevasagayam MS. Outcomes and complications of incisionless otoplasty – A retrospective observational study and a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020 Oct;137:110246 doi: 10.1016/j.ijporl.2020.110246.
14. Gelidan AG, Mortada H, Alarki SMKZ, Arab K, Kattan AE. A Novel Otoplasty Technique Using Dermabrader on Prominent Ear Deformity Patients: A Retrospective Study and a Description of Technique. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2023 Jan 27;11(1):e4786 doi: 10.1097/GOX.0000000000004786
15. Iqbal FM, Hussain T, Afzal Y, Beg MSA. Our Experience With the Correction of Prominent Ear Deformity. *Cureus.* 2021 Nov 20;13(11):e19772 doi: 10.7759/cureus.19772. eCollection 2021 Nov.
16. Kühn S, Wöhler N, Wehle A, Küenzlen L, Rothenberger J, Sader R, Lemperle G, Rieger UM. Otoplasty through Ventral Skin Incision and Shaping of the Antihelix by Abrasion-A Retrospective Study. *J Clin Med.* 2021 Aug 20;10(16):3713 doi: 10.3390/jcm10163713
17. McGarry KM, Khadim MF, McBride M, Martin S, Moorehead A, Rashid A, Hill C, Fogarty B. Otoplasty: The Belfast Experience. A 10-Year Review of 2333 Ear Outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2023 Mar 1;151(3):388e-397e doi: 10.1097/PRS.00000000000009908
18. Mehmet GM, Baklaci D. Correction of Prominent Ears: Postauricular Muscle Relocation and Fibrofatty Tissue Excision. *J Craniofac Surg.* 2021 Sep 1;32(6):e530-e533 doi: 10.1097/SCS.00000000000007480
19. Teaima AA, Hasaballah MS, Mady OM. Minimally Invasive Technique for Correction of Prominent Ear. *J Int Adv Otol.* 2020 Aug;16(2):259-62 doi: 10.5152/iao.2020.7942
20. Wang Q, Wang Y, Wang M, Li Q, Zhang Q, Zhou X. A modified crescent cartilage block for improving the retroauricular contour of the reconstructed ear: A retrospective cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021 Jun;74(6):1324-30 doi: 10.1016/j.bjps.2020.10.021
21. Zanin EM, Maximiliano J, Oliveira ACP, Arpini NE, Duarte DW, Portinho CP, Collares MVM. . Otoplasty: Rasps or Puncture Needles? A Clinical Trial. *Aesthetic Plast Surg.* 2021 Apr;45(2):521-527 doi: 10.1007/s00266-020-01972-z

**Русин Андрій Васильович,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри онкології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
rusin.andrew@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-7886-9521>  
м. Ужгород, Україна

**Федуриця Ярина Юрївна,**

завідувачка відділення променевої терапії,  
КНП «ЗПЦ» ЗОР  
yrafedurcya@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0003-1525-0192>  
м. Ужгород, Україна

**Луць Богдан Васильович,**

аспірант, асистент кафедри онкології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
dr.lucbogdan@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-3969-601X>  
м. Ужгород, Україна

**Павук Федір Миколайович,**

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри онкології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
fedjaravuk111@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-6721-9806>  
м. Ужгород, Україна

**Русин Василь Іванович,**

доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
kaf-surgery@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-5688-9951>  
м. Ужгород, Україна

## Неoadьювантна променева терапія в комплексному лікуванні місцево розповсюдженого раку прямої кишки

**Вступ.** Лікування місцево-розповсюдженого раку прямої кишки (МРРПК) насамперед має на меті забезпечити локальний контроль, збільшити ймовірність збереження сфінктера та збільшити рівень безрецидивного виживання шляхом впливу на загальний об'єм пухлини та зменшення кількості локальних метастатичних уражень. Довгий курс передопераційної променевої терапії (ПТ), пов'язаної з хіміотерапією на основі фторпіримідину, з наступним хірургічним втручанням через період щонайменше від 6 до 8 тижнів є стандартним лікуванням МРРПК. Однак ефективність і безпека лікування залишаються суперечливими в рандомізованих контрольованих дослідженнях, що і є актуальним для вирішення оптимального підходу до комплексного лікування хворих з локальним розповсюдженням раку прямої кишки.

**Мета роботи.** Напрямом клінічних досліджень став пошук ефективніших режимів передопераційної хіміопроменевої терапії.

**Матеріали та методи.** Робота заснована на аналізі результатів лікування 113 хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки з Т3с-4N1-2M0, з наявністю екстрамуральної судинної інвазії (EMVI+), позитивним циркулярним кордоном резекції  $\leq 1$  мм (CRM+), які отримали лікування у радіотерапевтичному та хірургічному відділеннях КНП «ЗПЦ»ЗОР.

Для оцінки клінічної відповіді пухлини на неoad'ювантну променево-хіміотерапію (НПТ) всім 113 пацієнтам МРРПК через середньому 7,2 (95% ДІ від 6,7 до 7,6) тижнів було проведено контрольний МРТ огляд органів малого таза. Для оцінки клінічного ефекту було використано шкалу оцінки ступеня регресії пухлини при МРТ (TRG).

**Результати дослідження.** Віддалені метастази після проведеного комплексного лікування було діагностовано у 35 (30,9%) із 113 хворих. Усі метастази виникли при медіані простеженості  $15 \pm 3,6$  місяців (від 5 до 42 місяців). В основній групі віддалені метастази були діагностовані у 15 (26,3%) хворих, а в контрольній – у 20 (35,7%)  $p > 0,05$ .

Пізнні променеві пошкодження було зафіксовано у 9 (7,9%) хворих: 4 (7%) в основній групі та 5 (8,9%) – у групі контролю. Найчастіше це були реакції з боку органів шлунково-кишкового тракту – у 5 (4,4%) хворих. Реакції з боку органів сечовидільної системи спостерігалося у 3 (2,6%) випадках, органів репродуктивної системи – у 1 (0,8%) пацієнта. Термін до розвитку пізніх променевих

ушкоджень в основній групі в середньому становив  $46,6 \pm 7,91$  тижнів після закінчення курсу НРТ, а групі контролю –  $49,5 \pm 6,34$  тижнів,  $p=0,033$ . При однофакторному дисперсійному аналізі таких факторів прогнозу як технології ПТ (VMAT та IMRT) та режим фракціонування статистично значущого впливу на частоту розвитку пізніх променевих ушкоджень виявлено не було.

**Висновки.** Аналіз даних МРТ після проведеного курсу НРТ та неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ) показав, що позитивна динаміка заміщень пухлинної тканини фіброзом спостерігалась у 89(78,7%) хворих у порівняльних групах. Повна клінічна відповідь відзначена у 3,5% хворих в основній групі, та у 1,8% у групі контролю. У 86 хворих обох груп було зафіксовано II та III ступінь регресу пухлини по градації TRG – у 43(75,4%) хворих основної групи та 43 (76,8%) пацієнтів контрольної.

**Ключові слова:** променева терапія, рак прямої кишки, неoad'ювантна хіміопроменева терапія, локорегіонарні рецидиви.

**Rusyn Andriy Vasyliovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Uzhhorod National University, rusin.andrew@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-7886-9521>, Uzhhorod, Ukraine

**Fedurtsia Yaryna Yuriivna**, Head of the Radiation Therapy Department of the Transcarpathian Oncological Center, yrafedurcya@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0003-1525-0192>, Uzhhorod, Ukraine

**Luts Bohdan Vasyliovych**, PhD student, Assistant at the Department of Oncology, Uzhhorod National University, dr.lucbogdan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3969-601X>, Uzhgorod, Ukraine

**Pavuk Fedir Mykolayovych**, PhD, Assistant at the Department of Oncology, Uzhhorod National University, fedjapavuk111@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6721-9806>, Uzhgorod, Ukraine

**Rusyn Vasyl Ivanovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Surgical Diseases, Uzhgorod National University, Kaf-surgery@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5688-9951>, Uzhhorod, Ukraine

## Neoadjuvant radiotherapy in the complex treatment of locally advanced rectal cancer

**Introduction.** Treatment of locally advanced rectal cancer (LARC) primarily aims to provide local control, increase the likelihood of sphincter preservation, and increase recurrence-free survival by affecting overall tumor volume and reducing the number of local metastatic lesions. A long course of preoperative radiation therapy (PT) combined with fluoropyrimidine-based chemotherapy followed by surgery at least 6 to 8 weeks later is the standard treatment for MRPC. However, the effectiveness and safety of treatment remain controversial in randomized controlled trials, which is relevant for the decision of the optimal approach to the complex treatment of patients with local spread of rectal cancer.

**Aim.** The search for more effective regimens of preoperative chemoradiotherapy became the direction of clinical research.

**Materials and methods.** The work is based on the analysis of the results of the treatment of 113 patients with locally advanced rectal cancer with T3c-4N1-2M0, with the presence of extramural vascular invasion (EMVI+), positive circular resection margin  $\leq 1$  mm (CRM+), who were treated in the radiotherapy and surgical departments of the communal enterprise Transcarpathian oncological center.

In order to evaluate the clinical response of the tumor to neoadjuvant radiotherapy (NRT), all 113 patients with LARC underwent a follow-up MRI examination of the pelvic organs after an average of 7.2 (95% CI 6.7 to 7.6) weeks. To evaluate the clinical effect, the scale for assessing the degree of tumor regression at MRI (TRG) was used.

**Results.** Distant metastases after comprehensive treatment were diagnosed in 35 (30.9%) of 113 patients. All metastases occurred at a median follow-up of  $15 \pm 3.6$  months (from 5 to 42 months). In the main group, distant metastases were diagnosed in 15 (26.3%) patients, and in the control group – in 20 (35.7%)  $p > 0.05$ .

Late radiation damage was recorded in 9 (7.9%) patients: 4 (7%) in the main group and 5 (8.9%) in the control group. Most often, these were reactions from the organs of the gastrointestinal tract – in 5 (4.4%) patients. Reactions from the organs of the urinary system were observed in 3 (2.6%) cases, organs of the reproductive system – in 1 (0.8%) patient. The average time to the development of late radiation damage in the main group was  $46.6 \pm 7.91$  weeks after the end of the NRT course, and  $49.5 \pm 6.34$  weeks in the control group,  $p=0.033$ . In univariate variance analysis, prognostic factors such as PT technologies (VMAT and IMRT) and fractionation mode did not have a statistically significant effect on the frequency of development of late radiation injuries.

**Conclusions.** The analysis of MRI data after the course of NRT and neoadjuvant chemoradiotherapy (NCRT) showed that the positive dynamics of replacement of tumor tissue by fibrosis was observed in 89 (78.7%) patients in the treatment groups. Complete clinical response was noted in 3.5% of patients in the main group and in 1.8% in the control group. In 86 patients of both groups, II and III degrees of tumor regression according to the TRG grading were recorded – in 43 (75.4%) patients of the main group and 43 (76.8%) patients of the control group.

**Key words:** radiation therapy, rectal cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, regional recurrences.

**Вступ.** Лікування хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки є комплексною проблемою, що вимагає злагодженої роботи цілої команди фахівців онкологів різного профілю [1; 2].

У 2018 році у світі було зареєстровано приблизно 1,8 мільйона нових випадків захворювання на колоректальний рак. Лікування хворих на рак прямої кишки на ранніх стадій не є важким завданням, тому що легко вирішується завдяки лише хірургічному втручанням. Набагато більшою проблемою є лікування хворих на рак прямої кишки пізніх стадій (III та IV), який виявляється у 46,4% пацієнтів [3–5]. У структурі смертності

населення від злоякісних новоутворень рак прямої кишки посідає шосте місце і становить 5,6% (11,14 на 100 000 населення) [6; 7].

До 1980-х років у пацієнтів з місцево розповсюдженим раком прямої кишки були високі показники частоти розвитку як місцевого рецидиву, так і віддалених метастазів. Щоб вирішити цю проблему, було запропоновано висікати пряму кишку разом з фасціальним футляром – «total mesorectal excision» (TME – тотальна мезоректумектомія) [6].

Однак результати численних вітчизняних і зарубіжних досліджень показали зниження частоти розвитку

локорегіонарних рецидивів до 10%, при том що 5-річні показники виживання без ознак прогресування хвороби при місцево розповсюдженому раку прямої кишки (МРРПК) залишалися невисокими – 60% Наступні кроки у покращенні результатів лікування були спрямовані на розробку і використання в клінічну практику різних варіантів комбінованих та комплексних програм лікування [7; 8].

У 1914 році Symonds CJ повідомив про перше використання передопераційної радіотерапії як метод лікування раку прямої кишки (РПК) [1].

В результаті проведених раніше численних досліджень комплексний підхід, що складається з неoad'ювантної променевої терапії в комбінації з хіміотерапією, що базується на використанні фторпіримідинів як радіосенсибілізатора, з подальшою операцією та ад'ювантною хіміотерапією, можна назвати сучасним стандартом лікування хворих на МРРПК [9–11].

**Методологія та методи дослідження.** Напрямом клінічних досліджень в основному став пошук ефективніших режимів передопераційної хіміопроменевої терапії.

Робота заснована на аналізі результатів лікування 113 хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки з T3c-4N1-2M0, з наявністю екстрамуральної судинної інвазії (EMVI+), позитивним циркулярним кордоном резекції  $\leq 1$  мм (CRM+), які отримали лікування у радіотерапевтичному та хірургічному відділеннях КНП «ЗПЦ»ЗОР.

У всіх пацієнтів пухлина прямої кишки була морфологічно верифікована. Ступінь диференціювання пухлинних клітин було визначено з урахуванням критеріїв міжнародної гістологічної класифікації пухлин (ВООЗ, 2010 р).

Залежно від виду неoad'ювантної променевої терапії пацієнти були поділені на дві групи. Перша (основна) група включила 57 хворих на МРРПК, яким в рамках неoad'ювантного етапу лікування було здійснено курс неoad'ювантної променевої терапії (НПТ) (РВД 1,8 Гр/д, 5 фракцій на тиждень, СВД 50,4 Гр на регіонарні лімфатичні вузли та на первинну пухлину та уражені лімфатичні вузли) без потенціювання.

У другу групу (група контролю) було включено 56 хворих на МРРПК, яким було здійснено курс хіміопроменевої терапії (ХПТ) у режимі класичного фракціонування (РВД 1,8 Гр/д, 5 фракцій на тиждень, СВД 50,4 Гр на регіонарні лімфатичні вузли та на первинну пухлину та уражені лімфатичні вузли) з потенціюванням капецитабіном (825мг/м<sup>2</sup> 2р/д 5 днів на тиждень).

Для оцінки клінічної відповіді пухлини на НПТ всім 113 пацієнтам МРРПК через середньому 7,2 (95% ДІ від 6,7 до 7,6) тижнів було проведено контрольний МРТ огляд органів малого таза. Для оцінки клінічного ефекту було використано шкалу оцінки ступеня регресії пухлини при МРТ (TRG). **Виклад основного матеріалу дослідження.**

Позитивна динаміка у вигляді заміщень пухлинної тканини фіброзом спостерігалася у 89 (78,7%) хворих у порівнюваних групах. Повна клінічна відповідь була відзначена 2 (3,5%) хворих в основній групі та у 1

(1,8%) у групі контролю. У 86 хворих у порівнюваних групах було зафіксовано II та III ступеня регресу пухлини по градації TRG у 43 (75,4%) хворих в основній групі та 43 (76,8%) у групі контролю. Незадовільна динаміка у вигляді IV та V ступеня регресу пухлини по градації TRG була відзначена у 12 (21,05%) пацієнтів основної групи та у 12 (21,4%) – у групі контролю.

При зіставленні результатів МРТ, виконаних перед початком та після закінчення курсу НПТ та неoad'ювантної хіміопроменевої терапії (НХПТ) у 102 (90,2%) з 113, була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм,  $p=0,0001$ . При оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів на скорочення протяжності пухлини при виборі режимів фракціонування статистично значущі відмінності не були виявлені. Ідентичні результати були отримані при оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів збільшення відстані від анального краю до первинної пухлини.

Одним із важливих результатів передопераційної хіміопроменевої терапії є підвищення частоти виконання сфінкте озберігаючих оперативних втручань, що безумовно позитивно впливають на якість життя пацієнта. Досягнення регресії пухлини в дистальному відділі прямої кишки збільшує частоту виконання сфінктер зберігаючих операцій.

Нами також були проаналізовані результати лікування 44 хворих з локалізацією пухлини в дистальних відділах прямої кишки шляхом зіставлення результатів МРТ, виконаних перед початком і після закінчення курсу ПТ. 42 (95,4%) пацієнтів була відзначена позитивна динаміка у вигляді зменшення самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм.

МРТ органів малого таза, виконана після проведення НПТ, показала, що відстань між дистальною межею пухлини та анокутанною лінією статистично значимо збільшилася в основній та контрольній групах  $p=0,0001$ . Проведення НХПТ дозволило досягти статистично значущого скорочення протяжності пухлини в основній та контрольній групах,  $p=0,0001$ .

Усім пацієнтам, які увійшли до дослідження через 8–14 (в середньому  $10,8 \pm 2,9$  тижнів) тижнів після закінчення пролонгованого курсу НПТ було виконано хірургічне втручання.

Виконували передню резекцію прямої кишки при локалізації пухлини у верхніх відділах прямої кишки у 5 (8,8%) хворих основної групи та у 3 (5,4%) контрольної групи.

При локалізації пухлини в середньоампулярному відділі прямої кишки застосовувалась низька передня резекція у 30 (52,6%) хворих основної групи та у 31 (55,4%) хворого контрольної групи.

При локалізації пухлини у нижніх відділах прямої кишки у 44 хворих із 113 виконували такі оперативні втручання як: ультранизька передня резекція прямої кишки у 37 (32,7%) хворих із 113; резекція прямої кишки з десцендоректоанастомозом у двох хворих (1,8%) із 113 та тотальна мезоректумектомія з накладанням кінцевої стоми у 5 (4,4%) пацієнтів.



Ускладнений перебіг післяопераційного періоду відзначений у 19 (16,8%) хворих. Серед ускладнень найчастіше спостерігалося нагноєння післяопераційної рани у 9 (7,9%), анастомозит – у 3 (2,6%), неспроможність анастомозу – у 1 (0,8%), інфільтрат зони анастомозу – у 1 (0,8%) хворих.

При порівняльній оцінці ступеня вираженості лікувального патоморфозу в досліджуваних групах статистично значних відмінностей виявлено не було.

Лікувальний патоморфоз I та II ступеня був зареєстрований у 35 (61,4%) хворих основної групи та у 32 (57,1%) – у групі контролю. Лікувальний патоморфоз III ступеня був зареєстрований у 14 (24,6%) та 13 (23,2%) хворих відповідно.

Статистично значущі відмінності щодо кожного зі ступенів лікувального патоморфозу у хворих залежно від ступеня пухлинної інвазії Т3С-D (CRM+) і T4 у порівнюваних групах не були отримані ( $p > 0,05$ ).

Зниження клінічної стадії пухлинного процесу було зареєстровано у 70,4% хворих основної групи та у 59,5% у групі контролю. При аналізі даних частота остаточної стадії пухлинного процесу при всіх показниках (ypTN) між групами порівняння не визначило статистично значущих відмінностей  $p > 0,05$ .

Ранні променеві ушкодження I-III ступеня тяжкості були відзначені у 86 (76%) хворих. Найчастіше – у 62 (54,8%) хворих – спостерігався ректит. Променевий цистит та шкірні реакції в періанальній ділянці зустрічалися у 27 (23,8%) та 29 (25,6%) відповідно. Променевий вагініт зустрічалися у 5 (4,4%) хворих.

В основній та контрольній групах найчастіше реєструвалися випадки ректиту у 29 (50,8%) та 33 (58,9%), відповідно. При цьому ректит III ступеня тяжкості був відзначений тільки у 2 (3,5%) хворих основної групи, у той час як у групі контролю був відсутній, точний критерій Фішера (двосторонній) =  $0,222 > 0,05$ . Ранні променеві ушкодження з боку органів репродуктивної системи відзначалися у одної (2,7%) пацієнток основної групи та у 4 (7,6%) у групі контролю.

Під час лікування курс НПТ був вимушено перерваний у 4 (3,5%) хворих: у 2 (3,5%) в основній групі та у 2 (3,5%) у групі контролю,  $p > 0,05$ . В основній групі, вимушені перерви в обох випадках виникли у пацієнтів, у яких було діагностовано ректиту II та III ступеня. У одного пацієнта перерва склала 19, а у другого – 4 календарні дні. Обидва пацієнти з групи контролю мали аналогічні причини настання вимушених перерв у лікуванні, а їх тривалість становила 14 та 8 календарних днів. Нами проведено аналіз показників локо-регіонар-

ного контролю захворювання у 113 хворих, з яких при медіані спостереження у 3 роки у 5 (4,4%) було зареєстровано місцеві рецидиви. При аналізі досліджуваних груп частота розвитку місцевих рецидивів у основній групі становила 5,2% проти 3,5% групи контролю.

Середній термін до виникнення місцевого рецидиву становить  $23,2 \pm 3,4$  місяці після закінчення курсу НПТ. У основній групі цей показник становив  $26,3 \pm 5,2$  місяці, а групі контролю –  $20 \pm 4,7$  місяці,  $p = 0,0001$ .

Одним із важливих прогностичних факторів ризику виникнення локо-регіонарних рецидивів після комплексного лікування хворих на МРРПК є CRM статус пухлинного процесу. У разі розвитку локальних рецидивів в усіх пацієнтів за даними МРТ органів малого тазу до початку неoad'ювантного етапу лікування CRM статус пухлинного процесу був позитивним.

Віддалені метастази після проведеного комплексного лікування було діагностовано у 35 (30,9%) із 113 хворих. Усі метастази виникли при медіані простеженості  $15 \pm 3,6$  місяців (від 5 до 42 місяців). В основній групі віддалені метастази були діагностовані у 15 (26,3%) хворих, а в контрольній – у 20 (35,7%)  $p > 0,05$ .

Пізні променеві пошкодження було зафіксовано у 9 (7,9%) хворих: 4 (7%) в основній групі та 5 (8,9%) – у групі контролю. Найчастіше це були реакції з боку органів шлунково-кишкового тракту – у 5 (4,4%) хворих. Реакції з боку органів сечовидільної системи спостерігалося у 3 (2,6%) випадках, органів репродуктивної системи – у 1 (0,8%) пацієнта. Термін до розвитку пізніх променевих ушкоджень в основній групі в середньому становив  $46,6 \pm 7,91$  тижнів після закінчення курсу НПТ, а групі контролю –  $49,5 \pm 6,34$  тижнів,  $p = 0,033$ . При однофакторному дисперсійному аналізі таких факторів прогнозу як технології ПТ (VMAT та IMRT) та режим фракціонування статистично значущого впливу на частоту розвитку пізніх променевих ушкоджень виявлено не було.

Для оцінки якості життя досліджуваних хворих використовувалася шкала оцінки шлунково-кишкових симптомів (GSRS – Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

Опитування пацієнтів проводилося шляхом анкетування у телефонному режимі або при повторному візиті їх у лікувальний заклад для контрольного огляду. З усіх 113 хворих, які отримали комплексне лікування з приводу МРРПК, було опитано 58 (51,3%). Ці хворі заповнювали анкету, результати якої потім статистично оброблялися. При цьому порівнювалася шлунково-кишкові симптоми у хворих до проведеного комплексного лікування та після (табл. 1).

Таблиця 1

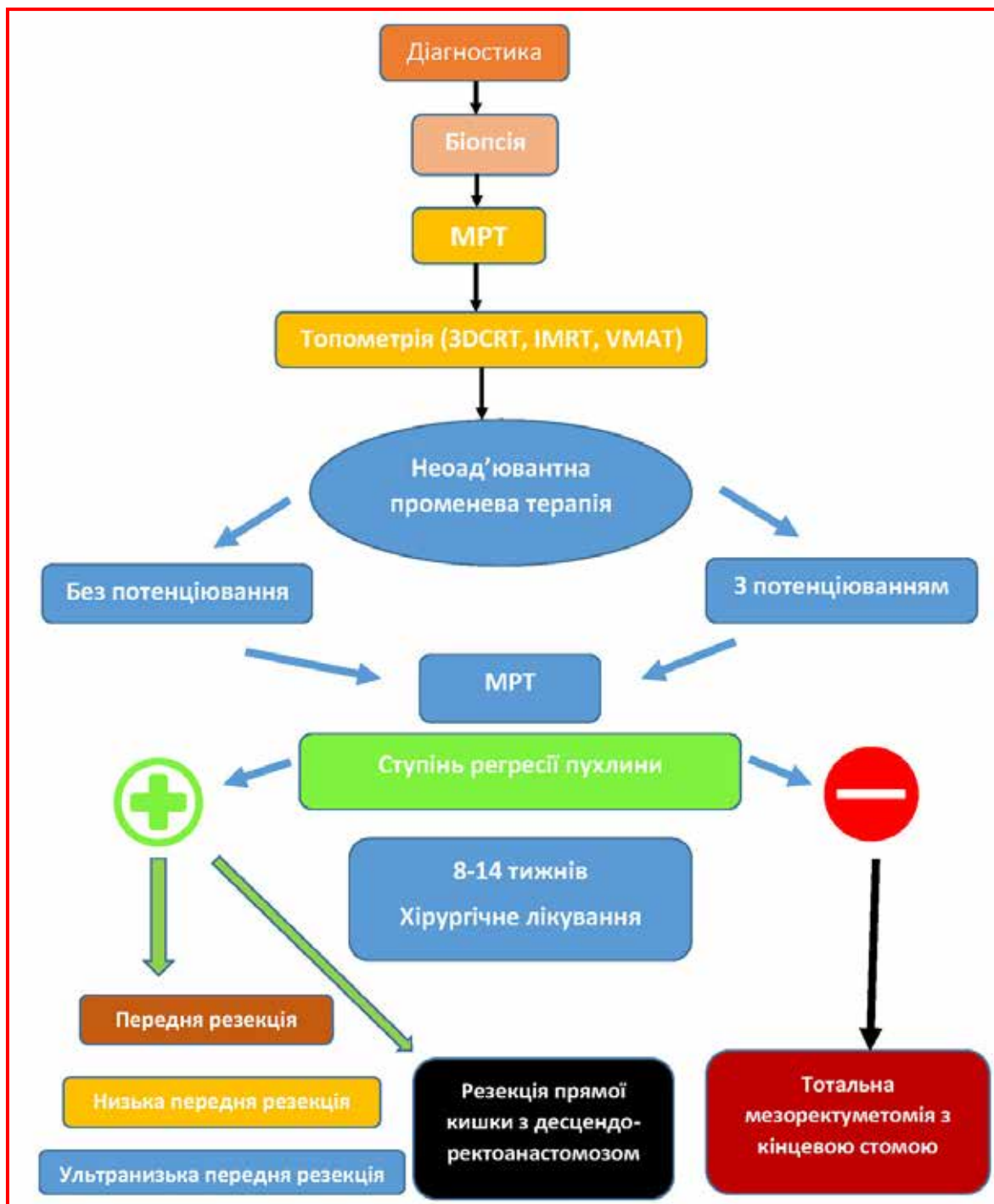
## Оцінка шлунково-кишкових симптомів у хворих на МРРПК до та після комбінованого лікування

Синдроми згідно з опитувальником GSRS	До лікування	Після лікування	р-значення
	(n=58)	(n=58)	
Діарейний синдром (DS)	2,24±0,4	1,88±0,12	0,0001
Диспепсичний синдром (IS)	3,23±0,5	2,05±0,7	0,0001
Закреп (CS)	3,42±0,35	2,2±1,7	0,0001
Синдром абдомінального болю (AP)	4,78±0,3	1,50±0,8	0,0001
Рефлюксний синдром (RS)	1,66±0,3	1,33±0,6	0,0003
Загальний бал	2,76±0,13	1,67±0,3	0,0001

У хворих до лікування спостерігалось підвищення показників, що свідчить про зниження якості життя спровоковану поширенням раку прямої кишки. Після проведеного комплексного лікування зареєстровано достовірну різницю в порівнянні з до операційними показниками, що свідчить про кращу якість життя після проведеного комбінованого лікування ( $p=0.0001$ ).

Враховуючи отримані результати проведеного аналізу ефективності неoad'ювантної променевої та хіміо-променевої терапії нами запропоновано наступний алгоритм та послідовність комплексного лікування хворих на місцево розповсюджений рак прямої кишки (рис. 1).

Як видно з вище наведеної схеми після встановленого діагнозу виконують МРТ з топометрією (3DCRT, VMAT, IMRT). На основі отриманих даних оберяється спосіб променевої терапії з або без потенціювання. Наступним кроком після проведеної неoad'ювантної радіотерапії є оцінка її ефективності шляхом МРТ сканування та вимірювання ступеню регресії пухлини та величини відстані дистального краю пухлини до анального кільця. Якщо ж ступінь регресії пухлини негативний то серед хірургічних методик виконується тотальна мезоректумектомія з формуванням кінцевої стоми. При позитивному ефекті проведеного лікування в залежності



**Рис. 1. Схема комплексного лікування місцево розповсюдженого раку прямої кишки**

від локалізації пухлини проводяться наступні оперативні втручання в терміні від 8–14 тижнів після радіотерапії: передня резекція прямої кишки, низька передня резекція, ультранизька передня резекція та резекція прямої кишки з формуванням десцендо-ректоанастомозу.

#### Висновки:

1. Аналіз даних МРТ після проведеного курсу НПТ та НХПТ показав, що позитивна динаміка заміщень пухлинної тканини фіброзом спостерігалась у 89 (78,7%) хворих у порівняльних групах. Повна клінічна відповідь відзначена у 3,5% хворих в основній групі, та у 1,8% у групі контролю. У 86 хворих обох

груп було зафіксовано II та III ступінь регресу пухлини по градації TRG – у 43 (75,4%) хворих основної групи та 43 (76,8%) пацієнтів контрольної.

2. При зіставленні результатів МРТ виконаних перед початком та після закінчення НХПТ та НПТ у 102 (90,2%) з 113 хворих було відзначено позитивна динаміка у вигляді зменшення протяжності самої пухлини та збільшення відстані між пухлиною та анальним краєм,  $p=0.0001$ . При оцінці впливу критеріїв внутрішньогрупових ефектів на скорочення протяжності пухлини при виборі режимів фракціонування статистично значущої відмінності не було виявлено.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Petrelli, F., Trevisan, F., Cabiddu, M., Sgroi, G., Bruschi, L., Rausa, E., ... & Turati, L. (2020). Total neoadjuvant therapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *Annals of surgery*, 271(3), 440-448. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003471
- Wen, G., Zhang, J., Chi, F., Chen, L., Huang, S., Niu, S., ... & Zhang, Y. (2015). Dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT), 5F Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and 3D conformal radiotherapy (3DCRT) in rectal carcinoma receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology*, 4(01), 54. DOI: 10.4236/ijmpcero.2015.41008
- Bujko K, Wyrwicz L, Rutkowski A, Malinowska M, Pietrzak L, Kryński J, Michalski W, Ołędzki J, Kuśnierz J, Zając L, Bednarczyk M. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5×5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Annals of oncology*. 2016 May 1;27(5):834-42.
- Jiao D, Zhang R, Gong Z, Liu F, Chen Y, Yu Q, Sun L, Duan H, Zhu S, Liu F, Wang J. Fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy with or without oxaliplatin for stage II/III rectal cancer: a 3-year follow-up study. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2015 Dec;27(6):588.
- Golo D, But-Hadzic J, Anderluh F, Breclj E, Edhemovic I, Jeromen A, Omejc M, Oblak I, Secerov-Ermenc A, Velenik V. Induction chemotherapy, chemoradiotherapy and consolidation chemotherapy in preoperative treatment of rectal cancer-long-term results of phase II OIGIT-01 Trial. *Radiology and oncology*. 2018 Sep 1;52(3):267-74.
- Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Kranenbarg EM, Roodvoets AG, Nagtegaal ID, Beets-Tan RG, Blomqvist LK, Fokstuen T. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2021 Jan 1;22(1):29-42.
- Simson DK, Mitra S, Ahlawat P, Saxena U, Sharma MK, Rawat S, Singh H, Bansal B, Sripathi LK, Tanwar A. Prospective study of neoadjuvant chemoradiotherapy using intensity-modulated radiotherapy and 5 fluorouracil for locally advanced rectal cancer—toxicities and response assessment. *Cancer Management and Research*. 2018;10:519.
- Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Kranenbarg EM, Beets GL, Figueiredo NL, Habr-Gama A, Perez RO, Renehan AG, van de Velde CJ, Ahlberg M. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet*. 2018 Jun 23;391(10139):2537-45.
- Patel UB, Brown G, Machado I, Santos-Cores J, Pericay C, Ballesteros E, Salud A, Isabel-Gil M, Montagut C, Maurel J, Ramón-Ayuso J. MRI assessment and outcomes in patients receiving neoadjuvant chemotherapy only for primary rectal cancer: long-term results from the GEMCAD 0801 trial. *Annals of Oncology*. 2017 Feb 1;28(2):344-53.
- Baumann M, Krause M, Overgaard J, Debus J, Bentzen SM, Daartz J, Richter C, Zips D, Bortfeld T. Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nature Reviews Cancer*. 2016 Apr;16(4):234-49.
- Dapper H, Rodríguez I, Münch S, Peeken JC, Borm K, Combs SE, Habermehl D. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer. *Radiation Oncology*. 2018 Dec;13(1):1-9.

**Русин Василь Іванович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
kaf-surgery@uzhnu.edu.ua  
http://orcid.org/0000-0003-3686-4970  
м. Ужгород, Україна

**Румянцев Костянтин Євгенович,**  
доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
rumyantsev.konstantin@uzhnu.edu.ua  
http://orcid.org/0000-0002-8154-0601  
м. Ужгород, Україна

**Діккер Георгій Михайлович,**  
кандидат медичних наук,  
лікар-хірург-онколог,  
КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» ЗОР  
garikdikker@gmail.com  
http://orcid.org/0009-0000-2468-9891  
м. Ужгород, Україна

## Способи покращання безпосередніх результатів хірургічного лікування раку підшлункової залози

**Вступ.** В Україні в структурі смертності від ЗН рак ПЗ у чоловіків займає 6 місце (5.5%), у жінок – 8 (6.0%). У 2021 році рак ПЗ в Україні діагностували у 4035 осіб, при цьому протягом року з них померло 64%. Із вперше виявлених пацієнтів 43% мають IV ст. захворювання. Морфологічну верифікацію виду пухлини вдається отримати тільки у 42% пацієнтів, комбіноване або комплексне лікування отримують 5.2% хворих

**Мета дослідження:** узагальнити безпосередні результати лікування пацієнтів із раком ПЗ в клініці та запропонувати спосіб їх покращання.

**Матеріали та методи.** Нами узагальнено досвід лікування 117 хворих на рак ПЗ, оперованих у хірургічній клініці Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака, з 2000 по 2015 рік. Ми застосовували такі способи радикального хірургічного втручання щодо злоякісних пухлин ПЗ: панкреатодуоденальну резекцію (ПДР), субтотальну дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією та регіональною лімфаденектомією, тотальну дуоденопанкреатектомію. Летальність відповідно склала 19,7% після ПДР, 8,3% – після дистальної резекції, 50% – після тотальної дуоденопанкреатектомії. Загальна летальність склала 22,2%.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Хірургічні ускладнення після операційних втручань безпосередньо впливали на найближчі результати лікування і ставали основною причиною смерті хворих. З метою покращання результатів хірургічних втручань шляхом зменшення кількості ускладнень в післяопераційному періоді нами була запропонована власна схема реконструктивного етапу після панкреатодуоденальної резекції. При цьому після резекційного етапу кукса тонкої кишки зашивається наглухо. Порожниста кишка через отвір в безсудинній частині брижі поперечноободової кишки протягується у верхній поверх черевної порожнини і по великій кривизні кукси шлунка накладають перший шлунково-кишковий анастомоз по типу «бік в бік», в ізоперистальтичному напрямку. В подальшому на достатній відстані формується другий – панкреато-суюноанастомоз по типу «кінець в бік» однорядним швом атравматикою 3/0 на «загубленому» дренажі. Далі, підтягуючи петлю, формують однорядний анастомоз по типу «кінець в бік» між куксою спільної жовчної протоки і кишкою прецизійно атравматикою 4/0. Привідну і відвідну петлі тонкої кишки анастомозують «бік в бік» двохранним швом в найнижчій точці. За запропонованою методикою ми прооперували 37 пацієнтів. При цьому неспроможність панкреатосуюноанастомозу розвинулась у 2 (5,4%) з них, гепатикосуюноанастомозу – у 1 (2,7%) і гастроєуюноанастомозу – у 1 (2,7%), що за критерієм Фішера було достовірно менш, ніж у групі класичної методики за Child.

**Висновки.** Хірургічні ускладнення після операцій з приводу злоякісних новоутворень підшлункової залози в значній кількості випадків ведуть до септичних ускладнень, важких порушень гомеостазу і смерті пацієнта.

Реконструктивний етап операцій з приводу злоякісних новоутворень підшлункової залози потребує досконалої техніки виконання з метою попередження хірургічних ускладнень.

В доступній літературі відсутні стандартизовані рекомендації з приводу техніки виконання реконструктивного етапу, що зумовлює необхідність подальших досліджень цього напрямку.

**Ключові слова:** рак підшлункової залози, панкреатодуоденальна резекція, дистальна резекція підшлункової залози, панкреатична нориця, жовчна нориця, летальність.

**Rusyn Vasyl Ivanovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, kaf-surgery@uzhnu.edu.ua, <http://orcid.org/0000-0003-3686-4970>, Uzhhorod, Ukraine

**Rumiantsev Kostiantyn Yevhenovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University, rumyantsev.konstantin@uzhnu.edu.ua, <http://orcid.org/0000-0002-8154-0601>, Uzhhorod, Ukraine

**Dikker Heorhii Mykhailovych**, PhD, Surgeon-oncologist, Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, garikdikker@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0000-2468-9891>, Uzhhorod, Ukraine

## Ways to improve immediate results of pancreatic cancer surgical treatment

**Introduction.** In Ukraine, in the structure of mortality from cancer, pancreatic cancer ranks 6th in men (5.5%), 8th in women (6.0%). In 2021, 4 035 people were diagnosed with pancreatic cancer in Ukraine, and 64% of them died during the nearest year. Of the newly diagnosed patients, 43% have stage IV disease. Morphological verification of the type of tumor was obtained only in 42% of patients, only 5.2% of patients received combined or complex treatment.

**The purpose of the study** was to summarize the immediate results of the treatment of patients with pancreatic cancer in the clinic and to propose a way to improve them.

**Materials and methods.** We have summarized the experience of treating of 117 patients with pancreatic cancer, who underwent radical surgery in the surgical clinic of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after A. Novak, from 2000 to 2015. We used the following methods of radical surgical interventions: pancreatoduodenal resection (Whipple procedure), subtotal distal pancreatic resection, total duodenopancreatectomy. Mortality, respectively, was 19.7% after Whipple procedure, 8.3% – after distal resection, 50% – after total duodenopancreatectomy. The total mortality was 22.2%.

**Research results and their discussion.** Surgical complications after surgical interventions directly affected the immediate results of treatment and became the main cause of death of patients. In order to improve the results of surgical interventions by reducing the number of complications in the postoperative period, we proposed our own scheme of the reconstructive stage after pancreatoduodenal resection. According to, after the resection stage, the stump of the small intestine is sutured. The jejunum is pulled through the opening in the avascular part of the mesocolon into the upper floor of the abdominal cavity, and the first gastrointestinal anastomosis is placed along the large curvature of the stomach stump in the isoperistaltic direction. Later, at a sufficient distance, a second pancreato-jejunoanastomosis of the "end-to-side" type is formed. Then, after further pulling of the loop, a single-row anastomosis of the "end-to-side" type is formed with a precise technique between the stump of the common bile duct and the intestine. The afferent and efferent loops of the small intestine also are anastomosed "side to side" below the mesocolon. According to the proposed method we operated on 37 patients. In this group pancreatojejunoanastomosis leakage developed in 2 (5.4%) of them, hepaticojejunoanastomosis leak – in 1 (2.7%) and gastrojejunoanastomosis leak – in 1 (2.7%), which according to the Fisher test was significantly less than in the group of classic method.

**Conclusions.** Surgical complications after operations for malignant neoplasms of the pancreas in a significant number of cases lead to septic complications, severe disturbances of homeostasis and death of the patient.

The reconstructive stage of operations for malignant neoplasms of the pancreas requires a perfect execution technique in order to prevent surgical complications.

In the available literature, there are no standardized recommendations regarding the technique of performing the reconstructive stage, which necessitates further research in this direction.

**Key words:** pancreatic cancer, pancreatoduodenal resection, distal resection of the pancreas, pancreatic fistula, biliary fistula, mortality.

**Вступ.** У всьому світі рак підшлункової залози (ПЗ) посідає 11-те місце за захворюваністю, але 7-ме місце за причиною смерті від раку. [1] Захворюваність, стандартизована за віком (Age Standardised Ratio (ASR)) коливається в широкому діапазоні: від 7,7 на 100 000 населення в Європі до 2,2 на 100 000 населення в Африці. Серед окремих країн ASR коливається від 0,81 на 100 000 у чоловіків в Індії до 15,3 на 100 000 у чоловіків у Латвії та Республіці Молдова [2].

За відсутності несприятливих умов, таких як сімейний рак підшлункової залози та хронічний панкреатит, рак підшлункової залози є нетиповим для осіб молодших за 45 років. Після 50 років частота раку підшлункової залози лінійно зростає [2].

Середній вік на момент встановлення діагнозу становить 69 років; окремі дані, отримані від великих онкологічних центрів, свідчать про те, що середній вік встановлення діагнозу в обох статей знизився до 63 років [1, 2].

Хоча рак підшлункової залози становить лише близько 3% усіх випадків раку в Сполучених Штатах, він є четвертою основною причиною смерті від раку як у чоловіків, так і у жінок, зумовлюючи 8% усіх смертей, пов'язаних із раком [1, 2]. За оцінками Американського онкологічного товариства, у 2020 році в Спо-

лучених Штатах близько 47 050 осіб (24 640 чоловіків і 22 410 жінок) померли від раку підшлункової залози. Протягом 2008–2017 років рівень смертності від раку підшлункової залози дещо зріс (на 0,4% на рік) серед білих і дещо знизився (на 0,5% на рік) серед чорношкірих [3].

За даними Бюлетеня Національного канцер-реєстру України на 2021 рік стандартизований показник в Україні становив 6,0. Серед нозологічних форм в структурі захворюваності на злоякісні новоутворення (ЗН) у чоловіків він посідає 9 місце (3,7% випадків), у жінок – 13. Проте в структурі смертності від ЗН рак ПЗ у чоловіків займає 6 позицію (5.5%), у жінок – 8 (6.0%) [4]. У 2021 році рак ПЗ в Україні діагностували у 4035 осіб, при цьому протягом року з них померло 64% [4].

Незважаючи на розвиток медичної науки, у світі рак ПЗ залишається невлотим для ефективних скринінгових підходів і у 80% випадків проявляється на неоперабельній або невиліковній стадії [3].

В Україні із вперше виявлених пацієнтів 43% мають IV ст. захворювання. Морфологічну верифікацію виду пухлини вдається отримати тільки у 42% пацієнтів, комбіноване або комплексне лікування отримують 5.2% хворих [4]. Існують значні коливання за областями в кількості морфологічно верифікованих і підда-

них спецлікуванню хворих, що може свідчити про відсутність єдиного стандарту діагностики і лікування цих пацієнтів в Україні.

Існує консенсус, що хірургічне втручання є основним методом лікування раку підшлункової залози [3]. Однак важливу роль відіграє хіміотерапія та/або променева терапія в ад'ювантній або неoad'ювантній терапії, а також у лікуванні пацієнтів із неоперабельним захворюванням [3].

Після ретельного передопераційного обстеження хірургічний підхід обирається відповідно до розташування, розміру та місцевого поширення пухлини.

Варіанти лікувальної резекції включають панкреатодуоденектомію зі збереженням пілоруса або без нього; тотальне панкреатектомію і дистальну панкреатектомію. Кожна процедура пов'язана зі своїм власним набором періопераційних ускладнень і ризиків, і ці моменти повинні бути прийняті до уваги хірургічною командою та обговорені з пацієнтом при розгляді мети операції.

**Методологія та методи дослідження.** Нами узгалено досвід лікування 117 хворих на рак ПЗ, оперованих у хірургічній клініці Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака, з 2000 по 2015 рік.

Комплексне обстеження хворих, крім лабораторних та загальноклінічних методів, включало ендоскопічну ретроградну панкреатохолангіографію, ультразвукове сканування ПЗ, мультиспіральну комп'ютерну томографію з внутрішньовенним підсиленням, за необхідності – суперселективну артеріографію.

Пухлина вважалася неоперабельною за наявності віддалених метастазів, ураження ворітної або мезентеріальної вен з проростанням всіх шарів стінки судин, залучення у пухлину печінкової або верхньої брижової артерії. Спеціального лікування у неoad'ювантному режимі пацієнти не отримували, оскільки це не було рекомендоване стандартами лікування в Україні.

Ми застосовували такі способи радикального хірургічного втручання щодо злоякісних пухлин ПЗ: панкреатодуоденальну резекцію (ПДР), субтотальну дистальну резекцію ПЗ зі спленектомією та регіональною лімфаденектомією, тотальну дуоденопанкреатектомію (табл. 1).

Смерть пацієнтів враховували у перші три місяці після операційного втручання, оскільки в цей період найчастіше вона була зумовлена хірургічними ускладненнями.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Хірургічні ускладнення після різних видів операційних втручань безпосередньо впливали на найближчі результати лікування, збільшували тривалість перебування хворих у стаціонарі, зумовлювали необхідність повторних операцій і ставали основною причиною смерті хворих. Такі ускладнення у наших пацієнтів представлені в таблиці 2.

Найкращі безпосередні результати лікування отримано в групі пацієнтів із дистальними резекціями підшлункової залози. Тільки у 1 (8,33%) пацієнта виникла неспроможність кукси підшлункової залози з підтіканням панкреатичного соку у вільну черевну порожнину. Після виконаної релапаротомії, повторного зашивання панкреатичної протоки і заміни дренажа, підведеного до кукси, у пацієнта за дренажем сформувалась високодебітна нориця ПЗ, яка самостійно закрилась протягом трьох місяців. Один пацієнт помер у ранньому післяопераційному періоді на фоні наростання серцевої недостатності, хірургічних ускладнень у нього не спостерігали.

У групі пацієнтів із тотальною панкреатектомією у 1 (25%) виникла неспроможність холедохоеюноанастомоза, з приводу чого була виконана релапаротомія із герметизацією анастомоза та зовнішнім дренажуванням загальної печінкової протоки, пацієнт помер у ранньому післяопераційному періоді. Інший пацієнт помер у ранньому післяопераційному періоді на тлі важких

Таблиця 1

**Характер виконаних операцій при пухлинах ПЗ**

Операції	Кількість пацієнтів	Померли	
		абс.	%
ПДР	101	23	19,7%
Субтотальна дистальна резекція зі спленектомією	12	1	8,3%
Тотальна дуоденопанкреатектомія	4	2	50%
Всього	117	26	22,2%

Таблиця 2

**Види хірургічних ускладнень після радикального хірургічного лікування пухлин ПЗ**

Ускладнення	ПДР	Дистальна резекція	Панкреатектомія
Кровотеча у вільну черевну порожнину	6 (5,9%)	–	–
Неспроможність			
-панкреатоеюноанастомозу	7 (6,9%)	–	–
-гепатоеюноанастомозу	15 (14,85%)	–	1 (25%)
-гастроєюноанастомозу	4 (3,96%)	–	–
Шлунково-кишкова кровотеча	3 (2,97%)	–	–
Осумковані скопичення рідини	11 (10,89%)	–	–
Формування стійкої панкреатичної нориці	8 (7,92%)	1 (8,33%)	–

розладів вуглеводного і водно-електролітного обміну, хірургічних ускладнень в післяопераційному періоді у нього не було.

Доволі висока кількість ускладнень і релапаротомій у післяопераційному періоді після виконаних ПДР спонукала до аналізу причин їх виникнення і пошуку шляхів вдосконалення хірургічної техніки. Певну кількість неспроможностей анастомозів на початковому етапі лікування можна було пов'язати з опануванням техніки, проте ми звернули увагу на нетипово велику кількість неспроможностей гепатикоєюноанастомозу у порівнянні з панкреатоєюноанастомозами. В той час, як за даними літератури жовчепідтікання після ПДР трапляється у 2–8% пацієнтів, то частота панкреатоєюноанастомозної неспроможності за даними деяких авторів сягає 26% [5, 6, 7].

У наших же пацієнтів розвиток неспроможності панкреато-тонкокишкового анастомозу був доволі рідким явищем (7 (6,9%)), в той час, як жовчепідтікання за дренажем або у вільну черевну порожнину розвинулось у 15 (14,85%) пацієнтів. При цьому панкреатоєюноанастомоз накладали однорядним вузловим швом монофіламентною атравматикою, що не розсмоктується 3/0, на «загубленому» поліхлорвініловому дренажі без створення анастомозу по типу «слизова до слизової».

В той же час гепатикоєюноанастомоз накладали прецизійним швом «слизова до слизової» на «загубленому» силіконізованому поліхлорвініловому дренажі відповідного діаметру.

У перші роки виконання панкреатодуоденальних резекцій реконструктивний етап операції ми виконували за класичною схемою Чайлда (рис. 1).

При цьому ми відмітили, що високодебітний (до 800 мл/добу) анастомоз між спільною жовчною протокою і тонкою кишкою знаходиться на верхівці коліна, утвореного привідною і відвідною частинами петлі тонкої кишки, на якій створені анастомози. Отже жовч може стікати як у відвідну частину петлі, що є бажаним результатом, та і у привідну – в напрямку до заглушеного початку тонкої кишки і панкреатоєюноанастомозу. У ранньому післяопераційному періоді паретична тонка кишка може не бути здатною евакуювати надлишкову кількість вмісту від панкреатоєюноанастомозу тільки за рахунок своєї перистальтичної актив-

ності. Отже скопичення жовчі і панкреатичного соку в сліпій кишені – привідній петлі тонкої кишки підвищує в ній тиск, який створює додаткове навантаження на панкреатоєюно- і гепатикоєюноанастомоз, зумовлюючи їх неспроможність.

З метою вирішення даної проблеми і покращання результатів хірургічних втручань шляхом зменшення кількості ускладнень в післяопераційному періоді нами була запропонована власна схема реконструктивного етапу після панкреатодуоденальної резекції (рис. 2).

При цьому після резекції шлунка, панкреатодуоденальної резекції, пересічення холедоха кукса тонкої кишки зашивається наглухо. Порожниста кишка через отвір в безсудинній частині брижі поперечноободової кишки протягується у верхній поверх черевної порожнини і по великій кривизні кукси шлунка накладають перший шлунково-кишковий анастомоз по типу «бік в бік», в ізоперистальтичному напрямку.

В подальшому на достатній відстані формується другий – панкреато-єюноанастомоз по типу «кінець в бік» однорядним швом атравматикою 3/0 на «загубленому» дренажі.

Далі, підтягуючи петлю, формують однорядний анастомоз по типу «кінець в бік» між куксою спільної жовчної протоки і кишкою прецизійно атравматикою 4/0.

Привідну і відвідну петлі кишки фіксують до країв вікна брижі поперечноободової кишки і в нижньому поверсі черевної порожнини між ними накладають анастомоз «бік в бік» двохрядним швом в найнижчій точці (обведений червоним на рис. 2).

Таким чином вдається уникнути «сліпих кишень» у петлі тонкої кишки, призначеній для створення анастомозів, що унеможлиблює розвиток гіпертензії в ній, навіть за умови антиперистальтичного руху жовчі або іншого вмісту. Також зберігається природний шлях проходження та обробки харчової грудки: стравохід – шлунок – ферменти підшлункової залози та жовчні кислоти.

За запропонованою методикою ми прооперували 37 пацієнтів. При цьому неспроможність панкреатоєюноанастомозу розвинулась у 2 (5,4%) з них, гепатикоєюноанастомозу – у 1 (2,7%) і гастроєюно-

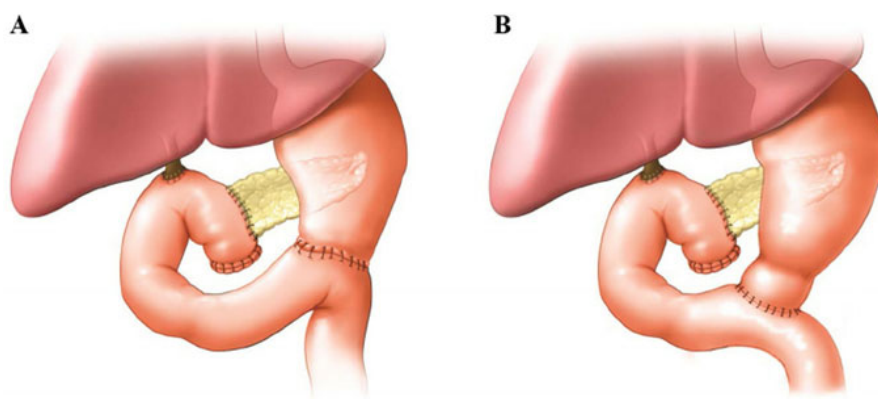
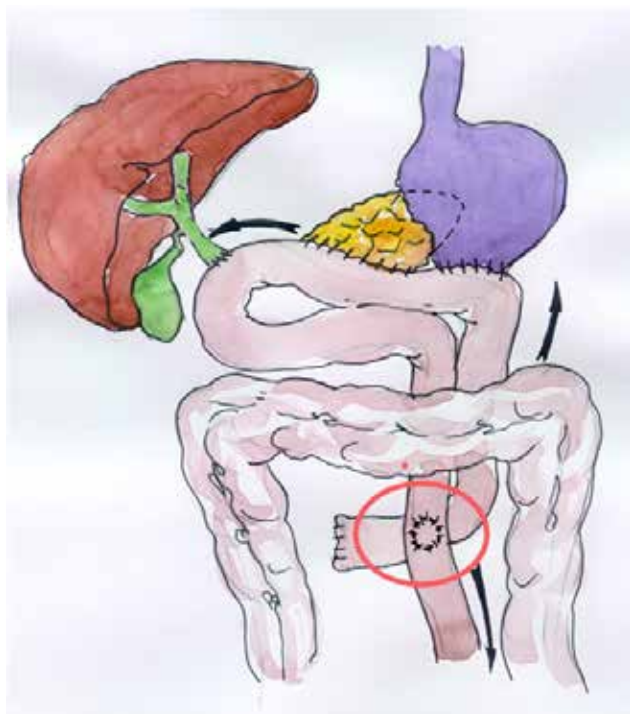


Рис. 1. Схема реконструктивного етапу ПДР за способом Чайлда: А – із антрумектомією шлунка; В – із збереженням пілоруса



**Рис. 2. Схема накладання анастомозів після панкреатодуоденальної резекції, запропонована клінікою**

анастомозу – у 1 (2,7%). За критерієм Фішера ( $\phi^*$ ) кількість неспроможностей анастомозів у групі пацієнтів, оперованих за запропонованою методикою, була достовірно меншою ( $\phi^*_{емп} = 1.714$  при  $p < 0.05$ ).

Що до інших ускладнень, то при розвитку внутрішньочеревної кровотечі усім пацієнтам виконали релапаротомію, при цьому жоден пацієнт не помер.

Слід зауважити, що у 14 (13.86%) хворих панкреатодуоденальна резекція супроводжувалась резекцією ворітної вени або ворітної вени і конфлуенсу верхньої брижової і селезінкової вен

Випадки шлунково-кишкової кровотечі у ранньому післяопераційному періоді успішно ліковані консервативно.

При розвитку осумкованих скопичень рідини використовували черезкірну пункцію останніх під контролем ультрасонографії. При цьому отримували серозний ексудат, гній, кров або панкреатичний сік. У жодного з цих пацієнтів не довелося виконувати релапаротомію, також у жодного не розвинулась стійка панкреатична нориця, що дозволило нам не включати їх до загальної кількості випадків неспроможності анастомозів.

Загальне виживання у досліджуваній групі пацієнтів представлено у таблиці 3.

**Висновки з дослідження.** Хірургічні ускладнення після операцій з приводу злоякісних новоутворень підшлункової залози в значній кількості випадків ведуть до септичних ускладнень, важких порушень гомеостазу і смерті пацієнта.

Реконструктивний етап операцій з приводу злоякісних новоутворень підшлункової залози потребує досконалої техніки виконання з метою попередження хірургічних ускладнень.

В доступній літературі відсутні стандартизовані рекомендації з приводу техніки виконання реконструктивного етапу, що зумовлює необхідність подальших досліджень цього напрямку.

Таблиця 3

**Віддалені результати операцій при пухлинах ПЗ**

Операції	до 12 міс.	до 24 міс.	до 36 міс.	>5 років
ПДР	65 (83,3%)	31(39,7%)	15(19,2%)	2(2,6%)
Субтотальна дистальна резекція зі спленектомією	10(90,9%)	5(45,5%)	3(27,3%)	–
Тотальна дуоденопанкреатектомія	–	–	–	–
Всього	75(82,4%)	36(39,6%)	18(19,8%)	2(2,2%)

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Русин В.І. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування, аналіз отриманих даних;

Румянцев К.Є. – збір матеріалу, підготовка тексту, аналіз отриманих даних.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. World J Oncol. 2019 Feb;10(1):10-27.
2. Molina-Montes E, et al; PanGenEU Study Investigators. Pancreatic Cancer Risk in Relation to Lifetime Smoking Patterns, Tobacco Type, and Dose-Response Relationships. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020 May;29(5):1009-1018.
3. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN. Version 1.2022 – February 24, 2022; Accessed: June 3, 2022. [https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)



4. Рак в Україні, 2021–2022. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України №24. Доповнено 11 липня 2023. Доступ 07 серпня 2023. [http://ncru.inf.ua/publications/BULL\\_24/index.htm](http://ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm)
5. an Berge Henegouwen MI, De Wit LT, Van Gulik TM, Obertop H, Gouma DJ. Incidence, risk factors, and treatment of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy: Drainage versus resection of the pancreatic remnant. *J Am Coll Surg.* 1997;185:18-24.
6. Farooqui W, Penninga L, Burgdorf SK, Storkholm JH, Hansen CP. Biliary Leakage Following Pancreatoduodenectomy: Experience from a High-Volume Center. *J Pancreat Cancer.* 2021;7(1):80-85. doi: 10.1089/pancan.2021.0014
7. de Rooij T, Klompmaker S, Abu Hilal M, Kendrick ML, Busch OR, Besselink MG. Laparoscopic pancreatic surgery for benign and malignant disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016 Apr;13(4):227-38.

**Стрижак Микола Сергійович,**  
кандидат-медичних наук, лікар-уролог,  
директор ПП «МЦ» Гармонія»  
stryzhak101@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0000-1623-7262>  
м. Ужгород, Україна

## Характеристика сучасних методів діагностики уролітіазу

**Вступ.** Сечокам'яна хвороба (СКХ) є досить частим захворюванням. Тому проблема нефролітіазу набуває все більшої актуальності. Важливість проблеми зумовлена ще й тим, що захворювання найчастіше зустрічається серед людей найбільш працездатного віку – від 20 до 50 років. Абсолютна кількість зареєстрованих хворих на сечокам'яну хворобу зростає щороку на 12–20%. Нирковокам'яна хвороба є однією з найчастіших причин хронічної ниркової недостатності (ХНН) у урологічних хворих. Розвиток найважчого ускладнення – гострого калькульозного пієлонефриту – створює ургентну ситуацію.

**Мета роботи.** Провести аналіз літературних джерел з метою аналізу ефективності застосування сучасних методів в діагностиці уролітіазу.

**Матеріали та методи.** Здійснено науковий пошук за період з 2000 по 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією «діагностика уролітіазу» (diagnosis of urolithiasis), «сечокам'яна хвороба» (urolithiasis), та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

**Результати дослідження.** За наявності конкремента або розширення порожнинної системи нирки проводиться оглядова урографія; яка, поділяє конкременти нирок на дві групи, рентггеннегативні та рентгенпозитивні, що дозволяє побічно судити про хімічний склад конкременту. За результатами оглядової урографії та ультразвуковому дослідженні нирок на основі клініки та лабораторних даних можна припустити можливість застосування малоінвазивних методів видалення конкрементів. Достатньою підставою для відмови від рентгенологічного дослідження виявлення при ехографії конкрементів у чашково-лоханковій системі, а також ускладнень у вигляді гідрокалікозу або гідронефрозу. Інформативність екскреторної урографії обмежена також у хворих при нирковій коліці на висоті болювого нападу, при нефункциюючій нирці та хронічній нирковій недостатності.

**Висновки.** Пріоритетними методами дослідження нефро-уролітіазу слід вважати радіологічні, де перевага віддається мульти-спіральній комп'ютерній томографії, у решті випадків першою лінією діагностики є ультразвукова доплерометрія з картуванням. Функція нирки остаточно вирішується при виборі радіоізотопних рентгеносцинтиграфій.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, нефроуролітіаз, ультразвукова доплерометрія, сцинтиграфія, конкремент.

Stryzhak Mykola Serhiyovych, PhD, urologist, director of "MC Harmony", stryzhak101@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0000-1623-7262>, Uzhgorod, Ukraine

## Characteristics of modern methods of diagnosis of urolithiasis

**Introduction.** Urinary stone disease (USD) is a fairly common disease. Therefore, the problem of nephrolithiasis is gaining more and more relevance. The importance of the problem is also due to the fact that the disease most often occurs among people of the most working age – from 20 to 50 years. The absolute number of registered patients with urolithiasis increases every year by 12–20%. Kidney stone disease is one of the most frequent causes of chronic renal failure (CRF) in urological patients. The development of the most severe complication – acute calculous pyelonephritis – creates an urgent situation.

**Aim.** To conduct an analysis of literary sources in order to analyze the effectiveness of the use of modern methods in the diagnosis of urolithiasis.

**Materials and methods.** A scientific search was carried out for the period from 2000 to 2022. according to the primary search strategy "diagnosis of urolithiasis", "urolithiasis", and the AND/OR combination in the scientific databases MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

**Results.** In the presence of a calculus or expansion of the cavity system of the kidney, an inspection urography is performed; which divides kidney stones into two groups, X-ray negative and X-ray positive, which makes it possible to indirectly judge the chemical composition of the stone. According to the results of urography and ultrasound examination of the kidneys based on clinical and laboratory data, it is possible to assume the possibility of using minimally invasive methods of stone removal. Sufficient grounds for refusing X-ray examination are the detection of calculi in the pelvic-pelvic system during ultrasound, as well as complications in the form of hydrocalycosis or hydronephrosis. The informativeness of excretory urography is also limited in patients with renal colic at the height of a pain attack, with a non-functioning kidney and chronic renal failure.

**Conclusions.** Priority methods of nephro-urolithiasis research should be considered radiological, where preference is given to multispiral computed tomography, in other cases, the first line of diagnosis is ultrasound dopplerometry with mapping. Kidney function is finally decided when choosing radioisotope X-ray scintigraphs.

**Key words:** urolithiasis, nephrourolithiasis, ultrasound dopplerometry, scintigraphy, calculus.

**Вступ.** Діагностика сечокам'яної хвороби включає різні лабораторні та інструментальні методи. При зборі анамнезу слід приділити особливу увагу кліматичним умовам місця проживання та роботи

пацієнта, особливостям його дієти, питного режиму, наявності захворювань щитовидної та паразитовидних залоз, переломів кісток в анамнезі, спадковості [1].

Широко застосовуються променеві методи діагностики. Вони дають необхідні відомості про анатомічний і функціональний стан сечостатевої системи, дозволяють діагностувати та диференціювати різні патологічні стани нирок та сечових шляхів, здійснювати динамічний контроль лікування та оцінювати його ефективність [2–4].

У діагностиці уролітіазу донедавна рентгенологічний метод дослідження був єдиним. Однак із впровадженням сучасних технологій лікування межі можливостей рентгенологічного дослідження та досить часті помилкові висновки змушують шукати інші методи діагностики [4, 5].

На сьогоднішній день недостатньо тільки виявити локалізацію конкременту, але необхідно визначити його щільність та конфігурацію, оцінити функціональний стан сечових шляхів вище та нижче за обструкцію, уретеропієлокалікоектазія може спостерігатися при гострих запальних змінах, в нормі - при збільшеному діурезі, при поліурії внаслідок ураження ниркової паренхіми і т.д. [6].

**Методологія та методи дослідження.** Метою роботи було провести аналіз літературних джерел з метою аналізу ефективності застосування сучасних методів в діагностиці уролітіазу.

Здійснено науковий пошук за період з 2000 по 2022 рр. за первинною пошуковою стратегією «діагностика уролітіазу» (diagnosis of urolithiasis), «сечокам'яна хвороба» (urolithiasis), та комбінацією AND/OR в наукометричних базах MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Поширення в останні роки ультразвукових приладів, використання доплерографії та кольорового доплеровського картування (ДС) потоків сечі з термінальних відділів сечоводів свідчать про те, що визначення сечоводових викидів може бути корисним як метод, що доповнює ехографію, а також для виявлення порушень уродинаміки, що особливо важливо при виборі тактики лікування [6–8].

Алгоритми із застосуванням методів ехографії та доплерографії дозволяють значною мірою прискорити та спростити процес обстеження пацієнтів з симптомами ниркової коліки, легко диференціювати урологічні, гострі хірургічні, гінекологічні захворювання, виявити конкременти у сечоводі хворого, визначити наявність порушень уродинаміки, що потребують ургентної застосування рентгенологічних та інвазивних методик [9–11].

Ультразвукове дослідження є безпечним, високоінформативним та неінвазивним методом діагностики, що широко застосовується в сучасній урології, його інформативність незаперечна для оцінки стану верхніх сечових шляхів та паренхіми нирки [12].

Великою перевагою цієї методики є відсутність променевого навантаження, можливість багаторазового використання для моніторингу розвитку патологічного процесу та терапії, що проводиться. При сечокам'яній хворобі ультразвукове дослідження дозволяє побачити наявність конкременту у нирці, сечоводі, сечовому міхурі у вигляді ехопозитивних структур з наявністю

еходоріжки, визначити локалізацію, розміри та форму конкременту, непрямі ознаки конкременту сечоводу у вигляді порушення уродинаміки з розширенням чашково-мискувальної системи, потовщення паренхіми нирки.

Найбільш інформативною ознакою ниркової коліки, обумовленої сечокам'яною хворобою, є розширення чашково-лоханкової системи, у той час як потовщення паренхіми нирки не є достовірним і свідчить про набряк паренхіми у зв'язку з порушенням мікроциркуляції [13]. Обидві ознаки використовуються в комплексі для діагностики та моніторингу лікування у хворих з нирковою колікою, обумовленої сечокам'яною хворобою [14].

Однак не завжди розширення чашково-лоханкової системи за даними ультразвукового дослідження підтверджується результатами рентгенологічного дослідження. За даними авторів часто виникають помилки при диференціальній діагностиці розширення чашково-мисливської системи та паралельвікальних кіст [15].

Ультразвукове дослідження широко застосовується при обстеженні вагітних та дітей у зв'язку знеінвазивністю та безпекою [14], тому у дітей рекомендують виконання екскреторної урографії тільки при виявленні патології за даними ультразвукового дослідження.

Поєднання ультразвукового дослідження з доплерівським дослідженням дозволяє якісно та кількісно оцінити нирковий кровотік [16].

Одним з параметрів, що оцінюються при доплерографії, є резистивний індекс, який визначається як відношення різниці максимальної систолічної швидкості кровотоку та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку до максимальної систолічної швидкості. Індекс безрозмірний. За даними багатьох авторів, резистивний індекс (індекс Пурсело) служить добрим показником ниркового кровотоку, в порівнянні з іншими показниками, і однією з достовірних діагностичних ознак ниркової коліки [17, 18]. Думки дослідників розходяться щодо специфічності даного методу при тривалості нападу ниркової коліки понад 72 години. Індекс також відрізняється при повній та частковій обструкції сечоводу [18]. Найбільш показовими для диференціальної діагностики ниркової коліки, обумовленої сечокам'яною хворобою, за нашими даними є зміни резистивного індексу в міжчастинних судинах нирок [19]. Показником ниркової коліки служить підвищення резистивного індексу за обструкції більше 0, також вважають, що найбільш цінні дані приносить порівняльна оцінка кровотоку у ураженій та здоровій нирці. Порівняно з іншими методиками доплерівське дослідження є неінвазивним, дешевим та легко відтворюваним методом дослідження [18].

Однак не позбавлене недоліків і ультразвукове дослідження (УЗД). Більшість авторів вказує, що при УЗД розпізнаються камені розміром більше 5 мм. Головне складне становище при виявленні каменів у нирках пов'язане з однаковою ехоплотністю їх і чашково-лоханкового комплексу. Ще більші складнощі виникають при діагностиці каменів у сечоводах, що пояснюється їх невеликими розмірами та умовами проходження ультразвукових хвиль. Зіставлення інформативності рент-

генологічних та ультразвукових методів дослідження дозволяє висловити такі міркування щодо тактики обстеження: всім хворим з підозрою на нефролітіаз у першу чергу слід проводити поліпозиційне УЗД, і по можливості використовувати доплерографію [20].

За наявності конкремента або розширення порожнинної системи нирки проводиться оглядова урографія; яка, поділяє конкременти нирок на дві групи, рентгеннегативні та рентгенпозитивні, що дозволяє побічно судити про хімічний склад конкременту [21]. За результатами оглядової урографії та УЗД нирок на основі клініки та лабораторних даних можна припустити можливість застосування малоінвазивних методів видалення конкрементів [22].

Достатньою підставою для відмови від рентгенологічного дослідження виявлення при ехографії конкрементів у чашково-лоханковій системі, а також ускладнень у вигляді гідрокалікозу або гідронефрозу.

Інформативність екскреторної урографії обмежена також у хворих при нирковій коліці на висоті болювого нападу, при нефункціонуючій нирці та ХНН [22, 23].

Променеві методи діагностики включають: рентгенівські, радіонуклідні, ультразвукові, магнітно-резонансні. Кожен із перерахованих методів має свої показання та протипоказання. Усі методи є взаємозамінними, а доповнюють одне одного. І лише їх комплексне використання дозволяє своєчасно та правильно поставити діагноз та призначити відповідне лікування.

Рентгенологічне обстеження хворих включає оглядову та екскреторну урографію, спіральну комп'ютерну томографію, а також за показаннями ретроградну та антеградну піелоуретерографію. При оглядовій урографії оцінюється чіткість контурів поперекових м'язів, контурів нирок, наявність тіней підозрілих на конкремент, описується їх розмір та положення. Рентгенопозитивні конкременти виявляються у 85–90% хворих, однак у огрядних пацієнтів та осіб з добре розвинутою мускулатурою інформативність оглядової рентгенографії знижується. Крім того, її можливості обмежені при малокоонтрастному камені та їх розташуванні в проекції кісток [21, 24].

Проведення екскреторної урографії є обов'язковим при підозрі на сечокам'яну хворобу. Одночасно з інформацією про наявність або відсутність конкременту вона дає інформацію про функціональні та анатомічні порушення верхніх сечових шляхів [25]. При екскреторній урографії звертається увага на своєчасність виділення контрастної речовини, форму чашечок та їх шийок, наявність розширення чашково-мисливської системи та сечоводу, стаз контрастної речовини над перешкодою у сечових шляхах. При нирковій коліці у 68–95% випадків на боці обструкції виявляється дилатація верхніх сечових шляхів, а задовільне виділення ниркою рентгеноконтрастної речовини не виключає зниження її функції, як і не свідчить про її функціональну повноцінність [26]. У той же час не завжди розширення чашково-багаткової системи свідчить про наявність обструкції сечовивідних шляхів.

Комп'ютерна томографія не дозволяє отримати справжню картину анатомічних змін верхніх сечових шляхів, але визначення щільності конкременту може

вплинути на вибір лікувальної тактики у хворих на сечокам'яну хворобу [27].

Спіральна комп'ютерна томографія, на думку деяких авторів, може замінити оглядову та екскреторну урографію і дати інформацію про розташування конкремента, ступеня дилатації сечоводу з визначенням місця обструкції, патологічних змін стінки сечоводу, парауретеральної та паранефральної клітковини [28].

Але висока вартість цієї процедури обмежує можливість її застосування, особливо у ургентній урології.

Такі інвазивні методики обстеження, як антеградна уретеропієлографія, ретроградна уретеропієлографія, пневмопієлографія вважаються резервними методиками і дозволяють діагностувати конкремент, коли це неможливо зробити іншими методами дослідження [28].

Використання рентгенологічних та радіонуклідних методів обстеження жінок під час вагітності небажано через можливу дію на плід [29]. Таким чином, рентгенологічні методи обстеження, незважаючи на суттєві обмеження у їх застосуванні, зберігають провідні позиції в діагностиці сечокам'яної хвороби [30, 31].

У хворих з уролітіазом, при первинному обстеженні яких не вдалося виявити камені в сечових шляхах за допомогою рутинних методів візуалізації, тільки магнітно-резонансна спіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) з мультипланарними реконструкціями дозволяє точно визначити їх локалізацію навіть при рентген негативних каменях без застосування контрастних речовин [32].

Особливістю МСКТ є об'ємний характер сканування. Вона виявляє індивідуальні анатомічні особливості чашково-лоханкової системи (ЧЛС) та сечоводу, ступінь їх анатомо-функціональних змін. Однак, незважаючи на високу інформативність та об'єктивність, МСКТ ще не знайшла широкого застосування. У вітчизняній літературі є поодинокі повідомлення використання МСКТ в урологічній практиці, хоча дослідження сечових шляхів цим методом є перспективним напрямом наукового дослідження [33].

Порівняно з традиційними методами променевої діагностики (УЗД, екскреторна урографія) МСКТ із тривимірною реконструкцією зображень є високоінформативним (чутливість 95,7%, специфічність 97,4%, точність 98,9%) методом діагностики СКХ [34].

Використання сучасних методів діагностики значно покращило результати лікування хворих на СКХ. Це з уточненням прогностичних критеріїв (локалізація, розміри, структура щільність каменю, функціональний стан верхніх сечових шляхів тощо.) у передопераційному періоді. Використання сучасних методів КТ (СКТ, МСКТ) дозволяє деталізувати показання та прогнозувати ефективність різних методів лікування нефролітіазу [35].

Основними особливостями сучасних методів комп'ютерної візуалізації є об'єктивність, висока роздільна здатність, можливість створення тривимірної віртуального зображення органу (віртуальна ендоскопія) [35, 36].

Ангіографічні методи діагностики застосовують у хворих на СКХ, яким планується проведення

ендоурологічного посібника при аномалійних нирках, уретеровазальному конфлікті, єдиній нирці, що функціонує [37]. Ангіографія дасть цінну інформацію про анатомічний стан судинного русла, проте не дозволяє визначити його функціональні показники.

Для отримання повної інформації про судинну мережу нирки необхідна поліпозиційна артеріографія, що вимагає підвищеної витрати контрастних речовин і збільшує променеве навантаження. Ангіографія не може бути рекомендована як метод для постійного динамічного контролю за станом ниркової гемодинаміки [38].

Серед відомих методів оцінки функціонального стану нирок при СКХ лише радіоізотопні дослідження (ренографія, фармакоренографія, динамічна нефросцинтиграфія) можна вважати найбільш достовірними [39]. Для визначення справжніх параметрів кровотоку в нирці необхідні такі дослідження, як непряма радіоізотопна реноангіографія, електромагнітна флоуметрія (здатна визначити об'ємний кровотік нирки, але тільки інтраопераційно) [39].

За допомогою екскреторної магнітно-резонансної урографії (МРУ) каміння безпосередньо не візуалізується. Тому даний метод дозволяє визначити наявність каменів у ЧЛС або сечовода у вигляді дефекту наповнення [40]. МРУ також з успіхом можна застосовувати для встановлення точної локалізації каменю та анатомії ниркових порожнин, що містять камінь, а також для

визначення міграції конкременту сечовими шляхами після літотрипсії [41].

Ще одним методом діагностики ниркової кольки, а саме для оцінки мікроциркуляції в паренхімі нирки є глибинна радіотермометрія.

Метод мікрохвильової радіотермометрії заснований на вимірюванні інтенсивності власного електромагнітного випромінювання внутрішніх тканин пацієнта в діапазоні надвисоких частот, що пропорційно температурі тканин.

Так як біотканини прозорі для електромагнітних хвиль радіодіапазону, це дозволяє вимірювати температуру тканин на глибині кількох сантиметрів. Оскільки при нирковій коліці відбувається спазм дрібних судин нирки із зміною мікроциркуляції у ній, то, відповідно, змінюються і температурні показники нирки на боці коліки. При глибинній радіотермометрії відзначається зниження температурних показників нирки на боці обструкції до 34,6°C, підвищення різниці температурних показників нирок більш ніж на 0,3°C [42].

#### Висновки.

1. Пріоритетними методами дослідження нефроуролітіазу слід вважати радіологічні, де перевага віддається МСКТ, у решті випадків першою лінією діагностики є ультразвукова доплерометрія з картуванням.

2. Функція нирки остаточно вирішується при динамічній реносцинтиграфії.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок автора у виконання роботи:**

Стрижак М.С. – аналіз роботи, ідея, підготовка статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Chigerwe M, Shiraki R, Olstad EC, Angelos JA, Ruby AL, Westropp JL. Mineral composition of urinary calculi from potbellied pigs with urolithiasis: 50 cases (1982–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2013 Aug 1;243(3):389–93.
- Halland SK, House JK, George LW. Urethroscopy and laser lithotripsy for the diagnosis and treatment of obstructive urolithiasis in goats and pot-bellied pigs. *J Am Vet Med Assoc*. 2002;220:1831–1834.
- Streeter RN, Step DL. Diagnostic ultrasonography in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*. 2007;23:541–574.
- Kinsley MA, Semevolos S, Parker JE, Duesterdieck-Zellmer K, Huber M. Use of plain radiography in the diagnosis, surgical management, and postoperative treatment of obstructive urolithiasis in 25 goats and 2 sheep. *Vet Surg*. 2013;42:663–668.
- Jones ML, Miesner MD. Urolithiasis. In: Anderson DE, Rings DM, eds. *Current Veterinary Therapy: Food Animal Practice*. 5th ed. Saunders; 2009:322–325.
- Mirfazaelian H, Doosti-Irani A, Jalili M, Thiruganasambandamoorthy V. Application of decision rules on diagnosis and prognosis of renal colic: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Emergency Medicine*. 2020 Apr 1;27(2):87–93.
- Laher AE, McDowall J, Gerber L, Aigbodion SJ, Enyuma CO, Buchanan S, et al. The ultrasound 'twinkling artefact' in the diagnosis of urolithiasis: hocus or valuable point-of-care-ultrasound? A systematic review and metaanalysis. *Eur J Emerg Med* 2020; 27:13–20.
- Roth CS, Bowyer BA, Berquist TH. Utility of the plain abdominal radiograph for diagnosing ureteral calculi. *Ann Emerg Med* 1985; 14:311–315.
- Westphalen AC, Hsia RY, Maselli JH, Wang R, Gonzales R. Radiological imaging of patients with suspected urinary tract stones: national trends, diagnoses, and predictors. *Acad Emerg Med* 2011; 18:699–707
- Shafi ST, Anjum R, Shafi T. Clinical predictors of an abnormal ultrasound in patients presenting with suspected nephrolithiasis. *Pak J Med Sci* 2017; 33:545–548
- Aubrey-Bassler FK, Lee SD, Barter RB, Asghari S, Cullen R, Godwin M. Utility of computed tomography and derivation and validation of a score to identify an emergent outcome in 2,315 patients with suspected urinary tract stone. *CJEM* 2013; 15:261–269

12. Mills L, Morley EJ, Soucy Z, Vilke GM, Lam SH. Ultrasound for the diagnosis and management of suspected urolithiasis in the emergency department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2018 Feb 1;54(2):215-20.
13. Laher AE, McDowall J, Gerber L, Aigbodion SJ, Enyuma CO, Buchanan S, Adam A. The ultrasound 'twinkling artefact' in the diagnosis of urolithiasis: hocus or valuable point-of-care-ultrasound? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Emergency Medicine*. 2020 Feb 1;27(1):13-20.
14. Shalaby EA, Ragab AA, Tawfik ER, Faisal M. Ultrasound diagnosis and active ureteroscopy for obstructive ureteral calculi during pregnancy: multicenter experience. *Journal of Endourology*. 2021 Oct 1;35(10):1460-6.
15. Wahab M, Tariq K, Ishtiaq M, Ahmad K, Aslam M, Khan S. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting ureteric stone keeping non-enhanced CT as gold standard. *Annals of Punjab Medical College (APMC)*. 2019 Sep 28;13(3):223-5.
16. Salmalıođlu A, Bulakçı M, Bakır B, Yılmaz R, Akpınar YE, Tefik T, Şanlı Ö, Özel S, Acunas B. The usefulness of agent emission imaging-high mechanical index ultrasound mode in the diagnosis of urolithiasis: a prospective preliminary study. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2018 May;24(3):169.
17. Milišić E, Zvizdić Z, Jonuzi A, Hiroš M, Milišić L, Mešić A, Begić E. Extracorporeal shock wave lithotripsy effect on renal arterial resistive index changing. *Medicinski Glasnik*. 2019 Feb 1;16(1).
18. Senthilkumar P. Renal Resistive Index as a predictor of Acute Hydro Nephrosis in patients with Renal Colic (Doctoral dissertation, Kilpauk Medical College, Chennai).
19. Legrand MM, Darmon M. Renal imaging in acute kidney injury. *Acute Nephrology for the Critical Care Physician*. 2015:125-38.
20. Viprakasit DP, Sawyer MD, Herrell SD, Miller NL. Limitations of ultrasonography in the evaluation of urolithiasis: a correlation with computed tomography. *Journal of endourology*. 2012 Mar 1;26(3):209-13.
21. Thomson JM, Gloecer J, Abbott C, Maling TM. Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation dose. *Australasian radiology*. 2001 Aug 15;45(3):291-7.
22. Nolte-Ernsting CC, Adam GB, Günther RW. MR urography: examination techniques and clinical applications. *European Radiology*. 2001 Feb;11:355-72.
23. Worster A, Preyra I, Weaver B, Haines T. The accuracy of noncontrast helical computed tomography versus intravenous pyelography in the diagnosis of suspected acute urolithiasis: a meta-analysis. *Annals of emergency medicine*. 2002 Sep 1;40(3):280-6.
24. Langston C, Gisselman K, Palma D, McCue J. Diagnosis of urolithiasis. *Compendium*. 2008 Aug;30(8):447-50.
25. Gray Sears CL, Ward JF, Sears ST, Puckett MF, Kane CJ, Amling CL. Prospective comparison of computerized tomography and excretory urography in the initial evaluation of asymptomatic microhematuria. *The Journal of urology*. 2002 Dec;168(6):2457-60.
26. Siraj R, Shamim B, Mansoor MA, Ali I, Kumar A, Siraj MI. Effect of Intravenous Pyelogram on Vital Parameters: A Study Focusing on Complications. *Asian Journal of Research in Medicine and Medical Science*. 2021 Nov 9:55-61.
27. McGrath TA, Frank RA, Schieda N, Blew B, Salameh JP, Bossuyt PM, McInnes MD. Diagnostic accuracy of dual-energy computed tomography (DECT) to differentiate uric acid from non-uric acid calculi: systematic review and meta-analysis. *European Radiology*. 2020 May;30:2791-801.
28. Chang DH, Slebocki K, Khristenko E, Herden J, Salem J, Große Hokamp N, Mammadov K, Hellmich M, Kabbasch C. Low-dose computed tomography of urolithiasis in obese patients: a feasibility study to evaluate image reconstruction algorithms. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2019 Apr 5:439-45.
29. Morgan K, Rees CD, Shahait M, Craighead C, Connelly ZM, Ahmed ME, Khater N. Urolithiasis in pregnancy: Advances in imaging modalities and evaluation of current trends in endourological approaches. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)*. 2022 May 9;46(5): 259-267
30. Saeed S, Ullah A, Ahmad J, Hamid S. The prevalence of incidentally detected urolithiasis in subjects undergoing computerized tomography. *Cureus*. 2020 Sep 11;12(9).
31. Aqel OH, Baha'a AM. Systematic Review on Current Technologies for Kidney Stone Disease Detection and Management. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2022;9(7):6678-88.
32. Aqel OH, Baha'a AM. Systematic Review on Current Technologies for Kidney Stone Disease Detection and Management. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*. 2022;9(7):6678-88.
33. ElGendy K, Twemlow M, Wilkinson M. Is stone score still effective for predicting diagnosis of ureteric stones on CT/KUB in emergency settings? A clinical re-audit. *Clinical Radiology*. 2019 Oct 1;74:e25.
34. Ward D, Dwivedi K, Tse G, Martin A, Connolly DJ, Burton E. Imaging according to NICE head injury guidelines—an audit of requesting and reporting over three years. *Clinical Radiology*. 2019 Oct 1;74:e25-6.
35. Hu Q, Liang H, Wang Z, Deng Q, Zhang J, Wang H, Zhi F, Zhao H. Medical Diagnosis of Upper Urinary Calculi Based on Image Filtering in Ureteroscopic Lithotripsy. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*. 2019 Feb 1;9(2):376-83.
36. Antoniou V, Gauhar V, Kallidonis P, Skolarikos A, Veneziano D, Liatsikos E, Somani BK. Education and training evolution in urolithiasis: A perspective from European School of Urology. *Asian Journal of Urology*. 2023 Feb 10.
37. Fornazari VA, Santos RF, Nunes TF, Perrella R, Freire TM, Vicentini FC, Claro JF, Szejnfeld D. Hemorrhagic complications after percutaneous nephrolithotomy: angiographic diagnosis and management by transcatheter arterial embolization. *Radiologia Brasileira*. 2020 Nov 20;53:390-6.
38. Delabie A, Bouzerar R, Pichois R, Desdoit X, Vial J, Renard C. Diagnostic performance and image quality of deep learning image reconstruction (DLIR) on unenhanced low-dose abdominal CT for urolithiasis. *Acta Radiologica*. 2022 Sep;63(9):1283-92.

39. Nilufar R, Asalya A. Prevention and Diagnosis of Nephrological Diseases. Research Journal of Trauma and Disability Studies. 2023 Jan 24;2(1):40-3.
40. Verma N, Rastogi R, Singh AK, Khare V, Bhandari V, Pratap V, Pushkarna A. Comparative role of computed tomography and magnetic resonance urography in urinary tract calculi. European Journal of Molecular & Clinical Medicine.;7(10):2020.
41. Rakhmonovna SZ, Kizi AM. Possibilities of Computed Tomography and Magnetic Resonance Urography as Modern Techniques in the Diagnosis of Volumetric Ureteral Processes. Central Asian Journal of Medical and Natural Science. 2022 Jun 8;3(3):408-13.
42. Reza F, Seidinov S. Evaluation of the effectiveness of non-invasive instrumental diagnostics in the detection of urolithiasis. Journal of Clinical Medicine of Kazakhstan. 2021 Aug 31;18(4):58-63.

**Усенко Олександр Юрійович,**

*Академік Національної академії медичних наук України,  
доктор медичних наук, професор, директор,  
завідувач відділу торако-абдомінальної хірургії,  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України  
pancreas471@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-8074-1666>  
м. Київ, Україна*

**Копчак Володимир Михайлович,**

*доктор медичних наук, професор,  
завідувач відділу хірургії підшлункової залози,  
лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчочовидних проток,  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України  
vmtkorchak@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-0134-7500>  
м. Київ, Україна*

**Огородник Петро Васильович,**

*доктор медичних наук, професор,  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України  
petro13071956@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0004-4702-762X>  
м. Київ, Україна*

**Литвин Олександр Іванович,**

*кандидат медичних наук,  
завідувач відділення хірургії підшлункової залози,  
лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчочовидних проток,  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України  
doctor.lytvyn@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-4819-4070>  
м. Київ, Україна*

**Дейниченко Андрій Геннадійович,**

*кандидат медичних наук, лікар-хірург,  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України  
adeyn@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0002-9500-3372>  
м. Київ, Україна*

**Мотельчук Сергій Олександрович,**

*лікар-хірург,  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України  
dr.motelchuk@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-9391-8149>  
м. Київ, Україна*

**Патрах Денис Михайлович,**

*лікар-інтерн хірург,  
Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України  
dr.patrah.denys@gmail.com  
<http://orcid.org/0000-0001-9724-0470>  
м. Київ, Україна*

**Ранні біліарні ускладнення після панкреатодуоденектомії**

**Вступ.** Операції на позапечінкових жовчних протоках та на підшлунковій залозі в 3,5–29,6% – супроводжуються розвитком ранніх післяопераційних ускладнень, переважну більшість з яких складають перитоніти, жовчетечі, стеноз гепатикосюностомії та



внутрішньочеревні кровотечі, котрі потребують вчасної діагностики і повторних оперативних втручань, направлених на усунення даних ускладнень. Питання післяопераційних ускладнень, летальності, тривалості та якості життя пацієнтів залишаються однією з надзвичайно складних проблем гепатопанкреатобілярної хірургії. З впровадженням в клінічну практику методів мініінвазивної діагностики та лікування в післяопераційному періоді (транскутанні ехо- та КТ-контрольовані дренивання, лапароскопічні втручання), з'явилися нові технології лікування ранніх ускладнень після операцій на органах панкреатобілярної зони, з транспапілярного та лапароскопічного доступів.

Переваги сучасних мініінвазивних технологій, в останнє десятиріччя, зумовили їх використання в хірургічній практиці, що в свою чергу збільшило частоту специфічних, притаманних саме для цих методик післяопераційних ускладнень.

**Мета дослідження.** Це дослідження було спрямовано на оцінку захворюваності, прогнозуючих факторів та лікування ранніх біліарних ускладнень, включаючи стенозування гепатикосюноанастомозу, транзиторну жовтяницю, неспроможність білідигестивного співустя (жовчотечу) та холангіт.

**Матеріали та методи.** Проведено ретроспективне та проспективне когортне дослідження із залученням 451 хворого за період з січня 2015 по грудень 2022 року яким виконували панкреатодуоденектомію зі збереженням воротаря за Traverso (135 пацієнтів) та панкреатодуоденектомію з видаленням воротаря за Whipple (316 пацієнтів). Проводили клінічні, лабораторні, бактеріологічні та інструментальні дослідження.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У 55 (13%) пацієнтів виникли ранні біліарні ускладнення (РБУ), у тому числі: 6 (2%) стеноз гепатикосюноанастомозу, 13 (3%) транзиторна жовтяниця, 10 (3%) жовчотеча і 26 (5%) холангіт, без смертності і коефіцієнтом повторної операції – 7% проти 10%, які проліковані мініінвазивними методами. У цих 55 пацієнтів середній післяопераційний період спостереження склав 9 (6–21) місяців. У багатовимірному аналізі, що включав такі показники як: стать, доброякісність захворювання, злоякісність з передопераційною верифікацією коли діаметр загальної жовчної протоки (ЗЖП) був не більше 7 мм, – прогнозували РБУ. У 6 пацієнтів із стенозом гепатикосюноанастомозу (ГСА), відмічали чітку кореляцію з діаметром ЗЖП менше 7 мм ( $P < 0.001$ ), що достовірно впливає на виникнення РБУ, а у 3 випадках з них виконували повторне оперативне втручання. Транзиторна жовтяниця пройшла самостійно у всіх досліджуваних 13 пацієнтів. Жовчотеча припинилася спонтанно у 5 пацієнтів; у 5 інших випадках це вимагало мініінвазивних методів лікування або релапаратомії. Повторні епізоди холангіту спостерігали у 26 (5%) пацієнтів після відміни антибіотиків.

Зовнішню жовчну норицю діагностували у 10 (3%) пацієнтів, у 3 (5,5%) було відмічено комбіновану неспроможність ГСА та ПСА.

З 451 пацієнтів у 10 (3%) виникла в післяопераційному періоді жовчотеча з ГСА, 92 (22%) – мали панкреатичну фістулу, у 112 спостерігали гастростаз, і у 3 (5,5%) була відмічена комбінована недостатність ГСА та ПСА. Чоловіків було 235 (52%), жінок 216 (48%), у віці від 35 до 80 років, середній вік склав 61+9,3 роки.

Показник смертності становив 17 (4%). Причинами смерті були хірургічні ускладнення у 11 (62%) пацієнтів включаючи 2 ішемічні ускладнення, 4 зовнішні панкреатичні нориці та 5 кровотеч, серцево-легеневі ускладнення у 4 та ускладнення у пацієнтів із важкою супутньою патологією 2 пацієнтів.

#### **Висновки.**

1. Частота виникнення жовчних нориць складає менше 8% після виконання ПДЕ, але вони можуть бути небезпечними для життя пацієнта, особливо у комбінації з зовнішньою панкреатичною норицею.

2. Оскільки єдиним незалежним фактором ризику розвитку РБУ є діаметр ЗЖП, хірургічна техніка з метою їх профілактики має вирішальне значення.

3. Незалежно від існуючих систем класифікації біліарних ускладнень після ПДЕ, подальші дослідження повинні оцінити неспроможність гепатикосюноанастомозу при поєднанні з зовнішньою панкреатичною норицею.

4. Фактори ризику жовчотеч при виконанні панкреатодуоденектомії: чоловіча стать, ожиріння, знижений рівень альбуміну в сироватці крові, ендобілярне стентування в передопераційному періоді, ЗЖП діаметром менше 5 мм, анастомози на сегментарних жовчних протоках, а також, що жовчотечі з ГСА асоціюються з слабкістю біліарної стінки.

5. Понад 50% жовчотеч зупиняються спонтанно при збереженні інтраабдомінального дренажу та відновленні перистальтики тонкої кишки.

6. Ефективними методами лікування РБУ є мініінвазивні технології (черезшкірна черезпечінкова холангіостомія під контролем ультразвуку з подальшим ендобілярним стентуванням).

7. Профілактика ранніх біліарних ускладнень включає: прецизійну хірургічну техніку, вибір адекватного шовного матеріалу та оцінка усіх факторів ризику при виконанні ПДЕ.

**Ключові слова:** ранні біліарні ускладнення, панкреатодуоденектомія, гастростаз, уповільнення спорожнення шлунку, зовнішня панкреатична нориця, біліарний стеноз, жовчотеча, транзиторна жовтяниця, холангіт, стеноз гепатикосюноанастомозу.

**Usenko Oleksandr Yuriyovych**, MD, PhD, DSc, Professor, Academician, Director of Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Head of the Department of Thoracic-Abdominal Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, pancreas471@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8074-1666>, Kyiv, Ukraine

**Kopchak Volodymyr Mykhailovych**, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, vmkopchak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0134-7500>, Kyiv, Ukraine

**Ogorodnyk Petro Vasylovych**, MD, PhD, DSc, Professor, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, petro13071956@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0004-4702-762X>, Kyiv, Ukraine

**Lytvyn Oleksandr Ivanovich**, MD, PhD, Head of the Department of Pancreatic and Bile Ducts Surgery, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, doctor.lytvyn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4819-4070>, Kyiv, Ukraine

**Deinychenko Andrii Genadiyovych**, MD, PhD, surgeon, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, adeyn@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-9500-3372>, Kyiv, Ukraine

Motelchuk Serhii Oleksandrovich, MD, surgeon, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, dr.motelchuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9391-8149>, Kyiv, Ukraine

Patrakh Denys Mykhailovych, MD, Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, dr.patrakh.denys@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-9724-0470>, Kyiv, Ukraine

### Early biliary complications after pancreaticoduodenectomy

**Introduction.** Operations on the extrahepatic bile ducts and the pancreas in 3.5–29.6% are accompanied by the development of early postoperative complications, the vast majority of which are: peritonitis, biliary leak, hepaticojejunostomy stenosis, and intra-abdominal bleeding, which require timely diagnosis and repeated surgical interventions directed to eliminate these complications. The issues of postoperative complications, mortality, duration and quality of life of patients remain one of the extremely difficult problems of hepatopancreatobiliary surgery. With the introduction into clinical practice of methods of minimally invasive diagnosis and treatment in the postoperative period (transcutaneous echo- and CT-controlled drainage, laparoscopic interventions), new technologies for the treatment of early complications after operations on the organs of the pancreatobiliary zone, from transpapillary and laparoscopic approaches, appeared. The advantages of modern minimally invasive technologies, in the last decade, led to their use in surgical practice, which in turn increased the frequency of specific postoperative complications specific to these techniques.

**The aim.** This study aimed to evaluate the incidence, predictors, and treatment of early biliary complications, including hepaticojejunostomy stenosis, transient jaundice, biliodigestive insufficiency (biliary leak), and cholangitis.

**Materials and methods.** The retrospective and prospective cohort study was conducted involving 451 patients for the period from January 2015 to December 2022 who underwent pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (Traverso method) (135 patients) and pancreaticoduodenectomy with removal of the pylorus (Whipple procedure) (316 patients). Clinical, laboratory, bacteriological and instrumental studies were conducted.

**Research results and their discussion.** In 55 (13%) patients developed early biliary complications (EBC), including: 6 (2%) hepaticojejunostomy stenosis, 13 (3%) transient jaundice, 10 (3%) cholestasis, and 26 (5%) cholangitis, without mortality and reoperation rate – 7% versus 10%, which were treated with minimally invasive methods. In these 55 patients, the average postoperative follow-up period was 9 (6–21) months. In a multivariate analysis, which included such indicators as: gender, benign disease, malignancy with preoperative verification when the diameter of the common bile duct (CBD) was less than 7 mm – predicted EBC. In 6 patients with hepaticojejunostomy (HJS) stenosis, a clear correlation was noted with the diameter of the CBD less than 7 mm ( $P < 0.001$ ), which reliably affects the occurrence of EBC, and in 3 cases of them, repeated surgical intervention was performed. Transient jaundice resolved without treatment in all 13 studied patients. Biliary leak stopped spontaneously in 5 patients; in 5 other cases, it required minimally invasive treatment methods or relaparotomy. Repeated episodes of cholangitis were observed in 26 (5%) patients after withdraw of antibiotics.

**Conclusions.** 1. The frequency of biliary fistulae is less than 8% after performing PD, but they can be life-threatening for the patient, especially in combination with external pancreatic fistula.

2. As the only independent risk factor for the development of EBC is the diameter of the CBD, the surgical technique has crucial importance for prevention of EBC.

3. Regardless of the existing classification systems of biliary complications after PD, further studies should assess the leakage of hepaticojejunostomy when it is combined with an external pancreatic fistula.

4. Risk factors for biliary leak after pancreaticoduodenectomy: male gender, obesity, low serum albumin level, endobiliary stenting in the preoperative period, CBD with a diameter less than 5 mm, anastomoses on segmental bile ducts, and that fact that biliary leak from hepaticojejunostomy is caused by weakness biliary wall.

5. More than 50% of biliary leak stops spontaneously when intra-abdominal drainage is kept and restoring peristalsis of the small intestine.

6. Mini-invasive technologies (percutaneous transhepatic cholangiostomy under ultrasound control with further endobiliary stenting) are effective methods of treating EBC.

7. Prevention of early biliary complications includes: precise surgical technique, selection of appropriate suture material and assessment of all risk factors before performing PD.

**Key words:** early biliary complications, pancreaticoduodenectomy, delayed gastric emptying, pancreatic fistula, biliary strictures, biliary leak, transient jaundice, cholangitis, hepaticojejunostomy stenosis.

**Вступ.** Панкреатодуоденектомія (ПДЕ) залишається операцією вибору в хірургічному лікуванні пухлин периапулярної зони. Досягнення останнього часу в оперативній техніці та періопераційному веденні різко знизили рівень смертності пацієнтів, які перенесли панкреатодуоденектомію від 20–25% у 1970-х роках до 1–2% в останні десятиліття, що спостерігається у великих хірургічних панкреатичних центрах [1–2]. Проте рівень післяопераційних ускладнень після ПДЕ залишається досить високим, і становить 40–60%. Спостерігаючи післяопераційний період після ПДЕ хірурги в основному виділяють три основні ускладнення: зовнішню панкреатичну норицю (ЗПН), кровотечі та гастростаз (уповільнення спорожнення шлунку). Вони широко описані в літературі, згодом досліджені і офіційно затверджені Міжнародною дослідницькою групою з хірургії підшлункової залози (ISGPS) в 2017 році (останнє видання). На наш погляд раннім біліарним

ускладненням ніколи не приділяли достатньої уваги, оскільки, очевидно, вони не вважалися значимими [3].

Більш того, жовчні нориці (жовчотеча) зустрічаються не часто, за даними спеціалізованих панкреатологічних центрів у 3–8% випадків [4]. Як наслідок, в літературі менше повідомлень, про діагностику, лікування та результати лікування біліарних нориць після ПДЕ. У порівнянні з сотнями досліджень, орієнтованих на ЗПН, опублікованих за останні 30 років, жовчна нориця була недостатньо представлена в літературі хірургії підшлункової залози. Це призвело до наукового «розриву», до того, що навіть загальноприйняте визначення жовчної нориці бракує, і, як наслідок, відсутність стандартизованих протоколів ведення виключає об'єктивне порівняння різних хірургічних досліджень. На відміну від ЗПН, що має унікальну та загальноприйнятну класифікацію, існують три основні класифікації жовчних нориць: 1) запропонована Міжнародною

дослідницькою групою з хірургії печінки (ISGLS) 2) класифікація Burkhart та колеги 2013, та 3) класифікація, запропонована Miller що стосується всіх нориць, відмінних від ЗПН після ПДЕ.

За останній час було проведено дослідження ранніх біліарних ускладнень після панкреатодуоденектомії, які мали суперечливі висновки щодо результатів та наслідків [5–6]. Крім того, поєднання жовчотечі з ГСА та панкреатичної фістули не вивчалось і в достатній мірі не публікуються в літературі.

У нашому дослідженні приведений досвід діагностики та лікування жовчної нориці у відділі хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток з великим об'ємом, щоб визначити частоту і наступні результати жовчотечі з гепаткоєноанастомозу. Крім того, ми вивчали частоту поєднаних нориць гепатико- та панкреаткоєноанастомозів і їх вплив на результати лікування пацієнтів після ПДЕ. Основною метою даної роботи є оцінка фактичної захворюваності, факторів ризику та наслідків хірургічного лікування біліарних нориць після панкреатодуоденектомії.

**Матеріали та методи.** Пацієнти були розподілені наступним чином: 1) хворі без післяопераційних біліарних ускладнень, 2) хворі з зовнішньою панкреатичною норицею; 3) хворі з жовчотечею; 4) хворі з комбінацією жовчної та панкреатичної нориці. Зовнішня панкреатична нориця була ідентифікована згідно з міжнародним визначенням – як рідина, що виділяється з черевної порожнини з рівнем амілази, що перевищує трьохкратну верхню межу нормального значення сироватки на 3 післяопераційну добу. Зовнішню жовчну норицю, розцінювали як витік жовчі із дренажів з рівнем білірубину, що перевищував трьохкратну верхню межу рівня сироватки після 3-го післяопераційного дня або контрастне діагностичне дослідження, що включало перкутанну транспечінкову холангіограму, через дренажну холангіографію чи інтервенційну (МРТ + холангіографія), що демонструє зв'язок між позапечінковою жовчовидільною системою з черевною порожниною.

Відносно комбінованих панкреатично-жовчних нориць, то ми використовували те ж саме визначення, що і для ізольованих жовчних, але з присутністю збагаченої амілазою рідини з дренажів.

Після операції, біохімічна оцінка, що включала дослідження рівня амілази в зливній рідині з черевної порожнини на 3, 5, 7 та 10 п/о дні. Всі пацієнти в післяопераційному періоді отримували Октреотид (Сандостатин), 0,1 мг підшкірно 5 разів на день від 2 до 5 днів або шляхом постійної інфузії, в залежності від рівня амілази венозної крові. Рівень білірубину в зливній рідині із дренажів оцінювали лише у разі клінічної підозри на витік жовчі з біліарного тракту. Дренажі видаляли протягом декількох днів після 5-го післяопераційного дня. Післяопераційна смертність включала всі летальні випадки, які спостерігали до 90-го післяопераційного дня. Захворюваність включала всі ускладнення після операції до виписки та / або повторної госпіталізації та була оцінена відповідно до класифікації Клав'єна-Діндо. Основне післяопераційне ускладнення було

визначено як 3 ступінь Клав'єна-Діндо. Післяопераційна зовнішня нориця підшлункової залози, кровотеча та уповільнення спорожнення шлунку визначали згідно з Міжнародної дослідницької групою хірургії підшлункової залози (ISGPS) [9–10].

Ранні біліарні ускладнення (які виникали протягом перших 90 післяопераційних днів) визначали та лікували наступним чином:

1. *Стеноз гепатикоєноанастомозу* визначали за новим наростанням в післяопераційному періоді жовтяниці, яка в динаміці наростала і була зумовлена обструкцією ГСА, підтверженої розширенням внутрішньопечінкових жовчних проток при післяопераційній візуалізації (УЗД, КТ або МРТ+холангіографія). Стеноз ГСА лікували за допомогою черезшкірної черезпечінкової балонної дилатації, стентування анастомозу або повторним оперативним втручанням (регіпатикоєноанастомозом).

2. *Транзиторна жовтяниця* визначалася тимчасовим збільшенням рівня білірубину в сироватці крові в 2 рази вище верхньої межі нормального діапазону (тобто вище 50 мкмоль/л). Ультразвукове дослідження завжди виконували щоденно для виключення внутрішньопечінкового розширення жовчовивідних шляхів. Окрім моніторингу тестів функції печінки, спеціального лікування не проводили.

3. *Жовчотеча (жовчна нориця)* визначалася наявністю жовчі в дренажній рідині та підтверджено біохімічним дослідженням у пацієнтів без супутньої нориці підшлункової залози або ішемічні ускладнення жовчної протоки. Зокрема, щоб уникнути включення пацієнтів з жовчними норицями, вторинними по відношенню до ЗПН, ми виключили з дослідження всіх пацієнтів, у яких вміст амілази в дренажній рідині перевищувало верхнє нормальне значення більш ніж в три рази при діагностиці жовчної нориці. Фістулографію не використовували. Витік жовчі із біліарного тракту ліквідували шляхом дренажу або релапаротомії (рев'язія анастомозу жовчних проток ± Т-дренаж) в разі сепсису або стійкої нориці з високим дебетом жовчі (>400 мл/добу).

4. *Холангіт* визначали за асоціацією клінічних ознак розвитку інфекції (лихоманка), збільшення рівня маркерів запалення (С-реактивний білок, прокальцитонін) в сироватці крові та погіршення аналізів функції печінки.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Дані лікування 451 пацієнта були зібрані ретроспективно та проспективно. За період з листопада 2015 р. по грудень 2022 р. виконано 451 панкреатодуоденектомію у хворих зі злоякісними та доброякісними пухлинами органів периапулярної зони та ускладнених форм хронічного панкреатиту у відділі хірургії підшлункової залози, лапароскопічної та реконструктивної хірургії жовчовивідних проток Національного інституту хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова НАМН України. Перераховані Пре-, Інтра- та Післяопераційні характеристики оперованих хворих наведені у таблиці 1. Аденокарцинома підшлункової залози мала місце у 222 (49%) пацієнтів, внутрішньопотокова папілярна муцинозна неоплазія (IPMN) 76 (17%), нейроендокринна

пухлина 45 (10%) пацієнтів, ампулярна карцинома 36 (8%), карцинома жовчних проток 27 (6%), хронічний панкреатит 18 (4%), карцинома дванадцятипалої кишки 9 (2%) та інше 18 (4%) пацієнтів. Біліарний дренаж у передопераційному періоді був встановлений 139 (31%) пацієнтів, а бактеріальний посів жовчі був позитивним у 157 (35%) випадках. На момент операції 206 (49%) пацієнтів мали жовтяницю. Діаметр загальної жовчної протоки у 108 пацієнтів був не більше 7 мм. Гепатикоєюноанастомоз формували за допомогою вузлових 185 (41%), безперервних швів 185 (11%) або змішаним методом у 216 (48%) пацієнтів відповідно.

У 55 (13%) пацієнтів виникли ранні біліарні ускладнення (РБУ), у тому числі: 6 (2%) стеноз гепатикоєюноанастомозу, 13 (3%) транзиторна жовтяниця, 10 (3%) жовчотеча і 26 (5%) холангіт, без смертності і коефіцієнтом повторної операції – 7% проти 10% (які лікували мініінвазивними методиками). У багатовимірному аналізі, що включав такі показники як: стать, доброякісність захворювання, злоякісність з передопераційним підтвердженням та діаметр загальної жовчної протоки 5–7 мм, – прогнозували РБУ. Із 6 стенозів ГСА, всі були пов'язані з діаметром ЗЖП менше 7 мм ( $P < 0.001$ ), що достовірно впливає на виникнення РБУ, у 3-х випадках з них вимагали повторного оперативного втручання. Транзиторна жовтяниця проходила самостійно у всіх 13 пацієнтів. Жовчотеча зупинилася спонтанно у 5 пацієнтів; у інших 4 випадках використовували мініінвазивні методи та у 1 випадку це вимагало релапаротомію. Рецидив холангіту спо-

стерігали у 26 (5%) пацієнтів після відміни антибіотиків. У 3 (5,5%) пацієнтів спостерігали комбіновану неспроможність ГСА та ПСА, виконували у всіх випадках релапаротомію з повторним формуванням ГСА та зовнішнім дренажуванням головної панкреатичної протоки.

Поширення, лікування і результати ранніх біліарних ускладнень після панкреатодуоденектомії наведені у Таблиці 2. У 55 пацієнтів спостерігали РБУ, що становить 13% від загальних ускладнень. Стеноз гепатикоєюноанастомозу виникла у 6 пацієнтів (2%), транзиторна жовтяниця – у 13 (3%), жовчотеча – у 10 (3%) і холангіт – у 26 (5%). У досліджуваних 55 пацієнтів середній післяопераційний період спостереження склав 9 (21+6) місяців.

Фактори ризику ранніх біліарних ускладнень: стать, доброякісне новоутворення, злоякісне новоутворення, збереження воротаря, діаметр загальної жовчної протоки < 7 мм, зовнішня панкреатична нориця і використання 6/0 ниток для швів біліарного анастомозу були пов'язані з ранніми біліарними ускладненнями. Всі стенози гепатикоєюноанастомозу виникали у пацієнтів з діаметром ЗЖП < 7 мм. Ще одним фактором, пов'язаним зі стенозуванням при аналізі результатів, було використання шовного матеріалу 6/0. Відносно перехідної жовтяниці, то єдиним значним виявленим фактором ризику був діаметр ЗЖП < 7 мм. Холангіт значно частіше спостерігали при доброякісних або злоякісних новоутвореннях голівки підшлункової залози.

Таблиця 1

**Розподіл пацієнтів і хірургічних втручань в залежності від виникнення ранніх біліарних ускладнень (РБУ)**

	Загальна кількість 451 (%)	Ранні біліарні ускладнення 55 (13%)	Без РБУ 396 (87%)	P
Вік, роки	61	54	57	0,88
Чоловіки, n (%)	235 (52)	36 (65)	199 (50)	0,04
Жовтяниця	206 (49)	29 (52)	192 (48)	
Передопераційний біліарний дренаж	139 (31)	12 (22)	127 (32)	0,27
Панкреатоєюностомія	421 (100)	55 (100)	366 (100)	0,76
Гепатикоєюностомія				
- Вузловий шов	185 (41)	21 (38)	164 (41)	
- Безперервний шов	50 (11)	5 (9)	45 (11)	0,18
- Комбінований	216 (48)	29 (53)	187 (47)	
Загальна жовчна протока діаметр 5мм	108 (24)	25 (46)	83 (21)	<0,001
Позитивний посів жовчі	157 (35)	13 (23)	144 (36)	0,1
Інше				
Венозна реконструкція	99 (22)	8 (14)	91 (23)	0,33
Збереження воротаря	135 (30)	24 (45)	111 (28)	0,05
Інтраопераційне переливання крові	85 (19)	9 (17)	76 (19)	
Гістологічний діагноз				
Доброякісна	130 (29)	30 (55)	100 (25)	
Злоякісна без передопераційного підтвердженням	289 (64)	19 (34)	270 (68)	<0,001
Злоякісна з передопераційним підтвердженням	32 (7)	6 (11)	26 (7)	
Гастростаз	112 (25)	13 (23)	99 (25)	0,1
Зовнішня панкреатична нориця	99 (22)	15 (29)	84 (21)	0,05
Смерть, n (%)	18 (4)	0 (0)	18 (5)	0,23

## Поширення, лікування і результат ранніх біліарних ускладнень після панкреатодуоденектомії

Ранні біліарні ускладнення	К-ть хворих	Дні виникнення (день, діапазон)	Лікування		Ступінь $\geq$ Класівна-Діндо 3	Результат	
			Міні-інвазивні методи	Повторні оперативні втручання		Летальність	Пізнні біліарні ускладнення
Загальна к-ть	55	6 (1-80)	6	4	10	0	6
Стриктур гепатикоєюно-анастомозу	6	5 (4-15)	2	3	5	0	1
Транзиторна жовтяниця	13	2 (1-5)	0	0	0	0	0
Жовчотеча	10	7 (1-12)	4	1	5	0	1
Холангіт	26	30 (5-90)	0	0	0	0	4

З 10 пацієнтів, у яких виникла жовчотеча із дренажів черевної порожнини, у 7 (70%) це ускладнення спостерігали протягом першого післяопераційного тижня. У 9 пацієнтів рівень білірубіну в дренажній рідині був підвищений (середнє значення =  $150 \pm 90$  мкмоль/л) і був без змін у одного пацієнта через неефективне функціонування внутрішньочеревного дренажу, що призвело до жовчного перитоніту. Супутня зовнішня панкреатична нориця не діагностована одночасно з жовчотечею із білідигестивного анастомозу, але у 3 пацієнтів згодом сформувався зовнішня панкреатична нориця (через 5 і 9 днів після виявлення неспроможності ГСА). У 5 пацієнтів, пролікованих пролонгованим дренажуванням черевної порожнини з поступовим вилученням дренажа відбулася самовільна зупинка виділення жовчі без інших втручань. Повторне оперативне втручання виконували з сепсисом та перитонітом (провели ревізію гепатикоєюноанастомозу, включаючи додаткове дренажування загальної жовчної протоки). У 4 пацієнтів використовували мініінвазивні методи лікування. У 6 з 55 пацієнтів згодом спостерігали пізнні біліарні ускладнення стриктуру ГСА, що потребувало релапаротомії з регепатикоєюностомією.

В даному дослідженні ми показали, що ранні біліарні ускладнення представляють певну частину усіх ускладнень після панкреатодуоденектомії, із частотою 13%. Цей відносно високий рівень РБУ, ймовірно, пояснюється концепцією цього дослідження, ціллю якого було проілюструвати весь спектр РБУ, хоча більшість із цих ускладнень мають сприятливий перебіг, наприклад, перехідна жовтяниця або холангіт. Деякі інші РБУ, такі як стеноз гепатикоєюноанастомозу або жовчотеча із ГСА, потребують хірургічного втручання із лапаротомного або міінвазивного доступу (лапароскопія), однак вони не впливали на летальність після ПДЕ. Ми показали що, чоловіча стать, доброякісні захворювання, злаякісні захворювання та діаметр ЗЖП менше 7 мм є факторами ризику РБУ. Наведене може бути корисним для прийняття конкретної схеми профілактики та виявлення ранніх біліарних ускладнень у пацієнтів з високим ризиком, які перенесли ПДЕ. Ранні біліарні ускладнення, що виникають після ПДЕ, не ілюструють вивчені та не описані у літературі. Публікації головним чином ілюструють зовнішні жовчотечі і дуже мало робіт присвячені іншим раннім біліарним ускладненням.

Стенози гепатикоєюноанастомозу в ранньому післяопераційному періоді мало досліджені, в той час як пізнні стриктури анастомозу достатньо описані в зарубіжній літературі. Таке ускладнення, як холангіт іноді згадується лише у деяких великих серіях досліджень, але без будь-яких деталей. Наскільки нам відомо, про перехідну жовтяницю після ПДЕ попередньо не повідомлялося, і хоча це не є важким ускладненням, проте його необхідно диференціювати від проявів симптомів раннього стенозу ГСА, щоб уникнути зайвих хірургічних втручань. У цьому дослідженні ми показали що, факторами ризику раннього стенозу ГСА був: діаметр ЗЖП менше 7 мм та використання шовного матеріалу б/0, що відображає технічні труднощі при формуванні білоентерального анастомозу на незміненій ЗЖП. Малий діаметр ЗЖП був визначений як фактор ризику виникнення раннього стенозу після ПДЕ, а також був фактором ризику розвитку стриктури ГСА у гепатопанкреатобіліарній хірургії. Умовами розвитку РБУ є передопераційне та післяопераційне внутрішнє або зовнішнє стентування жовчовивідних шляхів. На відміну від лікування пізнні білоентеральних стриктур які в основному покладаються на інтервенційну радіологію, ранні стенози ми лікували шляхом повторної операції.

Повторне оперативне втручання було методом вибору, оскільки гепатикоєюноанастомоз вважався складним і невдалим через малий діаметр ЗЖП при панкреатодуоденектомії, а згодом виникнення біліарної гіпертензії та наростанням жовтяниці показали, що повторна регепатикоєюностомія буде легшою для виконання і більш сприятливою для виживання пацієнта. Крім того, повторна операція дозволить уникнути дискомфорту, пов'язаного з тривалою черезпечінковою холангіостомією з внутрішньо-зовнішнім стентом, коли застосовували методи інтервенційної радіології. Хірургія здається більш доцільною, ніж тривале черезшкірне стентування, яке часто також закінчується формуванням стриктур ГСА, що потребує повторних рентгенмініінвазивних втручань і в кінцевому результаті призводить у 50% до повторної лапаротомії та регепатикоєюностомії.

Так у всіх 3 повторно оперованих пацієнтів був виявлений стеноз ГСА і у всіх випадках успішно завершили повторне формування ГСА. Перехідна жовтяниця виникала вдвічі частіше, ніж ранні білідигестивні стенози. Діагностику перехідної жовтяниці необхідно

виконувати тоді, коли нормальний доопераційний рівень білірубину в сироватці крові в подальшому зростає і не перевищує 50 мкмоль/л на 3 післяопераційну добу та характеризується відсутністю розширення жовчовивідних шляхів на післяопераційній УЗ-візуалізації, яку виконують щоденно. Перехідну жовтяницю важливо діагностувати, оскільки показання до ПДЕ без передопераційної жовчної обструкції та розширення ЗЖП (наприклад, IPMN або нейроендокринні пухлини) збільшуються. Помірна і відносно стійка жовтяниця у поєднанні з відсутністю післяопераційного розширення жовчовивідних проток підтверджують діагноз і диктують хірургу правило «чекай і дивись». Імовірним механізмом розвитку перехідної жовтяниці є набряк анастомозу, який набуває часткової обструкції через малий калібр ЗЖП. Дійсно, ми визначили, що діаметр загальної жовчної протоки менше 7 мм є єдиним значущим фактором ризику розвитку РБУ. Перехідна жовтяниця завжди повністю регресувала протягом короткої затримки після ПДЕ (медіана 4 дні з максимумом 8 днів).

Жовчотеча є рідкісним ускладненням після ПДЕ із частотою від 2 до 8%. Жовчотеча та ЗПН може виникнути, але малоімовірно, що пов'язана з технікою реконструкції жовчних та панкреатичних шляхів, що застосовується при ПДЕ у нашому центрі. Наші діагностичні критерії були достатніми, щоб диференціювати пацієнтів із «змішаною норицею», оскільки ми виключали з дослідження жовчотечу кожного пацієнта з рівнем амілази в дренажній рідині, яка перевищувала в три рази верхнє нормальне значення при біохімічному дослідженні. В літературі повідомляють про такі фактори ризику жовчотечі як: чоловіча стать, ожиріння, знижений рівень альбуміну в сироватці крові, ендоскопічний біліарний дренаж, ЗЖП діаметром 7 мм, анастомози на сегментарних жовчних протоках [7–8]. Ми з цими факторами погоджуємося, але вважаємо, що жовчотечі з ГСА асоціюються з малим діаметром та слабкістю біліарної стінки.

Профілактика раннього біліоентерального стенозування здається важкою, але ми помітили, що виникненню стенозу сприяло використання лігатур калібром 6/0 та можливо було наслідком в жовчній протоці ішемічних явищ, що є вторинним після надмірної кількості швів при застосуванні лігатур малого калібру. Наскільки нам відомо, число внутрішніх стентувань біліоентерального анастомозу ніколи не досліджували, а зовнішнє стентування оцінювали лише одним ретроспективним порівняльним дослідженням, яке не показало його користі та продемонструвало більш високий ризик розвитку післяопераційного холангіту порівняно з анастомозом без стентування. Пацієнти з жовтяницею до операції в цілому менш схильні до раннього біліоентерального стенозування і перехідної жовтяниці, але частіше можуть мати зовнішні жовчні нориці та

холангіт. Запобігання жовчотечі у пацієнтів з жовтяницею з великим діаметром ЗЖП покладається лише на ретельну хірургічну техніку. Профілактика холангіту може бути залежною від периопераційної антимікробної терапії відповідно до ризику контамінації жовчі та результатів забору жовчі.

Цьому дослідженню властиві кілька обмежень. По-перше, навіть якщо ми виключили пацієнтів із супутніми норицями підшлункової залози, можливо, деякі зовнішні жовчні нориці виникли від неспроможності анастомозу підшлункової залози. По-друге, діагностувати холангіт іноді важко, особливо у пацієнтів з передопераційною обструктивною жовтяницею, які пережили післяопераційний рецидив жовтяниці. Деякі інші причини сепсису, такі як інфекція сечовивідних шляхів або інфекція венозного доступу, можуть ввести в оману, але ми враховували лише пацієнтів, що мають як ознаки інфекції, так і аномальні результати функціональних тестів печінки, які покращуються після антибіотикотерапії. По-третє, ми не збирали дані тривалого спостереження у досліджуваних пацієнтів, щоб виявити кожне пізнє ускладнення жовчовивідних шляхів, тому ми не могли визначити, чи збільшує РБУ ризик виникнення пізніх біліарних симптомів та стриктуру ГСА.

#### **Висновки:**

1. Частота виникнення жовчних нориць складає менше 8% після виконання ПДЕ, але вони можуть бути небезпечними для життя пацієнта, особливо у комбінації з зовнішньою панкреатичною норицею.
2. Оскільки єдиним незалежним фактором ризику розвитку РБУ є діаметр ЗЖП, хірургічна техніка з метою їх профілактики має вирішальне значення.
3. Незалежно від існуючих систем класифікації біліарних ускладнень після ПДЕ, подальші дослідження повинні оцінити неспроможність гепатикоєюноанастомозу при поєднанні з зовнішньою панкреатичною норицею.
4. Фактори ризику жовчотеч при виконанні панкреатоудоденектомії: чоловіча стать, ожиріння, знижений рівень альбуміну в сироватці крові, ендобіліарне стентування в передопераційному періоді, ЗЖП діаметром менше 5 мм, анастомози на сегментарних жовчних протоках, а також, що жовчотечі з ГСА асоціюються з слабкістю біліарної стінки.
5. Понад 50% жовчотеч зупиняються спонтанно при збереженні інтраабдомінального дренажу та відновленні перистальтики тонкої кишки.
6. Ефективним методом лікування РБУ є мініінвазивні технології (черезшкірна черезпечінкова холангіостомія під контролем ультразвуку з подальшим ендобіліарним стентуванням).
7. Профілактика ранніх біліарних ускладнень включає: прецизійну хірургічну техніку, вибір адекватного шовного матеріалу та оцінка усіх факторів ризику при виконанні ПДЕ.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Shuichi Aoki, Hiroaki Miyata, Hiroyuki Konno, Mitsukazu Gotoh, Fuyuhiko Motoi, Hiraku Kumamaru, et al. Risk factors of serious postoperative complications after pancreaticoduodenectomy and risk calculators for predicting postoperative complications: a nationwide study of 17,564 patients in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017 May; 24(5): 243–251. Published online 2017 Apr 5. doi: 10.1002/jhbp.438.
2. Sakai H, Notake T, Shimizu A, Kubota K, Masuo H, Yoshizawa T, et al. Risk factors for postoperative cholangitis after pancreaticoduodenectomy and evaluation of internal stenting on hepaticojejunostomy: A single-center propensity score-based analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2023 Mar 3. doi: 10.1002/jhbp.1322. Online ahead of print. PMID: 36866510.
3. Aghalarov I, Beyer E, Niescery J, Belyaev O, Uhl W, Herzog T. Outcome of combined pancreatic and biliary fistulas after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2023 Jun;25(6):667-673. doi: 10.1016/j.hpb.2023.02.010. Epub 2023 Feb 15. PMID: 36842945.
4. Javed AA, Mirza MB, Sham JG, Ali DM, Jones GF 4th, Sanjeevi S, et al. Postoperative biliary anastomotic strictures after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2021 Nov;23(11):1716-1721. doi: 10.1016/j.hpb.2021.04.008. Epub 2021 Apr 27. PMID: 34016543.
5. Uchida Y, Masui T, Hashida K, Machimoto T, Nakano K, Yogo A, et al. Impact of vascular abnormality on contrast-enhanced CT and high C-reactive protein levels on postoperative pancreatic hemorrhage after pancreaticoduodenectomy: A multi-institutional, retrospective analysis of 590 consecutive cases. *Pancreatology.* 2021 Jan;21(1):263-268. doi: 10.1016/j.pan.2020.11.007. Epub 2020 Dec 1.
6. Maatman TK, Loncharich AJ, Flick KF, Simpson RE, Ceppa EP, Nakeeb A, et al. Transient Biliary Fistula After Pancreatoduodenectomy Increases Risk of Biliary Anastomotic Stricture. *J Gastrointest Surg.* 2021 Jan;25(1):169-177. doi: 10.1007/s11605-020-04727-y. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32671799.
7. Hata T, Mizuma M, Motoi F, Nakagawa K, Masuda K, Ishida M, et al. Early postoperative drainage fluid culture positivity from contaminated bile juice is predictive of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy. *Surg Today.* 2020 Mar;50(3):248-257. doi: 10.1007/s00595-019-01885-8. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31583471.
8. Malgras B, Duron S, Gaujoux S, Dokmak S, Aussilhou B, Rebours V, et al. Early biliary complications following pancreaticoduodenectomy: prevalence and risk factors. *HPB (Oxford).* 2016 Apr;18(4):367-74. doi: 10.1016/j.hpb.2015.10.012. Epub 2016 Jan 29.
9. Aghalarov I, Beyer E, Niescery J, Belyaev O, Uhl W, Herzog T. Outcome of combined pancreatic and biliary fistulas after pancreaticoduodenectomy. *HPB (Oxford).* 2023 Jun;25(6):667-673. doi: 10.1016/j.hpb.2023.02.010. Epub 2023 Feb 15.
10. Parray AM, Chaudhari VA, Shrikhande SV, Bhandare MS. "Mitigation strategies for post-operative pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy in high-risk pancreas: an evidence-based algorithmic approach"-a narrative review. *Chin Clin Oncol.* 2022 Feb;11(1):6. doi: 10.21037/cco-22-6.

**Філіп Степан Степанович,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри загальної хірургії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
Filip.uz@i.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-6549-3892>  
м. Ужгород, Україна

**Гаджега Іван Іванович,**  
кандидат медичних наук, лікар-хірург,  
КНП «Ужгородська міська багатопрофільна клінічна лікарня» Ужгородської міської ради  
v.dobosh@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0003-2485-8266>  
м. Ужгород, Україна

**Шітев Анатолій Іванович,**  
лікар-інтерн хірург,  
КНП «Ужгородська міська багатопрофільна клінічна лікарня» Ужгородської міської ради  
drshitev@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1034-2405>  
м. Ужгород, Україна

## **Вибір лікувальної тактики у пацієнтів з гострим варикотромбофлебітом поверхневих вен нижніх кінцівок**

**Вступ.** Гострий варикотромбофлебіт (ГВТФ) є найпоширенішим ускладненням варикозної хвороби поверхневих вен нижніх кінцівок. Найбільша небезпека ГВТФ полягає у загрозі трансфасціального тромбозу, і можливим виникненням тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА). Тенденція до активної хірургічної тактики при ГВТФ, накопичений теоретичний багаж та практичні аспекти вимагають систематизації та створення чітких алгоритмів лікування ГВТФ.

**Мета.** Покращити результати хірургічного лікування хворих із гострим варикотромбофлебітом у басейні великої підшкірної вени.

**Матеріали та методи.** У роботі проведено аналіз результатів лікування 87 пацієнтів з різноманітними формами гострого варикотромбофлебіту в басейні великої підшкірної вени, що знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «Ужгородська районна клінічна лікарня» Ужгородської районної ради за період з 2018 по 2021 роки.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Усі пацієнти були поділені на дві групи – основну і контрольну. У якості основної групи спостерігали 44 пацієнти, яким було виконано оперативні втручання, та в якості контрольної групи спостерігали 43 пацієнта, які отримували лише консервативне лікування. У 40 (90,2%) пацієнтів основної групи було виконано екстренні оперативні втручання. У випадках притокового ВТФ з ризиком трансфасціального тромбозу першим етапом виконували субфасціальне лікування неспроможних пронизних вен з наступною мініфлебектомією. У 34,8% з поширенням тромботичного процесу на ВПВ виконували кросектомію, короткий стріпінг на стегні, флебоцентез чи склерооблітерацію. У пацієнтів з верхівкою тромботичних мас у гирлі ВПВ обробку останнього, з метою попередження фрагментації тромбу, проводили після відкритої тромбектомії з венотомного розрізу термінального відділу ВПВ. При висхідному ВТФ зважаючи на швидке наростання тромботичного процесу в проксимальному напрямку у всіх пацієнтів першим етапом виконували кросектомію з подальшим коротким або довгим стріпінгом.

### **Висновки.**

1. У 45,1% пацієнтів з варикотромбофлебітом на гомілці процес локалізувався в магістральному стовбурі без залучення приток ВПВ, що дозволило виконати ізольоване видалення тромбованого сегменту ВПВ у 69,6% з них, у 30,4% пацієнтів – флебоцентез із склерооблітерацією.

2. При трансфасціальних тромбозах основним стандартом лікування є тромбектомія з поєднаною медикаментозною антикоагулянтною терапією.

3. У ранньому післяопераційному періоді добрий та задовільний результат спостерігали у всіх хворих. У віддаленому післяопераційному періоді добрий та задовільний результат виявили у 97,8%.

**Ключові слова:** гострий варикотромбофлебіт, поверхневі вени нижніх кінцівок, кросектомія.

**Filip Stepan Stepanovich,** Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Uzhgorod National University, Filip.uz@i.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6549-3892>, Uzhgorod, Ukraine

**Hadzhega Ivan Ivanovych,** Surgeon, Municipal Non-Commercial Enterprise "Uzhgorod City Multidisciplinary Clinical Hospital of the Uzhgorod City Council", v.dobosh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2485-8266>, Uzhgorod, Ukraine

**Shitev Anatolii Ivanovych,** Intern Surgeon, Municipal Non-Commercial Enterprise "Uzhgorod City Multidisciplinary Clinical Hospital of the Uzhgorod City Council", drshitev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1034-2405>, Uzhgorod, Ukraine



## The choice of treatment tactics in patients with acute varicothrombophlebitis of the superficial veins of the lower extremities

**Introduction.** Acute thrombosis of varicose veins (ATVV) is the most common complication of varicose veins of the lower extremities. The greatest danger of ATVV is the threat of transfascial thrombosis, and the possible occurrence of pulmonary embolism (PE). The advantages of surgical interventions are a reduction in the duration of inpatient treatment, prevention of transfascial thrombosis and DVT, prevention of PE. The tendency towards active surgical tactics in the case of ATVV, the accumulated theoretical baggage and practical aspects require systematization and the creation of clear algorithms for the treatment of ATVV.

**Goal.** The purpose of the study is to improve the results of surgical treatment of patients with ATVV in the basin of the great saphenous vein.

**Materials and methods.** The work analyzed the results of treatment of 87 patients with various forms of acute varicothrombophlebitis in the basin of the great saphenous vein who were treated in the surgical department of the Uzhhorod District Clinical Hospital for the period from 2018 to 2021.

**Research results and their discussion.** All patients were divided into two groups – main and control. 44 patients who underwent surgical interventions were observed as the main group, and 43 patients who received only conservative treatment were observed as a control group. Emergency surgical interventions were performed in 40 (90.2%) patients of the main group. In cases of tributary ATVV with a risk of transfascial thrombosis, the first step was subfascial ligation of failed penetrating veins followed by miniphlebectomy. Crossectomy, short thigh stripping, phlebocentesis, or scleroobliteration were performed in 34.8% with the spread of the thrombotic process to the GSV. In patients with the apex of thrombotic masses at the mouth of the GSV, treatment of the latter, in order to prevent thrombus fragmentation, was performed after open thrombectomy from a venotomal incision of the terminal section of the GSV. In the case of ascending DVT, taking into account the rapid growth of the thrombotic process in the proximal direction, in all patients, the first stage was crossectomy, followed by short or long stripping.

### Conclusions.

1. In 45.1% of patients with ATVV on the lower leg, the process was localized in the main trunk without involvement of IPV inflows, which made it possible to perform isolated removal of the thrombosed IPV segment in 69.6% of them, in 30.4% of patients – phlebocentesis with scleroobliteration.

2. For transfascial thrombosis, the main standard of treatment is thrombectomy with combined drug anticoagulant therapy.

3. In the early postoperative period, a good and satisfactory result was observed in all patients. In the remote postoperative period, a good and satisfactory result was found in 97.8%.

**Key words:** acute thrombosis of varicose veins, superficial veins of the lower extremities, crossectomy.

**Вступ.** Гострий варикотромбофлебіт (ГВТФ) є найпоширенішим ускладненням варикозної хвороби поверхневих вен нижніх кінцівок. Найбільша небезпека ГВТФ полягає у загрозі трансфасціального тромбозу, і можливим виникненням тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА).

ГВТФ у 39,2–95,9% випадків виникає у басейні великої підшкірної вени (ВПВ) У 90–97% випадках варикотромбофлебіт починається у крупних притоках або самому стовбурі великої підшкірної вени (ВПВ). На гомілці ГВТФ локалізується в середній або нижній третині у 60–70% випадків [2, 8]. Поширеність тромбозу глибоких вен на фоні ГВТФ складає 30%. Перехід ГВТФ на глибокі вени здебільшого відбувається приховано і не завжди проявляється клінічно. Тромбоемболія легених артерій (ТЕЛА), яка проявляється клінічно або підтвердженими результатами скінтиграфії легень у хворих на варикотромбофлебіт, складає у середньому 5,4%. Поширеність безсимптомної тромбоемболії дрібних гілок легеневої артерії при поєднанні ГВТФ з тромбозом глибоких вен за даними різних джерел сягає 33,3% [1, 5].

Основні принципи лікування хворих з ГВТФ є загальними як для консервативного, так і оперативного лікування і передбачає наступні завдання: попередити поширення тромботичного процесу на глибокі вени; ліквідувати запальні зміни у стінках вен і оточуючих тканинах; ліквідувати варикозну трансформацію поверхневих вен; виключити рецидив тромбофлебіту.

У лікуванні ГВТФ існують два принципово відмінних підходи: консервативний та хірургічний. Прихильники першого підходу вважають, що лікування хворих з ГВТФ повинно бути переважно консервативним

з використанням антикоагулянтних, протизапальних і флеботропних засобів [7].

В той же час є велика кількість прихильників активної хірургічної тактики. Перевагами оперативних втручань є зменшення терміну стаціонарного лікування, попередження трансфасціального тромбозу та ТГВ, профілактика ТЕЛА [2, 3, 5].

Тенденція до активної хірургічної тактики при ГВТФ знаходить своє відображення у стандартизованих національних та міжнародних протоколах ведення пацієнтів. Своєчасне та адекватне хірургічне лікування ГВТФ дає можливість попередити висхідний характер процесу, надійно перекрити шляхи можливого трансфасціального переходу тромбозу на глибоку венозну систему і попередити розвиток ТЕЛА. Накопичений теоретичний багаж та практичні аспекти вимагають систематизації та створення чітких алгоритмів лікування ГВТФ.

**Методологія та методи дослідження.** Мета роботи – покращити результати хірургічного лікування хворих із гострим варикотромбофлебітом у басейні великої підшкірної вени.

У роботі проведено аналіз результатів лікування 87 пацієнтів з різноманітними формами гострого варикотромбофлебіту в басейні великої підшкірної вени, що знаходилися на лікуванні у хірургічному відділенні КНП «Ужгородська районна клінічна лікарня» Ужгородської районної ради за період з 2018 по 2021 роки.

Усі пацієнти були поділені на дві групи – основну і контрольну. У якості основної групи спостерігали 44 пацієнти, яким було виконано оперативні втручання, та в якості контрольної групи спостерігали 43 пацієнта, які отримували лише консервативне лікування. Вік хворих коливався у межах від 18 до

83 років, середній вік –  $51 \pm 2,4$  років. З них чоловіків було 16 (36,8%) пацієнтів та 28 (63,2%) жінок в основній групі та 12 (34,7%) чоловіків і 31 (65,3%) жінок у контрольній групі.

Більш ніж половина хворих (52,7%) госпіталізовані в стаціонар протягом 3–5 доби від моменту початку захворювання, що переважно було пов'язано з низькою обізнаністю пацієнтів із небезпечними ускладненнями варикотромбофлебіту

Причини пізньої госпіталізації (27,6%) після 6 доби – пов'язана з самолікуванням та пізнім зверненням за медичною допомогою, неефективним амбулаторним лікуванням, прогресуванням тромботичного процесу.

Обстеження пацієнтів із гострим варикотромбофлебітом проводили з використанням загальноклінічних методів. Для оцінки ступеня і динаміки набряку застосовували антропометричний метод вимірювання окружності кінцівки на чотирьох стандартних рівнях (середина стопи, рівень гомілковостопного суглоба, рівень середньої третини гомілки, рівень верхньої третини гомілки).

Основним інструментальним методом обстеження було ультразвукове ангіосканування з кольоровим доплерівським картуванням Alpinion з набором лінійних (5–10 МГц) та конвексних (2–5 МГц) датчиків.

Згідно класифікації гострого варикотромбофлебіту F.Verrel, F. Stollman (1996) модифікованої Русин В.І. і співавт. (2012) пацієнти були розподілені наступним чином:

**I тип** – варикотромбофлебіт без залучення пригирлових клапанів або глибоких вен – 79,5% пацієнтів основної та 75,2% контрольної груп:

**II тип** – досягнення краніальною порцією тромба пригирлових клапанів ВПВ без тромбування пронизних вен – 14,5% і 20 16,5% відповідно;

**III тип** – варикотромбофлебіт із проникненням тромбу через пригирлові клапан ВПВ у глибокі вени без тромбування пронизних вен – 4,7% і 7 5,8% відповідно;

**IV тип** – проникнення тромбу через неспроможні пронизні вени у глибоку венозну систему при ізольованому варикотромбофлебіт вени Леонарда – 1,3% і 3,5% хворих відповідно.

Переважає більшість хворих основної групи з гострим варикотромбофлебітом у басейні великої підшкірної вени мали виражену клінічну картину варикозної хвороби – (50,0%), гіперпигментацію та індурацію шкіри гомілки спостерігали у 28,6%, тромбофлебіт на фоні загоєної або відкритої трофічної виразки виявили у 7,3% та 2,1% пацієнтів відповідно.

У пацієнтів основної і контрольної груп, зокрема в 77,8% і 82,6% хворих відповідно виявили супутню патологію. Серед супутніх захворювань переважали ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, злоякісні пухлини (55,1% та 54,5% відповідно), гінекологічні захворювання (27,4% та 25,6% відповідно), цукровий діабет (22,6% та 20,7%), ожиріння (29,1% та 32,2% відповідно). При цьому, у 53,8% пацієнтів основної та 56,2% хворих контрольної груп було одночасно два і більше супутніх захворювань.

Серед факторів, що сприяли розвитку гострого варикотромбофлебіту у жінок найбільш часто зустрічаються гінекологічні захворювання – у 66,9% спостережень основної групи та в 64,6% спостережень контрольної групи. Серед сприяючих факторів гострого варикотромбофлебіту в басейні ВПВ у чоловіків переважали онкологічні захворювання – у 44,2% пацієнтів основної групи та 40,5% – контрольної.

Одразу ж після інструментального підтвердження діагнозу гострого варикотромбофлебіту пацієнтам призначали антикоагулянтну терапію, крім того застосувували флеботропні, спазмолітичні протизапальні та знеболюючі засоби та призначали носіння еластичного трикотажу II або III (при трофічних змінах) класу компресії, підвищене положення нижніх кінцівок у ліжку.

В якості антикоагулянтної терапії призначали низькомолекулярні гепарини. Добову дозу розраховували відповідно до ваги хворого та поділяли на 1 або 2 введення залежно від тривалості дії НМГ. Призначене лікування рахували передопераційною підготовкою та продовжували в післяопераційному періоді.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** У 40 (90,2%) пацієнтів основної групи було виконано оперативні втручання в екстремному порядку в день поступлення у хірургічний стаціонар. 4 (9,8%) хворих, у зв'язку з вираженою супутньою патологією, потребували більш ретельного дообстеження та корекції передопераційної підготовки і були прооперовані протягом 2–3 доби з моменту поступлення в стаціонар на фоні антикоагулянтної терапії.

Хірургічно проліковано 7 пацієнти з притоковим варикотромбофлебітом у басейні великої підшкірної вени. Виявлення притокового ГВТФ слугувало показом до термінової операції. Найбільшого значення надавали тромботичній оклюзії вени Леонардо у зв'язку з небезпекою поширення тромботичного ураження через неспроможні пронизні вени на глибоку венозну систему. Першим етапом виконували субфасціальне лігування неспроможних пронизних вен (рис. 1.1), а потім лігування з відсіченням вени у місці впадіння у ВПВ та МПВ з наступним видаленням притоки з декількох мініфлебектомічних доступів. У 4 пацієнтів з тромботичною оклюзією вени



**Рис. 1.1.** Інтраопераційне фото: субфасціальне лігування неспроможної пронизної вени

Леонардо та відсутністю неспроможних пронизних вен виконали лігування тромбованої притоки у місці впадіння у ВПВ. У 34,8% пацієнтів у патологічний процес, крім тромбованої притоки, був залучений частково або повністю стовбур ВПВ. Об'єм оперативного втручання зростає, оскільки хірургічна тактика була спрямована як на ліквідацію тромботичного процесу та попередження його переходу на стовбур ВПВ, а також на ліквідацію венозного рефлюксу та попередження рецидиву захворювання.

Так, у пацієнтів з тромботичною оклюзією латеральної додаткової гілки ВПВ та розповсюдженим рефлюксом на стегні, недостатністю остіального та преостіального клапанів, ділянками локальних екстазії ВПВ на стегні було проведено кросектомію, короткий стріпінг на стегні, флебоцентез з латеральної додаткової гілки та виконанні склерооблітерації останньої.

У 2 хворих з тромботичним ураженням медіальної міжсафенної вени та розповсюдженим венозним рефлюксом на стегні та гомілці з ділянками варикозної екстазії стегнового та гомілкового сегментів ВПВ виконали кросектомію, стовбурову склерооблітерацію з лігуванням притоки у місці впадіння у малу підшкірну вену. У 10 (21,8%) з 44 пацієнтів верхня межа тромботичного ураження ВПВ локалізувалася у верхній третині гомілки. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів не спостерігали варикозної трансформації стегнового сегменту ВПВ та його тромботичного ураження. У 5 (45,1%) пацієнтів спостерігали ізольоване тромботичне ураження варикозно зміненого гомілкового сегменту ВПВ без залучення в процес приток. У 3 (69,6%) хворих виконали ізольоване видалення тромбованого варикозно зміненого гомілкового сегменту ВПВ, а у 2 (30,4%) – виконали флебоцентез з наступною стовбуровою склерооблітерацією гомілкового сегменту ВПВ. У 5,9% пацієнтів спостерігали наявність тромбованої варикозно зміненої притоки гомілкового сегменту ВПВ, яка була джерелом тромбоутворення та поширення тромботичного процесу на ВПВ. Об'єм оперативного втручання у даних пацієнтів, крім видалення патологічно зміненого тромбованого гомілкового сегменту ВПВ, розширювали за рахунок видалення тромбованої притоки ВПВ на гомілці.



Рис. 1.2. Етапи кросектомії

У 9,8% виконано флебоцентез з тромбованого гомілкового сегменту ВПВ з наступною катетерною стовбуровою склерооблітерацією з видаленням тромбованої варикозно зміненої притоки ВПВ на гомілці. При цьому, у 3 пацієнтів додатково виконали субфасціальне лігування неспроможних пронизних вен.

У 4 (9,0%) з 44 хворих прооперували з приводу гострого варикотромбофлебіту стегнового сегменту ВПВ. Тромботичне ураження стегнового сегменту ВПВ виникало при висхідному прогресивному наростанні тромботичної оклюзії з гомілкового сегменту. Оперативне втручання у таких випадках розпочинали з кросектомії (рис. 1.2).

У подальшому у 3 пацієнтів виконали довгий стріпінг, а у одного пацієнта – флебоцентез на стегні з наступною катетерною стовбуровою склерооблітерацією всього варикозно зміненого стовбуру ВПВ.

Після кросектомії та флебоцентезу та стегні операцію доповнили видаленням тромбованої притоки ВПВ на стегні, з них 2 потребували субфасціального лігування неспроможної пронизної вени на гомілці.

Хірургічне лікування з приводу тотального варикотромбофлебіту (ТВТФ) отримали 12 пацієнтів. До тотального варикотромбофлебіту відносили протяжний тромбоз варикозно зміненого магістрального стовбуру із одночасним захопленням стегнового та гомілкового сегментів ВПВ.

На першому етапі проводили кросектомію. У пацієнтів з верхівкою тромботичних мас у гирлі ВПВ обробку останнього, з метою попередження фрагментації тромбу, проводили після відкритої тромбектомії з венозного розрізу термінального відділу ВПВ (рис. 1.3). Наступним етапом виконували довгий стріпінг. ВПВ при ТВТФ, з метою запобігання рецидиву тромбозу, видаляли на всьому протязі незалежно від нижнього рівня тромботичного ураження. У 2 пацієнтів наявність неспроможних пронизних вен у нижньо-середній третині стегна, що вважалося абсолютним протипоказом до венекстракції. Видалення стегнового сегменту ВПВ у цих випадках проводили з окремих розрізів після субфасціального лігування неспроможної вени.

У 4 пацієнтів з локалізацією нижньої межі тромботичного ураження в середній-нижній третинах гомілки



Рис. 1.3. Інтраопераційне фото: венотомний розріз тромбованого гирла великої підшкірної вени

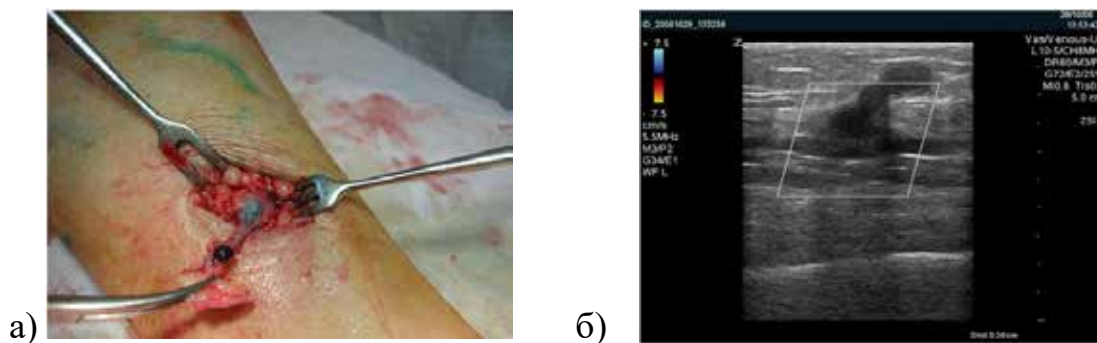


Рис. 1.4. Тромбований перфорант Коккета: інтраопераційне фото (а) та ультразвукова картина (б)

після видалення стегнового сегменту ВПВ виконали флебоцентез з наступною стовбуровою склерооблітерацією. Показом до флебоцентезу слугували відсутність варикозних змін венозної стінки.

Хворі з висхідним варикотромбофлебітом склали найбільшу групу дослідження. Кількість пацієнтів з висхідним варикотромбофлебітом склала 18 (29,6%) з 44 пацієнтів. У всіх пацієнтів тромботичний процес мав дистальну межу на гомілці та прогресивно поширювався на стегно.

Оперативне лікування розпочинали з кросектомії. Наступним етапом, залежно від стану флебогемодинаміки в гомілковому сегменті ВПВ, були короткий або довгий стріпінг, флебоцентез на стегні та/або гомілці з наступною катетерною стовбуровою склерооблітерацією.

Короткий стріпінг на стегні виконали у 3 хворих, з них у 2-х операцію доповнили видаленням тромбованої притоки. Довгий стріпінг виконали більш ніж у половини 52,2% хворих з наступним видаленням тромбованих варикозно змінених приток ВПВ на стегні та гомілці. При цьому, поширення тромботичного процесу на медіальну додаткову гілку ВПВ спостерігали у 3 хворих, латеральну додаткову гілку ВПВ – у 1, передню аркову вену – 2, медіальну міжсафенну гілку – 2 та поєднання декількох приток ВПВ – у 1 пацієнтів.

З приводу трансфасціального тромбозу (ТФТ) у басейні ВПВ прооперовано 6 пацієнтів. У всіх пацієнтів при переході тромботичного процесу на глибоку венозну систему спостерігали флотацію верхівки тромботичних мас. Локалізація верхівки тромбу при ТФС в басейні ВПВ була наступною: зовнішня клубова вена

(у 1 пацієнта); загальна стегнова вена – у 3 хворих; сафено-фemorальне співгірло – у 1 хворого; пронизні вени гомілки – у 1 хворого.

Всі операційні втручання виконували в ургентному порядку. Зважаючи на необхідність проведення напіввідкритої тромбектомії на пробі Вальсальви з сафено-фemorального співгірла, загальної стегнової або пронизної вени гомілки об'єм операційного втручання зменшували. При частковій фіксації флотуючої верхівки до передньої стінки загальної стегнової вени та значній протяжності флотуючого тромбу (4 см і більше) виконували відкриту тромбектомію з венотомного доступу під візуальним контролем.

При тромботичній оклюзії пронизної вени гомілки виконували відкриту тромбектомію до отримання задовільного ретроградного кровоплину з наступним лікуванням останньої (рис. 1.4). У післяопераційному періоді до виписки зі стаціонару провели оцінку результатів хірургічного лікування у всіх 44 (100%) пацієнтів та консервативного у 43 (100%) хворого.

Найбільш достовірними критеріями оцінки післяопераційного періоду у основній групі до моменту виписки пацієнта вважали: перебіг післяопераційного періоду; післяопераційний ліжко-день; регрес симптомів венозної недостатності нижніх кінцівок.

Безпосередні результати операційного лікування гострого варикотромбофлебіту оцінили у 44 пацієнтів основної групи, зокрема:

– у 42 (94,4%) пацієнтів результати хірургічного лікування гострого варикотромбофлебіту оцінили як добрі;

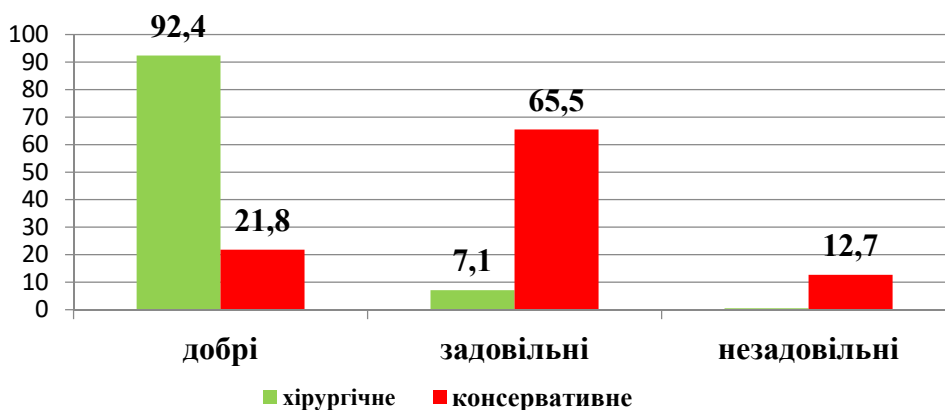


Рис. 1.5. Результати лікування гострого варикотромбофлебіту протягом року

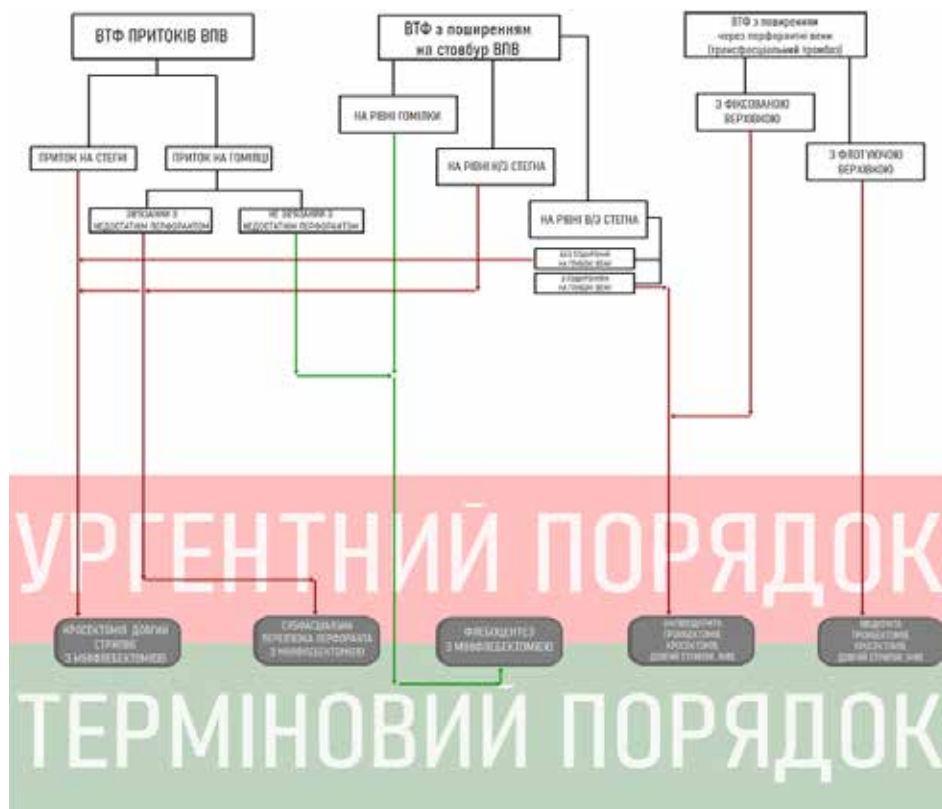


Рис. 2. Алгоритм хірургічної тактики у хворих з ГВТФ

– у 2 (5,6%) результати хірургічного лікування вважали задовільними.

При оцінці результатів у контрольній групі у періоді до 1 місяця з моменту призначеного консервативного лікування добрі результати спостерігали у 23,1% з 43 пацієнта, задовільні – у 73,6% та незадовільні – у 3,3% хворих. На основі проведеного дослідження пропонуємо алгоритм хірургічного лікування хворих у ГВТФ у басейні ВПВ.

Таким чином, оперативне лікування гострого варикотромбофлебіту дозволяє досягти позитивного результату у всіх хворих, а при консервативному лікуванні тільки у 33,9%, де решта пацієнтів мали клінічні прояви ХВН.

#### Висновки:

1. У 45,1% пацієнтів з варикотромбофлебітом на гомілці процес локалізувався в магістральному стовбурі без залучення приток ВПВ, що дозволило виконати ізольоване видалення тромбованого сегменту ВПВ у 69,6% з них, у 30,4% пацієнтів – флебоцентез із склерооблітерацією.

2. При трансфасціальних тромбозах основним стандартом лікування є тромбектомія з поєднаною медикаментозною антикоагулянтною терапією.

3) У ранньому післяопераційному періоді добрий та задовільний результат спостерігали у всіх хворих. У віддаленому післяопераційному періоді добрий та задовільний результат виявили у 97,8%.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Філіп С.С. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування;

Гаджега І.І. – збір матеріалу, підготовка тексту, аналіз отриманих даних;

Шітев А.І. – збір матеріалу, підготовка тексту.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Filip SS, Rusyn VV, Hadzheha II. Taktyka likuvannia prytkovoho varykotropmoflebitu. *Klinichna khirurghiia*. 2020; ;87(9-10):44-7. URL: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2020.9-10.44> [In Ukrainian].
2. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):964-72

3. Filip SS, Hadzheha II. Kilkisna otsinka symptomiv khronichnoi venoznoi nedostatnosti pislia khirurhichnoho likuvannia hostroho varykotreboflebitu u baseini velykoi pidshkirnoi veny. *Kharkivska khirurhichna shkola*, 2021; 1(105):112-117. DOI: <https://doi.org/10.37699/2308-7005.4.2020.01> [In Ukrainian].
4. Dubois-Silva Á, Barbagelata-López C, Piñeiro-Parga P, Francisco I, Falga C, Tirado R, et al. Prognostic significance of concomitant superficial vein thrombosis in patients with deep vein thrombosis of the lower limbs. *Thromb Haemost.* 2021;(AAM)
5. Rusyn VI, Korsak VV, Boldizhar PO, Levchak YuA. Varykotromboflebit. Monohrafiia. Uzhhorod: Karpaty; 2012. 288 p. [In Ukrainian].
6. Boiko S, Boldizhar O, Boldizhar P, Horlenko F, Huberhrits N, Dronov O, et al. *Khirurgiia: pidruchnyk: u 2 tomakh. T.2.* Rusyn VI, Kondratenko PH, editors. Vinnytsia: Nova knyha; 2019. 702 p. [In Ukrainian].
7. Finazzi G, Ageno W. Direct oral anticoagulants in rare venous thrombosis. *Intern Emerg Med.* 2016;11(2):167–70.
8. Popovych Ya.M., Rusyn V.V., Kochmar O.M., Shitev A.I. Kolateralnyi krovoplyn pry trombozakh u stehnovomu venoznomu kolektori. DOI: 10.21802/artm.2020.4.16.91. *Art of Medicine* 2020. 4 (16) zhovten-hruden. [In Ukrainian].

**Shkil Ivan Oleksiiovich,**  
Neurosurgeon, Category Higher,  
Zaporizhzhia Regional Clinical Hospital  
shkil\_08@ukr.net  
<https://orcid.org/0009-0004-9979-1152>  
Zaporizhzhia, Ukraine

**Smolanka Volodymyr Ivanovych,**  
MD, PhD, DScie, Professor of Neurosurgery,  
Rector,  
Uzhhorod National University  
vsmolanka@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>  
Uzhhorod, Ukraine

### **Anatomical features of aneurysms, nature of hemorrhage, severity of angiospasm, and clinical features in Patients with Ruptured Aneurysms of the AComA**

**The purpose** of this study is to investigate the anatomical characteristics of hemorrhage and angiospasm in patients with ruptured aneurysms of the anterior connecting artery (AComA) and identify factors that may contribute to the development of these complications. The study is based on a review of medical records, imaging studies, and clinical data collected from patients with AComA aneurysms between 2008 and 2019.

**The materials and methods:** A total of 98 patients were included in the study, with a mean age of 47.8±11 years. The female-to-male ratio was 1.04:1. Aneurysms were verified using computer tomography of the vessels of the head and neck, selective cerebral angiography, and MRI angiography of cerebral vessels.

**Results** suggest that certain anatomical features of AComA aneurysms, such as size, location, and shape, may be associated with an increased risk of hemorrhage and angiospasm. Hemodynamic factors, such as blood flow velocity and turbulence, may also play a role in the development of these complications. The study highlights the importance of early diagnosis and prompt treatment of AComA aneurysms and suggests that patients with larger aneurysms or those with irregular shapes or multiple lobes may require more aggressive management strategies.

**Conclusion.** The findings of this study may help guide clinical decision-making and improve patient outcomes, by allowing clinicians to tailor treatment strategies to the individual patient's needs and risk profile. Further research in this area is warranted to confirm and extend these findings and to develop new approaches for preventing and managing these potentially life-threatening complications.

**Key words** anterior communicating artery, aneurysm, hemorrhage, angiospasm, subarachnoid hemorrhage, neurosurgery, hemodynamics, treatment, management, risk factors, imaging, diagnosis, clinical data.

**Шкіль Іван Олексійович**, лікар-нейрохірург вищої категорії, Запорізька обласна клінічна лікарня, shkil\_08@ukr.net, <https://orcid.org/0009-0004-9979-1152>, м. Запоріжжя, Україна

**Смоланка Володимир Іванович**, доктор медичних наук, професор, ректор, Ужгородський національний університет, vsmolanka@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7296-8297>, м. Ужгород, Україна

### **Анатомічні особливості аневризм, характер крововиливу, вираженість ангіоспазму і особливості клініки у хворих з розривом аневризм ПСА**

**Мета.** Дослідити анатомічні характеристики крововиливу та ангіоспазму у пацієнтів із розривом аневризми передньої сполучної артерії (ПСА) та визначити фактори, які можуть сприяти розвитку цих ускладнень.

**Матеріали і методи.** 98 пацієнтів, середній вік яких 47.8±11 років, а співвідношення жінки-чоловіки склало 1.04:1. Аневризми верифікувалися за допомогою комп'ютерної томографії судин голови та шиї, селективної церебральної ангіографії, МРТ-ангіографії судин головного мозку.

**Результати і обговорення.** Отримані в ході дослідження дані свідчать про те, що певні анатомічні особливості аневризм ПСА, такі як розмір, розташування та форма, можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком кровотечі та ангіоспазму. Гемодинамічні фактори, такі як швидкість кровотоку та турбулентність, також можуть відігравати роль у розвитку цих ускладнень. Дослідження засвідчує важливість ранньої діагностики та швидкого лікування аневризм ПСА та припускає, що пацієнти з більшими аневризмами або аневризмами неправильної форми чи кількома часточками можуть потребувати більш агресивних стратегій лікування.

**Висновки.** Результати цього дослідження можуть допомогти у прийнятті клінічних рішень і покращити результати лікування пацієнтів, дозволяючи клініцистам пристосовувати стратегії лікування до потреб кожного пацієнта та профілю ризику. Необхідні подальші дослідження в цій галузі, щоб підтвердити та розширити ці висновки та розробити нові підходи до запобігання та лікування цих потенційно небезпечних для життя ускладнень.

**Ключові слова:** передня сполучна артерія, аневризма, крововилив, ангіоспазм, субарахноїдальний крововилив, нейрохірургія, гемодинаміка, лікування, фактори ризику, візуалізація, діагностика, клінічні дані.

**Introduction.** Ruptured aneurysms of the AComA are a common cause of subarachnoid hemorrhage (SAH), a condition that can have devastating neurological consequences. SAH remains a significant cause of morbidity and mortality worldwide, despite advances in diagnosis and management. Understanding the anatomical characteristics associated with hemorrhage and complications such as cerebral vasospasm is crucial for improving outcomes in patients with ruptured AComA aneurysms [1]. By investigating these characteristics, the research aims to contribute to the understanding of the underlying mechanisms and potentially identify new strategies for intervention and prevention.

The uniqueness of this research lies in its specific focus on the anatomical characteristics of hemorrhage and angiospasm in patients with ruptured AComA aneurysms. While previous studies have explored various aspects of SAH and cerebral vasospasm, this research narrows down its investigation to the AComA region, which has its own anatomical complexities and clinical implications. By focusing on this specific subset of aneurysms, the study aims to provide a more detailed and targeted analysis, potentially uncovering unique characteristics or patterns that could help refine treatment strategies for these specific aneurysms. The study's findings may contribute to the existing body of knowledge in neurology, neurosurgery, and vascular medicine, offering new insights into the pathophysiology of AComA aneurysms and their associated complications.

**The purpose** of this study is to investigate the anatomical characteristics of hemorrhage and angiospasm in patients with ruptured aneurysms of the anterior connecting artery (AComA) and to identify factors that may contribute to the development of these complications. The study aims to provide a better understanding of the pathophysiology of subarachnoid hemorrhage (SAH) and associated complications in patients with AComA aneurysms, which could potentially inform the management and treatment of these patients. The study may also aim to identify potential predictors of hemorrhage and angiospasm in patients with AComA aneurysms, which could help guide clinical decision-making and improve patient outcomes.

**The materials** used include medical records, imaging studies (such as computed tomography [CT] scans, magnetic resonance imaging [MRI], and angiography), and clinical data collected from 98 patients with ruptured AComA aneurysms between 2008 and 2019 at the Uzhgorod Regional Center of Neurosurgery and Neurology and the "MLE and ShMD" KNP of the Zaporizhzhia City Council.

This study adhered to ethical guidelines and involved human subjects. Prior to its commencement, the study protocol was reviewed and approved by the local bioethics committee. The research procedures were conducted in strict accordance with the principles outlined in the Helsinki Declaration of Human Rights. Written informed consent was obtained from all participating patients. In cases where patients were unable to provide consent due to incapacitation, consent was obtained from their relatives who had the authority to make decisions on their behalf. The ethical considerations and informed consent process

ensured the protection and welfare of the study participants throughout the research.

Inclusion and Exclusion Criteria for the Study on AComA Aneurysms. In this study, we established specific inclusion and exclusion criteria to ensure the selection of appropriate participants and to maintain consistency in the analysis. The following were the inclusion criteria:

**Diagnosis:** Participants must have been diagnosed with an AComA (Anterior Communicating Artery) aneurysm based on preoperative digital subtraction angiography (DSA).

**Aneurysm Neck Height:** The aneurysm must have had a neck height greater than 10 mm from the level of the anterior clinoid process, as determined by sagittal T2-weighted brain images or sagittal brain images reconstructed using preoperative computed tomography angiography (CTA).

**Aneurysm Dome Height:** The aneurysm must have had a dome height greater than 15 mm from the level of the anterior clinoid process.

**Aneurysm Dome Projection:** The aneurysm must have projected in an anterior, superior, and posterior direction.

**Treatment Method:** Participants must have undergone surgical clipping of the aneurysm using either a pterional approach or interhemispheric approach.

**Evaluation:** The postoperative clipping state must have been assessed based on postoperative CTA.

The following was the exclusion criterion:

A high-positioned ACoA (Anterior Cerebral Artery) aneurysm treated by endovascular coiling was excluded from the study.

**Treatment Decision:**

The decision regarding the treatment method, surgical clipping or endovascular coiling, was based on catheter angiography. Surgical treatment was preferred over endovascular treatment in the following situations:

Wide-necked aneurysm requiring stent-assisted technology.

Aneurysm with an arterial branch incorporated into the sac.

Difficulty in navigating the microcatheter into the aneurysm, provided that the patient had no comorbidity or hemostasis-related issues. The study has also used specialized tools and techniques to measure and analyze hemodynamic factors, such as transcranial Doppler ultrasound, in order to assess the risk of hemorrhage and angiospasm in these patients. The specific materials and methods used in the study depend on the research questions and hypotheses being investigated.

**Methods.** In this study, we performed a comprehensive analysis of patients who underwent surgical treatment for ruptured anterior communicating artery (AComA) aneurysms at our institutions between January 2008 and December 2019. Our data collection encompassed demographic information, clinical presentation, radiological findings, and surgical outcomes. To gain a thorough understanding of the anatomical characteristics, we assessed various parameters such as aneurysm location, size, neck width, and dome shape using preoperative angiography and intraoperative observation. Furthermore, we evaluated the extent of hemorrhage and cerebral vasospasm through computed tomography (CT) scans and transcranial Doppler (TCD)



ultrasonography. By incorporating these comprehensive assessments, our study provides valuable insights into the surgical management and outcomes of patients with ruptured AComA aneurysms, aiding in advancing the understanding and treatment of this condition.

To verify aneurysms, multiple imaging techniques were employed including tomography of the head and neck vessels using a Toshiba "Astelion" CT scanner manufactured in 2016 with a serial number of 4CC162106, selective cerebral angiography using an Optima IGS 330 angiography unit manufactured in 2019 with a serial number of 80071260314, and MRI angiography of cerebral vessels using an i\_Open 0.36 T scanner manufactured in 2005 with a serial number of Toc102633006. Transcranial dopplerography was also used to study cerebral hemodynamics using a Philips HD7 ultrasound diagnostic system manufactured in 2014 with a serial number of 69935. Statistical data processing was performed using the R statistical program package (version 4.0.0) distributed under the GNU General Public License 3, as well as the Microsoft Office Excel 2007 program.

**Results.** A total of 98 patients were included in the study, with a mean age of  $47,8 \pm 11$  years. The female-to-male ratio was 1.04:1.

The aneurysms were classified into four categories: medium size (6-15 mm), small size (up to 6 mm), large size (15-25 mm) and giant size (more than 25 mm). Of the 98 patients, 44 (44.9%) had aneurysms of medium size, 38 (38.8%) had small size aneurysms, 15 (15.3%) had large size aneurysms and one (1%) had a giant size aneurysm. 75 (76.5%) of the patients had aneurysm neck and 23 (23.5%) did not.

The direction of the dome was classified according to the classification of M.G. Yasargil 1984, which includes the following categories: anterior, posterior, superior, inferior, and mixed projection. The direction of the dome of the aneurysms was as follows: anterior – 20 (20.4%), posterior – 22 (22.4%), superior – 30 (30.6%), inferior – 17 (17.3%), and mixed projection – 9 (9.2%).

Among these aneurysms, 19 (19.4%) were multichambered, while 79 (80.6%) were single-chambered. All aneurysms were saccular in shape.

Additionally, 28 (28.6%) patients had aneurysms of other cerebral arteries in addition to the aneurysm of the anterior connecting artery. Of these, 23 (82.1%) had two aneurysms, 4 (14.3%) had three aneurysms, and 1 (3.6%) patient had four aneurysms.

Based on angiographic examination, the study investigated the possibilities of combining AComA aneurysms with aneurysms located in other areas of the brain vessels. (Table 1).

Angiospasm occurred in 59 (60.2%) patients, of which 22 (37.3%) had widespread angiospasm. Hemorrhage occurred in 28 (28.6%) patients, and in 38 (38.8%) patients, aneurysm rupture was accompanied by the formation of an intracerebral hematoma or SAH.

In patients with ruptured AComA arterial aneurysms, the nature of subarachnoid hemorrhage was assessed at admission to the hospital using brain computed tomography, which was performed in 95 patients. The severity of subarachnoid hemorrhage was determined using the Fisher Grading Scale (Fisher Grading Scale, 1980). Based on the CT results, it was established that 9 (9.47%) patients had Grade I subarachnoid hemorrhage according to the Fisher Grading Scale, 33 (34.74%) had Grade II, 18 (18.95%) had Grade III, and 38 (40%) had Grade IV.

The types of intracranial hemorrhages according to Fisher's classification are illustrated in Figures 1–4.

Blood is observed in the prechiasmatic cistern, as well as around the brain stem and lateral sulci. The blood clots have a thickness greater than 1 mm.

The presence of blood in the subarachnoid space surrounding the cerebral gyrus and lateral sulcus is detected bilaterally. The blood clots have a thickness less than 1 mm.

An intracerebral hematoma is identified in the right frontal lobe of the brain, causing slight displacement of the midline structures.

Hemorrhage is observed in both the subarachnoid space and the body and lateral horns of the right lateral ventricle.

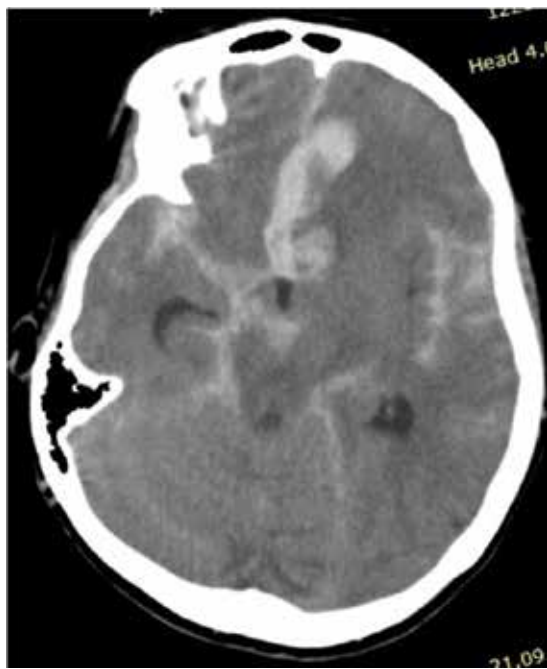
Intracerebral hematoma was detected in 30 out of 98 patients (30.6%). The most common location was in the frontal lobes, found in 26 cases (87.7%), followed by the corpus callosum in 3 cases (9.1%), and/or transparent membrane in 2 cases (6.7%). The volume of the hematoma ranged from 1 to 77 cm<sup>3</sup> (average  $24.0 \pm 17.4$  cm<sup>3</sup>), with most patients (21 out of 30, or 71.0%) having a hematoma volume of less than 10 cm<sup>3</sup>.

Of the patients with a ruptured AComA aneurysm, 61% were admitted in a clear state of consciousness, while only 2% were comatose. However, the presence and size of an intracerebral hematoma, severity of intraventricular hemorrhage (if present), and prevalence of angiospasm were factors that affected the level of consciousness. Patients in a coma or sopor often had subarachnoid hemorrhage

Table 1

Options for combining multiple aneurysms

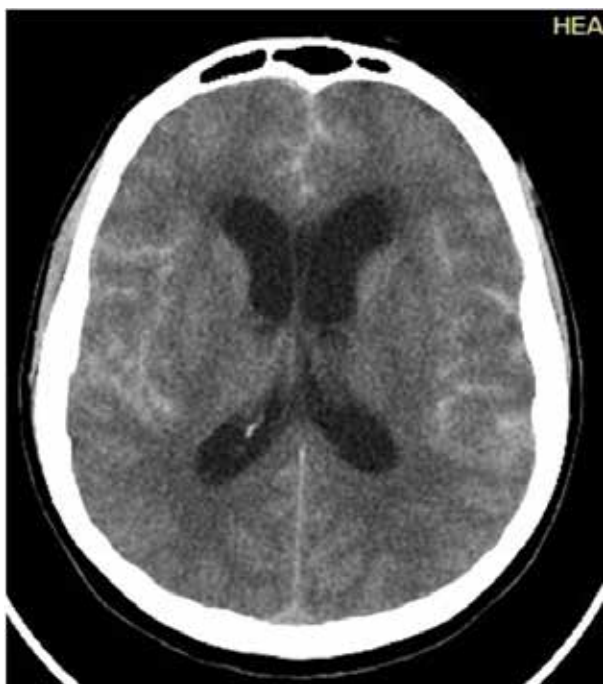
Options for combining aneurysms	Number of patients	Number of aneurysms
AComA + right MCA	10	2
AComA + left MCA	8	2
AComA + right ICA	1	2
AComA + left ICA	3	2
AComA + 2 MCA	2	3
AComA + ICA + 2 MCA	1	4
ACA + right ICA	1	2
ACA + left ICA	1	2



**Fig. 1.** An axial projection computed tomography of the brain revealing subarachnoid hemorrhage resulting from AComA rupture



**Fig. 2.** Computed tomography of the brain. Axial projection. Subarachnoid hemorrhage in AComA rupture



**Fig. 3.** Computed tomography of the brain. Axial projection. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma in AComA rupture



**Fig. 4.** Computed tomography of the brain. Axial projection. Subarachnoid hemorrhage and intraventricular hemorrhage in AComA rupture

complicated by intracerebral hematoma, intraventricular hemorrhage, and pronounced angiospasm. In conscious patients, angiospasm was only observed in 88% of cases, while 50% of patients with impaired consciousness up to sopor or coma had pronounced angiospasm.

To evaluate the severity of subarachnoid hemorrhage in patients upon admission, the Hunt-Hess scale was

used. The evaluation showed that 30 patients (30.6%) were classified as grade 1, 38 patients (38.8%) as grade 2, 20 patients (20.4%) as grade 3, 8 patients (8.2%) as grade 4, and 2 patients (2.0%) as grade 5.

**Discussion.** The present study contributes valuable insights into the anatomical characteristics of hemorrhage and angiospasm in patients with ruptured anterior

connecting artery (ACoM) aneurysms. Our findings highlight the association between certain anatomical features of ACoM aneurysms and an increased risk of these complications. These results align with previous studies that have identified similar risk factors for ACoM aneurysm rupture and associated complications [1–3].

Our study reveals that medium-sized aneurysms are the most common in patients with ACoM aneurysm rupture, while small and large-sized aneurysms are also prevalent in this patient population, consistent with previous research [4, 5]. Clinicians should consider aneurysm size when determining the appropriate treatment approach for these patients.

Furthermore, we observed that the majority of patients with ACoM aneurysm rupture have aneurysms with a neck, although a significant proportion of patients have aneurysms without a neck. This factor should be carefully considered when determining the optimal treatment strategy.

The direction of the aneurysm dome was found to vary widely in patients with ACoM aneurysm rupture, with superior being the most common direction, followed by posterior and anterior. Evaluating the dome direction is crucial for selecting an appropriate treatment approach.

Additionally, our study revealed that a significant proportion of patients with ACoM aneurysm rupture have multiple cerebral artery aneurysms [6]. Therefore, it is important for clinicians to thoroughly evaluate the presence of other cerebral artery aneurysms when planning treatment [7, 8]. This emphasizes the need for a comprehensive assessment of all cerebral arteries in patients with a ruptured ACoM aneurysm.

Early diagnosis and prompt treatment of ACoM aneurysms are crucial, as treatment delays may increase the risk of hemorrhage and associated complications. Larger aneurysms or those with irregular shapes or multiple lobes may require more aggressive management strategies, such as microsurgical clipping, to mitigate the risk of rupture and minimize the likelihood of hemorrhage and angiospasm [9–12].

Overall, our study sheds light on the pathophysiology and management of subarachnoid hemorrhage (SAH) and associated complications in patients with ACoM aneurysms, aligning with prior research [13–15]. The identification of specific anatomical and hemodynamic risk factors for hemorrhage and angiospasm can inform clinical decision-making and improve patient outcomes by enabling personalized treatment strategies based on individual needs and risk profiles [16].

#### Conclusions:

1. The majority of patients in this study had medium-sized ACoM aneurysms, followed by small, large, and giant-sized aneurysms. The direction of the aneurysm dome varied, with anterior, posterior, superior, inferior, and mixed projections observed.

2. Multichambered aneurysms were found in 19.4% of cases, while single-chambered, saccular-shaped aneurysms were more prevalent (80.6%).

3. Approximately one-third of the patients had aneurysms in other cerebral arteries in addition to the ACoM aneurysm, most commonly with two additional aneurysms present.

4. Angiospasm was a common occurrence in patients with ACoM aneurysms, affecting 60.2% of individuals. Widespread angiospasm was observed in a significant proportion of these cases.

5. Hemorrhage occurred in 28.6% of patients, with aneurysm rupture often accompanied by the formation of an intracerebral hematoma or subarachnoid hemorrhage (SAH).

6. The severity of SAH, as determined by the Fisher Grading Scale, varied among patients, with Grade II and Grade IV being the most common grades.

7. Intracerebral hematomas were present in 30.6% of patients, primarily located in the frontal lobes. Most hematomas had a volume of less than 10 cm<sup>3</sup>.

8. The level of consciousness upon admission was influenced by factors such as the presence and size of an intracerebral hematoma, severity of intraventricular hemorrhage (if present), and the prevalence of angiospasm.

**Further research** and investigation are needed to validate these findings and explore effective strategies for preventing and managing complications associated with ACoM aneurysms.

**Funding.** No targeted funding reported.

**Conflicts of interest.** Author has no conflict of interest to declare.

#### REFERENCES

- Xu, M., Lv, N., Sun, K., Hong, R., Wang, H., Wang, X., Xu, L., Chen, L., & Xu, M. (2022). Morphological and Hemodynamic Risk Factors for the Rupture of Proximal Anterior Cerebral Artery Aneurysms (A1 Segment). *Frontiers in aging neuroscience*, 14, 835373. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.835373>
- Detmer, F.J., Chung, B.J., Jimenez, C. et al. Associations of hemodynamics, morphology, and patient characteristics with aneurysm rupture stratified by aneurysm location. *Neuroradiology* 61, 275–284 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2135-9>
- Jirjees S, Htun Z, Aldawudi I, et al. (July 14, 2020) Role of Morphological and Hemodynamic Factors in Predicting Intracranial Aneurysm Rupture: A Review. *Cureus* 12(7): e9178. 10.7759/cureus.9178
- Ma C, Mao L, Zhang G, et al. Associations between morphological parameters and ruptured anterior communicating artery aneurysm: A propensity score-matched, single center, case-control study. *Interventional Neuroradiology*. 2022;0(0). <https://doi.org/10.1177/15910199221108308>
- Tang, X., Zhou, L., Wen, L., Wu, Q., Leng, X., Xiang, J., & Zhang, X. (2022). Morphological and Hemodynamic Characteristics Associated With the Rupture of Multiple Intracranial Aneurysms. *Frontiers in neurology*, 12, 811281. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.811281>

6. Soares, F. P., Velho, M. C., & Antunes, A. C. M. (2019). Clinical and morphological profile of aneurysms of the anterior communicating artery treated at a neurosurgical service in Southern Brazil. *Surgical neurology international*, 10, 193. [https://doi.org/10.25259/SNI\\_41\\_2019](https://doi.org/10.25259/SNI_41_2019)
7. Cai, W., Hu, C., Gong, J., & Lan, Q. (2018). Anterior Communicating Artery Aneurysm Morphology and the Risk of Rupture. *World neurosurgery*, 109, 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.118>
8. Vitošević, F., Milošević Medenica, S., Kalousek, V., Mandić-Rajčević, S., Vitošević, M., Lepić, M., Rotim, K., & Rasulić, L. (2022). CLINICAL CHARACTERISTICS AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS ASSOCIATED WITH RUPTURE OF ANTERIOR COMMUNICATING ARTERY ANEURYSMS. *Acta clinica Croatica*, 61(2), 284–294. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.02.15>
9. Neyazi, B., Swiatek, V. M., Skalej, M., Beuing, O., Stein, K. P., Hattingen, J., Preim, B., Berg, P., Saalfeld, S., & Sandalcioglu, I. E. (2020). Rupture risk assessment for multiple intracranial aneurysms: why there is no need for dozens of clinical, morphological and hemodynamic parameters. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 13, 1756286420966159. <https://doi.org/10.1177/1756286420966159>
10. Mocco, J., Brown, R. D., Jr, Torner, J. C., Capuano, A. W., Fargen, K. M., Raghavan, M. L., Piepgras, D. G., Meissner, I., Huston, J., III, & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators (2018). Aneurysm Morphology and Prediction of Rupture: An International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Analysis. *Neurosurgery*, 82(4), 491–496. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyx226>
11. Pierot, L., Barbe, C., Ferré, J. C., Cognard, C., Soize, S., White, P., & Spelle, L. (2020). Patient and aneurysm factors associated with aneurysm rupture in the population of the ARETA study. *Journal of neuroradiology = Journal de neuroradiologie*, 47(4), 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.neurad.2019.07.007>
12. Soldozy, S., Norat, P., Elsarrag, M., Chatrath, A., Costello, J. S., Sokolowski, J. D., Tvrđik, P., Kalani, M. Y. S., & Park, M. S. (2019). The biophysical role of hemodynamics in the pathogenesis of cerebral aneurysm formation and rupture, *Neurosurgical Focus FOC*, 47(1), E11. Retrieved Apr 22, 2023, from <https://doi.org/10.3171/2019.4.FOCUS19232>
13. Lv, N., Karmonik, C., Chen, S. et al. Wall Enhancement, Hemodynamics, and Morphology in Unruptured Intracranial Aneurysms with High Rupture Risk. *Transl. Stroke Res.* 11, 882–889 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00782-4>
14. Liu Q, Jiang P, Wu J, Gao B and Wang S (2019) The Morphological and Hemodynamic Characteristics of the Intraoperative Ruptured Aneurysm. *Front. Neurosci.* 13:233. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00233>
15. İdil Soylu, A., Uzunkaya, F., & Akan, H. (2021). Anterior communicating artery aneurysms: Nonmodifiable morphological parameters associated with rupture risk. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 31(5), 940–946. <https://doi.org/10.1111/jon.12896>
16. Kocur, D., Przybyłko, N., Niedbała, M., & Rudnik, A. (2019). Alternative Definitions of Cerebral Aneurysm Morphologic Parameters Have an Impact on Rupture Risk Determination. *World neurosurgery*, 126, e157–e164. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.283>

**Яковенко Олександр Сергійович,**  
аспірант кафедри хірургії медичного факультету №2,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
a000128@vntu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-5102-9087>  
м. Вінниця, Україна

**Каніковський Олег Євгенійович,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри хірургії медичного факультету №2,  
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова  
o.kanikovsky@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-9302-8760>  
м. Вінниця, Україна

### Досвід застосування використання комбінації біозварювання та лазерної абляції при лікуванні аноректальних нориць

При розгляді колопроктологічних захворювань аноректальні нориці спостерігаються у 15–40% пацієнтів. Рецидивність при виконанні класичних та малоінвазивних втручань від 10%–40% по різним даним. При виборі методу оперативного лікування аноректальних нориць відається перевага малоінвазивним методам, що дозволяє мінімізувати післяопераційні ускладнення. Мета дослідження: Оцінити ефективність засосування комбінації медифікованої методики LIFT. Матеріали та методи: Проведений аналіз лікування 34 хворих з аноректальними норицями. Результати: Процес лікування включав в себе 2 етапи. Перший етап полягав у ліквідації гнійного процесу при якому виконувалось розкриття та дренування абсцесу за допомогою сетону, для подальшого формування лінійної нориці. Другий етап полягав у відключенні нориці від прямої кишки. Виконувалась комбінована методика LIFT + лазерна абляція + біозварювання норицевого ходу. При розгляді методу LIFT основним етапом даного методу являється пересічення та герметизація просвіту нориці в міжсфінктерному просторі. Функціональна недостатність після операції не постраждала на протязі 4 місяців. У всіх випадках проходила оцінка сфінктерного апарату за шкалою Wexner. Ускладнень після операції відмічено не було. Рецидив відмічено у 3% випадків. У порівнянні з іншими комбінованими методами LIFT даний метод показує хороші показники рецидивності.

**Висновки:** 1. Комбінована методика LIFT значно зменшує відсоток рецидивів у порівнянні із класичними методиками та стандартною методикою LIFT.

2. У порівнянні із класичними методиками при застосуванні LIFT та її комбінації випадків недостатності анального сфінктера не біло відмічено.

3. Вибір сетону та ведення хворого на протязі періоду лікування сетоном при першому етапі лікування впливає в значній мірі на ризик винення анальної інконтиненції.

**Ключові слова:** Аноректальна нориця, LIFT, FiLac.

**Yakovenko Oleksandr Serhiiovych,** Postgraduate student, Department of Surgery, Faculty of Medicine No. 2, Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov, a000128@vntu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-5102-9087>, Vinnytsia, Ukraine

**Kanikovskiy Oleh Yevheniiovych,** Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery, Faculty of Medicine No. 2, Vinnytsia National Medical University named after E. Pirogov, o.kanikovsky@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9302-8760>, Вінниця, Україна

### Experience of using the combination of bio-welding and laser ablation in the treatment of anorectal fistulas

Anorectal fistulas are observed in 15–40% of patients when considering colopectological diseases. Recurrence when performing classic and minimally invasive interventions is from 10% to 40% according to various data. When choosing a method of surgical treatment of anorectal fistulas, preference is given to minimally invasive methods that minimize postoperative complications. The purpose of the study: To evaluate the effectiveness of the suction combination of the modified LIFT technique. Materials and methods: An analysis of the treatment of 34 patients with anorectal fistulas was carried out. Results: The treatment process included 2 stages. The first stage consisted in the elimination of the purulent process, during which the opening and drainage of the abscess was carried out with the help of a seton, for the further formation of a linear fistula. The second stage consisted in disconnected fistulas from the rectum. The combined method of LIFT + laser ablation + biowelding of the fistula was performed. When considering the LIFT method, the main stage of this method is the intersection and sealing of the fistula lumen in the intersphincteric space. Functional insufficiency after surgery was not affected during 4 months. In all cases, the sphincter apparatus was evaluated according to the Wexner scale. There were no complications after the operation. Relapse was noted in 3% of cases. Compared to other LIFT combined methods, this method shows good recurrence rates.

**Conclusions:** 1. The combined LIFT technique significantly reduces the percentage of relapses compared to classical techniques and the standard LIFT technique.

2. In comparison with classical techniques, cases of anal sphincter insufficiency have not been noted when using LIFT and its combination.

3. The choice of seton and patient management during the period of treatment with seton at the first stage of treatment significantly affects the risk of anal incontinence.

**Key words:** Anorectal fistula, LIFT, FiLaC.

**Вступ.** Аноректальна нориця – патологічне сполучення просвіту анального каналу та прямої кишки зі шкірою переважно поблизу анального каналу. Данна проблема була актуальна своєю невирішеністю ще за часів Гіпократа та Галена і являється такою в наш час. Аноректальні нориці діагностуються у 2% населення усього світу. При розгляді колопоктологічних захворювань АН спостерігаються у 15–40% пацієнтів. За літературними даними частота виникнення аноректальних нориць у двічі вища у чоловіків ніж у жінок [4]. Попри значну кількість методик та застосування сучасних методів лікування аноректальних нориць залишається високий ризик рецидивів, який знаходиться на рівні від 10% до 40% [1, 6, 7] в залежності від виду нориці та виконаного методу корекції патології. В більшості випадків вдається виконати фістулотомію, яка являється найчастішою операцією при простих аноректальних норицях (інтрасфінктерна, низьк трансфінктерна нориця) [5]. Фістулотомія при правильній передопераційній оцінці сфінктерного апарату, правильній оперативній техніці та контрольованому післяопераційному періоді дозволяє ліквідувати аноректальну норицю практично без ускладнень.

Натомість при наявності складної нориці, різних коморбідних станах оперативна корекція може проходити більш ніж в 2 етапи та займати місяці, а в окремих випадках роки. При бажанні повністю видалити тканину норицевого ходу завжди потрібно брати до уваги кількість сфінктера, який знаходиться на протязі від шкіри до внутрішнього отвору, адже збереження сфінктерного апарату являється одним із головних аспектів при виборі подальшої тактики при лікуванні нориці. При виборі методу оперативного лікування аноректальних нориць відається перевага малоінвазивним методам, основним завданням яких являється збереження зовнішнього та мінімальний травматизм внутрішнього сфінктера анального каналу. На сьогодні часто застосовуються та зустрічаються у літературі такі методи як LIFT, FiLaC, VAAFT при виконанні яких виконується основне правило малоінвазивного втручання, а саме мінімальний травматизм та збереження сфінктерного апарату [2, 3]. При ретельному розгляді кожної із запропонованих методик, очевидним являється факт недосконалої всіх малоінвазивних втручань, адже кожна із них має достатньо високий рівень рецидивності. По літературним даним при оцінці віддалених результатів при виконанні операції LIFT (ligation of intersphincteric fistula tract) рівень рецидивності у віддаленому післяопераційному періоді та періоді реабілітації (1–27 місяців) складає від 30% до 40% [1, 7, 8]. Схожа ситуація спостерігається з відносно новітнім методом лікування аноректальних нориць із застосуванням лазерної енергії FiLaC за літературними даними рівень рецидивності з медіаною спостереження близько 25 місяців складає біля 35%. Трохи кращі результати спостерігаються при доповненні FiLaC + закриття внутрішнього отвору слизовим лоскутом, де рецидивність складає близько 30%. При розгляді методу LIFT основним етапом даного

методу являється пересічення та герметизація просвіту нориці в міжсфінктерному просторі. Мінусом при виконанні даного методу є те що тканина норицевого ходу не видаляється та залишається у товщі сфінктера в результаті чого це може стати в подальшому основою для розвитку запалення та призвести до рецидиву. При розгляді FiLaC основним мінусом методу являється недостатня герметичність шва на внутрішній отвір, що і найчастішою причиною рецидиву.

**Мета дослідження.** Оцінити ефективність застосування комбінації модифікованої методики LIFT та її комбінації із лазерною абляцією норицевого ходу.

**Матеріали та методи.** У хірургічній клініці медичного факультету №2 Вінницького національного медичного факультету імені М.І. Пирогова протягом 2020–2022 р. проаналізовано результати лікування 34 хворих з аноректальними норицями. Чоловіків 29 (85,29±6,12%), жінок 5 (14,70±6,12%;  $t=8,04$ ;  $p<0,01$ ). Вік хворих склав від 24 до 65 років. У 21(1) (61,76±8,32%) хворих діагностовно низьку трансфінктерну аноректальну норицю, 11(2) (32,35±8,32%;  $t(1)=2,6$ ;  $p<0,05$ ) висока трансфінктерна нориця, 2(3) (5,88%;  $t(1)=5,08$ ;  $t(2)=2,54$ ;  $p(1)<0,01$ ;  $p(2)<0,05$ ) екстрасфінктерна нориця.

**Результати.** В даному дослідженні застосування малоінвазивних методик виконувалось тільки при повних норицях криптогенного походження. Первинним станом перед утворенням криптогенної аноректальної нориці являється виникнення аноректального, ішіоректального або пельвіоректального абсцесу. Процес лікування включав в себе 2 етапи. Перший етап полягав у ліквідації гнійного процесу при якому виконувалось розкриття, дренивання та при наявності чіткого внутрішнього отвору проведення дренирующего сетону. При ревізії порожнини абсцесу завжди виконувалось контрастування розчином (метиленовий синій 1% + перекис водню 3%) для визначення чіткого сполучення з просвітом прямої кишки. У випадках коли контраст не був виявлений у просвіті прямої кишки та анального каналу виконувалось м'яке зондування для пошуку внутрішнього отвору. Оцінка товщі сфінктера та його вольової сили оцінювали тільки під час огляду. Якщо внутрішній отвір знаходився на 1/3 від анального отвору та 6 годинах умовного циферблату в такому випадку виконувалась фістулотомія у всіх інших випадках повних аноректальних нориць виконувалось 2-х етапне лікування. Сетон встановлювався у 2-х випадках за допомогою системи А.М.І. Comfort Drain у 32 випадках використовувались Coviden Vessel Loop. При використанні Comfort Drain [9] проведення сетону через порожнину абсцесу та пошук внутрішнього отвору був полегшений через інтегрований у просвіт сетону гнучкий металевий зонд. Також було відмічено комфортну систему фіксації країв сетону, яка в кінцевому вигляді не приносила дискомфорту у повсякденному житті. При використанні Vessel Loop постановка фіксація та подальше вкорочення довжини сетону вимагала застосування додаткових

інструментів, що являлось складнішою маніпуляцією. Особливістю при фіксації Vessel Loop є те, що етапно на 2 кінця сетону накладались шовкові лігатури для етапного збільшення натягу, що в середньому виконувалося 1 раз на тиждень. Безперечним плюсом системи Comfort Drain являлось відсутність дискомфорту у вигляді посмикувань при ходьбі. При оцінці кінцевого результату застосування 2-х методів до уваги були взяті наявність запального процесу навколо сетону, набряк та рівномірність прорізування товщі сфінктера анального каналу, кардинальної різниці не було помічено [10]. При відсутності гнійно-серозних виділень та інфекційного процесу тканин навколо сетону виконувався 2-й етап втручання безпосередньо лікування нориці. В середньому 2-й етап виконувався через 4 тижні. Оперативне лікування виконувалося у 19 випадках під спиномозковою анестезією, 15 випадках під внутрішньовенною седацією + пудентальною блокадою. Виконувалась стандартний доступ при методиці LIFT (The ligation of the intersphincteric fistula tract) тобто розріз проводився в проекції нориці на межі внутрішнього та зовнішнього сфінктера. Перед виконанням доступу виконувалось проведення зонду. Виконувалась препарування тканини мязевого апарату тупим методом. Після чіткої мобілізації норицевого ходу проводилось встановлення 2-х утримуючих лігатур, що дозволяло максимально контролювати операційний простір. Далі виконувалась циркулярний кюретаж просвіту нориці до появи кров'яних виділень. Наступний етап полягав у застосуванні лазерної абляції норицевого ходу. При виконанні лазерної абляції застосовувався лазер Lika Surgeon+ 12 Вт 1470nm, щільність енергії 100 Дж/см. Далі виконувалась повторний цикл кюретажу та лазерної абляції. Важливим моментом являвся вибір лазерного світловоду. У даному випадку було застосовано спеціалізований норицевий світловод, що дозволило досягти максимальної щільності та послідовності доставки лазерної енергії до стінки нориці. Далі було виконано заварювання нориці у міжсфінктерному просторі за допомогою біозварювання. У нашому випадку біозварювання виконувалось на височастотному коагуляторі зварювальному Патонмед ЕКВ3-300. В автоматичному режимі. Надалі проводилась проба на герметизм зва-

рювального шва. Доступ до міжсфінктерного простору ушивався поліамідом а рана висіченого зовнішнього отвору тампонувався марлевими серветками просякнутими розчином Бетадину. У післяопераційному періоді по суб'єктивним даним був відмічений мінімальний больовий синдром (больові відчуття зберігались протягом 2–3 днів). Сила сфінктерного апарату та вольова сила сфінктера оцінювалась через 4 місяці після оперативного втручання. Для оцінки ступеню недостатності використовувалась Клівлендська шкала оцінки анальної інконтиненції або шкала Wexner, яка наведена в таблиці 1 [3].

Через 4 місяці випадків анальної інконтиненції не було зафіксовано. Випадків рецидиву хвороби був зафіксований у 1 (2,94%). В наявній літературі описано багато рінотомічних методів у лікуванні аноректальних нориць. В даному випадку описана модифікація операції LIFT доповнена лазерною абляцією та біозварюванням. В наукових джерелах наявні безліч модифікацій операції LIFT

Основні з них це LIFT+ закриття внутрішнього отвору слизовим лоскутом, LIFT+ застосування фібринової пробки, LIFT+ закриття внутрішнього отвору слизовим лоскутом+ лазерна абляція дистального відділу нориці. При всій сукупності доповнень рівень рецидиву по різним даним коливається від 10% до 40% і нижчий рівень рецидивності спостерігається при комбінованих методиках. Золотого стандарту при лікуванні аноректальних нориць нема і підтвердженням тому являється показник рецидивності різних авторів у різних країнах світу, проте такі фактори, як простота виконання методики, низький рівень дискомфорту та болі в післяопераційному періоді надають змогу вважати методику перспективною за умови її модифікації. Головною причиною рецидиву у нашому випадку являється слабкість ураженої слизової, яка під тиском газів та калових мас може перфорувати у зв'язку з чим виникає рецидив хвороби. Основними відмінностями описаних в літературі модифікацій від тієї, яка застосовується нами є:

1. Застосування біозварювання замість полігліколіду для перев'язки нориці
2. Вплив лазерної енергії на внутрішній отвір та стінку нориці.

Таблиця 1

Шкала оцінки анальної інконтиненції (Wexner)

Фактор	Частота				
	ніколи	Зрідка (<1 разу на місяць)	Іноді (<1 разу на тижень, але >1 разу на місяць)	звичайно (<1 разу на добу, але >1 разу на тиждень)	завжди (>1 разу на добу)
Тверді випорожнення	0	1	2	3	4
Рідкі випорожнення	0	1	2	3	4
Гази	0	1	2	3	4
Носіння прокладок	0	1	2	3	4
Зміна способу життя	0	1	2	3	4

Примітка: 0 балів – адекватне утримання, 20 балів – нетримання всіх компонентів кишкового вмісту, 9 і більше – потерпає якість життя, що вимагає корекції.

### Висновки:

1. Комбінована методика LIFT значно зменшує відсоток рецидивів у порівнянні із класичними методиками та стандартною методикою LIFT.

2. У порівнянні із класичними методиками при застосуванні LIFT та її комбінації випадків

недостатності анального сфінктера не було відмічено.

3. Вибір сетону та ведення хворого на протязі періоду лікування сетоном при першому етапі лікування впливає в значній мірі на ризик винесення анльної інконтиненції.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Каніковський О.Є. – ідея мета статті, концепція та дизайн дослідження;

Яковенко О.С. – узагальнення матеріалу, підготовка тексту статті, оформлення статті.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Outcomes Anestis Charalampopoulos , Dimitrios Papakonstantinou , George Bagias , Konstantinos Nastos , Markos Perdikaris , Savvas Papagrigoriadis. Surgery of Simple and Complex Anal Fistulae in Adults: A Review of the Literature for Optimal Surgical. DOI: 10.7759/cureus.35888; ст. 2–3.
2. Alexander Herold, Paul-Antoine Lehur, Klaus E. Matzel, P. Ronan O'Connell. Coloproctology second edition. 2017p. ; ст. 59–73.
3. O. E. Kanikovskiy, A. V. Osadchyi, O. A. Kotsyura, A. V. Tomashevskiy, T. P. Zarezenko. SPHINCTEROPLASTY FOR ANAL INCONTINENCE ON THE BASIS OF NECROTIC FASCIITIS OF THE PERINEUM. DOI: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(9\).2019.06](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(9).2019.06) с. 48
4. Kamal Gupta, Kushal Mital and Ruby Gupta. DISTAL LASER PROXIMAL SLOFT (DLPS) – A NEW APPROACH FOR MANAGEMENT OF FISTULA IN ANO.
5. L Dekker, D D E Zimmerman, R M Smeenk, R Schouten, I J M Han-Geurts. Management of cryptoglandular fistula-in-ano among gastrointestinal surgeons in the Netherlands. DOI: 10.1007/s10151-021-02446-3. с. 2.
6. Siripong Sirikurnpiboon. The risk factors for failure and recurrence of LIFT procedure for fistula in ano. DOI: 10.47717/turkjsurg.2023.5807. с. 2–3.
7. Omar Vergara-Fernandez, Luis Alberto Espino-Urbina. Ligation of intersphincteric fistula tract: what is the evidence in a review? DOI: 10.3748/wjg.v19.i40.6805
8. Baocheng Zhao, Zhenjun Wang, Jiagang Han, Yi Zheng, Jinjie Cui , Sanshui Yu. Long-Term Outcomes of Ligation of the Inter-Sphincteric Fistula Tract Plus Bioprosthetic Anal Fistula Plug (LIFT-Plug) in the Treatment of Trans-Sphincteric Perianal Fistula. 2 с.
9. Qiuxiang Yu, Congcong Zhi, Lanshi Jia, Hui Li. Cutting seton versus decompression and drainage seton in the treatment of high complex anal fistula: a randomized controlled trial. DOI: 10.1038/s41598-022-11712-9
10. Salah M Raslan, Mohammed Aladwani, Nasser Alsanea. Evaluation of the cutting seton as a method of treatment for perianal fistula.



# ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

УДК 616–056.5–02:616.37–002–06:616.995.132.8  
DOI

**Бабінець Лілія Степанівна,**  
докторка медичних наук, професорка,  
завідувачка кафедри терапії та сімейної медицини,  
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
lilyababinets@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>  
м. Тернопіль, Україна

**Галабіцька Ірина Михайлівна,**  
кандидатка медичних наук,  
докторантка кафедри терапії та сімейної медицини,  
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
irynekagal@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-9028-7230>  
м. Тернопіль, Україна

## Можливості інформаційної системи прогнозування при оцінці клініко-інструментальних симптомів хронічного панкреатиту за умов коморбідності

**Вступ.** Останніми роками все більша увага приділяється вивченню поєднання гастроентерологічних захворювань із гельмінтозами. Багато наукових джерел говорить про вплив гельмінтів як фактор ризику формування та ускладнення ХП. Деякі вчені навіть виділяють паразитарний панкреатит в якості самостійної етіологічної форми захворювання, яка частіше має перебіг у вигляді рецидивуючого ХП. В останні роки спостерігається тенденція до зростання поширеності аскаридозу.

**Мета дослідження.** Розробити алгоритм диференціальної діагностики і прогнозування супутнього аскаридозу у хворих на хронічний панкреатит з візуалізацією у вигляді дерева рішень.

**Матеріали та методи.** Дослідну групу склали 125 хворих на ХП у поєднанні із аскаридозом та без нього. Діагнози ХП та аскаридозу було верифіковано відповідно до протокольних вимог і клініко-статистичної класифікації хвороб органів травлення. У результаті статистичної обробки отримано набір багатьох правил, які йдуть від кореня до кожного термінального вузла, містять нерівності для численних атрибутів і умови включення для категоріальних атрибутів.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Застосування інформатизованого методу дерева рішень (data mining) є ефективним засобом побудови оптимального алгоритму прогнозування коморбідного перебігу ХП і аскаридозу (похибка становила 2,9%). Клінічні та інструментальні (УЗД ПЗ) особливості хворих на ХП є інформативними параметрами скринінгу наявності аскаридозу, які за мірою зменшення значимості представлені наступним чином: збільшення голівки ПЗ, загальна слабкість, гідрофільна структура ПЗ, абдомінальний біль, нудота, нечіткі розмиті контурами ПЗ, пронос, тяжкість у правому чи лівому підребер'ї, чергування закрепу і проносу, гіркота в роті, неоднорідна дрібнозерниста ехоструктура ПЗ, відчуття переповнення в животі, тривалість ХП. Це є важливим для визначення правильної тактики подальшої діагностики, лікування і реабілітації хворих з поєднаним перебігом ХП і аскаридозу.

**Висновок.** Було рекомендовано для скринінгового прогнозування наявності коморбідного аскаридозу при ХП і визначення раціональної тактики подальшої діагностики, лікування і реабілітації хворих з поєднаним перебігом ХП і аскаридозу на первинній ланці надання медичної допомоги застосування інформатизованого методу дерева рішень (data mining).

**Ключові слова:** хронічний панкреатит, аскаридоз, коморбідність, дерево рішень.

**Babinets Liliya Stepanivna,** Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, lilyababinets@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0560-1943>, Ternopil, Ukraine

**Halabitska Iryna Mykhailivna,** Candidate of Medical Sciences, Doctoral Student at the Department of Therapy and Family Medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, irynekagal@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9028-7230>, Ternopil, Ukraine

## Possibilities of the forecasting information system in the assessment of clinical and instrumental symptoms of chronic pancreatitis with comorbidity

**Introduction.** In recent years, more and more attention has been paid to the study of the combination of gastroenterological diseases with helminthiasis. Many scientific sources talk about the influence of helminths as a risk factor for the formation and complications of CP. Some scientists even single out parasitic pancreatitis as an independent etiological form of the disease, which more often has a course in recurrent CP. In recent years, there has been a trend toward an increase in the prevalence of ascariasis.

**The aim of the study.** To develop an algorithm for differential diagnosis and prediction of concomitant ascariasis in patients with chronic pancreatitis with visualization as a decision tree.

**Materials and methods.** The research group comprised 125 patients with CP combined with and without ascariasis. The diagnosis of CP was verified according to the clinical and statistical classification of diseases of the digestive organs. As a result of statistical processing, many rules are obtained that go from the root to each terminal node, contain inequalities for numerous attributes, and inclusion conditions for categorical attributes.

**Research results and their discussion.** The application of the computerized decision tree method (data mining) is an effective means of building an optimal algorithm for predicting the comorbid course of CP and ascariasis (the error was 2.9%). Clinical and instrumental (ultrasound) features of patients with CP are informative parameters for screening for the presence of ascariasis, which are presented as follows in order of decreasing significance: enlargement of the head of the pancreas, general weakness, hydrophilic structure of the pancreas, abdominal pain, nausea, unclear blurred contours of the pancreas, diarrhea, heaviness in the right or left hypochondrium, alternating constipation and diarrhea, bitterness in the mouth, inhomogeneous fine-grained echostructure of the pancreas, a feeling of fullness in the abdomen, duration of CP. This is important for determining the correct tactics for further diagnosis, treatment, and rehabilitation of patients with a combined course of CP and ascariasis.

**Conclusion.** It was recommended for the screening prediction of the presence of comorbid ascariasis in CP and the determination of rational tactics for further diagnosis, treatment, and rehabilitation of patients with a combined course of CP and ascariasis at the primary level of medical care, the use of an informative decision data mining.

**Key words:** chronic pancreatitis, ascariasis, comorbidity, data mining.

**Актуальність.** Результати багаторічних досліджень свідчать, що у групі хворих із тяжким перебігом хронічного панкреатиту (ХП) невдача терапії часто обумовлена недиагностованими паразитарними хворобами, зокрема аскаридозу. За даними паразитологічного моніторингу, практично кожна людина протягом свого життя хоча б раз інфікується гельмінтами. Захворюваність на аскаридоз становить 100 випадків на 100 тисяч населення [1, 2]. Останніми роками все більша увага приділяється вивченню поєднання гастроентерологічних захворювань із гельмінтозами. Багато наукових джерел говорить про вплив гельмінтів як фактор ризику формування та ускладнення ХП. Деякі вчені навіть виділяють паразитарний панкреатит в якості самостійної етіологічної форми захворювання, яка частіше має перебіг у вигляді рецидивуючого ХП. В останні роки спостерігається тенденція до зростання поширеності аскаридозу. Традиційно аскаридоз реєструється як масове захворювання населення в Україні – відповідно 138,01 випадків на 100 тис. населення. Серед хворих 60% – жителі міст, з них 65% – діти. Щорічно реєструється близько 65 тис. нових хворих [3–5]. Незважаючи на численні дослідження, що проводились із проблем паразитарних хвороб, залишається ще недостатньо розкритим патогенез органних і системних порушень, що визначають реабілітацію даного контингенту хворих. Існує низка робіт, що доводять обтяжувальний вплив аскаридозу на перебіг шигельозу, черевного тифу, скарлатини, дифтерії, кору, туберкульозу тощо, проте вплив аскаридозу на перебіг ХП досі залишається недостатньо вивченим. Враховуючи розповсюдженість аскаридозу та ХП, вважали актуальним вивчення цієї мікст-патології [6, 7].

Однією з можливих причин ХП є наявність аскарид у протоках залози, а також тісний анатомо-функціональний зв'язок підшлункової залози (ПЗ) з гепатобіліарною системою і шлунково-кишковим трактом (ШКТ). При цьому відбувається травматизація слизової оболонки, порушення травної та всмоктувальної функцій. Крім того, виникає конкуренція між паразитом і господарем за основні поживні речовини (вітаміни, білки, мікроелементи), що в свою чергу, може призводити до цілої низки станів, пов'язаних з порушенням обміну речовин (гіповітамінози, анемії та

ін.) [7, 8]. Також часто відзначають токсико-алергічну дію при тривалому паразитуванні аскарид внаслідок їхньої життєдіяльності та виділення ними продуктів власного обміну речовин, що призводить до формування астено-вегетативного синдрому, порушення у фізичному і психічному стані [9, 10]. Особливістю аскаридозу залишається хронічний перебіг, пов'язаний з тривалою присутністю збудника в організмі хворого через відсутність або неправильне призначення специфічного лікування [10, 11]. Особливості клініки поєданого перебігу аскаридозу та ХП характеризується симптомокомплексом загострення ХП (больовий абдомінальний синдром, жовчна чи панкреатична гіпертензія, диспепсичні явища та прояви екзокринної недостатності). Тяжкість панкреатиту залежить від локалізації паразитів та інтенсивності інвазії. Поєднання цих двох нозологій негативно позначається на клінічному перебігу обох захворювань. ХП та аскаридоз мають спільні наслідки: порушення трофологічного статусу, імунні зміни, фібротизація ПЗ, а також характерним є синдром надлишкового бактеріального росту в тонкому кишечнику і ендогенна інтоксикація [10–12].

На жаль, у діагностичному пошуку клініцисти часто не враховують значимість виявлення при ХП наявності аскаридозу, який ускладнює клінічний перебіг ХП і вимагає етіотропного лікування, що дозволило б більш ефективно і раціонально пролікувати такого пацієнта. Це мотивувало до проведення дослідження з метою раннього виявлення можливої наявності аскаридозу при оцінці даних загальноприйнятих клініко-інструментальних симптомів ХП.

**Мета** – розробити алгоритм диференціальної діагностики і прогнозування супутнього аскаридозу у хворих на хронічний панкреатит з візуалізацією у вигляді дерева рішень.

**Матеріали і методи.** Дослідну групу склали 125 хворих на ХП у поєднанні із аскаридозом та без нього, які перебували на амбулаторному лікуванні в Тернопільському центрі первинної медико-санітарної допомоги. Джерелом інформації слугували «Медичні карти амбулаторного хворого» (ф. 025/о) і «Медичні карти стаціонарного хворого» (ф. 003/о) пацієнтів. До основної групи (ХП+аскаридоз) увійшло 93 хворих на ХП у фазі нестійкої ремісії із супутнім аскаридозом.

Для оцінки впливу аскаридозу на перебіг ХП у дослідження було включено 32 хворих на ХП у фазі нестійкої ремісії без супутнього аскаридозу – група порівняння. Досліджувані групи були зіставними за віком, статтю, тривалістю ХП та його лікуванням на попередніх етапах. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб такого ж віку та статі.

Діагноз ХП було верифіковано відповідно до клініко-статистичної класифікації хвороб органів травлення (Інститут гастроентерології АМН України, 2003), яка відповідає Марсельсько-Кембриджській класифікації та уніфікованому клінічному протоколу, затвердженому наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638). Підтвердження діагнозу аскаридозу проводили у відповідності до наказу МОЗ України № МОЗ № 434 від 03.07.2006 р. Критеріями виключення були наявність інших паразитарних захворювань, загострення/декомпенсації будь-яких хронічних захворювань, в тому числі органів ШКТ, цукрового діабету; некомпенсовані серцево-легеневі захворювання, гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3-х місяців або застійна серцева недостатність; гострі інфекційні захворювання; оперативне втручання впродовж останніх 4-х тижнів; постійний прийом системних глюкокортикостероїдів; вагітність; наркотична залежність в анамнезі; відмова від участі в дослідженні.

У контингенті аналізованих хворих було 66 жінок (52,8%) і 59 чоловіків (47,2%). Вік пацієнтів коливався від 18 до 82 років. Середній вік хворих становив  $(50,84 \pm 1,19)$  років.

Структурний стан ПЗ оцінювали за даними УЗД ПЗ (апарат «Siemenssonoline SL-450»), які підсумовували для визначення ступеня тяжкості процесу відповідно до Кембриджської класифікації: 1–2 ознаки вказували на легкий ступінь, 3–5 ознак – на середній ступінь, більше 5 ознак – на тяжкий. Нормальна ПЗ (0 балів) характеризується нормальними розмірами, чіткими контурами, розмір вірсунгової протоки 2 мм, паренхіма гомогенна. Сумнівні зміни (легкий ступінь, 1 бал): ширина вірсунгової протоки 2–4 мм, розміри ПЗ в межах норми, неоднорідна паренхіма ПЗ. М'які зміни (легкий ступінь, 2 бали) – 2 і більше ознак із наступних: розмір головної панкреатичної протоки 2–4 мм, незначне збільшення розмірів ПЗ, неоднорідність паренхіми, нечіткість контурів ПЗ. Помірні зміни (процес середньої тяжкості, 3 бали) – маленькі кісти (менші 10 мм), нерівно-

мірно розширена головна панкреатична протока, гострі фокальні некрози, підвищена ехогенність стінок головної панкреатичної протоки, нерівність контурів ПЗ. Значні зміни (4 бали, тяжкий ступінь) – деякі з вище перелічених ознак, а також одна і більше із наступних ознак: кісти більше 10 мм у діаметрі, внутрішньопротокові дефекти наповнення, камені, обструкції або структури головної панкреатичної протоки, виражена дилатація або нерівномірність головної панкреатичної протоки, інвазії в сусідні органи.

Застосування методу індукції дерева рішень C5.0 в середовищі RStudio використовували для програмної реалізації в системі прийняття рішень щодо коморбідності ХП і аскаридозу на основі оцінки клініко-інструментальних проявів ХП. Математично задача індукції дерева рішень формулюється в такий спосіб. Маємо безліч  $D$ , яке містить  $N$  наборів навчальних даних (клінічних та інструментальних ознак чи симптомів). При цьому кожен набір  $(A_1^i, A_2^i, \dots, A_p^i, C^i)$  складається з вхідних даних – атрибутів  $A_1, \dots, A_p$  і вихідних даних – атрибутів класу  $C$ . Атрибути  $A_1, \dots, A_p$  можуть мати як числові, так і категоріальні значення. Атрибут класу  $C$  приймає одне з  $K$  дискретних значень:  $C \in \{1, \dots, K\}$ .

Метою є прогнозування деревом рішень значень атрибута класу на підставі значень атрибутів  $A_1, \dots, A_p$ . При цьому слід максимізувати точність прогнозування атрибута класу  $C$ , а саме  $P\{C = c\}$  на термінальних вузлах для вільного  $c \in \{1, \dots, K\}$ . Алгоритми індукції дерева рішень автоматично розбивають на вузли значень числових атрибутів  $A_i$  на два інтервали:  $A_i \leq x_i$  і  $A_i > x_i$ , а категоріальні атрибути  $A_j$  – на два підмножини:  $A_j \in S_j, A_j \notin S_j$ . Розбиття числових атрибутів ґрунтується, як правило, на принципі ентропії або індексі Джині. Процес розбиття рекурсивно повторюється до тих пір, поки не буде спостерігатися покращення точності прогнозування. Останній крок включає виключення вузлів для уникнення оверфітінгу моделі. У результаті треба отримати безліч правил, які йдуть від кореня до кожного термінального вузла, містять нерівності для численних атрибутів і умови включення для категоріальних атрибутів.

**Результати та обговорення.** При застосуванні алгоритму методу C5.0 для побудови дерева рішень використані такі набори атрибутів (табл. 1 і 2). При

Таблиця 1

## Атрибути для індукції дерева рішень на підставі клінічної симптоматики хворих групи дослідження

Значення атрибуту	Опис атрибуту	Тип значення атрибуту
1	2	3
A1	Стать	фактор
A2	Вік	цілочисельний
A3	Абдомінальний біль	фактор
A4	Нудота	фактор
A5	Блювання	фактор
A6	Печія	фактор
A7	Гіркота в роті	фактор
A8	Відрижка	фактор
A9	Вздуття	фактор

1	2	3
A10	Закреп	фактор
A11	Пронос	фактор
A12	Чергування закрепку та проносу	фактор
A13	Зниження апетиту	фактор
A14	Тяжкість в епігастрії	фактор
A15	Відчуття переповнення	фактор
A16	Загальна салбкість	фактор
A17	Тривалість захворювання	цілочисельний

Таблиця 2

Атрибути для індукції дерева рішень на підставі аналізу УЗ-даних хворих групи дослідження

Значення атрибуту	Опис атрибуту	Тип значення атрибуту
A18	Розмір головки ПЗ (11–30 мм)	фактор
A19	Розмір тіла ПЗ (8–21 мм)	фактор
A20	Розмір хвоста ПЗ (15–20 мм)	фактор
A21	Потовщена	фактор
A22	Ущільнена	фактор
A23	Дифузні зміни	фактор
A24	Звивисті контури	фактор
A25	Нечіткі, нерівні контури (розмиті)	фактор
A26	Гідрофільна	фактор
A27	Фіброзні зміни	фактор
A28	Ехогенність підвищена, знижена	фактор
A29	Кальцинати в ПЗ чи протоках	фактор
A30	Ехоструктура неоднорідна (дрібнозерниста)	фактор

побудові дерева з урахуванням даних як клінічної симптоматики, так і УЗД використана комбінація атрибутів таблиць (табл. 1 і 2).

У роботі використана реалізація алгоритму на мові R за допомогою пакета C50 в середовищі RStudio. Побудовані дерева рішень представлені на рис. 1–3.

Аналізуючи дерево рішень, побудоване на підставі даних клінічної симптоматики (рис. 1), встановили, що за інформативністю на першому місці знаходиться наявність болю в животі. При її відсутності алгоритм пропонує питання про наявність проносу. При його наявності маємо з ймовірністю  $P = 1$  ХП (5 випадків).

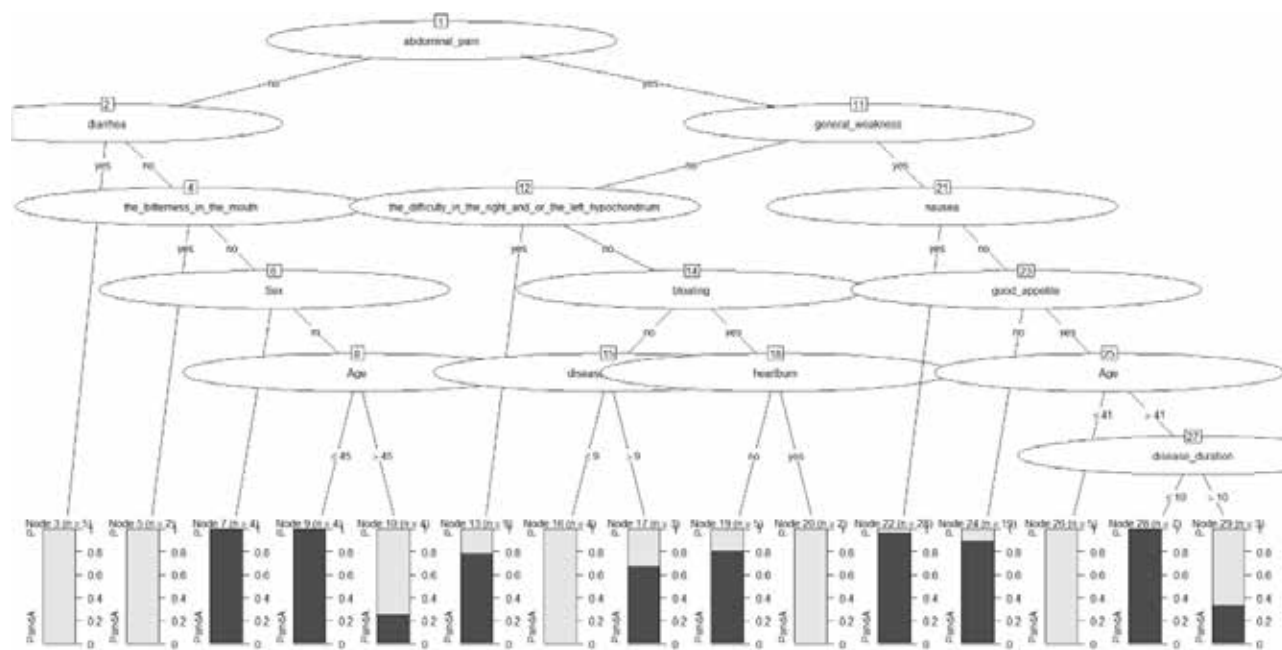


Рис. 1. Дерево рішень на підставі даних клінічної симптоматики. PanA – коморбідності ХП і аскаридозу, P – ХП

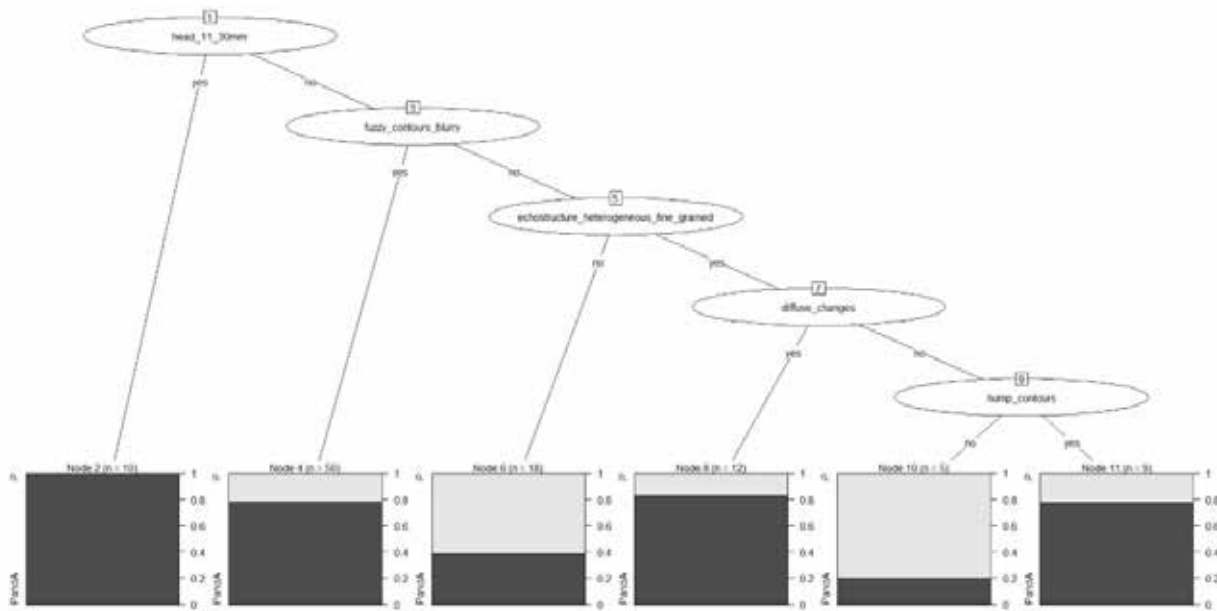


Рис. 2. Дерево рішень на підставі даних УЗД. PandA – коморбідності ХП і аскарیدозу, P – ХП

При відсутності проносу система пропонує питання про гіркоту в роті. При її наявності маємо з ймовірністю  $P = 1$  ХП (2 випадки). При відсутності уточнюємо стать. Для жінок з ймовірністю  $P = 1$  (4 випадки) маємо коморбідність ХП з аскарідозом. Для чоловіків уточнюємо вік. Для чоловіків молодше 45 років з ймовірністю  $P = 1$  (4 випадки) маємо коморбідність ХП з аскарідозом, для чоловіків старше 45 років – з ймовірністю  $P = 0,75$  (3 випадки) – відсутність аскарідозу, з ймовірністю  $P = 0,25$  (1 випадок) – наявність його.

За наявності абдомінального болю постає питання про наявність загальної слабкості. При її наявності постає питання про нудоту. За наявності нудоти з ймовірністю  $P = 0,96$  (27 випадків з 28) присутній аскари-

доз. При відсутності нудоти уточнюємо дані про стан апетиту. Якщо апетит поганий, то з ймовірністю  $P = 0,895$  (17 з 19) маємо аскарідоз. Якщо апетит хороший, то уточнюємо вік. Якщо пацієнт молодший 41 року (включно), то з ймовірністю  $P = 1$  – аскарідозу немає (5 випадків). Якщо пацієнт старше, то уточнюємо тривалість хвороби. Якщо хвороба триває менше або дорівнює 10 рокам, то з ймовірністю  $P = 1$  (7 випадків) маємо наявність аскарідозу. Якщо більше 10 років, то з ймовірністю  $P = 0,66$  (2 випадки з 3) – аскарідозу немає. І навпаки.

За відсутності загальної слабкості маємо відповідне піддерево. Першим уточнюємо питання про тяжкість в правому / лівому підребер'ї (епігастрії). При її наяв-

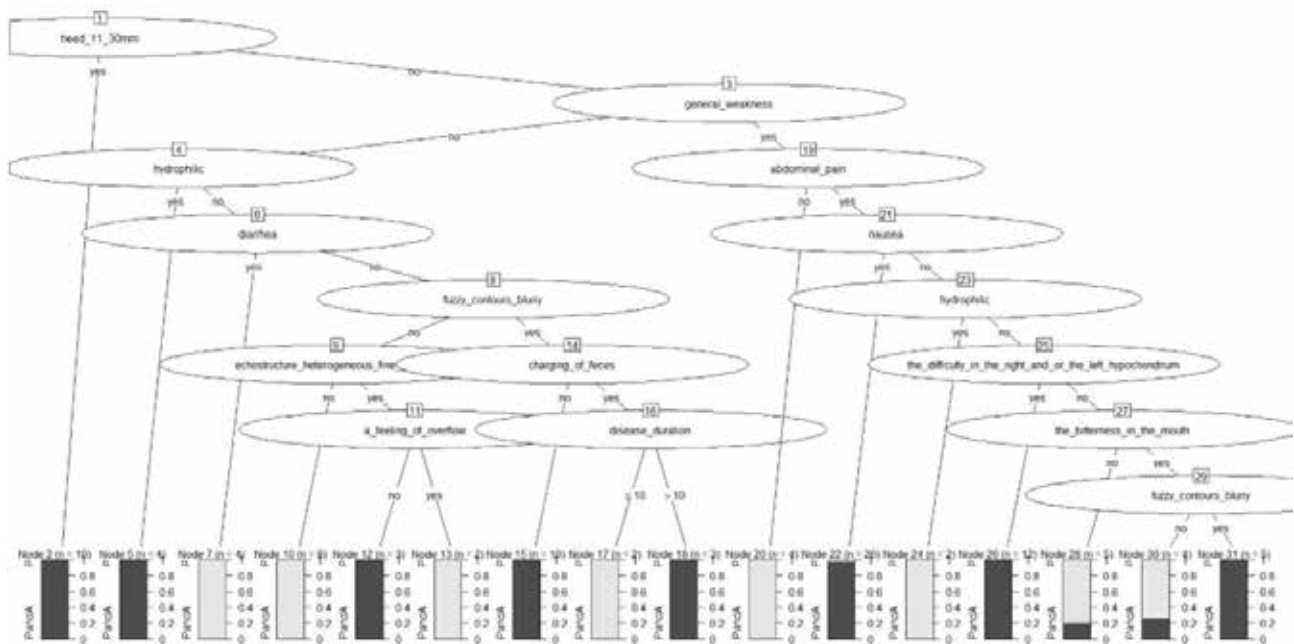


Рис. 3. Дерево рішень на підставі даних клінічної симптоматики та УЗД. PandA – коморбідність ХП і аскарідозу, P – ХП

ності маємо з ймовірністю  $P = 0,78$  аскаридоз. За її відсутності запитуємо про здуття. Якщо здуття немає, то уточнюємо тривалість хвороби. Якщо вона менше 9 років, то з ймовірністю  $P = 1$  аскаридозу немає. Якщо більше, то з ймовірністю  $P = 0,66 - \epsilon$  (2 випадки з 3). Якщо здуття є, то постає питання про печію. Якщо печії немає, то з ймовірністю  $P = 0,8$  маємо аскаридоз (4 випадків з 5). Якщо є, то з ймовірністю  $P = 1 - \epsilon$  маємо.

Аналізуючи дерево рішень, побудоване на підставі даних УЗД (рис. 2), виявили, що на першому місці по інформативності для діагностики коморбідності є наявність збільшення голівки ПЗ (11–30 мм). При її збільшенні з ймовірністю  $P = 1$  маємо коморбідність ХП і аскаридозу (в нашому дослідженні таким чином вона визначена у 10 пацієнтів). При її нормальних розмірах наступною ознакою за інформативністю є наявність нечіткого нерівного розмитого контуру ПЗ. За його наявності ймовірність коморбідності аскаридозу –  $P = 0,22$  (11 пацієнтів), ймовірність його відсутності –  $P = 0,78$  (39 пацієнтів). При відсутності нечіткого нерівного розмитого контуру алгоритм пропонує аналізувати ехоструктуру. За відсутності неоднорідної (дрібнозернистої) ехоструктури з ймовірністю  $P = 0,611$  аскаридоз відсутній (11 пацієнтів) і з ймовірністю  $P = 0,389$  – присутній (7 пацієнтів). За наявності дрібнозернистої ехоструктури для подальшої діагностики необхідно дослідити дифузні зміни в ПЗ. При їх наявності маємо з ймовірністю  $P = 0,833$  наявність аскаридозу (10 пацієнтів), з ймовірністю  $P = 0,167$  – його відсутність (2 пацієнта). За відсутності дифузних мін ПЗ останнім слід проаналізувати наявність горбистих контурів. При їх відсутності маємо з ймовірністю  $P = 0,2$  наявність аскаридозу (1 пацієнт), з ймовірністю  $P = 0,8$  – його відсутність (4 пацієнта). За наявності горбистих контурів навпаки з ймовірністю  $P = 0,78$  аскаридоз присутній (7 пацієнтів), з ймовірністю  $P = 0,22$  – відсутній (2 пацієнта).

Подібним же чином може бути проаналізовано дерево рішень з урахуванням як даних клінічної симптоматики, так і УЗД (рис. 3). Важливо відзначити, що

з використанням дерева рішень (рис. 3) отримуємо частоту використання атрибутів для класифікації коморбідних станів, зазначену в табл. 3. У таблиці вказано використання атрибутів у порядку зменшення частоти (у %). Програмою дерева рішень доведено, що з метою встановлення супутнього аскаридозу слід буде звернути увагу на такі дані клінічної симптоматики: загальна слабкість (у 90,38% випадків), абдомінальний біль (55,77% випадків), нудота (у 51,92% випадків), пронос (у 30,77% випадків), тяжкість у правому і/або лівому підребер'ї (у 25,00% випадків), чергування закрепу та проносу (у 14,42% випадків), гіркота в роті (у 13,46% випадків), відчуття переповнення та тривалість захворювання (у 4,81% випадків). А також параметри УЗД: слід буде проаналізувати збільшення голівки ПЗ 11–30 мм у 100,00% пацієнтів; гідрофільність – у 61,54%, нечіткі розмиті контури – у 35,58%, неоднорідність ехоструктури – у 12,50%.

Досліджено похибку діагностування з використанням дерева (рис. 2). У цілому на досліджуваних даних похибка становила 2,9% (тобто 3 випадки із 104). При цьому помилково діагностується один випадок з 29 при відсутності аскаридозу і 2 випадки з 72 – при його наявності.

Отже, запропонований підхід (відомий, як data mining) полягає у використанні накопичених даних клінічних обстежень та УЗД в якості так званих навчальних наборів для побудови дерева рішень. Дерево рішень насправді пропонує метод побудови оптимального алгоритму прогнозування ХП+аскаридоз. Причому точність прогнозу зростатиме із збільшенням об'єму навчальних даних. До того ж метод вказує важливість певних клінічних обстежень та даних УЗД на наявність у пацієнтів з ХП аскаридозу.

Таким чином, шляхом використання інформативної програми дерева рішень C5.0 в середовищі RStudio (відомої, як data mining) було також встановлено оцінку значимості низки клінічних та інструментальних (параметрів ультразвукового дослідження ПЗ) хворих на ХП для скринінгового прогнозування можливої наявності коморбідного аскаридозу, що дуже важливо для визна-

Таблиця 3

**Найбільш значущі атрибути в дереві рішень з поєднаним урахуванням даних клінічної симптоматики та УЗД досліджених хворих (рис. 3) для виявлення коморбідності ХП з аскаридозом**

Атрибут	Використання в дереві рис. 3.7
Збільшення голівки ПЗ понад 30 мм	100.00%
Загальна слабкість	90.38%
Гідрофільна структура ПЗ	61.54%
Абдомінальний біль	55.77%
Нудота	51.92%
Нечіткі розмиті контури	35.58%
Пронос	30.77%
Тяжкість у правому/чи лівому підребер'ї	25.00%
Чергування закрепу та проносу	14.42%
Гіркота в роті	13.46%
Неоднорідна дрібнозерниста ехоструктура ПЗ	12.50%
Відчуття переповнення	4.81%
Тривалість захворювання	4.81%

чення правильної тактики подальшої діагностики, лікування і реабілітації хворих з поєднаним перебігом ХП і аскаридозу.

**Висновок:** 1. Застосування інформатизованого методу дерева рішень (data mining) є ефективним засобом побудови оптимального алгоритму прогнозування коморбідного перебігу ХП і аскаридозу (похибка становила 2,9%). Клінічні та інструментальні (УЗД ПЗ) особливості хворих на ХП є інформативними параметрами скринінгу наявності аскаридозу, які за мірою зменшення значимості представлені наступним чином: збільшення голівки ПЗ, загальна слабкість, гідрофільна структура ПЗ, абдомінальний біль, нудота, нечіткі розмиті контурами ПЗ, пронос,

тяжкість у правому чи лівому підребер'ї, чергування закрепку і проносу, гіркота в роті, неоднорідна дрібнозерниста ехоструктура ПЗ, відчуття переповнення в животі, тривалість ХП. Це є важливим для визначення правильної тактики подальшої діагностики, лікування і реабілітації хворих з поєднаним перебігом ХП і аскаридозу.

2. Було рекомендовано для скринінгового прогнозування наявності коморбідного аскаридозу при ХП і визначення раціональної тактики подальшої діагностики, лікування і реабілітації хворих з поєднаним перебігом ХП і аскаридозу на первинній ланці надання медичної допомоги застосування інформатизованого методу дерева рішень (data mining).

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Бабінець Л.С. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування, аналіз отриманих даних збір матеріалу, підготовка тексту, аналіз отриманих даних;

Галабіцька І.М. – підготовка тексту, аналіз отриманих даних.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Babinets' LS, Droniak IuV, Pliashko KO, Babinets' AI. *Lik Sprava*. 2014;(11):116-118.
- Yamawaki H, Futagami S, Kaneko K, et al. Camostat Mesilate, Pancrelipase, and Rabeprazole Combination Therapy Improves Epigastric Pain in Early Chronic Pancreatitis and Functional Dyspepsia with Pancreatic Enzyme Abnormalities. *Digestion*. 2019;99(4):283-292. doi:10.1159/000492813
- Halabitska I, Babinets L. Different consequences of the treatment of osteoarthritis in gastrointestinal comorbidity with exocrine pancreatic insufficiency. *Family Medicine & Primary Care Review*. 2021;23(4):422-428. <https://doi.org/10.5114/fmPCR.2021.108207>
- Wakabayashi M, Futagami S, Yamawaki H, et al. Comparison of clinical symptoms, gastric motility and fat intake in the early chronic pancreatitis patients with anti-acid therapy-resistant functional dyspepsia patients. *PLoS One*. 2018;13(11):e0205165. Published 2018 Nov 7. doi:10.1371/journal.pone.0205165
- Bouree P, Barthod F, Chagnon S. Ascaris in gallbladder: report of a case and review. *J Egypt Soc Parasitol*. 2005;35(2):491-496.
- Babinets L.S., Halabitska I.M. Chronic inflammatory process and bone tissue changes in patients with osteoarthritis and exocrine pancreatic insufficiency. *Lekarsky Obzor*. 2020;69(1):7-10.
- Foster T, Hamper U. Biliary Ascariasis: A Case Report. *Ultrasound Q*. 2015;31(3):232-233. doi:10.1097/RUQ.000000000000169
- Babinets LS, Dronyak YV, Melnyk NA. Concomitant ascariasis as a factor in reducing the quality of life of patients with chronic pancreatitis. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 2018;71(7):1250-1253. PMID: 30448792.
- Racioppi FA, Cestari M, Puccar P, et al. Ascariasis en la vía biliar intrahepática: a propósito de un caso pediátrico [Ascariasis in the intrahepatic biliary duct: about a case in pediatrics]. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(5):e476-e479. doi:10.5546/aap.2020.e476
- Evangelista FMD, van Vliet AHM, Lawton SP, Betson M. In silico design of a polypeptide as a vaccine candidate against ascariasis. *Sci Rep*. 2023;13(1):3504. Published 2023 Mar 2. doi:10.1038/s41598-023-30445-x
- Tee MZ, Lee SC, Er YX, et al. Efficacy of triple dose albendazole treatment for soil-transmitted helminth infections. *PLoS One*. 2022;17(8):e0272821. Published 2022 Aug 12. doi:10.1371/journal.pone.0272821
- Djune-Yemeli L, Nana-Djeunga HC, Lenou-Nanga CG, et al. Serious limitations of the current strategy to control Soil-Transmitted Helminths and added value of Ivermectin/Albendazole mass administration: A population-based observational study in Cameroon. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(11):e0008794. Published 2020 Nov. 3. doi:10.1371/journal.pntd.0008794

*Височанська Влуста Василівна,  
асистент кафедри мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
vlusta.vysochanska@uzhnu.edu.ua  
https://orcid.org/0000-0003-0998-554X  
м. Ужгород, Україна*

## Комплексна терапія хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу у поєднанні з себорейним дерматитом

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – це хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та іншими захворюваннями. **Мета.** Дослідити ефективність комплексної терапії із використанням препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та амінокислотного комплексу (АКК) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з себорейним дерматитом (СД). **Матеріали і методи.** Обстежено 78 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. Хворих розподілено на дві групи: I групі обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу та СД призначено препарат УДХК із розрахунку 15 мг/кг ваги тіла; II групі хворим призначено і УДХК та АКК. Лікування продовжували протягом 2 місяців. **Результати та їх обговорення.** Комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з АКК виявилась більш ефективною на показники функціонального стану печінки. Терапія, що спрямовано на нормалізацію показників функціонального стану печінки, спряло зменшенню вираженості клінічної симптоматики себорейного дерматиту. Встановлено достовірне зменшення кількості хворих з важкою формою СД переважно у II групі пацієнтів. Також у пацієнтів, які приймали препарат УДХК та АКК встановлено зменшення балів з  $42,1 \pm 1,8$  до  $28,7 \pm 2,0$  ( $p < 0,001$ ). Ці зміни супроводжувались збільшенням кількості хворих із СД легкої ступені важкості – на 32,5 % відповідно ( $p < 0,001$ ). **Висновки.** Комплексна терапія із використанням препарату УДХК та АКК є ефективним методом для корекції функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. Нормалізація показників функціонального стану печінки (зменшення вираженості цитолітичного, холестатичного синдромів) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу сприяє зменшенню вираженості проявів СД у даних пацієнтів.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, себорейний дерматит, урсодезоксихолева кислота, амінокислотний комплекс.

Vysochanska Vlasta Vasylivna, Assistant at the Department of Microbiology, Virology, Epidemiology and Infectious Disease, Uzhhorod National University, vlusta.vysochanska@uzhnu.edu.ua, https://orcid.org/0000-0003-0998-554X, Uzhhorod, Ukraine

## Complex therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus in combination with seborrheic dermatitis

**Introduction.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic disease based on increased lipid accumulation in hepatocytes. Today, the common pathogenetic mechanisms for NAFLD and metabolic syndrome have been proven, and their association with type 2 diabetes mellitus (DM) and other diseases is becoming evident. **The aim of the study.** To investigate the effectiveness of complex therapy using ursodeoxycholic acid (UDCA) and amino acid complex (AAC) in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in combination with seborrheic dermatitis (SD). **Materials and methods.** 78 patients with NAFLD and T2DM and SD were examined. Patients were divided into two groups: 1 group of examined patients with NAFLD and T2DM and SD was prescribed UDCA at a rate of 15 mg / kg body weight; in 2 group patients prescribed UDCA and AAC. Treatment was continued for 2 month. **Results of the study.** Complex therapy with the use of UDCA in combination with ACC proved to be more effective on the indicators of liver function. Therapy aimed at normalizing the indicators of the functional state of the liver contributed to a decrease in the severity of clinical symptoms of seborrheic dermatitis. A significant decrease in the number of patients with severe seborrheic dermatitis was found mainly in group II. Also, in patients taking UDCA and ACC, a decrease in scores from  $42.1 \pm 1.8$  to  $28.7 \pm 2.0$  ( $p < 0.001$ ) was found. These changes were accompanied by an increase in the number of patients with mild diabetes mellitus – by 32.5%, respectively ( $p < 0.001$ ). **Conclusions.** Complex therapy with the use of UDCA and ACC is an effective method for correcting the functional state of the liver, lipid metabolism in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus in combination with DM. Normalization of liver function (reduction of cytolytic and cholestatic syndromes) in patients with NAFLD and type 2 diabetes mellitus helps to reduce the severity of clinical symptoms of DM in these patients.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, seborrheic dermatitis, ursodeoxycholic acid, amino acid complex.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – хронічне захворювання, в основі якого лежить збільшене накопичення ліпідів у гепатоцитах, що перевищує 5% від маси печінки при відсутності токсичної дії алкоголю (менше 40 г/добу для чоловіків та 20 г/добу для жінок чистого етанолу) [1]. Неалкогольна жирова хвороба печінки охоплює 17–46% дорослого населення з відмінностями залежно від методу діагностики, віку, статі та етнічної належності [2], а також – до 70% пацієнтів із діабетом та ожирінням [3].

На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, серцево-судинними захворюваннями і тяжкими формами захворювання печінки, включно з цирозом і гепатоцелюлярною карциномою. Отже, НАЖХП охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику [4].

Рівень вільних жирних кислот (ВЖК) підвищується у пацієнтів із метаболічно-асоційованими хворобами,



що сприяє запаленню та резистентності до інсуліну [5]. Зокрема у пацієнтів з поєднанням себорейного дерматиту (СД) підвищується рівень тригліцеридів (ТГ) та знижується рівень ліпопротеїдів високої щільності [6]. Таким чином, клітини тканин і імунні клітини піддаються впливу зміненого складу метаболітів, таких як ВЖК і адипоцитокіни, які можуть змінювати гомеостаз і функцію імунних клітин [7].

Щоб дослідити механізми, за допомогою яких ожиріння та дисліпідемія загострюють хронічні запалення шкіри, використали моделі мишей та неонатальні людські епідермальні кератиноцити (NHEKs). Дисліпідемію викликали дієтою з високим вмістом жиру а дерматит нанесення препарату Іміквімод на вухо. Щоб дослідити вроджену імунну відповідь NHEK їх культивували та стимулювали за допомогою ІL-17A, TNF- $\alpha$ , пальмітинової кислоти та лептину. Було виявлено, що ожиріння та дисліпідемія синергічно загострюють дерматит, пов'язаний із підвищеною експресією генів прозапальних цитокінів і хемокінів. Лікування NHEKs пальмітиновою кислотою та лептином посилювало прозапальні реакції в поєднанні з TNF- $\alpha$  та ІL-17A. Крім того, попередня обробка пальмітиновою кислотою та лептином посилювала ІL-17A-опосередковане фосфорилування N-кінцевої кінази c-Jun. Дослідники підкреслюють, що лікування супутніх метаболічних розладів має важливе значення для запобігання загостренню захворювання у пацієнтів з хронічним дерматитом [8].

Отже, пошук комплексних схем терапії у хворих з поєднаною патологією є актуальним питанням сьогодення, тому що незважаючи на досягнення сучасної доказової медицини, оптимальний план ведення та вибір тактики лікування хворих на НАЖХП поки не визначений. Особливо актуальним є питання підбору лікування схем терапії, що спрямоване на корекцію декількох патогенетичних ланок у хворих з поєднаною патологією.

**Мета.** Дослідити ефективність комплексної терапії із використанням препарату урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) та амінокислотного комплексу (АКК) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з себорейним дерматитом (СД).

**Матеріали і методи.** На клінічних базах кафедри мікробіології, вірусології та епідеміології з курсом інфекційних хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» обстежено 78 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. Серед обстежених чоловіків було 41 (52,6%), жінок – 37 (47,4%). Середній вік становив 49,8 $\pm$ 4,7 років.

Групу контролю склали 18 медичних працівників аналогічної вікової групи, які мали нормальний індекс маси тіла, не вживали алкоголь, не палили, займалися помірною фізичною активністю, не мали ознак порушення толерантності до глюкози чи гіпертонії, а також ураження печінки.

Всім пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для постановки діагнозу звертали увагу на скарги, анамнез захворювання. Також визначали зріст, вагу тіла, обвід талії та розраховували індекс маси

тіла (ІМТ). Згідно рекомендацій ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМТ, при якому ІМТ 16,0 і менше відповідало вираженому дефіцитові маси тіла; ІМТ 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; ІМТ 18,0–24,9 – нормальній масі; ІМТ 25,0–29,9 – надмірній масі; ІМТ 30,0–34,9 – ожирінні I ступені; ІМТ 35,0–39,9 – ожирінні II ступені; ІМТ 40,0 і більше – ожирінні III ступені [9].

В сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні методи дослідження (оцінено показники функціонального стану печінки (активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаргатамінотрансферази (АСТ), рівень загального білірубину (ЗБ), лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ); вуглеводного обміну (рівень глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %)); жирового обміну (загальний холестерин (ЗагХ), тригліцериди (ТГ), ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛВНЩ)). Дослідження виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі ChemWell, Awareness Technology INC (США) та на AS-380 біохімічному аналізаторі (серійний номер AES2K1KH05053).

Діагноз НАЖХП встановили відповідно до критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [1]. Для оцінки ступеня ураження печінки використовували розрахунки на основі сурогатних маркерів фіброзу (онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS) [10], Fibrosis 4 calculator (FIB-4) [11] та фібротест).

Діагноз ЦД 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій IDF (2005 р.) та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.).

Діагноз СД встановлювали на основі шкірних симптомів згідно критеріїв Symptom scale of seborrheic dermatitis (SSSD) [12], анамнезу хвороби пацієнтів та, при потребі, консультації дерматолога. Оцінку важкості проводили за допомогою онлайн калькулятора Seborrheic Dermatitis area and severity index (SEDASI) [13]. Хворих з СД ділили на групи: легка 1–14 балів, середньої важкості 15–29 балів, важка 30 і більше балів. Пацієнтів з проявами запалення в ділянці грудей виключали з дослідження.

Перед початком обстеження пацієнти були проінформовані про дизайн дослідження, розроблений у межах Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України та підписали інформовану згоду. Протокол дослідження затверджено комітетом біоетики ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (протокол № 411/3 від 21.09.2021 року).

Надання медичної допомоги обстеженим хворим проводили керуючись критеріями клінічних протоколів МОЗ України та локальних протоколів. Для контролю рівня глюкози у сироватці крові обстеженим хворим призначено метформін в індивідуальному

дозуванні на фоні дієтичного харчування та модифікації способу життя.

Обстежених хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД розподілено на дві клінічні групи, залежно від призначених схем терапії [14], а саме:

– першій групі (n=38) пацієнтів на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД призначено препарат урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) «Урсіс» (фірми Київський вітамінний завод) із розрахунку 15 мг/кг ваги тіла. Лікування УДХК продовжували протягом 2 місяців.

– в другу групу ввійшло 40 хворих, які окрім препарату УДХК у дозі 15 мг/кг ваги тіла додатково приймали амінокислотний комплекс L-Бетаргін (ТОВ «Ворфартс Фарма») по 10 мл 3 рази на добу протягом 2 місяців.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Jamovi v. 1.6 (Sydney, Australia) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати та їх обговорення.** Лабораторне дослідження обстежених хворих проводилося в динаміці із визначенням вище наведених показників функціонального стану печінки, вуглеводного та ліпідного обмінів.

До проведеного комплексного лікування у обстежуваних хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД нами діагностовано ураження печінки,

що відповідало середньому ступеню активності, а також лабораторні прояви холестатичного синдрому – табл. 1.

Комплексна терапія із використанням препарату УДХК у поєднанні з АКК виявилась більш ефективною на показники функціонального стану печінки. Після двомісячного курсу терапії у хворих II групи діагностовано більш виражене зниження активності АЛТ у сироватці крові (до 80,7±2,3 ОД/л у хворих II групи – p<0,01 і лише до 103,4±2,2 ОД/л у хворих I групи – p<0,05), а також АСТ у сироватці крові. Також показники холестатичного синдрому (рівень ЗБ, ЛФ та ГГТ у сироватці крові) більш виражено зменшувались на фоні прийому препарату УДХК у поєднанні з АКК у хворих II групи.

У всіх хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД до лікування встановлено порушення ліпідного профілю. Встановлено виражена позитивна динаміка у показниках ліпідного обміну у сироватці крові у всіх обстежених хворих, проте у пацієнтів II групи ці зміни були більш виражені у порівнянні із показниками до проведеної терапії – табл. 2.

Повторне дослідження після комплексного лікування показників ліпідного обміну вказує на більш виражену позитивну динаміку у пацієнтів II групи, а саме достовірне зниження рівня ЗагХ до 6,05±0,14 ммоль/л (p<0,05); ТГ – до 1,98±0,08 ммоль/л (p<0,05); ЛПНЩ – до 2,04±0,15 ммоль/л (p<0,001), а також зниження рівня ЛПДНЩ та збільшення ЛПВЩ.

Таблиця 1

**Динаміка показників функціонального стану печінки у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу в поєднанні з СД на фоні комплексної терапії**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=38)		II група (n=40)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
АЛТ, ОД/л	28,7±0,9	144,7±3,1**	103,4±2,2^	140,9±2,6**	80,7±2,3^^+
АСТ, ОД/л	25,5±1,1	78,9±2,4*	58,6±1,7^	81,4±2,8*	41,7±1,9^^
ЗБ, ммоль/л	14,3±0,8	31,2±0,8*	22,0±1,1^	33,8±1,4*	15,9±0,7^
ЛФ, ммоль/л	73,4±2,6	147,9±2,9*	113,2±1,8^	138,0±3,1*	91,2±2,2^^+
ГГТ, ОД/л	31,5±2,1	92,0±3,1*	62,0±2,5^	96,5±2,4*	41,4±2,7^^+

*Примітка:* між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I-II груп до лікування різниця достовірною: \* – p<0,05; \*\* – p<0,0001; між показниками у хворих I та II групи до та після лікування різниця статистично достовірною: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,001; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірною: + – p<0,05.

Таблиця 2

**Динаміка показників ліпідного обміну у сироватці крові в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу в поєднанні з СД на фоні комплексної терапії**

Показник, ммоль/л	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		I група (n=38)		II група (n=40)	
		до лікування	після лікування	до лікування	до лікування
ЗагХ	4,51±0,17	7,03±0,21*	6,78±0,26^	7,12±0,89*	6,05±0,14^^+
ТГ	1,22±0,09	3,06±0,11**	2,67±0,13	3,11±0,15**	1,98±0,08^^+
ЛПНЩ	1,82±0,15	3,77±0,17**	2,78±0,23^	3,71±0,09**	2,04±0,15^^+
ЛПДНЩ	0,54±0,08	1,88±0,06**	1,12±0,16^	1,85±0,15**	1,04±0,07^
ЛПВЩ	1,72±0,11	0,82±0,05*	1,04±0,05	0,88±0,09*	1,23±0,08^^+

*Примітка:* між показниками контрольної групи та обстеженими хворими I-II груп до лікування різниця достовірною: \* – p<0,05; \*\* – p<0,001; між показниками у хворих I та II групи до та після лікування різниця статистично достовірною: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,001; між показниками у хворих I та II груп після лікування різниця статистично достовірною: + – p<0,05.

Динаміка симптомів важкості СД згідно шкали SEDASI в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу на фоні комплексної терапії

Важкість СД	Обстежені хворі			
	І група (n=38)		ІІ група (n=40)	
	до лікування	після лікування	до лікування	до лікування
Легка, бали	12,3±1,7	8,8±0,7*	12,0±1,5	6,3±0,8**,+
Кількість хворих	11 (28,9 %)	17 (44,7 %)*	8 (20,0 %)	21 (52,5 %)**,+
Середня, бали	26,7±1,5	20,3±1,2	27,3±2,3	15,4±1,4**,+
Кількість хворих	18 (47,4 %)	14 (36,9 %)*	22 (55,0 %)	14 (35,0 %)**
Важка, бали	41,7±2,2	30,4±1,9*	42,1±1,8	28,7±2,0**,+
Кількість хворих	9 (23,7 %)	7 (18,4 %)	10 (25,0 %)	5 (12,5 %)**,+

*Примітка:* між показниками у хворих І та ІІ групи до та після лікування різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ; між показниками у хворих І та ІІ груп після лікування різниця статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ .

Оцінено ступінь симптомів важкості себорейного дерматиту згідно шкали SEDASI на фоні проведеного лікування.

Проведена терапія, що спрямовано на нормалізацію показників функціонального стану печінки, а також вуглеводного та ліпідного обмінів, сприяло зменшенню вираженості клінічної симптоматики себорейного дерматиту. Встановлено достовірне зменшення кількості хворих з важкою формою СД переважно у ІІ групі пацієнтів. Також у пацієнтів, які приймали препарат УДХК та АКК встановлено зменшення балів з 42,1±1,8 до 28,7±2,0 ( $p < 0,001$ ). Ці зміни супроводжувались збільшенням кількості хворих із СД легкої ступені важкості – на 32,5 % відповідно ( $p < 0,001$ ).

Отже, результати отриманих даних дають змогу рекомендувати препарат УДХК у поєднанні з АКК до складу комплексної терапії хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД. При цьому, запропонована схема лікування є ефективною не лише для нормалізації показників функціонального стану печінки, ліпідного обміну у сироватці крові, а й сприяє зменшенню вираженості симптомів СД у даних пацієнтів.

Різноспрямований позитивний ефект АКК забезпечують його складові, а саме – аргінін (посилює детоксикаційну функцію печінки; покращує внутрішньоклітинний обмін у гепатоцитах, стимулює їх активність, знижує утворення вільних радикалів, зменшує гіпоксію та запалення, сприяє регенерації

гепатоцитів) [15]; бетаїн (приймає участь у біосинтезі фосфоліпідів, транспорті ТГ, окисненні та утилізації жирів, що в свою чергу, сприяє зменшенню жирової дистрофії печінки; також має виражену протизапальну дію) [16]; L-карнітин (покращує метаболічні процеси в печінці, сприяє виведенню з клітин токсичних речовин та шкідливих метаболітів, збільшенню м'язової маси та зменшенню вмісту жиру у клітинах) [17].

Комплексна терапія із використанням УДХК у хворих з НАЖХП та ЦД 2 типу у поєднанні з СД також є патогенетично обґрунтованою, враховуючи гепатопротекторний, гіпохолестеринемічний, антиоксидантний, антихолестатичний, антифібротичний антиапоптичний ефекти. Отже, УДХК особливо при його комбінації з АКК може розглядатись, як ефективний і безпечний лікувальний комплекс не тільки при НАЖХП та ЦД 2 типу, а й і при їх поєднанні з СД.

**Висновки.** 1. Комплексна терапія із використанням препарату УДХК та АКК є ефективним методом для корекції функціонального стану печінки, показників ліпідного обміну у хворих на НАЖХ та ЦД 2 типу у поєднанні з СД.

2. Нормалізація показників функціонального стану печінки (зменшення вираженості цитолітичного, холестатичного синдромів) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу сприяє зменшенню вираженості клінічної симптоматики СД у даних пацієнтів.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок автора у виконання роботи.** Ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів та оформлення статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Sberna AL, Bouillet B, Rouland A, Brindisi MC, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2018 Mar;35(3):368-375. doi: 10.1111/dme.13565. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29247558.
2. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021 Jun 5; 397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.
3. Lee CH, Lui DT, Lam KS. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: An update. *J Diabetes Investig.* 2022 Jun;13(6):930-940. doi: 10.1111/jdi.13756. Epub 2022 Feb 14. PMID: 35080136; PMCID: PMC9153839.

4. Liu N, Wang G, Liu C, Liu J, Huang S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and complications in type 1 and type 2 diabetes: A Mendelian randomization study. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Feb;25(2):365-376. doi: 10.1111/dom.14877. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36181433.
5. Mocchiari G, Allison M, Jenkins B, Azzu V, Huang-Doran I, Herrera-Marcos LV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is characterised by a reduced polyunsaturated fatty acid transport via free fatty acids and high-density lipoproteins (HDL). *Mol Metab.* 2023 Jul; 73:101728. doi: 10.1016/j.molmet.2023.101728. Epub 2023 Apr 19. PMID: 37084865; PMCID: PMC10176260.
- 6 Akbaş A, Kılınç F, Şener S, Hayran Y. Investigation of the relationship between seborrheic dermatitis and metabolic syndrome parameters. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Nov; 21(11):6079-6085. doi: 10.1111/jocd.15121. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35621241.
7. Dallio M, Sanginetto M, Romeo M, Villani R, Romano AD, Loguercio C, et al. Immunity as Cornerstone of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Contribution of Oxidative Stress in the Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 4; 22(1):436. doi: 10.3390/ijms22010436. PMID: 33406763; PMCID: PMC7795122.
8. Ikeda K, Morizane S, Akagi T, Hiramatsu-Asano S, Tachibana K, Yahagi A, et al. Obesity and Dyslipidemia Synergistically Exacerbate Psoriatic Skin Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 13;23(8):4312. doi: 10.3390/ijms23084312. PMID: 35457132; PMCID: PMC9032572.
9. Yak vyznachty optimalnu vahu: formula indeksu masy tila Available from: <https://moz.gov.ua/article/health/jak-viznachti-optimalnu-vagu-formula-indeksu-masi-tila> [In Ukrainian].
10. NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) Fibrosis Score Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/3081/nafl-d-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score>
11. Fibrosis-4 (FIB-4) Index for Liver Fibrosis Available from: <https://www.mdcalc.com/calc/2200/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>
12. Zhang F, Li Y, Ren W, Li S. Establishment of clinical evaluation criteria for scalp seborrheic dermatitis. *J Cosmet Dermatol.* 2023 May 11. doi: 10.1111/jocd.15804. Epub ahead of print. PMID: 37170659.
13. Micali G, Lacarrubba F, Dall'Oglio F. A new proposed severity score for seborrheic dermatitis of the face: SEborrheic Dermatitis Area and Severity Index (SEDASI). *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(6):AB18. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.088
14. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 14;24(30):3361-3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361. PMID: 30122876; PMCID: PMC6092580.
15. Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Apr 18;22(1):89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol.* 2023 May 18;22(1):117. PMID: 37072850; PMCID: PMC10114382.
16. Dobrijević D, Pastor K, Nastić N, Özogul F, Krulj J, et al. Betaine as a Functional Ingredient: Metabolism, Health-Promoting Attributes, Food Sources, Applications and Analysis Methods. *Molecules.* 2023 Jun 17;28(12):4824. doi: 10.3390/molecules28124824. PMID: 37375378; PMCID: PMC10302777.
17. Sanford JD, Franklin D, Grois GA, Jin A, Zhang Y. Carnitine o-octanoyltransferase is a p53 target that promotes oxidative metabolism and cell survival following nutrient starvation. *J Biol Chem.* 2023 Jul; 299(7):104908. doi: 10.1016/j.jbc.2023.104908. Epub 2023 Jun 10. PMID: 37307919; PMCID: PMC10339192.

**Дербак Марія Антонівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
mariana.derbak@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>  
м. Ужгород, Україна

**Бучок Ольга Володимирівна,**  
аспірант кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
olha.buchok@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-5502-5158>  
м. Ужгород, Україна

## Оцінка зовнішньосекреторної функції підшлункової залози у хворих на хронічний гепатит С

**Вступ.** Захворювання біліарної системи викликають хронічний панкреатит (ХП) у 25–40 % випадків. Поєднання ХП з хронічним гепатитом С (ХГС) є розповсюдженим проявом мультиорганної патології. Розповсюдженість ХП у хворих на ХГС встановити вкрай важко, особливо за латентного або малосимптомного перебігу, а також при вторинних його формах.

**Мета роботи.** Оцінити зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози (ПЗ) та виявити особливості клінічного перебігу ХГС у цих хворих.

**Матеріали і методи.** У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на: 1 група – 72 хворих на ХГС+ХП, 2 гр. – 48 хворих на ХГС та 3 гр. – 28 хворих на ХП. Екзокринна функція ПЗ оцінювалася за результатами копроскопії калу та панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1), яку досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-системи фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу – легка ступінь зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ; 100–150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу – тяжка ЗСН ПЗ.

**Результати досліджень.** За результатами копроскопії у хворих на ХГС + ХП стеаторея виявлена у 27,8% (20/72), креаторея – у 29,2% (21/72) випадків, що достовірно частіше ніж у хворих на ХГС ( $p=0,027$  та  $p=0,002$ ) та хворих на ХП. У 72,2% (52/72) хворих на ХГС+ХП діагностовано нижчі за норму рівні ФЕ-1, що відповідають: ЗСН ПЗ легкого ступеня у 40,3% (29/72) випадків, помірного – у 23,6% (17/72) та тяжкого – у 8,3% (6/72) осіб. У 27,8% (20/72) хворих на ХГС було діагностовано ХП із збереженням зовнішньосекреторної функції.

Серед клінічних симптомів у хворих на ХГС+ХП на першому місці за частотою спостерігали скарги на здуття живота після їди, які виявлені у 75,0% (54/72), на відміну від хворих на ХГС без ХП, де ця скарга зареєстрована у 22,9% (11/48). При ХГС без ХП на першому місці за частотою відмічається важкість та біль у правому підребер'ї, що пов'язано із гепатомегалією, яка виявлена у 64,6% (31/48) випадків. У 52,1% (25/48) хворих на ХГС без ХП виявлялись інші симптоми, характерні для біліарної патології. У більшості пацієнтів з ХГС+ХП мали місце розлади випорожнення: схильність до проносів спостерігали у 16,7% (12/72); закрепи – у 29,2% (21/72); чергування закрепів та проносів – у 22,2% (16/72) випадків та у 31,9% (23/72) випадків випорожнення були нормальними. У хворих на ХГС без ХП такі розлади зареєстровані у 22,9% (11/48) осіб: схильність до проносів спостерігали у 4,2% (2/48); закрепи – 12,5% (6/48); у 6,3% (3/48) випадків – чергування закрепів та проносів. У хворих на ХП такі розлади зареєстровані: схильність до проносів – у 36,0% (9/25); закрепи – 14,3% (7/48); у 24,0% (6/25) випадків – чергування закрепів та проносів.

**Висновки.** 1. У 40,3% хворих на ХГС поєднаний із ХП спостерігається легкий ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а у 27,8% хворих ХП протікає латентно із збереженою екзокринною функцією ПЗ.

2. Серед клінічних симптомів у 75,0% хворих на ХГС поєднаний з ХП на першому місці за частотою є метеоризм та болі в проекції голівки підшлункової залози, водночас у хворих на ХГС без ХП переважає важкість та біль у правому підребер'ї, на які скарги жаться 91,4% осіб. Розлади випорожнення характеризуються переважанням закрепів у 29,2% у хворих на ХГС поєднаний з ХП проти 12,5% та 14,3% у хворих на ХГС та ХП відповідно.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, хронічний панкреатит, панкреатична фекальна еластаза-1, стеаторея, зовнішньосекреторна недостатність.

**Derbak Mariia Antonivna,** Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University”, mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>, Uzhhorod, Ukraine

**Buchok Olha Volodymyrivna,** Postgraduate student, Department of Faculty Therapy, State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University”, olha.buchok@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-5502-5158>, Uzhhorod, Ukraine

## Assessment of the exocrine function of the pancreas in patients with chronic hepatitis C

**Introduction.** Diseases of the biliary system cause chronic pancreatitis (CP) in 25–40% of cases. The combination of CP with chronic hepatitis C (CHC) is a common manifestation of multiorgan pathology. It is extremely difficult to establish the prevalence of CP in patients with CHC, especially in the case of a latent or mildly symptomatic course, as well as in its secondary forms.

**The purpose of the study.** To assess the exocrine function of the pancreas and to reveal the features of the clinical course of CHC in these patients.

**Object and research methods.** The study included 148 patients who were divided into: 1 group – 72 patients with CHC+CP, group 2 – 48 patients with CHC and group 3 – 28 patients with CP. The exocrine function of the pancreas was evaluated based on the results of fecal coproscopy and pancreatic fecal elastase-1 (FE-1), which was studied by means of ELISA, using the test systems of ScheBo® Biotech AG (Germany). The interpretation of the results was carried out according to the following gradation: the level of FE-1 in feces is more than 200 µg/g of feces – the exocrine secretory function of the pancreas is preserved; 150–200 µg/g of feces – a mild degree of exocrine pancreatic insufficiency (EPI); 100–150 mcg/g of feces – moderate EPI; less than 100 µg/g of feces – severe EPI.

**Research results.** According to the results of coproscopy, steatorrhea was found in 27.8% (20/72) and creatorrhea in 29.2% (21/72) of patients with CHC + CP, which is significantly more often than in patients with CHC ( $p=0.027$  and  $p=0.002$ ) and patients with CP. In 72.2% (52/72) of patients with CHC+CP, lower than normal levels of FE-1 were diagnosed, corresponding to: EPI of mild degree in 40.3% (29/72) of cases, moderate – in 23.6% (17/72) and severe – in 8.3% (6/72) of people. 27.8% (20/72) of CHC patients were diagnosed with CP with preservation of exocrine function.

Among the clinical symptoms in patients with CHC+CP, complaints of bloating after meals were observed in the first place in terms of frequency, which were found in 75.0% (54/72), in contrast to patients with CHC without CP, where this complaint was registered in 22.9% (11/48). With CHC without CP, heaviness and pain in the right hypochondrium, which is associated with hepatomegaly, is the most frequently noted in 64.6% (31/48) cases. 52.1% (25/48) of CHC patients without CP had other symptoms characteristic of biliary pathology. Most patients with CHC+CP had defecation disorders: propensity to diarrhea was observed in 16.7% (12/72); constipation – in 29.2% (21/72); alternating constipation and diarrhea – in 22.2% (16/72) of cases and in 31.9% (23/72) of cases, bowel movements were normal. In patients with CHC without CP, such disorders were registered in 22.9% (11/48) of people: propensity to diarrhea was observed in 4.2% (2/48); constipation – 12.5% (6/48); in 6.3% (3/48) of cases – alternating constipation and diarrhea. The following disorders were registered in patients with CP: tendency to diarrhea – in 36.0% (9/25); constipation – 14.3% (7/48); in 24.0% (6/25) of cases – alternating constipation and diarrhea.

**Conclusions.** 1. In 40.3% of patients with CHC combined with CP, a mild degree of exocrine insufficiency of the pancreas is observed, and in 27.8% of patients, CP is latent with preserved exocrine function of the pancreas.

2. Among the clinical symptoms in 75.0% of patients with CHC combined with CP, flatulence and pain in the projection of the head of the pancreas are the most frequent, while in patients with CHC without CP, heaviness and pain in the right hypochondrium prevail, which 91.4% of people complain of. Defecation disorders are characterized by the prevalence of constipation in 29.2% of patients with CHC combined with CP versus 12.5% and 14.3% in patients with CHC and CP, respectively.

**Key words:** chronic hepatitis C, chronic pancreatitis, pancreatic fecal elastase-1, steatorrhea, exocrine insufficiency.

**Вступ.** Хронічний панкреатит (ХП) відноситься до хвороб, число яких непинно зростає у всьому світі. За останні роки відмічений неухильний ріст захворюваності підшлункової залози (ПЗ), що уражують щорічно 4–12 чоловік із 100 тис. населення [1; 2].

Серед захворювань органів травлення ХП відзначають у 5–9% випадків [3; 4]. У Польщі захворюваність на ХП становить 5 випадків, у Фінляндії – 13,4 випадки на 100 тис. населення, а поширеність в США – від 42 до 73 на 100 тис. населення [5]. Медико-соціальне значення хронічного панкреатиту визначається його прогресуючим перебігом, формуванням ранніх ускладнень (30%), летальність при яких досягає 5,1% [6–8]. Результати численних досліджень свідчать про те, що зовнішньосекреторна недостатність у 35–50% хворих на ХП виникає через 10–15 років [1; 9; 10]. Особливістю ХП є його схильність до поєднання з іншими захворюваннями [6; 11–14]. Захворювання біліарної системи викликають хронічний панкреатит у 25–40% випадків [15; 16]. До формування хронічного панкреатиту також призводять супутні хронічні захворювання травної системи, аліментарна недостатність, дефіцит білка в дієті, психологічні фактори, стрес, вірусні інфекції (епідемічний паротит, інфекційний мононуклеоз, вірусний гепатит) [14–20]. Поєднання ХП з хронічним гепатитом С (ХГС) є одним з розповсюджених проявів мультиорганної патології. Розповсюдженість ХП у хворих на ХГС встановити вкрай тяжко, особливо за латентного або малосимптомного перебігу, а також при вторинних

формах. Зумовлюється подібне тим, що захворювання маскується симптомами первинного захворювання, на тлі якого відбувається його формування. Про непинно прогресуючий перебіг ХП засвідчує висока летальність: впродовж 10 років після встановлення діагнозу вона складає 20%, а за 25-річний термін – до 50% [21–23].

На сьогоднішній день проводяться ряд досліджень, присвячених ролі ВГС у розвитку ураження багатьох органів і систем, зокрема і питання оцінки впливу HCV-інфекції на  $\beta$  – клітини ПЗ та секрецію інсуліну, проте залишається не до кінця вивченою екзокринна функція ПЗ у хворих на ХГС.

**Мета роботи.** Оцінити зовнішньосекреторну функцію підшлункової залози та виявити особливості клінічного перебігу хронічного гепатиту С у цих хворих.

**Матеріали і методи.** У дослідження включені 148 хворих, які були розділені на: 1 група – 72 хворих на ХГС+ХП, 2 гр. – 48 хворих на ХГС та 3 гр. – 28 хворих на ХП. Хворі були віком від 18 до 70 років та всі підписували інформовану згоду на проведення досліджень, структура якої відповідала офіційно узгодженій, а самі дослідження – вимогам Гельсінської декларації (1975 р.) з перескладанням, Міжнародному кодексу медичної етики (1983 р.) та відповідним законам України і положенню ВООЗ. Дослідження схвалено локальною етичною комісією ДВНЗ «УжНУ» (протокол №6/2 від 07.09.2021 р.).

Наукове дослідження виконано в рамках загальнокафедральної теми «Поєднана патологія і корекція порушень гомеостазу жителів Карпатського регіону з врахуванням дії несприятливих факторів», № держреєстрації 0121U110808 кафедри факультетської терапії ДВНЗ «Ужгородський національний університет».

Діагноз ХГС був виставлений відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду та верифікований виявленням сумарних антитіл класу IgG до структурного та неструктурних білків HCV (antiHCV IgG +) серологічним методом ІФА, а також індикацією у крові досліджуваних РНК HCV + методом ПЛР з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Тестування проводилися на термоциклері з системою детекції продуктів ПЛР у режимі реального часу «iQ 5», Bio-Rad, США. Загальноклінічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні дослідження проводилися у агестованих лабораторіях ЦМКЛ м.Ужгород, КНП «ОКІЛ» ЗОР та комерційних лабораторіях («Діла» та «Астра-Діа»). Показники біохімічного аналізу крові – загальний білірубін та його фракції, загальний білок та фракції, активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) та  $\gamma$ -глутамілтранспептидази (ГГТП) визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора та оригінальних реактивів ChemWell, Awareness Technology INC (США).

Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно міжнародної класифікації захворювань печінки (Лос-Анджелес, 1994). Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали за допомогою неінвазивного методу діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) Також хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини (УЗД ОЧП) за загальноприйнятою методикою. Усім пацієнтам було проведено копроскопію калу, де поява незначної кількості нейтрального жиру, змінених м'язових волокон та позаклітинного крохмалю дозволила запідозрити порушення зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (ПЗ) та формування хронічного панкреатиту (ХП).

Діагноз ХП встановлювали відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989) з доповненнями та уточненнями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, а також за Наказом МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному панкреатиті». Екзокринна функція ПЗ оцінювалася за результатами панкреатичної фекальної еластази-1 (ФЕ-1), рівень якої досліджували за допомогою ІФА, використовуючи тест-систему фірми ScheBo® Biotech AG (Німеччина). Інтерпретацію результатів проводили за такою градацією: рівень ФЕ-1 у калі більше 200 мкг/г калу – збережена зовнішньосекреторна функція ПЗ; 150–200 мкг/г калу – легка ступінь зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) ПЗ; 100–150 мкг/г калу – помірна ЗСН ПЗ; менше 100 мкг/г калу – тяжка ЗСН ПЗ.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалися за допомогою комп'ютерної програми Jamovi 2.3.21, Microsoft Excel, Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** Оцінка функціонального стану ПЗ ґрунтувалася на прямому та непрямому виявленні ознак зовнішньосекреторної недостатності ПЗ. За результатами копроскопії у хворих на ХГС+ХП стеаторея виявлена у 27,8% (20/72), креаторея – у 29,2% (21/72) випадків, що достовірно частіше, ніж у хворих на ХГС ( $p=0,027$  та  $p=0,002$ ) та хворих на ХП. Порушення екзокринної функції ПЗ оцінювалися за допомогою визначення панкреатичної еластази-1 у калі. Отримані дані показали, що у 72,2% (52/72) хворих на ХГС+ХП спостерігаються нижчі за норму рівні ФЕ-1, що відповідають: ЗСН ПЗ легкого ступеня у 40,3% (29/72) випадків, помірною – у 23,6% (17/72) та тяжкою – у 8,3% (6/72) осіб. У 27,8% (20/72) хворих на ХГС було діагностовано ХП із збереженням зовнішньосекреторної функції. Ступінь вираженості амілореї була дещо вищою у хворих на ХГС з ХП (у 25,4%), але без достовірних відмінностей.

Серед клінічних симптомів у хворих на ХГС+ХП на першому місці за частотою спостерігали скарги на здуття живота після їжі, які виявлені у 75,0% (54/72), на відміну від хворих на ХГС без ХП, де ця скарга зареєстрована у 22,9% (11/48) та у хворих на ХП – 72,0% (18/25). При ХГС без ХП на першому місці за частотою відмічається важкість та біль у правому підбер'ї, що пов'язано із гепатомегалією, яка виявлена у 64,6% (31/48) випадків. У 52,1% (25/48) хворих на ХГС без ХП виявлялись інші симптоми, характерні для біліарної патології. У більшості пацієнтів з ХГС+ХП мали місце розлади випорожнення: схильність до проносів спостерігали у 16,7% (12/72); закрепи – у 29,2% (21/72); чергування закрепів та проносів – у 22,2% (16/72) випадків та у 31,9% (23/72) випадків випорожнення були нормальними. У хворих на ХГС без ХП такі розлади зареєстровані у 22,9% (11/48) осіб: схильність до проносів спостерігали у 4,2% (2/48); закрепи – 12,5% (6/48); у 6,3% (3/48) випадків – чергування закрепів та проносів. У хворих на ХП такі розлади зареєстровані: схильність до проносів – у 36,0% (9/25); закрепи – 14,3% (7/48); у 24,0% (6/25) випадків – чергування закрепів та проносів.

Хоча копрологічне дослідження в цілому має невисоку інформативність, однак, поява навіть незначної кількості нейтрального жиру, змінених м'язових волокон та позаклітинного крохмалю в стільці у хворих на ХГС є досить специфічною ознакою і дозволяє запідозрити ХП з подальшим цілеспрямованим обстеженням хворих. Отримані нами дані підтверджуються дослідженнями ряду науковців, які довели факт реплікації ВГС поза печінкою, а саме в підшлунковій залозі [19; 20; 24]. Це сприяє розумінню патогенезу багатосистемності ураження, а саму HCV-інфекцію дозволяє розглядати не як хворобу печінки, а як системну інфекцію, що і пояснює один з механізмів розвитку недостатності

екзокринної функції ПЗ. Дані щодо ураження ПЗ вірусом гепатиту С узгоджуються із даними отриманими іншими науковцями [13; 19], які довели, що супутній ХГС погіршує перебіг ХП, про що свідчать достовірні негативні зміни у показниках зовнішньосекреторної діяльності ПЗ [9; 25].

Наслідком порушення екзокринної діяльності ПЗ є не тільки різноманітні диспептичні розлади, але й порушення мікроекології шлунково-кишкового тракту, що розвивається на цьому фоні, у тому числі мікробіоценозу товстої кишки, з формуванням дисбактеріозу кишечника, який ускладнює перебіг основного захворювання. Ферментативна недостатність ПЗ веде до порушень процесів травлення та потрапляння до порожнини кишки не до кінця перетравлених харчових інгредієнтів, що є поживним середовищем для мікро-

бної флори [12; 26; 27], внаслідок чого можливе формування дисбіозу кишківника у хворих на ХГС.

**Висновки.** 1. У 40,3% хворих на ХГС поєднаний із ХП спостерігається легкий ступінь зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а у 27,8% хворих ХП протікає латентно із збереженою екзокринною функцією ПЗ.

2. Серед клінічних симптомів у 75,0% хворих на ХГС поєднаний з ХП на першому місці за частотою є метеоризм та болі в проекції голівки підшлункової залози, водночас у хворих на ХГС без ХП переважає важкість та біль у правому підребер'ї, на які скаржаться 91,4% осіб. Розлади випорожнення характеризуються переважанням закріпів у 29,2% у хворих на ХГС поєднаний з ХП проти 12,5% та 14,3% у хворих на ХГС та ХП відповідно.

**Перспективи подальших досліджень.** Наступними дослідженнями є вивчення дисбіозу кишківника у хворих на ХГС+ХП.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Дербак М.А. – загальне керівництво роботи, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту статті;

Бучок О.В. – ідея роботи, збір матеріалу дослідження, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

- De La Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017 Aug;66(8):1354.1-1355 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312529
- Bhullar FA, Faghih M, Akshintala VS, Ahmed AI, Lobner K, Afghani E, et al. Prevalence of primary painless chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatology*. 2022 Jan;22(1):20–9 DOI: 10.1016/j.pan.2021.11.006
- DeWitt JM, Al-Haddad MA, Easler JJ, Sherman S, Slaven J, Gardner TB. EUS pancreatic function testing and dynamic pancreatic duct evaluation for the diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2021 Feb;93(2):444–53 DOI: 10.1016/j.gie.2020.06.029
- Sperti C, Moletta L. Staging chronic pancreatitis with exocrine function tests: Are we better? *World J Gastroenterol*. 2017 Oct 14;23(38):6927–30 DOI: 10.3748/wjg.v23.i38.6927
- Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019 Dec 24;322(24):2422 DOI: 10.1001/jama.2019.19411
- Beas R, Riva-Moscato A, Ribaud I, Chamberg-Michilot D, Norwood DA, Karkash A, et al. Prevalence of depression among patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2023 May;47(5):102115 DOI: 10.1016/j.clinre.2023.102115
- Gandhi S, De La Fuente J, Murad MH, Majumder S. Chronic Pancreatitis Is a Risk Factor for Pancreatic Cancer, and Incidence Increases With Duration of Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2022 Mar;13(3):e00463 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000463
- Ul Ain Q, Bashir Y, Kelleher L, Bourne DM, Egan SM, McMahon J, et al. Dietary intake in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 14;27(34):5775–92 DOI: 10.3748/wjg.v27.i34.5775
- Dominguez-Muñoz JE. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018 Sep;34(5):349–54 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000459
- Ratnayake CBB, Kamarajah SK, Loveday BPT, Nayar M, Oppong K, White S, et al. A Network Meta-analysis of Surgery for Chronic Pancreatitis: Impact on Pain and Quality of Life. *J Gastrointest Surg*. 2020 Dec;24(12):2865–73 DOI: 10.1007/s11605-020-04718-z
- Sarkar S, Sarkar P, M R, Hazarika D, Prasanna A, Pandol SJ, et al. Pain, depression, and poor quality of life in chronic pancreatitis: Relationship with altered brain metabolites. *Pancreatology*. 2022 Sep;22(6):688–97 DOI: 10.1016/j.pan.2022.06.007
- Akshintala VS, Talukdar R, Singh VK, Goggins M. The Gut Microbiome in Pancreatic Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):290–5 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.045
- Babinets LS, Shaihen OR, Homyn HOI, Halabitska IM. Specific aspects of clinical course in case of combination of chronic pancreatitis and concomitant viral hepatitis C. *Wiad Lek*. 2019 Apr;72(4):595–9 DOI: 10.36740/WLek201904117



14. Pawełczyk A. Consequences of extrahepatic manifestations of hepatitis C viral infection (HCV). *Postępy Hig Med Dośw.* 2016 Apr 21;70:349–59 DOI: 10.5604/17322693.1199988
15. Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):869–78 DOI: 10.1056/NEJMcp1809396
16. Beyer G, Habtezion A, Werner J, Lerch MM, Mayerle J. Chronic pancreatitis. *The Lancet.* 2020 Aug;396(10249):499–512 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31318-0
17. Simons-Linares CR, Imam Z, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Dis Sci.* 2021 Jul;66(7):2162–72 DOI: 10.1007/s10620-020-06531-9
18. Imam Z, Simons-Linares CR, Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology.* 2020 Oct;20(7):1312–22 DOI: 10.1016/j.pan.2020.08.018
19. Blackard JT, Kong L, Lombardi A, Homann D, Hammerstad SS, Tomer Y. A preliminary analysis of hepatitis C virus in pancreatic islet cells. *Virology.* 2017 Dec;14(1):23 DOI: 10.1186/s12985-017-0905-3
20. Mazzaro C, Quartuccio L, Adinolfi LE, Roccatello D, Pozzato G, Nevola R, et al. A Review on Extrahepatic Manifestations of Chronic Hepatitis C Virus Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Therapy. *Viruses.* 2021 Nov 9;13(11):2249 DOI: 10.3390/v13112249
21. Pancreatic DNase [Internet]. July 27, 2016 [cited 2023 Jul 21]. Available from: <https://www.pancreapedia.org/molecules/pancreatic-dnase> DOI: 10.3998/panc.2016.11
22. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020 Mar;39(3):612–31 DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004
23. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;16(3):175–84 DOI: 10.1038/s41575-018-0087-5
24. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* 2019 Mar 28;7(X):1–11 DOI: 10.14218/JCTH.2018.00049
25. Capurso G, Traini M, Piciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019 Mar;Volume 12:129–39 DOI: 10.2147/CEG.S168266
26. Capurso G, Signoretti M, Archibugi L, Stigliano S, Delle Fave G. Systematic review and meta-analysis: Small intestinal bacterial overgrowth in chronic pancreatitis. *United Eur Gastroenterol J.* 2016 Oct;4(5):697–705 DOI: 10.1177/2050640616630117
27. El Kurdi B, Babar S, El Iskandarani M, Bataineh A, Lerch MM, Young M, et al. Factors That Affect Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Sep;10(9):e00072 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000072

**Дербак Марія Антонівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
mariana.derbak@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>  
м. Ужгород, Україна

**Лізанець Наталія Володимирівна,**  
асистент кафедри внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
nataliya.lizanets@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-3560-195X>  
м. Ужгород, Україна

## Цитокіни фіброгенезу у хворих на хронічний гепатит С, поєднаний із неалкогольною жирковою хворобою печінки

**Вступ.** Прогресування фіброзу печінки пов'язують з різними факторами, серед яких неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), підвищена маса тіла, інфікування вірусами гепатиту В і С та ВІЛ-інфекція. У регуляції розвитку запальної реакції печінкової тканини, апоптозу і некрозу клітин печінки, розвитку холестаза та фіброзу беруть участь цитокіни.

**Мета дослідження.** Встановити зв'язок рівнів цитокінів фіброгенезу та ангіогенезу, а саме ангіопоетину-2 (Ang-2), трансформуючого фактора росту –  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), лептину та адипонектину із ступенем фіброзу та стадією жирової інфільтрації печінки у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) із підвищеною масою тіла та супутньою неалкогольною жирковою хворобою печінки (НАЖХП).

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилось 82 хворих на ХГС, із яких у 56 (68,3%) осіб діагностовано НАЖХП та підвищену масу тіла (ПМТ). Усім учасникам визначали кількість РНК HCV, індекс маси тіла (ІМТ), ангіопоетин-2 (Ang-2), трансформуючий фактор росту –  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), лептин, адипонектин. Ступінь фіброзу печінки встановлювали неінвазивним методом ФіброМакс. Хворі розділені на групи: 1 гр. (n=23) ХГС+ПМТ+стеатоз печінки, 2 гр. (n=33) – ХГС+ПМТ +неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), 3-тя гр. (n=26) – ХГС+ нормальна маса тіла (НМТ).

**Результати досліджень.** З 82 пацієнтів прогресуючий фіброз печінки ( $F_{3-4}$ ) мали 31 (37,8%) хворий, помірний фіброз ( $F_{1-2}$ ) – 25 (30,5%), мінімальний фіброз ( $F_{0,1}$ ) – 11 (13,4%), а 15 осіб (18,3%) не мали фіброзу ( $F_0$ ). Прогресуючий фіброз печінки  $F_{3-4}$  частіше зареєстровано у хворих на ХГС поєднаний із НАСГ. Також встановлено, що у хворих на ХГС+НАСГ достовірно частіше, ніж у хворих 1 та 3 груп був стеатоз печінки S 2-3 (45,5% проти 30,4 % та 3,9% хворих;  $p < 0,05$ ). Сироваткові рівні Ang-2 є достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХГС +НАСГ із ІМТ  $> 24,9$  кг/м<sup>2</sup> та прогресуючими ступенями фіброзу ( $F_{3-4}$ ), ніж у хворих із ступенем фіброзу до  $F_2$  та нормальною масою тіла. Концентрація лептину у хворих на ХГС +НАСГ була підвищена у 4,2 раз, а у хворих на ХГС із простим стеатозом – у 2,9 разів, порівняно з групою контролю. При цьому сироватковий рівень адипонектину у хворих 2 та 1 груп був знижений у 2,5 раз та у 1,4 раз відповідно у порівнянні із хворими групи 3. Виявлено позитивну кореляцію значень лептину та Ang-2 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ) із ступенем жирової інфільтрації печінки, тоді як аналогічний взаємозв'язок співвідношення адипонектин/лептин мав негативний характер ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Із збільшенням рівня лептину в крові та зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин зростала ступінь стеатозу печінки, що відповідало більш високим рівням Ang-2.

**Висновки.** У хворих на ХГС+НАЖХП з підвищеною масою тіла реєструються дисрегуляторні зміни ангіопоетину-2 та трансформуючого фактору росту –  $\beta 1$ , які позитивно корелюють зі стадією жирової інфільтрації та ступенем фіброзу печінки, що може бути важливими біомаркерами ангіогенезу та фіброгенезу.

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, НАЖХП, підвищена маса тіла, фіброз, стеатоз печінки, цитокіни.

**Derbak Mariia Antonivna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University”, mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>, Uzhhorod, Ukraine

**Lizanets Nataliia Volodymyrivna**, Assistant Professor, Department of Internal Diseases, Faculty of Medicine №2, State Higher Educational Institution “Uzhhorod National University”, nataliya.lizanets@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-3560-195X>, Uzhhorod, Ukraine

## The cytokines of fibrogenesis in patients with chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease

**Introduction.** The progression of fibrosis has been linked to various factors, including nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), nonalcoholic steatohepatitis (NASH), increased body weight, infection with hepatitis B and C viruses and HIV infection. The cytokines are involved in the process of regulation in the development of inflammatory reactions of liver tissue, apoptosis and necrosis of liver cells, development of cholestasis and fibrosis.

**The aim of the study.** To establish the relationship between the levels of a fibrogenic and angiogenic cytokines, including angiopoietin-2 (Ang-2), transforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), leptin and adiponectin with the degree of fibrosis and stage of fatty liver infiltration in patients with chronic hepatitis C (HCV), with increased body weight and concomitant nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** 82 patients with CHC were examined, of which 56 (68.3%) were diagnosed with NAFLD and increased body weight. All participants were examined for HCV RNA, body mass index (BMI), angiopoietin-2 (Ang-2), transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), leptin and adiponectin. The degree of liver fibrosis was determined by the noninvasive FibroMax method. Patients were divided into groups: 1 group (n=23) CHC + increased body weight + liver steatosis, 2 group (n=33) – CHC + increased body weight + nonalcoholic steatohepatitis (NASH), 3rd group (n=26) – HCV+ normal body weight.

**Results.** Out of 82 patients, progressive liver fibrosis (F<sub>3,4</sub>) had 31 patients (37.8%), moderate fibrosis (F<sub>1,2</sub>) – 25 patients (30.5%), minimal fibrosis (F<sub>0,1</sub>) – 11 patients (13.4%), and 15 patients (18.3%) had no fibrosis (F<sub>0</sub>). Progressive liver fibrosis F<sub>3,4</sub> is more common in patients with CHC combined with NASH. It was also found that patients with CHC+NASH significantly more often than patients of the groups 1 and 3 had liver steatosis S 2-3 (45.5% compared with 30.4% and 3.9% of patients; p<0.05). Serum levels of Ang-2 were significantly higher (p<0.05) in patients with CHC + NASH with a BMI of 24.9 kg/m<sup>2</sup> and progressive degrees of fibrosis (F<sub>3,4</sub>), than in patients with a degree of fibrosis up to F<sub>2</sub> and normal body weight. The concentration of leptin in patients with HCV+NAFLD was increased by 4.2 times, and in patients with CHC with simple steatosis – by 2.9 times, compared to the control group. At the same time, serum adiponectin level in patients of groups 2 and 1 was reduced by 2.5 times and 1.4 times compared with patients of group 3. A positive correlation of leptin and Ang-2 values (r=0.49; p<0.05) with the degree of fatty infiltration of the liver was revealed, while a similar relationship of the ratio adiponectin/leptin ratio was negative (r=-0.34; p<0.05). As blood leptin levels increased and the adiponectin/leptin ratio decreased, the degree of liver steatosis increased, corresponding to higher levels of Ang-2.

**Conclusions.** Dysregulatory changes in angiopoietin-2 and transforming growth factor- $\beta$ 1 are registered in patients with CHC+NAFLD and increased body weight, which correlate positively with the stage of fatty infiltration and the degree of liver fibrosis, that could be an important as biomarkers of angiogenesis and fibrogenesis.

**Key words:** chronic hepatitis C, NAFLD, increased body weight, fibrosis, liver steatosis, cytokines.

Довготривала персистенція вірусу гепатиту С (ВГС) в тканині печінки із наступним запаленням, веде до ангіогенезу, фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [1]. Темпи прогресування фіброзу печінки пов'язують з різними факторами, серед яких інші захворювання печінки, зокрема алкогольна та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), підвищена маса тіла, ко інфікування вірусом гепатиту В та ВІЛ-інфекція. Процес фіброгенезу при ХГС є відповідною реакцією організму на ушкодження печінки, що ініціюється та підтримується хронічним запальним процесом [2, 3]. У регуляції розвитку запальної реакції печінкової тканини, апоптозу і некрозу клітин печінки, розвитку холестераз та фіброзу беруть участь цитокіни [4]. Прогресування фіброзу печінки супроводжується ангіогенезом, незалежно від етіології захворювання печінки [5, 6]. Одним із ключових у розвитку фіброгенезу є трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), який є головним профіброгенним цитокіном, що сприяє активації міофібробластів печінки [7]. TGF- $\beta$  також має проангіогенну здатність та регулює диференціацію, проліферацію та міграцію перичитів [8]. Ангіогенез при ураженні печінки пов'язують із підвищенням рівнів фактора росту ендотелію судин (VEGF) та ангіопоетинів [9]. Ангіопоетини – це група судинних факторів росту, причому найбільш добре вивчені ангіопоетин-1 (Ang-1) і Ангіопоетин-2 (Ang-2) [10]. Ang-1 допомагає підтримувати судинну сітку, діючи як фактор збереження ендотелію. Ang-2 є біологічним антагоністом Ang-1, який сильно експресується в місцях ремоделювання судин. Він знижує стабільність судин і робить VEGF більш доступним для ендотеліальних клітин [11]. Прогнозування фібротичних змін у печінці після лікування ВГС є вирішальною клінічною проблемою [12].

Оскільки фактори прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГС до кінця не вивчені, а дані наукових досліджень є суперечливі, це зумовило актуальність наших досліджень.

**Мета дослідження.** Встановити зв'язок рівнів цитокінів фіброгенезу та ангіогенезу, а саме ангіопоетину-2 (Ang-2), трансформуючого фактора росту –  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), лептину та адипонектину із ступенем фіброзу та стадією жирової інфільтрації печінки у хворих на хронічний гепатит С (ХГС) із підвищеною масою тіла.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведено на кафедрі факультетської терапії за згодою хворих, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації 1975 р. і її перегляду 1983 р. Дослідження схвалене локальною етичною комісією (протокол № 6/2 від 07.09.2021), а учасники його ознайомилися і підписали погоджувальний лист, структура якого відповідала офіційно прийнятій.

Критерії залучення в дослідження: хворі з верифікованим діагнозом ХГС генотип 1b з та без НАЖХП, що погодилися на спостереження.

Критерії вилучення хворих з дослідження: наявність маркерів інфікування іншими вірусами гепатитів (А, В, Д), маркерів аутоімунного гепатиту, використання кортикостероїдів, нестероїдних протизапальних препаратів, та рішення хворого припинити участь у дослідженні.

З урахуванням вказаних критеріїв до дослідження залучено всього 82 хворих з верифікованим діагнозом ХГС, з яких 56 осіб мали ХГС поєднаний з НАЖХП та 26 хворих на ХГС без НАЖХП. Чоловіків було 53,7% (44), жінок 46,3% (38). Середній вік пацієнтів – 58,5±1,5 років. Контрольну групу (n=25, середній вік 33,2±1,5 р.) склали практично здорові особи.

Діагноз ХГС був встановлений згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду та підтверджений виявленням у крові пацієнтів RNA-HCV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі (RT-PCR) з визначенням вірусного навантаження та генотипуванням. Ступінь активності патологічного процесу встановлювали за рівнем підвищення активності АлАТ, згідно міжнародної класифікації захворювань печінки (Лос-

Анжелес, 1994). Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (2014) та адаптованої клінічної настанови, заснованої на доказах «Неалкогольна хвороба печінки» (2012), згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL).

У роботі використано імуноферментний аналіз Enzyme-Immuno-Sorbent-Assay (ELISA) для визначення рівнів сироваткового Ангіопоетину-2 (Ang-2), трансформуючого фактору росту –  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) та лептину і адипонектину, згідно інструкцій, що додаються до наборів реактивів Diagnostics Biochem Canada та DRG (США).

Ступінь фіброзу та стеатозу печінки визначали неінвазивним методом діагностики – ФіброМакс, що включає: ФіброТест, АктіТест, СтеатоТест, ЕшТест, НешТест та проводиться компанією BioPredictive (Paris, France) у комерційних лабораторіях «Діла» та «Сінево». Усім учасникам проводили УЗД органів черевної порожнини та визначали індекс маси тіла (ІМТ). За нормальну масу тіла (НМТ) вважали ІМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>. Значення ІМТ > 24,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали, як підвищена маса тіла (ПМТ).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювались за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.7.0 (StatSoft Inc, США) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Під спостереженням знаходилось 82 хворих на ХГС серед яких у 56 (68,3%) осіб діагностовано різного ступеня жирову інфільтрацію печінки (НАЖХП) та ПМТ. Згідно поставлених задач всі хворі розділені на три групи: 1 група (n=23) – ХГС+ПМТ+ стеатоз печінки, 2 група (n=33) – ХГС+ПМТ +неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), 3-тя група (n=26) – ХГС+НМТ. Групи були репрезентативні за віком та статтю.

З 82 пацієнтів прогресуючий фіброз печінки (F<sub>3-4</sub>) мали 31 (37,8%) хворий, помірний фіброз (F<sub>1-2</sub>) – 25 (30,5%), мінімальний фіброз (F<sub>0-1</sub>) – 11 (13,4%), а 15 осіб (18,3%) не мали фіброзу (F<sub>0</sub>). Порівнюючи групи хворих необхідно відмітити, що прогресуючий фіброз печінки F<sub>3-4</sub> частіше зареєстровано у хворих на ХГС поєднаний із НАСГ. Також встановлено, що у хворих 2 групи (ХГС+НАСГ) достовірно частіше, ніж у хворих 1 та 3 груп був виразний стеатоз печінки S 2–3 (45,5% проти 30,4 % та 3,9% хворих;  $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При дослідженні сироваткового рівня TGF- $\beta 1$  у хворих на ХГС встановлено підвищений рівень у 60 (73,2%) хворих, знижений – у 8 (9,8%) і відповідав показникам норми – у 14 (17,0%) хворих. Сироваткові рівні Ang-2 значно вищі зареєстровано у пацієнтів з ХГС + НАСГ +ПМТ, ніж у пацієнтів із ХГС+ стеатоз +ПМТ та ХГС без стеатозу (у 1,8 та у 2,3 раз відповідно;  $p < 0,05$ ). Необхідно відмітити, що сироваткові рівні Ang-2 були достовірно вищими ( $p < 0,05$ ) у хворих на ХГС +НАСГ із ІМТ > 24,9 кг/м<sup>2</sup> та прогресуючими ступенями фіброзу (F<sub>3-4</sub>), ніж у хворих із ступенем фіброзу до F<sub>2</sub> та НМТ.

Таблиця 1

**Дані неінвазивного методу ФіброМакс у хворих на ХГС**

Показник		Групи хворих		
		1	2	3
		ХГС + стеатоз +ПМТ (n=23) абс/%	ХГС + НАСГ+ПМТ (n=33) абс/%	ХГС+НМТ (n=26) абс/%
Ступені фіброзу FibroTest	F <sub>0</sub> (n=15)	3/13.0	5/15.2	7/26.9
	F <sub>0-1</sub> (n=11)	3/13.0	3/9.1	5/19.2
	F <sub>2</sub> (n=25)	10/43.5	9/27.2	6/23.1
	F <sub>3-4</sub> (n=31)	7/30.4	16/48.5*	8/30.8
Активність некротально го процесу ActifTest	A <sub>0</sub> (n=19)	6/26,1	5/15.2	8/30.8
	A <sub>1</sub> (n=20)	7/30.4	7/21.2	6/23.1
	A <sub>2</sub> (n=23)	6/26.1	10/30.3	7/26.9
	A <sub>3</sub> (n=20)	4/17.4	11/33.3*	5/19.2
Ступені стеатозу SteatoTest	S <sub>0-1</sub> (n=37)	10/34.8	7/21.2	20/76.9
	S <sub>&gt;1</sub> (n=22)	6/26.1	11/33.3	5/19.2
	S <sub>&gt;2</sub> (n=23)	7/30.4	15/45.5*	1/3.9
Запалення при метаболических порушеннях NashTest	N <sub>0</sub>	0	0	0
	N <sub>1</sub> (n=17)	0	17/51.5	0
	N <sub>2</sub> (n=16)	0	16/48.5	0

Примітки: \* – достовірна різниця ступенів фіброзу, стеатозу, запалення між групами ( $p < 0,05$ ).

Рівні цитокінів фіброгенезу та ангиогенезу у хворих на ХГС

Група	Показник			
	TGF- $\beta$ 1, пг/мл	Ang-2, пг/мл	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл
1 (n=23)	224,3 $\pm$ 36,3*	325,4 $\pm$ 22,5*	19,4 $\pm$ 1,7**	52,4 $\pm$ 12,3**
2 (n=33)	457,2 $\pm$ 28,7***	573,2 $\pm$ 45,8***	27,5 $\pm$ 2,2**	30,5 $\pm$ 2,7**
3 (n=26)	176,2 $\pm$ 15,3*	254,6 $\pm$ 27,5*	12,3 $\pm$ 1,5	68,5 $\pm$ 7,2
Контрольна (n=25)	134,0 $\pm$ 14,5	128,5,0 $\pm$ 5,2	6,5 $\pm$ 0,7	77,4 $\pm$ 9,5

Примітка: Достовірність різниці: \* – з групою контролю; \*\* – з 3 групою (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Середні показники Ang-2 та TGF- $\beta$ 1 були підвищені у всіх хворих на ХГС з найвищими значеннями у 2 групі, що достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялося від відповідних значень хворих у групах 1 і 3. Із збільшенням рівня лептину в крові зростала ступінь стеатозу печінки, що відповідало більш високим рівням Ang 2. Сироваткові рівні лептину були значно вищими у пацієнтів з ХГС+НАЖХП, ніж у пацієнтів із ХГС. Концентрація лептину у хворих на ХГС +НАГС була підвищена у 4,2 раз, а у хворих на ХГС із простим стеатозом – у 2,9 разів, порівняно з групою контролю. При цьому сироватковий рівень адипонектину у хворих 2 та 1 груп був знижений у 2,5 раз та у 1,4 раз у порівнянні із хворими групи 3 (табл. 2).

Виявлено позитивну кореляцію значень лептину та Ang-2 ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,05$ ) із ступенем жирової інфільтрації печінки, тоді як аналогічний взаємозв'язок співвідношення адипонектин/лептин мав негативний характер ( $r = -0,34$ ;  $p < 0,05$ ). Із збільшенням рівня лептину в крові та

зменшенням коефіцієнта адипонектин/лептин зростала ступінь стеатозу печінки, що відповідало більш високим рівням Ang-2. Очевидно, що на ангиогенез впливають цитокіни, що беруть участь у формуванні НАЖХП. Лептин є адипокіном, який регулює відчуття ситості, має ключову роль у ожирінні і стимулює ангиогенез [13].

Високий рівень TGF- $\beta$ 1 у хворих на ХГС асоційований із ризиком розвитку цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, про що повідомляють Radwan MI та співавтори [14].

**Висновки.** 1. У хворих на ХГС+НАЖХП з підвищеною масою тіла реєструються високі сироваткові рівні ангиопоетину-2 та трансформуючого фактору росту –  $\beta$ 1, які позитивно корелюють із стадією жирової інфільтрації печінки та ступенем фіброзу печінки.

2. Дисрегуляторні зміни ангиопоетину-2 та трансформуючого фактору росту –  $\beta$ 1 можуть бути важливими біомаркерами ангиогенезу та фіброгенезу печінки у хворих на ХГС+НАЖХП з підвищеною масою тіла.

**Перспективи подальших досліджень.** Наступними дослідженнями є вивчення впливу противірусної терапії у хворих на ХГС на показники фіброгенезу та ангиогенезу.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Дербак М.А. – загальне керівництво роботи, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, редагування тексту статті;

Лізанець Н.В. – ідея роботи, збір матеріалу дослідження, статистична обробка отриманих результатів, аналіз та узагальнення даних, написання тексту статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Hernández-Bartolomé Á, López-Rodríguez R, Borque MJ et al. Angiopoietin-2/angiopoietin-1 as non-invasive biomarker of cirrhosis in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2016 Nov 28;22(44):9744-9751. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9744. PMID: 27956798; PMCID: PMC5124979.
- Che Noh I, Avoi R, Abdullah Nurul A, Ahmad I, Abu Bakar R. Analysis of serum and gene expression profile of cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1) in chronic hepatitis C virus infection. *PeerJ.* 2022 Apr 20;10:e13330. doi: 10.7717/peerj.13330. PMID: 35469194; PMCID: PMC9034700.
- Amira Isaac, Tarek Maged El Sakaty, Sarah Hamdan Hussein and Hany Samir Rasmy. Angiopoietin-2 as a predictor of fibrosis regression in chronic hepatitis C virus patients after direct-acting antiviral drugs. *Egypt J Intern Med* 2021;33: 53. <https://doi.org/10.1186/s43162-021-00086-5>
- Das SK, Balakrishnan V. Role of cytokines in the pathogenesis of non-alcoholic Fatty liver disease. *Indian J Clin Biochem.* 2011 Apr;26(2):202-9. doi: 10.1007/s12291-011-0121-7. Epub 2011 Apr 7. PMID: 22468051; PMCID: PMC3107419.
- Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int.* 2011 Feb;31(2):146-62. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x. Epub 2010 Nov 15. PMID: 21073649.

6. Zadorozhna M, Di Gioia S, Conese M, Mangieri D. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment. *Mol Biol Rep.* 2020 Mar;47(3):2279-2288. doi: 10.1007/s11033-020-05290-0. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32040707.
7. Dewidar B, Meyer C, Dooley S, Meindl-Beinker AN. TGF- $\beta$  in Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrogenesis-Updated 2019. *Cells.* 2019 Nov 11;8(11):1419. doi: 10.3390/cells8111419. PMID: 31718044; PMCID: PMC6912224.
8. Van Meeteren LA, Goumans MJ, ten Dijke P. TGF- $\beta$  receptor signaling pathways in angiogenesis; emerging targets for anti-angiogenesis therapy. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011 Dec;12(12):2108-20. doi: 10.2174/138920111798808338. PMID: 21619534.
9. Moon WS, Rhyu KH, Kang MJ et al. Overexpression of VEGF and angiopoietin 2: a key to high vascularity of hepatocellular carcinoma? *Mod Pathol.* 2003 Jun;16(6):552-7. doi: 10.1097/01.MP.0000071841.17900.69. PMID: 12808060.
10. Abd-El-Moety HA, Magour GH, Maharem DA et al. Evaluation of serum angiopoietin-II in HCV related glomerulonephritis. *Alexandria J Med* 2011; 47:97–103 <https://rdcu.be/cSH1e>
11. Eklund L, Olsen BR. Tie receptors and their angiopoietin ligands are context-dependent regulators of vascular remodeling. *Exp Cell Res.* 2006 Mar 10;312(5):630-41. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.09.002. Epub 2005 Oct 12. PMID: 16225862.
12. Mauro E, Crespo G, Montironi C et al. Portal pressure and liver stiffness measurements in the prediction of fibrosis regression after sustained virological response in recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2018 May;67(5):1683-1694. doi: 10.1002/hep.29557. Epub 2018 Mar 24. PMID: 28960366.
13. She Y, Mangat R, Tsai S, Proctor SD, Richard C. The Interplay of Obesity, Dyslipidemia and Immune Dysfunction: A Brief Overview on Pathophysiology, Animal Models, and Nutritional Modulation. *Front Nutr.* 2022 Feb 17;9:840209. doi: 10.3389/fnut.2022.840209. PMID: 35252310; PMCID: PMC8891442.
14. Radwan MI, Pasha HF, Mohamed RH, Hussien HI, El-Khshab MN. Influence of transforming growth factor- $\beta$ 1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  genes polymorphisms on the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients. *Cytokine.* 2012 Oct;60(1):271-6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.05.010. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22682513.

**Колотвіна Лариса Іванівна,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії,  
Одеський національний медичний університет  
larisa.kolotvina@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0001-9660-3786>  
м. Одеса, Україна

**Данильчук Галина Олександрівна,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії,  
Одеський національний медичний університет  
galina.danylchuk72@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5247-7164>  
м. Одеса, Україна

**Корнован Галина Василівна,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії,  
Одеський національний медичний університет  
kornovangalina@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-9733-4482>  
м. Одеса, Україна

**Синенко Володимир Іванович,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії,  
Одеський національний медичний університет  
v.synenko@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0003-0210-6776>  
м. Одеса, Україна

**Коваленко Світлана Федорівна,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії,  
Одеський національний медичний університет  
ksf08@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0001-7351-5767>  
м. Одеса, Україна

**Колотвін Андрій Олександрович,**

кандидат медичних наук,  
асистент кафедри загальної та військової хірургії,  
Одеський національний медичний університет  
andre-84@ukr.net  
<https://orcid.org/0000-0001-6384-9667>  
м. Одеса, Україна

## Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у жінок з менопаузальним синдромом

**Вступ.** Проблема артеріальної гіпертензії (АГ) у жінок особливо актуальна. На перебіг АГ впливає багато зовнішніх і внутрішніх чинників. На сьогодні менопаузальний стан у жінок розглядається, як важливий специфічний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Існують істотні докази, які підтверджують, що статеві гормони відіграють важливу роль в регуляції артеріального тиску (АТ), продемонстрована прогностична значущість приливів жару в формуванні стійкої АГ та підвищенні ризику інфаркту міокарду та інсульту.

**Метою дослідження** було вивчення особливостей перебігу АГ залежно від ступеню важкості менопаузального синдрому.

**Матеріали та методи.** Нами проведено обстеження 105 жінок, хворих на АГ II стадії в поєднанні з менопаузальним синдромом, які склали основну групу. Контрольну групу – 20 пацієнок з АГ II стадії без проявів менопаузального синдрому. Середній вік хво-

рих основної групи становив  $51\pm 1,8$  роки, контрольної –  $52\pm 2,4$  роки. Тривалість АГ у обстежених хворих основної групи за даними анамнезу становила  $7,8\pm 1,1$  років, у пацієнток контрольної групи –  $7,9\pm 1,3$  років. Всі пацієнтки знаходились у менопаузальному періоді.

**Результати дослідження** демонструють, що у жінок з важким ступенем менопаузального синдрому цифри АТ в середньому були достовірно вищими, ніж у пацієнток контрольної групи, що свідчить про те, що менопаузальний синдром об'єктивно погіршує перебіг АГ в цей період.

**Висновок.** Дослідженням встановлено, що клінічний перебіг АГ у жінок з менопаузальним синдромом значно погіршується і залежить від важкості його перебігу.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, менопаузальний синдром, приливи жару, артеріальний тиск.

**Kolotvina Larisa Ivanyvna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odessa National Medical University, larisa.kolotvina@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-9660-3786>, Odessa, Ukraine

**Danylchuk Halyna Oleksandrivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odessa National Medical University, galina.danylchuk72@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5247-7164>, Odessa, Ukraine

**Kornovan Galyna Vasilivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odessa National Medical University, kornovangalina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9733-4482>, Odessa, Ukraine

**Syenko Volodymyr Ivanovych**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odessa National Medical University, v.syenko@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0003-0210-6776>, Odessa, Ukraine

**Kovalenko Svitlana Fedorivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odessa National Medical University, ksf08@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-7351-5767>, Odessa, Ukraine

**Kolotvin Andrii Olexandrovich**, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of General and Military Surgery, Odessa National Medical University, andre-84@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0001-6384-9667>, Odessa, Ukraine

## Features of arterial hypertension in women with menopausal syndrome

**Introduction.** The problem of arterial hypertension (AH) in women is especially relevant. The course of hypertension is influenced by many external and internal factors. Today, the menopausal state in women is considered as an important specific risk factor for developing cardiovascular diseases. There is substantial evidence supporting that sex hormones play an important role in regulating blood pressure (BP), demonstrating the prognostic significance of hot flashes in the formation of resistant hypertension and increasing the risk of myocardial infarction and stroke.

**Materials and methods.** We examined 105 women with stage II of AH combined with menopausal syndrome, who made up the main group. The control group consisted of 20 patients with stage II of AH without symptoms of menopausal syndrome. The average age of patients in the main group was  $51\pm 1.8$  years, the control group was  $52\pm 2.4$  years. According to the anamnesis, the duration of AH in the examined patients of the main group was  $7.8\pm 1.1$  years, in patients of the control group –  $7.9\pm 1.3$  years. All patients were in the menopausal period.

**The results of the study** demonstrate that in women with severe menopausal syndrome, blood pressure figures were on average significantly superior than in patients in the control group, which indicates that menopausal syndrome objectively worsens the course of hypertension during this period.

**Conclusion.** The results of the study indicate that the clinical course of AH in women with menopausal syndrome worsens significantly and depends on the severity of its course.

**Key words:** arterial hypertension, menopausal syndrome, hot flashes, blood pressure.

**Вступ.** Серцево-судинні захворювання у цілому, і АГ зокрема, являють собою не тільки медичну, але й соціально-економічну проблему в усіх промислово розвинутих країнах світу. Практично 35% населення України мають підвищений рівень АТ, який часто поєднується з іншими класичними факторами серцево-судинного ризику, що зумовлює високу частоту ускладнень з боку мозку, серця та нирок [1]. Проблема АГ у жінок особливо актуальна. До настання менопаузи АГ у жінок зустрічається рідше, ніж у чоловіків, що пояснюється різноспрямованими ефектами впливу тестостерону і естрогенів на серцево-судинну систему, але ситуація змінюється на протилежну після настання менопаузи [2; 3]. Також дослідженнями встановлено, що у жінок з віком збільшується частота виникнення АГ. Так, серед жінок віком 65 років і старше її частота у 3 рази вище порівняно з жінками віком 45–54 років [4]. Таким чином, жінки менопаузального віку являють

собою категорію високого ризику АГ, яка є одним із найважливіших факторів розвитку серцево-судинних ускладнень та смертності у жінок [5].

На сьогодні менопаузальний стан у жінок розглядається, як важливий специфічний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань, протягом якого запускається цілий каскад патологічних змін в організмі жінки, включаючи розвиток АГ, дисліпідемії, ожиріння за абдомінальним типом, виникнення інсулінорезистентності, збільшення симпатoadреналового тону, порушення ендотеліальної функції, запальні судинні реакції [6; 7]. Одним із підтверджень являються результати великого когортного британського дослідження ( $n=144\ 260$ ), які свідчать, що у жінок віком 40–69 років у постменопаузі, а також у жінок із передчасною (до 40 років) природною та хірургічною менопаузою спостерігалось статистично значуще підвищення



ризиків серцево-судинних подій [8]. Саме серцево-судинна патологія займає провідне місце в смертності серед жінок менопаузального періоду. В структурі загальної смертності на них припадає 46%, у тому числі 50% смертей обумовлені ішемічною хворобою серця [5].

Перебіг АГ залежить від багатьох зовнішніх і внутрішніх чинників. На сьогодні існують істотні докази, що статеві гормони (тестостерон та естроген) відіграють важливу роль у гендерних відмінностях та пов'язані з регуляцією АТ [9]. Враховуючи збільшення загальної тривалості життя населення, сучасні жінки близько третини життя проживають в умовах дефіциту статевих гормонів, що відображається на стані здоров'я та якості життя [10]. Згідно результатів метааналізу 36 досліджень, які проводились в 35 країнах світу, середній вік настання менопаузи складає 48,8 роки зі значними коливаннями цього показника залежно від географічного району проживання жінок. Так, в Африці, Латинській Америці та країнах Близького сходу – 47,2–48,4 роки, в той час як в європейських країнах та Австралії – 50,5–51,2 роки [11]. В Україні середній вік настання менопаузи становить 48,7 роки [3]. Менопаузальний період – це генетично-детермінований період в житті жінки, але за даними різних авторів у 75–85% жінок він супроводжується серйозними порушеннями в стані здоров'я – менопаузальним синдромом, який знижує працездатність і якість життя жінок. Вазомоторні симптоми, а саме пароксизмально виникаючі приливи жару, підвищена пітливість, особливо в нічні години, є найбільш типовими ранніми проявами виникаючого в менопаузальному періоді естрогенного дефіциту [12; 13; 14], при цьому у 28,5% випадків відмічається перебіг середнього та важкого ступеню важкості [15]. Дослідники підкреслюють, що симптоми особливо виражені в перші роки менопаузального періоду, а їх середня тривалість перевищує 7 років і може зберігатися у 20% жінок протягом 10 та більше років, суттєво погіршуючи якість життя [16; 17]. Останнім часом з'являється все більше повідомлень, що репродуктивне старіння у жінок, виникаючий естрогендефіцит та вазомоторні симптоми менопаузи пов'язані з несприятливими змінами в серцево-судинній системі та розглядаються або як маркер, або як незалежний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань [18]. В останні десятиліття продемонстрована прогностична значущість приливів жару в формуванні стійкої АГ та підвищенні ризику інфаркту міокарду та інсульту. Показано, що вазомоторна нестабільність менопаузального періоду може бути показником підвищеного ризику розвитку субклінічного атеросклерозу, метаболічних порушень, так як виявлено кореляційний зв'язок між приливами жару та інсулінорезистентністю, ендотеліальною дисфункцією, кальцифікацією аорти, рівнем маркерів коагуляції та запалення, а також гіперактивацією симпатно-адреналової системи [19; 20; 21].

**Мета дослідження.** Вивчення особливостей перебігу АГ залежно від ступеню важкості менопаузального синдрому.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами проведено обстеження 105 жінок, хворих на АГ II стадії в поєднанні з менопаузальним синдромом, які склали основну групу. Контрольну групу – 20 пацієнток з АГ II стадії без проявів менопаузального синдрому. Середній вік хворих основної групи становив  $51 \pm 1,8$  роки, контрольної –  $52 \pm 2,4$  роки. Тривалість АГ у обстежених хворих основної групи за даними анамнезу становила  $7,8 \pm 1,1$  років, у пацієнток контрольної групи –  $7,9 \pm 1,3$  років. Всі пацієнтки знаходились у менопаузальному періоді, визначення якого ґрунтувалось на основі уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги “Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді” (наказ МОЗ України 17 червня 2022 року № 1039). Пременопауза зареєстрована у 31 (29,5%) жінок в основній групі і у 6 (30%) пацієнток контрольної групи, постменопауза – відповідно у 65 (61,9%) та у 12 (60,0%) пацієнток, менструальні кровотечі були відсутні протягом року у 9 (8,6%) жінок основної та у 2 (10%) контрольної груп. Діагноз АГ встановлювали згідно з рекомендаціями ESC/ESH 2018 р. Дослідження проводилось на базі Одеської клінічної лікарні на залізничному транспорті філії “Центр охорони здоров'я” ПАТ «Укрзалізниця».

**Результати дослідження.** Для клінічної картини патологічного перебігу менопаузального періоду найбільш типовими являються пароксизмальні вазомоторні прояви у вигляді раптових приливів жару у верхній половині тулуба, які відмічались у всіх жінок основної групи і не реєструвались в контрольній групі. Це стан тривалістю до декількох хвилин, який супроводжується інтенсивним почервонінням шкіри і підвищеною пітливістю у більшості пацієнток (67,6%). Середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) в основній групі становив  $167,4 \pm 4,3$  мм.рт.ст., в контрольній –  $163,3 \pm 7,4$  мм.рт.ст. ( $p > 0,5$ ), середній рівень діастолічного артеріального тиску (ДАТ) в основній та контрольній групах відповідно –  $96,3 \pm 3,6$  мм.рт.ст. та  $95,9 \pm 2,9$  мм.рт.ст. ( $p > 0,5$ ). Легкий ступінь вираженості проявів менопаузального синдрому спостерігався у 53 (50,5%) пацієнток, середній та важкий ступінь важкості менопаузальних проявів відмічався відповідно у 29,5% та 20% жінок. На тлі більш важкого перебігу менопаузального синдрому в порівнянні з контрольною групою реєструвались більш високі цифри як САТ, так і ДАТ. Так, у жінок з легким ступенем менопаузального синдрому середній рівень САТ становив  $161,8 \pm 2,1$  мм.рт.ст. ( $p > 0,5$ ), в той час, як при важкому перебігу менопаузального синдрому –  $173,3 \pm 3,4$  мм.рт.ст. ( $p < 0,001$ ), середній рівень ДАТ при легкому та важкому перебігу менопаузального синдрому відповідно –  $92,8 \pm 1,8$  мм.рт.ст. ( $p > 0,5$ ) та  $99,8 \pm 2,0$  мм.рт.ст. ( $p < 0,01$ ). Із наведених даних видно, що у жінок з важким ступенем менопаузального синдрому цифри АТ в середньому були достовірно вищими, ніж у пацієнток контрольної групи, що свідчило про те, що менопаузальний синдром об'єктивно погіршує перебіг АГ в цей період.

За даними анамнезу також виявлено, що погіршення перебігу АГ частіше спостерігалось у жінок з більш важким перебігом менопаузального синдрому. Так, якщо у пацієнок з легким ступенем менопаузального синдрому частота гіпертонічних кризів складала в середньому  $3,9 \pm 0,98$  на рік, у хворих з середнім ступенем менопаузального синдрому частота кризів була  $6,7 \pm 0,72$  ( $P < 0,01$ ) на рік, при важкому менопаузальному синдромі відповідно –  $9,8 \pm 0,81$  рази на рік ( $P < 0,001$ ), а в контрольній групі – лише  $2,4 \pm 0,67$  на рік.

**Висновки дослідження.** Результати дослідження свідчать, що у жінок, хворих на АГ, при появі менопаузального синдрому спостерігається погіршення перебігу АГ. При цьому встановлено, що зміни більш

виражені у пацієнок з більш важким перебігом менопаузального синдрому. Це дає нам підстави стверджувати, що аналіз перебігу менопаузального періоду, оцінка та правильна інтерпретація виникаючих симптомів будуть відігравати значну роль в прогнозуванні перебігу коморбідних станів, зокрема АГ, та визначенні когорти пацієнок з більш високим додатковим ризиком кардіоваскулярних ускладнень. Раннє виявлення та корекція всіх модифікуємих чинників потенційних неблагоприємних серцево-судинних подій у жінок в менопаузальному періоді дадуть можливість своєчасно прогнозувати клінічний перебіг захворювання та попереджати виникнення кардіоваскулярних ускладнень, будуть відігравати важливу роль в покращенні якості та тривалості життя жінки.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

- Колотвіна Л.І. – розробка концепції і дизайну дослідження, редагування, аналіз отриманих даних;
- Данильчук Г.О. – збір матеріалу, підготовка тексту, аналіз отриманих даних;
- Корнован Г.В. – збір матеріалу, аналіз отриманих даних, підготовка тексту;
- Синенко В.І. – аналіз отриманих даних, підготовка тексту;
- Коваленко С.Ф. – аналіз вітчизняної літератури;
- Колотвін А.О. – аналіз закордонної літератури.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mishchenko LA, Sokolova LK. Osoblyvosti perebihu ta likuvannia arterialnoi hipertenzii, tsukrovoho diabetu i khronichnoi khvoroby nyrok u stresovykh umovakh voiennoho chasu. Arterialna hipertenziiia. 2022; 15 (3–4): 30-38
2. Zhdan VM, Kitura YeM, Kitura Ole, Babanina MIu, Tkachenko MV. Klinichni pidkhody do terapii arterialnoi hipertenzii u zhinok u period postmenopauzy. Cimeina medytsyna. 2019; 82(2):76-79
3. Zhuravlova LV, Butova TS. Arterialna hipertenziiia u zhinok v period postmenopauzy. Liky Ukrainy.2016; 1(201-202);4-7
4. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from the Women's Health Initiative. Hypertension. 2000;36:780-789
5. Bobrov VO, Davydova IV, Ventsivskyi BM, Zharinov OI. Arterialna hipertenziiia u zhinok v period menopauzy: osoblyvosti diahnostyky, dyferentsiiivane likuvannia. Metod. rekomend. Kyiv. 2009; 26.
6. Unifikovanyi klinichni protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy "Menopauzalni porushennia ta inshi rozlady v perymenopauzalnomu periodi". Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy 17 chervnia. Kyiv; №1039;2022,51.
7. Usategui-Martin R, Perez-Alonso M, et al. Estrogen receptor genes polymorphisms determine serum lipid profile in healthy postmenopausal women treated with calcium, vitamin D, and genistein. J Cell Biochem. 2019; 120: 13115–13120.
8. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. JAMA. 2019;18:10.
9. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. Hypertension. 2001;37 (5):1199–1208.
10. Zaichenko HV, Karpenko NO, Stryha OA, Sinitsyna OS. Farmakolohichni menedzhment menopauzalnykh rozladiv: fitoestroheny (ohliad literatury). Problemy endokrynnoi patolohii. 2018;4:65-73.
11. Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, life style factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. Int J Epidemiol. 2014;43:1542–1562
12. Schenker J, Sciarra J, Mettler L, Genazzani A, Birkhaeuser M, Eds. Springer: Cham, Switzerland. 2018;1:177–189.
13. Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, Davis SR. Menopausal vasomotor symptoms are associated with poor self-assessed work ability. Maturitas. 2016; 87: 33–39.
14. Bansal, Ramandeep, Aggarwal, Neelam. Menopausal hot flashes: A concise review Journal of Midlife Health. 2019;10:7-19.
15. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flashes and night sweats: where are we now?. Climacteric. 2011;14:515-528.
16. Romanova A. Menopauzalna hormonalna terapiia: pokrashchennia menopauzalnykh symptomiv ta perevahy dovhostrokovykh efektiv. Medychni aspekty zdorovia zhinky. 2021;1(136):51-58.
17. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. Menopause. 2014;21(4): 339-46.
18. Nappi RE, Simoncini T. Menopause transition: a golden age to prevent cardiovascular disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; Published Online January 21, 2021. [https://doi.org/10.1016/S22138587\(21\)000188](https://doi.org/10.1016/S22138587(21)000188).

19. Lee SW, Jo HH, Kim MR, et al. Association between menopausal symptoms and metabolic syndrome in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet.2012; 285:541-548
20. Lambrinoudaki I, Augoulea A, Armeni E, et al. Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. Climacteric,2012;15:350-357
21. Herber-Gast Gerrie-Cor M, Mishra G D. Early severe vasomotor menopausal symptoms are associated with diabetes. Menopause.2014,21(8): 855-860

**Кравченко Тетяна Юрївна,**

*кандидат медичних наук,*

*доцентка кафедри педіатрії №3 з післядипломною підготовкою,*

*Одеський національний медичний університет*

*tkravchenko1964@ukr.net*

*<https://orcid.org/0000-0002-2700-8323>*

*м. Одеса, Україна*

**Копійка Ганна Кузьмівна,**

*кандидат медичних наук,*

*доцентка кафедри педіатрії №3 з післядипломною підготовкою,*

*Одеський національний медичний університет*

*ann\_29@ukr.net*

*<https://orcid.org/0000-0002-1378-0195>*

*м. Одеса, Україна*

**Лотиш Надія Григорівна,**

*кандидат медичних наук,*

*доцентка кафедри педіатрії №3 з післядипломною підготовкою,*

*Одеський національний медичний університет*

*nglotysh@gmail.com*

*<https://orcid.org/0000-0002-0569-5855>*

*м. Одеса, Україна*

## **Функціональні розлади шлунково-кишкового тракту у дітей раннього віку (огляд літератури)**

Функціональні гастроінтестинальні розлади травлення у дітей залишаються проблемою для педіатрів і гастроентерологів, незважаючи на великий обсяг інформації з цього питання. Згідно сучасних даних це порушення функції органів травлення, пов'язані зі зміною їхньої регуляції, що супроводжуються різноманітною комбінацією персистуючих або рецидивуючих гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень. За даними літератури впродовж першого року життя близько половини дітей має хоч би один з симптомів функціональних порушень шлунково-кишкового тракту. Серед дітей перших років життя найбільш поширеними формами ФГР є малюкова регургітація, малюкові кольки, порушення частоти і характеру випорожнень. Проаналізовано літературу та приведені дані різних авторів про етіопатогенез основних функціональних розладів шлунково-кишкового тракту, в основі якого лежать анатомо-фізіологічні особливості дитячого організму та розлади з боку вегетативної та гуморальної регуляції; підходи до діагностики даних порушень, які в основному засновані на клінічних симптомах, наявних у дитини. Треба пам'ятати, що незважаючи на функціональний характер патології, діти з інтенсивно протікаючими функціональними розладами в ранньому віці можуть мати в подальшому захворювання шлунково-кишкового тракту, а також погіршують якість життя дитини та сім'ї. Це визначає необхідність їх своєчасної діагностики й лікування. Особлива увага лікарів первинної ланки повинна бути направлена на так звані «червоні прапорці», наявність яких може свідчити про органічну патологію та в деяких випадках потребує застосування додаткових методів діагностики і невідкладної терапії. Основним методом лікування цих станів за даними сучасної літератури є корекція харчування, що призводить до усунення причин виникнення різних функціональних розладів травлення. Використання медикаментозної терапії згідно сучасних рекомендацій повинне бути обмежено. Окрім того, дуже важливим є проведення роз'яснювальної роботи з батьками щодо даних розладів, надання їм психологічної підтримки.

**Ключові слова:** функціональні розлади, діти раннього віку, Римський консенсус, лікування, профілактика.

**Kravchenko Tetyana Yuriivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics No.3 with Postgraduate Training, Odessa National Medical University, tkravchenko1964@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-2700-8323>, Odessa, Ukraine

**Kopiyka Hanna Kuzmivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics No.3 with Postgraduate Training, Odessa National Medical University, ann\_29@ukr.net, <https://orcid.org/0000-0002-1378-0195>, Odessa, Ukraine

**Lotysh Nadiia Hryhorivna**, candidate of medical sciences, associate professor Department of Pediatrics No.3 with Postgraduate Training, Odessa National Medical University, nglotysh@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0569-5855>, Odessa, Ukraine

## Functional disorders of the gastrointestinal tract in young children (literature review)

Functional gastrointestinal digestive disorders in children remain a problem for pediatricians and gastroenterologists, despite the large volume of information on this issue. According to modern data, this is a disorder of the digestive organs' function, associated with a change in their regulation, accompanied by a diverse combination of persistent or recurrent gastrointestinal symptoms without structural or biochemical disorders. According to the literature, during the first year of life, about half of children have at least one of the symptoms of functional disorders of the gastrointestinal tract. The most common forms of FGDD in children of the first years of life are infant regurgitation, infant colic, bowel movements frequency disorders. The literature was analyzed and the data of various authors were presented on the etiopathogenesis of the main functional disorders of the gastrointestinal tract, which is based on the anatomical and physiological features of the child's body and disorders on of vegetative and humoral regulation; approaches to the diagnosis of these disorders, which are mainly based on the child's clinical symptoms. It must be remembered that despite the functional nature of the pathology, children with intensively occurring functional disorders at an early age may have diseases of the gastrointestinal tract in the future, as well as worsen the quality of life of the child and the family. This determines the need for their timely diagnosis and treatment. The special attention of primary care doctors should be directed to the so-called "red flags", the presence of which may indicate an organic pathology and, in some cases, require the use of additional diagnostic methods and emergency therapy. According to modern literature, the main method of treating these states is nutritional correction, which leads to the elimination of the causes of various functional digestive disorders. The use of drug therapy according to modern recommendations should be limited. In addition, it is very important to carry out explanatory work with parents regarding these disorders, to provide them with psychological support.

**Key words:** functional disorders, young children, Roman consensus, treatment, prevention.

**Вступ.** Функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГІР) у дітей – це порушення функції органів травлення, пов'язані зі зміною їхньої регуляції, що супроводжуються різноманітною комбінацією (залежно від віку) персистуючих або рецидивуючих гастроінтестинальних симптомів без структурних або біохімічних порушень [5].

Відповідно до міжнародної Римської класифікації та протоколів МОЗ України, до ФГІР у дітей раннього віку належать синдром регургітації (Infant Regurgitation або малюкова регургітація), синдром румінації (Infant Rumination Syndrome), синдром циклічної блювоти (Cyclic Vomiting Syndrome), кишкові кольки (або малюкові кольки – Infant Colic), функціональна діарея (Functional Diarrhea), дисchezія (дитяча дисchezія – Infant Dyschezia), функціональний закреп (Functional Constipation) [6, 18].

**Мета** дослідження – провести систематичний огляд літературних джерел щодо етіології та патогенезу, клінічних проявів та підходів до лікування функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей раннього віку.

**Основна частина.** *Малюкова регургітація (зригування, Infant Rumination Syndrome)* – пасивний викид вмісту шлунка до ротової порожнини й назовні на відміну від блювання (стрімкого викиду вмісту шлунково-кишкового тракту (ШКТ), найчастіше – шлунка, у результаті активного скорочення м'язів шлунка, стравоходу, діафрагми й передньої черевної стінки) [5].

Згідно з Римськими критеріями IV, для діагностики регургітації у дітей віком від 3х тижнів до 12 місяців необхідна наявність епізодів пасивного закиду невеликої кількості шлункового вмісту у ротову порожнину два або більше разів на день протягом трьох і більше тижнів [15].

Що стосується рекомендацій ESPGHAN (Європейське товариство педіатричної гастроентерології, гепатології і нутриціології), діагноз малюкової регургітації у дітей від 3 тижнів до 12 місяців встановлюється на підставі наявності таких критеріїв:

а. Зригування (витікання їжі з рота або через ніс) два або більше разів на день протягом 3-х і більше тижнів;

б. Відсутність блювання, домішок крові у блювотних масах, аспірації, апное, порушень загального стану, ускладнень під час годування та при ковтанні або неправильного положення дитини під час і/або після годування [7].

Функціональні зригування не призводять до порушення функцій органів і систем. Факторами, які сприяють виникненню і посиленню зригувань у дітей перших місяців життя, є такі, що викликають підвищення тиску в шлунку та черевній порожнині (аерофагія, переїдання, метеоризм, порушення евакуації калових мас із кишечника, кишкові кольки) [11]. Загальноприйнятими механізмами розвитку синдрому зригувань, як функціонального захворювання, є підвищення тиску в шлунку та черевній порожнині.

Зригування можуть призвести до розвитку таких ускладнень, як езофагіт, анемія, аспіраційна пневмонія, затримка фізичного розвитку, і навіть спричинити раптову смерть дитини. При обстеженні дітей з синдромом зригування треба виключити органічну патологію ШКТ, так звані «червоні прапорці» [22].

Згідно з рекомендаціями ESPGHAN лікування малюкової регургітації має бути послідовним:

- психологічна підтримка батьків;
- нормалізація режиму й техніки годувань;
- дієтотерапія [7].

Необхідно проводити роз'яснювальну роботу з батьками, надавати їм психологічну підтримку, пояснювати, що фізіологічне зригування є віковою особливістю маленьких дітей і не становить небезпеки для їх розвитку. Необхідно пам'ятати, що синдром зригування у дитини у жодному випадку не повинен призводити до відмови від природного грудного вигодовування на користь штучного. [28, 29, 30].

Якщо дитина вже знаходиться на штучному вигодовуванні треба вирішити питання з адекватним вибором молочних сумішей. У дітей на змішаному або штучному вигодовуванні дуже важливим є перехід на антирефлюксну лікувальну суміш. Антирефлюксні молочні суміші містять згущувач, який підвищує її в'язкість, тому вона не так легко повертається із шлунку в стравохід. В якості спеціальних згущувачів виступають

казеїн, модифікований крохмаль, камедь рожкового дерева [11, 16, 23].

Що стосується медикаментозної терапії, то, згідно з останніми рекомендаціями, не слід поспішати з призначенням низки звичних для гастроентерологічної практики препаратів. При зригуваннях на сучасному етапі не рекомендується призначення прокінетиків, H<sub>2</sub>-блокаторів, антацидів або ІПП у дітей першого року життя, які не мають інших захворювань, окрім неускладненого гастроєзофагеального рефлюкса [4, 28].

*Малюкові кольки (Infant Colic)* розглядаються як поведінковий синдром у дітей віком від 1 до 5 місяців із тривалими періодами плачу без очевидної причини, часто у другій половині дня, з неможливістю заспокоїти малюка. Як свідчить статистика, кольки виникають у 10–30% немовлят в усьому світі та можуть призводити до виснаження батьків і післяпологової депресії [3, 20].

Останні дослідження показали, що «правило трійок» Весселя (напади тривалістю понад 3 годин понад 3 днів на тиждень протягом 3-х тижнів) не задовольняє ефективні клінічні критерії [10, 12]. У 2016 році в рамках Американського тижня гастроентерології це положення було переглянуто. В Римських критеріях IV дано нове визначення кольки у немовлят:

- вік дитини до 5 місяців;
- повторні та тривалі періоди плачу без очевидної причини; дитину неможливо заспокоїти;
- немає симптомів недостатності розвитку, лихоманки та ознак захворювання [31].

Цікаве трактування малюкових кольок біло запропановано неврологами напочатку 21 сторіччя. Вони описують його як «період фіолетового плачу» (PURPLE crying period) [2, 3].

Сьогодні немає чітких доказів на користь того чи іншого механізму виникнення кольок у немовлят. Серед факторів, що сприяють виникненню кольок у ранньому віці, є анатомо-фізіологічні особливості ШКТ малюків (сповільнена моторика шлунка, млява перистальтика, відносно довгий кишечник, краще розвинута циркулярна мускулатура), підвищення рівня мотиліну, дефіцит холецистокініну, незрілість нервової регуляції моторики кишечника, нерівномірне збудження перистальтичною хвилею різних ділянок кишечника й розвитку різкого спазму певних відділів тонкого кишечника, підвищене газоутворення. Деякі автори розглядають причиною розвитку кишкових кольок транзиторну лактазну недостатність або гастроінтестинальну алергію до білка коров'ячого молока [1, 4, 13]. Є дані про роль психосоціальних чинників в розвитку кольок.

Клінічна картина характерна. Важливими додатковими клінічними ознаками кольок є тривалість, незрозумілий характер плачу, неспокою або дратівливості, дитина важко піддається заспокоєнню. Необхідно звертати увагу на зміну поведінки дитини з характерною вокалізацією, яка не є плачем, проте також свідчить про неспокій.

Проведені дослідження показали, що кишкові кольки мають тривалі негативні наслідки. Передусім це стосується порушення тривалості сну дитини і негатив-

ного впливу на стан нервової системи дитини. Дослідження психологів показали, що в цих дітей старшого віку набагато частіше порівняно з групою контролю спостерігаються негативні емоції за шкалою темпераменту, гіперактивність, порушення поведінки, психосоматичні проблеми. Є такі дані, що інфантильна колька багаторазово збільшує ймовірність розвитку мігрені у 8–10–13 років [4, 9, 14, 24].

При обстеженні дитини з малюковими кольками треба виключити так звані «симптоми тривоги», які вимагають поглибленого обстеження дитини для виключення органічної патології ШКТ або вторинного характеру даного стану. Критерії підтвердження діагнозу малюкових кольок зосереджені на факторах, які викликають страждання у малюка і батьків, тобто тривалий і незрозумілий характер плачу та зміни поведінки [26].

Терапія кольок передбачає декілька послідовних етапів. Перш за все необхідно створити заспокійливу обстановку в сім'ї, заспокоїти батьків, пояснивши їм, що в їх дитини немає ніякого серйозного захворювання. Якщо дитина перебуває на грудному вигодовуванні, основними заходами є підтримка грудного вигодовування, нормалізація психоемоційного стану матері, правильна організація грудного вигодовування, раціональне харчування матері. В даний час немає єдиних рекомендацій по харчуванню матері, що годуватиме дитину грудним молоком. Якщо дитина з кольками перебуває на змішаному або штучному вигодовуванні, потрібний правильний та індивідуальний підбір адаптованих спеціальних молочних сумішей, особистий склад яких дає змогу впливати саме на причини порушень травлення. Останнім часом привертає увагу так звана постуральна терапія – профілактичне утримання та носіння, використання дитячого перенесення або висаджування новонароджених з метою імітації сидячої пози. Останній метод сприяє розслабленню м'язів малого тазу, а поза з щільно підведеними до живота ногами допомагає позбутися надмірного скупчення газів, полегшуючи стан дитини [3, 8].

Медикаментозна терапія. Використання препаратів лактази можна рекомендувати при доведеній лактазній недостатності протягом 2 тижнів. За відсутності ефекту дана терапія відміняється. Ефективним у терапії кишкових кольок у немовлят є симетикон (суміш поверхнево-активного полісилоксану та діоксиду кремнію), який входить до складу різних лікарських препаратів. Інші препарати для лікування малюкових кольок зараз не мають доказової бази і не використовуються при даній патології [25].

*Функціональний закрп (Functional Constipation, ФЗ)* – порушення функції кишечника, що проявляється збільшенням інтервалів між дефекаціями (порівняно з індивідуальною фізіологічною нормою) або систематичним недостатнім спорожнюванням кишечника та/або зміною форми і характеру стільця [6].

За даними Американської академії педіатрії, у 92% дітей з запорами органічна патологія відсутня. Аналогічні дані приводять і європейські дослідники: у дітей запори носять функціональний характер в 95% випадків.

Відповідно до Римського консенсусу IV, *критеріями діагностики* функціонального закрепу у дітей раннього віку є наявність протягом 1-го місяця не менше 2 із наступних ознак: 1) два або менше спорожнювання кишечника на тиждень (від одного разу в два-три дні до одного разу на тиждень та рідше); 2) епізоди затримки дефекації, у деяких пацієнтів самостійні випорожнення відсутні; – хворобливе спорожнювання кишечника, 3) щільні, фрагментовані випорожнення у вигляді сухих кульок або грудок («овечий кал»); 4) присутність великої кількості фекальних мас у прямій кишці; 5) утворення «калових каменів», які можуть утруднювати дефекацію.

Механізми розвитку функціональних закрепів можуть полягати в порушенні функції товстої кишки, прямої кишки, анальних сфінктерів, регулювального впливу медіаторів нервової системи кишечника або можуть бути результатом довільної затримки випорожнень. У 90% дітей не вдається встановити явну причину закрепів [19]. У дітей раннього віку існують і певні вікові анатомічні особливості кишечника, що призводять до розвитку ФЗ (наявність довгої брижі у дітей до 5 років, слабкий розвиток м'язового шару кишки і слабка фіксація слизової оболонки, а також більш вертикальне, ніж у дорослих, розташування прямої кишки).

Симптоми ФЗ у дітей досить різноманітні і у значній мірі залежать від характеру патологічних станів, що стали їхньою причиною. При тривалій затримці випорожнень може спостерігатися травматизація слизової оболонки прямої кишки при дефекації, а також розвиток реактивного запалення [17].

Діагноз функціонального запору зазвичай є клінічним і встановлюється на основі ретельно зібраного анамнезу і даних об'єктивного обстеження. Окрім оцінки маси тіла і росту дитини, обов'язковий огляд повинен включати обстеження живота, оцінку періанальної і попереково-крестцової зон, неврологічне обстеження. Також необхідно враховувати «симптоми тривоги», які можуть свідчити про наявність органічної патології [26].

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Кравченко Т.Ю. – ідея, мета, збір матеріалу, підготовка тексту статті;

Копійка Г.К. – аналіз отриманих результатів, оформлення списку літератури;

Лотиш Н.Г. – оформлення статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Al Dhaheri W., Diksic D., Ben-Shoshan M. IgE-mediated cow milk allergy and infantile colic: diagnostic and management challenges. *BMJ Case Rep.* 2013. Feb 6.
2. Barr R.G. Changing our understanding of infant colic. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002 Dec; 156(12): 1172-4.
3. Belousova O.Yu. Maliukovi kolkyy: mozhlivosti nemedykamentoznoi korektsii. *Pediatrica* 2022 May; 5 (66): 16–17 [in Ukraine]
4. Belousova O.Yu., Kazarian L.V. Funktsionalni haastrointestynalni rozlady v ditei rannoho viku: likuvaty, sposterihaty chy korehuvaty?. *Zdorovia dytyny* 2020 Jan; 15(1):24-29 [in Ukraine]
5. Benninga M.A., Faure C., Hyman P.E., St James Roberts I., Schechter N.L., Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology.* 2016 Feb; 150:1443-1455
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology.* 2016 May 150(6): 1257-1261.
7. ESPGHAN, guidelines. Available from: <https://www.espgan.org>

8. Gordon M., Gohil J., Banks S.S. Parent training programmes for managing infantile colic. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 12: CD012459.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018 Jan;38(1):1-211
10. Jeffrey S. Hyams, Carlo Di Lorenzo, Miguel Saps, Robert J. Shulman, Annamaria Staiano, Miranda van Tilburg. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150:1456–1468
11. Kachalova O.S. Osoblyvosti diahnozyky syndromu zryhuvannya u ditei molodshoho viku. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 2019 Apr-Jun13(2):3-8 [in Ukraine]
12. Khomenko V.Ie. Dyskusiini pytannia maliukovoï kolky (u svitli Rym'skykh kryteriiv IV) *Dytiachii likar.* 2017 Mar3 (54):15-17 [in Ukraine]
13. Kryvusha O.L., Babych V.L., Leonenko N.I. Likuvannia funktsionalnykh hastrointestynalnykh rozladiv u ditei rannoho viku. *Zdorovie rebenka.* 2019Jan14(1):30-35 [in Ukraine]
14. Lebron D., Vasconcellos E. The episodic syndromes that maybe associated with migraine. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2016Feb;23(1):6-10
15. Maidannyk V.H. (2016). Rym'ski kryterii IV (2016): Shcho novoho [Roman Criteria IV (2016): What's new?]. *Mizhnarodnyi zhurnal pediatrii, akushersrva ta hinekolohii – International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology,* 10 (1), 8-18 [in Ukrainian].
16. Maidannyk V.H., Ivanishyn L.M. Klinichni rekomendatsii ta likuvannia funktsionalnykh hastrointestynalnykh rozladiv u ditei. *Kyiv;* 2013. 66p [in Ukraine]
17. Marchenko T.Z., Semeniuk O.O. Kompleksne ambulatorne likuvannia funktsionalnykh zakrepiv u ditei doshkilnoho viku. *Liky Ukrainy. Medicine of Ukraine* 2018 Jan;1(217):50-54 [in Ukraine]
18. Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy: Unifikovanyi klinichni protokoli medychnoi dopomohy ditiam iz funktsionalnymy hastrointestynalnymy rozladamy. 2013. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0059282-13/print#n1089>. (Із змінами і доповненнями, внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 липня 2016 року N 723)
19. Pashkova O.Ie. Taktika likuvannia funktsionalnykh zakrepiv u ditei. *Zdorove rebenka.* 2019.14(4) [in Ukraine]
20. Rhoads J.M., Fatheree N.Y., Norori J., Liu Yu., Lucke J.F., Tyson J.E, et al. Altered Fecal Microflora and Increased Fecal Calprotectin in Infants with Colicthe. *Journal of pediatrics/* 2009. Dec;155(6):823-828.
21. Shadrin O.H., Horianska M.H. Shliakhy korektsii funktsionalnykh zakrepiv u ditei rannoho viku. *Dytiachyi likar.* 2021.1(74):5-9 [in Ukraine]
22. Shadrin O.H., Marushko T.L., Niankovska O.S., Bondarenko N.Iu. Alhorytm diahnozyky y likuvannia funktsionalnykh hastrointestynalnykh rozladiv u ditei rannoho viku. *Zdorov`ia dytyny.* 2019.14(8):75-83 [in Ukraine]
23. Shadrin O.H., Niankovskiy S.L., Beketova H.V. Osoblyvosti diahnozyky ta pidkhody do likovalno-profilaktychnoho kharchuvannia ditei rannoho viku z funktsionalnymy rozladamy travnoi systemy. *Dytiachyi likar.* 2017.1(52):15-36 [in Ukraine]
24. Shadrin O.H., Marushko R.V., Misnyk V.P., Marushko T.L. Rekomendatsii dlia vprovadzhennia v praktyku neonatolohii/ Recommendations for implementation into the practice of neonatology. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna* 2019. 2(32):105-115 [in Ukraine]
25. Shadrin O.H., Marushko T.L., Radushynska T.Iu., Marushko R.V., Fysun V.M. Suchasni pidkhody do korektsii meteoryzmu v ditei rannoho viku. *Zdorove rebenka.* 2018.13(2):38-45 [in Ukraine]
26. Shulhai O. M., Shulhai A.M. A. Suchasnyi pohliad na funktsionalni rozlady kyshechnyka u ditei: analiz pediatrichnykh kryteriiv Rymu IV. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny.* 2021. 3: 34-41[in Ukraine]
27. Skorka A., Malgozata P. Infant formulae supplemented with prebiotics. Are they better than unsupplemented formulae? An updated systematic review. *British Journal of Nutrition* 2018 Apr;119(7):810-825
28. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C. (2009). Rediatric gastroe sophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 4: 498–547
29. Yefanova A.O., Myshyna N.V. Syndrom zryhuvannia u ditei rannoho viku: diahnozyka i korektsiia. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2020.1(105):38-42 [in Ukraine]
30. Ylchenko S.Y., Duka E.D. Mikroaspiracionnyj sindrom v praktike pediatra: sovremennye osobennosti i rol v formirovanii bronhoobstruktivnogo sindroma. *Zdorovie rebenka.* 2016 Jul 7(75): 90–93 [in Ukraine]
31. Zeevenhooven J., Koppen I., Benninga M. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2017 Mar;20(1):1-13.
32. Znamenska T.K., Vorobiova O.V. Funktsionalnyi zapor u ditei rannoho viku: suchasyi stan problemy na pidstavi dokaziv. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna.* 2017 Mar;3(25):101-107 [in Ukraine]



**Андрющенко Віктор Петрович,**

*доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри загальної хірургії,*

*Львівський національний університет імені Данила Галицького  
avp.victor@gmail.com*

*https://orcid.org/0000-0003-1848-7358*

*м. Львів, Україна*

**Прикупенко Олена Вікторівна,**

*кандидат медичних наук, асистент кафедри акушерства та гінекології,*

*Львівський національний університет імені Данила Галицького  
lenaprikup@gmail.com*

*https://orcid.org/0009-0008-2584-0010*

*м. Львів, Україна*

## **Гострі запальні захворювання додатків матки та гострий апендицит у жінок репродуктивного віку: принцип мультидисциплінарного підходу в діагностиці і лікуванні**

**Вступ.** Гострі запальні захворювання додатків матки (ГЗЗДМ) складають вагомий питоми вагу у загальній структурі патології внутрішніх статевих органів у жінок і є одним з основних чинників їх неплідності та ектопічної вагітності. У свою чергу гострий апендицит (ГА) становить домінуючу патологію у невідкладній абдомінальній хірургії. Клінічні траєкторії даних захворювань у жінок дітородного віку нерідко перетинаються в терміні «гострий живіт».

**Мета дослідження.** Визначити діагностично-лікувальні підходи до даних захворювань як суміжної патології у невідкладній хірургії та гінекології на засадах мультидисциплінарного принципу.

**Матеріали та методи.** Здійснений ретроспективний аналіз 1786 статистичних карток вибувчих зі стаціонару хворих жінок з діагнозом ГЗЗДМ. Проспективним дослідженням охоплено 128 пацієнок фертильного віку, серед яких 98 жінок з ГЗЗДМ і 30 пацієнок на ГА. Для з'ясування етіологічного чинника ГЗЗДМ проведені бактеріологічні дослідження з аеробним (загальноприйнятним способом) та анаеробним (з використанням транспортних середовищ та боксів-анаеростатів фірми BioMerieux, Франція) культивуванням матеріалу, визначенням виду бактерій та їх антибіотикочутливості.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що ГЗЗДМ склали домінуючу частку в структурі невідкладної гінекологічної патології (65%) з істотним переважанням над гострим запальним захворюванням матки (4,9%), гострим параметритом (1,3%) і інфікованою кістою яєчника (2,8%). Позаматкова трубна вагітність та апоплексія яєчника, ускладнені внутрішньою кровотечею, спостерігались у 2,7 разів рідше (відповідно у 12,0% і 12,2% випадків). Результати бак досліджень показали, що спектр аеробних бактерій, представлений переважно умовно-патогенними збудниками – *Enterococcus* spp. (18,6%), *Enterobacter aerogenes* (15,7%), *Klebsiella oxytoca* (14,3%), *Pseudomonas aerogenosa* (12,8%), серед анаеробних неклостридіальних бактерій частіше виявлялись *Bacteroides fragilis* (26%), *Bacteroides urealiticus* (16,6%), *Prevotella livia* (14,2%), причому як в монокультури, так і в асоціаціях. Найвищий рівень антибіотикочутливості аероби проявляли до імipінемів (98%), цефалоспоринів (83%), та фтор-хінолонів (79%), а анаероби – до захищених пеніцилінів, цефалоспоринів, кліндаміцину та імipінему (від 84% до 91%). Запропонований ступінчастий алгоритм дифдіагностики з визначенням значення клінічних, лабораторно-біохімічних, ультрасонографічних та інструментальних методів. Усі хворі на ГА прооперовані відеолапароскопічно (73%) або традиційно (24%). 53 госпіталізованих з ГЗЗДМ (52%) піддані хірургічному лікуванню з виконанням різних за технологією і об'ємом операційних втручань.

**Висновки.** ГЗЗДМ становлять 65% у структурі невідкладної патології внутрішніх геніталій у жінок репродуктивного віку. Етіологічний чинник представлений широким спектром умовно-патогенних аеробних та анаеробних бактерій, переважно з грам-негативною ознакою, як в ізольованому виді, так і у вигляді асоціацій. Клінічні прояви ГЗЗДМ нерідко перетинаються з симптоматикою ГА, тому вимагають мультидисциплінарного діагностично-лікувального підходу за участю хірурга, гінеколога, лікаря УЗД-діагноста, бактеріолога і клінічного фармацевта на основі розуміння характеристик етіологічного чинника, особливостей антибіотикотерапії та хірургічного відеолапароскопічного або традиційного лікування.

**Ключові слова:** гострі запальні захворювання додатків матки, гострий апендицит, мультидисциплінарний принцип діагностики та лікування.

**Andryushchenko Victor Petrovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, avp.victor@gmail.com, https://orcid.org/0000-0003-1848-7358, Lviv, Ukraine

**Prykuppenko Olena Viktorivna**, MD, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, lenaprikup@gmail.com, https://orcid.org/0009-0008-2584-0010, Lviv, Ukraine

## Acute inflammatory diseases of the uterus appendages and acute appendicitis in women of reproductive age: principle of multidisciplinary approach in diagnosis and treatment

**Introduction.** Acute inflammatory diseases of the uterus appendages (AIDUA) constitute the essential fraction in general structure of pathology of internal sexual organs in women and there is one of factors their barrenness and ectopic pregnancy. In the same time an acute appendicitis (AA) is dominant pathology in urgent abdominal surgery.

Clinical trajectories these diseases in women of childbearing age quite often intersect in term «acute abdomen».

**Aim of research.** To determine a diagnosticmedical approaches to these diseases as adjacent pathology in urgent surgery and gynecology on the basis of multidisciplinary principle.

**Materialsandmethods.** Theretrospectiveanalysisof1786statisticcardsofthedroppedoutsickwomenfromthehospitalwithdiagnosisAIDUA was realized. Helping prospective researches were included 128 patients of childbearing age, including 98 women with AIDUA and 30 patients on AA.

For clarification of etiologic factor of AIDUA were held bacteriological investigations with aerobic (traditional method) and anaerobic (using transport mediums and boxes-anaerostats of firm BioMerieux, France) by cultivation of material, determination of type of bacteria and their sensitivity to antibiotics.

**Results of research and their discussion.** Is established, that AIDUA constituted dominant fraction in structure of urgent gynecological pathologies (65%) with significant preponderance over acute inflammatory disease of uterus (4,9%), acute parametritis (1,3%) and contaminated cyst of ovary (2,8%).

Ectopic tubal pregnancy apoplexy of ovary, complicated by internal bleeding, were observed in 2,7 times less often (in accordance in 12,0% and 12,2% cases). The results of bacteriological investigations showed, that spectrum of aerobic bacteria, submitted mainly by conditionally – pathogenic activators – Enterococcus spp. (18,6%), Enterobacter aerogenes (15,7%), Klebsiella oxytoca (14,3%), Pseudomonas aerogenosa (12,8%), among anaerobic nonclostridial bacteria more often were revealed Bacteroides fragilis (26%), Bactericides urealiticus (16,6%), Prevotella livia (14,2%), moreover as in monoculture, as in associations. The highest level of antibiotic sensitivity the aerobs manifested to imipenems (98%), cephalosporin's (83%), fluoroquinolones (79%), and anaerobes – to protected penicillin's, cephalosporin's, clindamycin and imipinem (from 84% to 91%).

Theproposed stepped algorithm of differential diagnosis with determination of value of clinical, laboratory – biochemical, ultrasonic and instrumental methods. All patients on AA were operated helping video laparoscopic machinery (73%) or traditionally (24%). 53 hospitalized patients with AIDUA (52%) were operated with performing of different for technique and volume of surgical interventions.

**Conclusions.** AIDUA constitutea 65% in structure of urgent pathology of internal genitals in women of reproductive age. Etiologic factor submitted by wide spectrum of conditionally – pathogenic aerobic and anaerobic bacteria, mainly with gram – negative sign, as in isolated species, as in the form of associations.

Clinical signs of AIDUA quite often intersect with symptoms of AA, in connection with this require multidisciplinary diagnostic – medical approach with the participation of doctors surgeon, gynecologist, doctor of USG – diagnostician, bacteriologist and clinical pharmacist on base of understanding of characteristic of etiological factor, peculiarities of antibiotic therapy and surgical video laparoscopic or traditional treatment.

**Key words:** acute inflammatory diseases of the uterus appendages, acute appendicitis, multidisciplinary principle of diagnosis and treatment.

**Вступ.** Збереження здоров'я та репродуктивної функції жінки являє собою на сьогодні важливу медичну, соціально-економічну та демографічну проблему в Україні, оскільки тісно пов'язане з процесами відтворення населення та покращення генофонду нації.

Ще на початку 2000-х років було прийнято Постанову Кабінету Міністрів України (№ 1849 від 27 грудня 2006 року) «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», в який закладено заходи, спрямовані на реалізацію цієї мети. І хоча у зазначеному контексті спостерігається безсумнівний поступ вперед, однак окремі позиції вимагають подальшого розпрацювання. Це стосується, в тому числі, ситуацій, коли клінічні траєкторії невідкладних хірургічних та гінекологічних захворювань у жінок дітородного віку перетинаються в терміні «гострий живіт». А це відбувається переважно при гострих запальних та незапальних захворюваннях додатків матки з одного боку і гострим апендицитом (ГА) – з другого.

Гострі запальні захворювання додатків матки (ГЗЗДМ) складають вагому питому вагу у загальній структурі патології внутрішніх статевих органів у жінок і є одним з основних чинників їх неплідності та ектопічної вагітності [1, 2, 3]. За даними ряду дослідників патологія придатків матки спостерігається у 80–82% пацієнток з запальними процесами внутрішніх і зовнішніх статевих органів, а частка їх гнійно-

запальних уражень сягає 10% [4,5]. Число ГЗЗПМ залишається високим і має стійку тенденцію до зростання [6, 7]. Так, в Україні частота сальпінгітів і оофоритів на кожну з 1000 жінок репродуктивного віку лише за п'ять років зросла з 10,08 до 19,2 [8]. На початку тисячоліття у США щорічно реєструвалось більше 1 млн. випадків гострого сальпінгіту, що являло собою найбільш часту невідкладну гінекологічну патологію, з необхідністю госпіталізації 20% пацієнток. З приводу ГЗЗПМ кожного року виконувалось 100 тис. хірургічних втручань [9, 10]. Причому генералізація септичного процесу при даних видах патології спостерігалась у 5% пацієнтів, а летальність сягала 2% [11].

У свою чергу гострий апендицит (ГА) становить домінуючу патологію у невідкладній абдомінальній хірургії. Так, за даними рандомізованого мультицентрового дослідження, проведеного під егідою Всесвітнього товариства невідкладної хірургії (WSES) на 4553 випадків з інтраабдомінальною інфекцією в 132 медичних центрах світу за чотири місяці, ускладнений апендицит констатований у 1153 (34%) хворих [12].

**Методологія та методи дослідження.** Об'єктом дослідження стали ГЗЗДМ та ГА у жінок фертильного віку. Мета дослідження – визначити діагностично-лікувальні підходи до даних захворювань як суміжної патології у невідкладній хірургії та гінекології на засадах мультидисциплінарного принципу. Для вивчення

особливостей мікробного чинника захворювань здійснені бактеріологічні дослідження з використанням методик аеробного (загальноприйнятим способом) та анаеробного (з використанням спеціальних пробірок з транспортним середовищем та боксів-анаростатів фірми BioMerieux, Франція) культивування матеріалу, визначенням виду та особливостей мікрофлори, а також чутливості її до антибіотиків диско-дифузійним методом, а також з використанням комерційних стрічок для оцінки антибіотикочутливості анаеробних бактерій.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** На першому етапі роботи здійснений аналіз ретроспективного матеріалу, а саме 1786 статистичних карток вибувчих зі стаціонару хворих жінок, які проходили лікування у гінекологічних відділеннях Львівської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги (в теперішній час лікарня Святого Пантелеймона) впродовж п'яти років (за даними інформаційно-статистичного відділу) з верифікованим на момент виписки діагнозом ГЗЗДМ. Методологічна доцільність даного етапу дослідження полягала у необхідності вивчення частоти, характеру ГЗЗПМ та їх місця у структурі невідкладної патології органів малого тазу жінок. Проспективним дослідженням було охоплено 128 пацієнток фертильного віку, серед яких 98 жінок з ГЗЗДМ і 30 осіб на ГА.

Оскільки група захворювань, які об'єднуються терміном ГЗЗДМ не є однорідною, аналізу було піддано всіх пролікованих з патологією, яка належала до гострих захворювань органів малого тазу згідно з міжнародною класифікацією МКХ-10. До них віднесено: гострий сальпінгіт і оофорит – № 70, гостре запальне захворювання матки (ендометрит, – метрит, міометрит) – № 71.0, гострий параметрит – № 73.0, гематома жовтого тіла (апоплексія) яєчника – № 83.2, перекручування ніжки яєчника – № 83, кіста яєчника (інфікована) – № 83.1, трубна позаматкова вагітність – № 000.9.

Дані нозологічні форми запального і гнійно-запального характеру, а також незапальні патологічні процеси, розвиток яких призводив до виникнення внутрішніх кровотеч, за своїми клінічними проявами, відносились до категорії невідкладної гінекологічної патології, або «гострого живота».

Як видно (табл. 1), ГЗЗПМ склали домінуючу частку в структурі невідкладної гінекологічної патології. Так, гострий сальпінгіт/оофорит становили 65% в структурі всіх нозологічних форм. Звертає

на увагу істотне переважання ГЗЗПМ над іншими гострими запальними захворюваннями органів малого тазу – гострим запальним захворюванням матки (4,9%), гострим параметритом в (1,3%) і інфікованою кістою яєчника (2,8%). Порівняльна оцінка частоти ГЗЗДМ з гострими незапального характеру патологічними процесами, зокрема, трубною позаматковою вагітністю та апоплексією яєчника, ускладненими внутрішньою кровотечею, показала, що хоча їх частка в структурі захворювань залишалася вагомою (відповідно 12,0% і 12,2%), однак, вона в 2,7 рази була меншою.

Важливе значення у визначенні особливостей медикаментозної і, зокрема, антибактерійної терапії, у даних категорій пацієнток набуває чітке уявлення про характер бактерійного етіологічного чинника. Хоча, достатньо часто в якості його виступають мікроорганізми, що передаються статевим шляхом (хламідії, мікоплазми, трихомонади, гонококки тощо), однак і неспецифічна умовно-патогенна мікрофлора займає свою, далеко не другорядну, нішу. В рекомендаціях четвертого конгресу WSESS (Дублін, Ірландія, 2016), зазначається, що глобальний епідеміологічний профіль запальних захворювань малого тазу є недостатньо вивченим [13].

У зв'язку з цим, у 76 пацієнток здійснено 152 мікробіологічних дослідження з використанням методик аеробного (76) та анаеробного (76) культивування. В 58 спостереженнях матеріалом для бактеріологічного дослідження були запальний або гнійно-запальний ексудат, отриманий при пункції заднього склепіння і у 18 випадках забір рідинного або тканинного матеріалу проводився субопераційно під час виконання відеолaparоскопічних або традиційних операційних втручань.

Констатовано, що ріст аеробної та анаеробної неклостридійної мікрофлори виявлявся у 70 спостереженнях (92%). В структурі аеробної мікрофлори (рис. 1) домінували грам-негативні мікроорганізми (47) із співвідношенням до грам-позитивних (23) як 67% до 33%. Серед культивованих аеробних бактерій, представлених переважно умовно-патогенними збудниками, найчастіше виявлялися *Enterococcus* spp. (13; 18,6%), *Enterobacter aerogenes* (11; 15,7%), *Klebsiella oxytoca* (10; 14,3%), *Pseudomonas aerogenosa* (9; 12,8%), рідше *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp., *Citrobacter freundii*, а такі види як *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* spp. і *Proteus mirabilis* – спостерігалися лише в поодиноких випадках.

Таблиця 1

Структура невідкладної гінекологічної патології (1786 пацієнток)

пп/п	Види патології	Кількісні показники	
		абсолютні	відносні (%)
1	Гострий сальпінгіт та оофорит	1159	65,0
2	Гостре запальне захворювання матки (ендометрит, міометрит)	88	4,9
3	Гострий параметрит	22	1,3
4	Кіста яєчника (інфікована)	50	2,8
5	Перекручування кісти яєчника	33	1,8
6	Трубна позаматкова вагітність	215	12
7	Гематома жовтого тіла (апоплексія) яєчника	219	12,2
	Всього:	1786	100

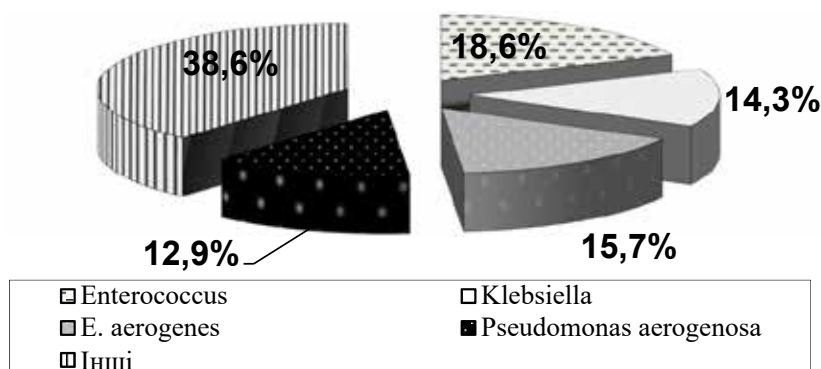


Рис. 1. Структура аеробної мікрофлори

Проведені дослідження показали також, що у значній частині обстежених (30; 43%) виявлялися асоціації аеробних збудників, які були представлені переважно Enterococcus spp. + E.aerogenes, Proteus mirabilis + Enterococcus spp., E. coli + Klebsiella oxytoca, Enterococcus spp. + Enterobacter aerogenes.

У 42 випадках визначалась анаеробна мікрофлора з домінуванням грам-негативних бактерій (32) у співвідношенні з грам-позитивними збудниками (10) як 76% до 24%. Серед окремих видів (рис. 2) частіше виявлялися Bacteroides fragilis (11; 26%), Bacteroides urealiticus (7; 16,6%), Peptostreptococcus spp. (6; 14,2%), Prevotella livia (6; 14,2%), Pospysomonas assacharoliticus (6; 14,2%).

Констатовано також, що у 19 спостереженнях (45%) анаеробна флора була представлена асоціаціями мікроорганізмів, серед яких найчастіше виявлялися Staphylococcus saccharoliticus+ Peptostreptococcus spp., Bacteroides fragilis + Actinomyces israelii, Prevotella livia + Bacteroides vulgaris.

Узагальнений аналіз результатів методик аеробного і анаеробного культивування матеріалу виявив, що більш, ніж у половині обстежених (40; 57%) спостерігалися аеробно-анаеробні асоціації мікроорганізмів, у виді від двох до чотирьох збудників з переважною присутністю в асоціаціях таких видів бактерій як Bacteroides fragilis, E. coli, Enterococcus spp., Staphylococ-

cus saccharoliticus, Peptostreptococcus spp. Причому асоціації двох мікроорганізмів зустрічалися найчастіше (47,4% спостережень).

При вивченні антибіотикочутливості верифікованої аеробної мікрофлори встановлено, що найбільший рівень чутливості бактерій проявлявся до іміпінемів (98%), цефалоспоринів третього покоління (83%), та фторхінолонів (79%). Анаеробні мікроорганізми характеризувались високою чутливістю до захищених пеніцилінів, цефалоспоринів (цефокситин, цефотетан), кліндаміцину та іміпінему (від 84% до 91% досліджень). При цьому достатньо висока антибактерійна активність іміпінему та цефалоспоринів створювали мінімально інгібуючу концентрацію для 90% виділених штамів. Констатовано також, що в 12% спостережень аеробна і в 23% досліджень анаеробна мікрофлора виявляли полірезистентність, що було пов'язано, правдоподібно, із застосуванням антибіотиків на амбулаторному етапі лікування.

Таким чином, отримані результати бакдосліджень надали підстави для обґрунтування первинного вибору антибактерійних препаратів для стартової антибіотикотерапії ГЗЗДМ до моменту визначення антибіотикочутливості у кожній клінічній ситуації та переходу на етіотропний принцип лікування, що у перспективі має визначатись клінічним фармацевтом.

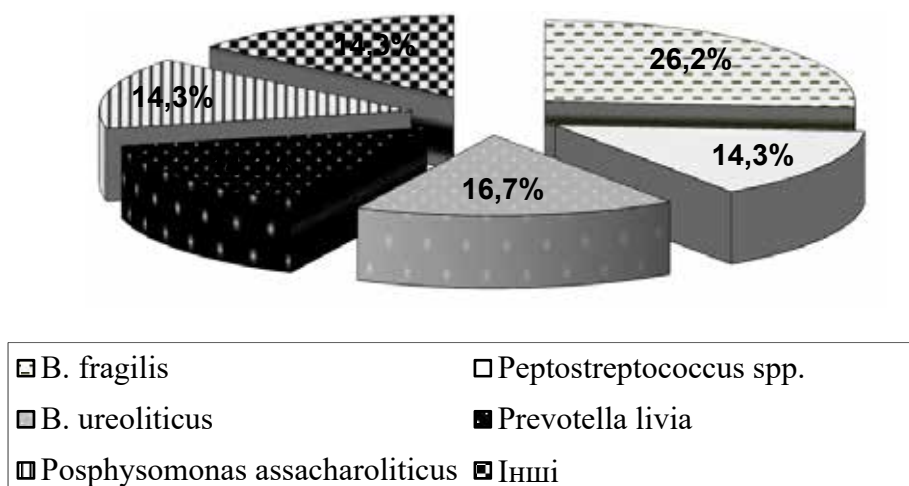


Рис. 2. Структура анаеробної мікрофлори

Питання діагностики та диференційної діагностики ГЗЗДМ і ГА складає важливий сегмент проблеми, оскільки власне воно визначає правильну лікувальну тактику та її ефективність. У вищезгаданих рекомендаціях WSEES зазначається, що у діагностиці інтраабдомінальної інфекції слід використовувати сходинчастий підхід, заснований на ресурсах медичного закладу: (від клінічного і лабораторного досліджень до променевих методів), при цьому діагноз інтраабдомінальної інфекції має базуватись в першу чергу на клінічній оцінці (рівень доказовості 1B). Порівняння основної клінічної симптоматики при ГЗЗДМ і ГА показало, що болочість в нижніх відділах живота спостерігалась відповідно в 92,8% і 100%, ригідність м'язів передньої черевної стінки в 68,7% і 89,5%, симптоми подразнення очеревини в 67,5% і 74,1%, гіпертермія > 38 в 80,5% і 43,3%, виділення з піхви в 42,9% і 16,7%, болочість при тракції шийки матки в 75,3% і 3,3%. Отже, низка «гінекологічних» симптомів свідчила на користь діагнозу ГЗЗДМ. Показники лабораторних та біохімічних досліджень крові істотно не відрізнялись в двох групах пацієнок, тому у дифдіагностиці набували лише додаткове значення. Променевої методи і, зокрема УЗД (транскутанна / інтравагінальна), складала принципово важливий компонент діагностики, що, з врахуванням відомих ультра-сонографічних ознак ГЗЗДМ/ГА, дозволяло з високою долею вірогідності встановлювати діагноз. Комп'ютерна томографія, у зв'язку з променевим навантаженням на організм жінок репродуктивного віку та економічною витратністю практично не застосовувалась. В окремих клінічних ситуаціях, в тому числі з метою забору матеріалу для бакдосліджень, використовувалась інвазивна діагностична методика – пункція заднього склепіння. Важливе значення надавалось відеолапароскопії, шляхом якої остаточно вирішувались усі сумніви стосовно характеру патології і яка, за необхідністю, трансформувалась з діагностичної у лікувальну.

26 пацієнок з первинно встановленим діагнозом ГА піддані операційному лікуванню в об'ємі апендектомії з використанням відеолапароскопічних (19; 73%) та традиційних відкритих (7; 27%) операційних технологій. У 53 госпіталізованих з ГЗЗДМ (52%), не зважаючи на комплекс консервативної терапії, включаючи призначення антибіотиків, позитивної динаміки не спостерігалось, Вони набули ускладненого перебігу з розвитком тубоваріальних абсцесів або пельвіо-перитоніту, що вимагало проведення операційного лікування. Подібна лікувальна тактика задекларована і у рекомендаціях WSESS (2016), де вказується, що пацієнткам з тубоваріальним абсцесом за неефективністю антибактеріальної терапії показане хірургічне дренування (рівень доказовості 1C). Більшість пацієнок (39; 73%) прооперовано віделапароскопічно, іншим (14; 27%) операцію проведено у традиційний відкритий спосіб. Виконано: діагностично-лікувальну відеолапароскопію з санацією і дренуванням порожнини малого тазу (13; 24%), одно/двобічну тубектомію (19; 36%),

одно/двобічну аднексектомію (13; 24%), правобічну аднексектомію з ампутацією матки (1; 2%), двобічну аднексектомію з ампутацією матки (3; 6%), правобічну тубектомію з апендектомією (4; 8%). Операції у розширеному об'ємі, а саме з надпівовою ампутацією матки, виконувались в тих субопераційних ситуаціях, коли існувала небезпека розвитку септичного стану хворої. Симультанну апендектомію здійснено при візуальних ознаках вторинного запалення червоподібного паростка і відсутності технічних складнощів для її проведення.

При усіх відеолапароскопічних втручаннях особливе значення надавалось ретельному видаленню запального рідинного ексудату зі старанною санацією порожнини малого тазу, а також роз'єднанням формуючого інфільтрату з адгезіолізисом і розташуванням придатків матки у звичайному анатомічному положенні. Даному компоненту операції надавалось особливе значення, тому що це забезпечувало попередження дисипації не евакуйованого гнійно-запального ексудату з випадінням фібрину та утворенням вираженого спайкового процесу, деформацією маткових труб та нівелюванням прохідності їх фімбріальної частини. Власне подібні обставини і являють собою основний чинник виникнення безпліддя у даного контингенту жінок. Післяопераційних ускладнень у всіх прооперованих не відмічалось.

#### Висновки з дослідження.

1. ГЗЗДМ, являючи собою один з основних чинників неплідності, становлять 65% у структурі невідкладної патології внутрішніх геніталій у жінок репродуктивного віку, з переважанням над гострими незапального характеру патологічними процесами органів малого тазу – трубною позаматковою вагітністю (12,1%) та апоплексією яєчника (12,2%), ускладненими кровотечею в 2,7 рази.

2. Етіологічний чинник захворювань представлений широким спектром умовно-патогенних аеробних та анаеробних неклостридіальних бактерій, переважно з грам-негативною ознакою, серед яких найчастіше присутні *Enterococcus* spp. (18,6%), *Enterobacter aerogenes* (15,7%), *Klebsiella oxytoca* (14, 3%), *Pseudomonas aerogenosa* (12,8%), *Bacteroides fragilis* (26%), *Bacteroides mealiticus* (16,6%), *Peptostreptococcus* spp (14,2%), *Prevotella livia* (14,2%), *Posphysomonas assacharoliticus* (14,2%), причому як в ізольованому виді, так і у вигляді аеробних (45%), анаеробних (43%), а також аеробно-анаеробних (57%) асоціацій.

3. Клінічні траєкторії ГЗЗДМ у жінок фертильного віку нерідко перетинаються з проявами ГА, тому вимагають мультидисциплінарного діагностично-лікувального підходу за участі хірурга, гінеколога, лікаря УЗД-діагноста, бактеріолога і клінічного фармацевта та мають спиратись на знання характеристик бактерійного чинника, особливостей антибактерійної терапії та хірургічного лікування з реалізацією як відеолапароскопічних, так і традиційних операційних технологій.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори стверджують, що зовнішні джерела фінансування відсутні.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.** Автори здійснили однаковий внесок в проведення досліджень та підготовку роботи до опублікування.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Standart medychnoi dopomohy «Zapalni zakhvoriuvannia orhaniv maloho tazhu zhinok» Nakaz MOZ Ukrainy vid 18.05.2023. *Medychni aspekty zdorovia zhinky*. 2023; 2(149):52-63. [In Ukrainian].
2. Ventskovskiy V. M. Churylov A. V. Hniino-zapalni zakhvoriuvannia prydatkiv matky Pediatriia. *Akusherstvo ta hinekolohiia*. 2012; 2:108-114. [In Ukrainian].
3. Brun JL, Graesslin O, Fauconnier A, Verdon R, Agostini A, Bourret A, Derniaux E et.al Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Updated French guidelines for diagnosis and management of pelvic inflammatory disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Aug; 134(2):121-5. [PubMed] DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101714
4. Fouks Y, Cohen Y, Tulandi T, Meiri A, Levin I, Almog B, Cohen A. Complicated Clinical Course and Poor Reproductive Outcomes of Women with Tubo-Ovarian Abscess after Fertility Treatments. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Jan;26(1):162-168. [PubMed] DOI: 10.1016/j.jmig.2018.06.004
5. Goller JL, De Livera AM, Fairley CK, et al. Characteristics of pelvic inflammatory disease where no sexually transmitted infection is identified: a cross-sectional analysis of routinely collected sexual health clinic data. *Sexually Transmitted Infections* 2017; 93(1): 68-70. DOI: 10.1136/sextrans-2016-052553
6. Goje O, Markwei M, Kollikonda S, et al: Outcomes of minimally invasive management of tubo-ovarian abscess: A systematic review. *J Minim Invasive Gynecol* 28 (3):556–564, 2021. doi: 10.1016/j.jmig.2020.09.014
7. Wang Y, Zhang Y, Zhang Q, Chen H, Feng Y. Characterization of pelvic and cervical microbiotas from patients with pelvic inflammatory disease. *J Med Microbiol*. 2018 Oct;67(10):1519-1526. DOI: 10.1099/jmm.0.000821
8. Dronova V.L., Podolskiy V.V, Hulchii T.O. Osoblyvosti mikrobiotsenozu urohentitalnykh orhaniv u zdorovykh zhinok fertylnoho viku *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2018; 1:162-165. [In Ukrainian].
9. Kottman L.M. Pelvic inflammatory disease: clinical overview/ L. M. Kottman // *Jorn. Obst. Gynecol. Neonatal. Nurs*. 1999; Vol. 24:759-767 DOI: 10.1111/j.1552-6909.1995.tb02560.x
10. Beigi R. H. Pelvic inflammatory diseases: new diagnostic and treatment / R. H. Beigi, H. C. Wiesenfeld// *Obst. Gynecol. North Am*. 2003; V. 30; 1:777-793. doi: 10.1016/s0889-8545(03)00088-3.
11. Centers for Disease Control and Prevention/ Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR*. 2002; V. 51 (RR-6):48-52 <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5106.pdf>
12. Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, Griffiths EA, Di Saverio S, Coimbra R, et al.Global validation of the WSES Sepsis Severity Score for patients with complicated intraabdominal infections: a prospective multicenter study (WISSStudy). *World J Emerg Surg*. 2015; 10:61. doi: 10.1186/s13017-015-0055-0
13. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa F, Hardcastle T, Fikri S, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections *World J. Emerg. Surg*. 2017; 12:29. doi:10.1186/s13017-017-0141-6

# ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

УДК 611.018:616-056.257

DOI

**Головацький Андрій Степанович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри анатомії людини та гістології  
медичного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[andrij.holovatsky@uzhnu.edu.ua](mailto:andrij.holovatsky@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-9908-5790>  
м. Ужгород, Україна

**Гаранко Тетяна Василівна,**  
доктор медичних наук, доцент,  
професор кафедри анатомії людини та гістології  
медичного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[tetyana.harapko@uzhnu.edu.ua](mailto:tetyana.harapko@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0003-0596-9622>  
м. Ужгород, Україна

**Кочмарь Михайло Юрійович,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
завідувач кафедри анатомії людини та гістології  
медичного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[mykhailo.kochmar@uzhnu.edu.ua](mailto:mykhailo.kochmar@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-0219-0552>  
м. Ужгород, Україна

**Валько Олеся Олексіївна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри анатомії людини та гістології  
медичного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[olesya.valko@uzhnu.edu.ua](mailto:olesya.valko@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0001-8648-6571>  
м. Ужгород, Україна

**Савчур Віктор Олегович,**  
аспірант другого року навчання  
кафедри ортопедичної стоматології  
стоматологічного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[viktor.savchur@uzhnu.edu.ua](mailto:viktor.savchur@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-7117-8776>  
м. Ужгород, Україна

**Черкашин Олексій Олегович,**  
аспірант другого року навчання  
кафедри ортопедичної стоматології  
стоматологічного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[oleksii.cherkashyn@uzhnu.edu.ua](mailto:oleksii.cherkashyn@uzhnu.edu.ua)  
м. Ужгород, Україна

## Структурна перебудова лімфатичних вузлів при тривалій висококалорійній дієті та корекції мелатоніном

Надмірна маса тіла та ожиріння є однією з найпоширеніших та найактуальніших проблем суспільства. Найчастіше дані стани спричинені споживанням калорій у надмірній кількості, чому сприяє присутність харчових добавок у готових продуктах харчування. **Метою дослідження** було вивчити структурну перебудову лімфатичних вузлів при тривалій висококалорійній дієті та її корекції мелатоніном.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилося на 66 білих щурах-самцях репродуктивного віку. Структурну організацію брижових лімфатичних вузлів білих щурів-самців за умов норми досліджували на 10 інтактних тваринах. Експериментальні тварини розділені на чотири групи. Висококалорійну дієту досягали шляхом додавання в харчовий раціон тварин глутамату натрію в дозі 0,07 г/кг маси тіла щура. Доза мелатоніну становила 10 мг/кг маси тіла щура. Використано гістологічний та електронно-мікроскопічний методи дослідження.

**Результати дослідження.** Морфологічна структура брижових лімфатичних вузлів у групі інтактних та контрольних тварин відповідала нормі для даного віку і наприкінці досліджень відхилень від норми не спостерігалось. Виявлено, що через шість та вісім тижнів впливу висококалорійної дієти в експериментальних тварин розвивається ожиріння, в паренхімі брижових лімфатичних вузлів виникають деструктивно-дегенеративні зміни. Через шість тижнів впливу глутамату натрію з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну виявлено, що всі структурні зміни в лімфатичних вузлах менш виражені, ніж в групі тварин, які отримували глутамат натрію впродовж шести тижнів. Через вісім тижнів впливу глутамату натрію з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну зміни дещо менш виражені, ніж в групі тварин, що отримували вісім тижнів глутамат натрію, проте всі ознаки свідчать про глибокі структурні зміни в паренхімі органа. **Висновки.** Ефективність корекції змін за допомогою мелатоніну залежить від тривалості впливу висококалорійної дієти – через вісім тижнів розвиваються глибокі деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів, які лише частково піддаються корекції, на відміну від терміну впливу тривалістю шість тижнів.

**Ключові слова:** харчова добавка, висококалорійна дієта, ожиріння, кіркова речовина, мозкова речовина, мелатонін.

**Holovatskyi Andriy Stepanovych**, MD, Professor, Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of Medical Faculty, Uzhhorod National University, andriy.holovatsky@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9908-5790>, Uzhhorod, Ukraine

**Harapko Tetiana Vasylivna**, MD, Docent, Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of Medical Faculty, Uzhhorod National University, tetyana.harapko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-0596-9622>, Uzhhorod, Ukraine

**Kochmar Mykhailo Yuriiovych**, PhD, Docent, Head of the Department of Human Anatomy and Histology of Medical Faculty, Uzhhorod National University, mykhailo.kochmar@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-0219-0552>, Uzhhorod, Ukraine

**Valko Olesia Oleksiivna**, PhD, Docent, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology of Medical Faculty, Uzhhorod National University, olesya.valko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-8648-6571>, Uzhhorod, Ukraine

**Savchur Viktor Olehovych**, Postgraduate Student of the second year of study Department of Orthopedic Dentistry of Dentistry Faculty, Uzhhorod National University, viktor.savchur@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-7117-8776>, Uzhhorod, Ukraine

**Cherkashyn Oleksii Olehovych**, Postgraduate Student of the second year of study Department of Orthopedic Dentistry of Dentistry Faculty, Uzhhorod National University, oleksii.cherkashyn@uzhnu.edu.ua, Uzhhorod, Ukraine

## Structural reconstruction of lymph nodes during long-term high-calorie diet and correction with melatonin

Overweight and obesity are one of the most widespread and pressing problems of society. Most often, these conditions are caused by the consumption of calories in excessive quantities, which is facilitated by the presence of food additives in ready-made food products. **The aim of the study** was to study the structural reconstruction of lymph nodes during a long-term high-calorie diet and its correction with melatonin.

**Materials and methods.** The study was conducted on 66 white male rats of reproductive age. The structural organization of mesenteric lymph nodes of white male rats under normal conditions was studied on 10 intact animals. Experimental animals are divided into four groups. A high-calorie diet was achieved by adding monosodium glutamate to the diet of animals at a dose of 0.07 g/kg of rat body weight. The dose of melatonin was 10 mg/kg of rat body weight. Histological and electron microscopic research methods were used.

**Research results.** The morphological structure of mesenteric lymph nodes in the group of intact and control animals corresponded to the norm for this age, and at the end of the research, no deviations from the norm were observed. It was found that after six and eight weeks of exposure to a high-calorie diet, experimental animals develop obesity, and destructive-degenerative changes occur in the parenchyma of the mesenteric lymph nodes. After six weeks of exposure to monosodium glutamate followed by four weeks use of melatonin, it was found that all structural changes in the lymph nodes were less pronounced than in the group of animals that received monosodium glutamate for six weeks. After eight weeks of exposure to sodium glutamate followed by four weeks of melatonin, the changes are somewhat less pronounced than in the group of animals that received eight weeks of monosodium glutamate, but all signs indicate deep structural changes in the parenchyma of the organ. **Conclusions.** The effectiveness of the correction of changes with the help of melatonin depends on the duration of exposure to a high-calorie diet, after eight weeks, deep destructive-degenerative changes in structural components develop, which are only partially corrected, in contrast to the exposure period lasting six weeks.

**Key words:** food supplement, high-calorie diet, obesity, cortical substance, medullary substance, melatonin.

**Вступ.** Надмірна маса тіла та ожиріння впродовж останніх десятиліть є однією з найпоширеніших та найактуальніших проблем суспільства, що має тенденцію до подальшого зростання поширеності у всьому



світі [1; 2]. Ожиріння є хронічним гетерогенним захворюванням, має схильність до постійних рецидивів [3; 4]. Найчастіше спричинене споживанням калорій у надмірній кількості, що різко перевищує енергетичні витрати організму [5; 6]. Тривала висококалорійна дієта також веде до розвитку метаболічного синдрому, інсулінорезистентності, цукрового діабету, гіпертензивної хвороби, серцевих нападів та ін [1; 3; 4; 7].

Надмірному споживанню їжі сприяють харчові добавки, які в теперішній час є невід'ємною складовою харчової промисловості [3; 7; 8]. Зокрема йде мова про групу підсилювачів смаку, до яких належить глутамат натрію. Окрім того дана добавка покращує органолептичні властивості їжі [7; 9]. Це мононатрієва сіль глутамінової кислоти, яка сприймається смаковими рецепторами та надає їжі особливого смаку [9; 10].

Висококалорійна дієта, надмірна маса тіла, ожиріння, безпосередньо глутамат натрію чинять негативний вплив на різні органи та тканини людини [6; 10; 11]. Актуальним для морфологів питанням є вивчення змін в органах лімфоїдної (імунної) системи при дії різних екзо- та ендогенних чинників. Приблизно 1% від маси тіла людини складають лімфатичні вузли, що є вторинними лімфоїдними органами [12, с. 194]. Вони забезпечують антигензалежну проліферацію та диференціацію Т- та В-лімфоцитів, є «біологічними фільтрами», де осідають всі чужорідні антигени, тим самим забезпечуючи гомеостаз організму та його захисні можливості [11, с. 292].

З метою корекції викликаних змін, спровокованих ожирінням як результатом тривалої висококалорійної дієти, обрано мелатонін. Окрім того, що він є біогенним аміном, він бере безпосередню участь в метаболізмі жирової тканини, яка здійснюється завдяки його здатності зв'язуватися з лептином («гормоном голоду») [5; 13–15]. Всі імунні органи та імунокомпетентні клітини мають специфічні рецептори, чутливі до мелатоніну [13; 16]. Також доведено, що він сприяє зменшенню споживання їжі та запобігає надмірному набору маси тіла [2; 4; 5; 17].

**Мета дослідження:** вивчити структурну перебутову лімфатичних вузлів при тривалій висококалорійній дієті та її корекції мелатоніном.

**Методологія та методи дослідження.** Дослідження проведено на 66 білих щурах-самцях репродуктивного віку (3,0–6,0-місячних). Структурну організацію брижових лімфатичних вузлів білих щурів-самців за умов норми досліджували на 10 інтактних тваринах. Експериментальних тварин поділено на 4 групи: перша група (10 особин) – тварини, які впродовж шести тижнів перебували на висококалорійній дієті (ВКД); друга (10 особин) – тварини, які впродовж восьми тижнів перебували на ВКД; третя (10 особин) – тварини, які перебували на ВКД впродовж шести тижнів, після чого чотири тижні корекції мелатоніном та стандартний харчовий раціон віварію; четверта (10 особин) – тварини, які перебували на ВКД впродовж восьми тижнів, після чого чотири тижні корекції мелатоніном та стандартний харчовий раціон віварію. ВКД досягали шляхом додавання в харчовий раціон тварин глутамату натрію в дозі 0,07 г/кг маси тіла щура. Його вводили

за допомогою піпетки один раз на добу (10 година ранку) з подальшим вільним доступом до їжі протягом доби. Доза мелатоніну з метою корекції змін становила 10 мг/кг маси тіла щура, яку вводили щодня перорально в другій половині дня (17 година). Контроль включав 16 білих щурів-самців, які перебували на стандартному харчовому раціоні віварію впродовж шести, восьми, десяти та дванадцяти тижнів.

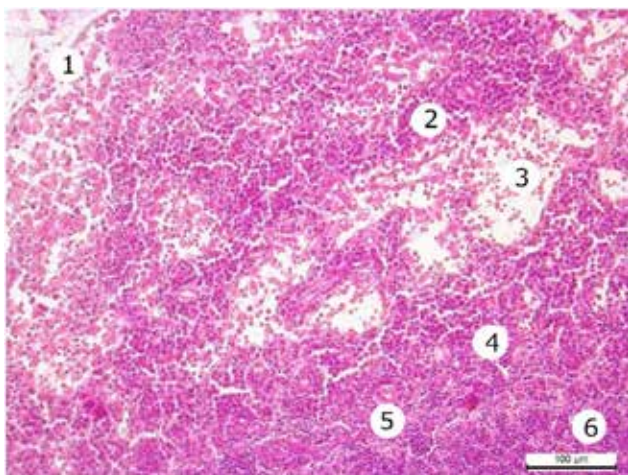
Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження проводили згідно положень «Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), Директивам Ради Європи 86/609/ЕЕС (1986), Закону України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження», загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Перед забором матеріалу тварин знечулювали ефірним наркозом. Виготовлення гістологічних препаратів відбувалось за загальноприйнятою методикою.

Морфометричні дослідження проводили у визначені терміни досліду на гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозинном та азаном за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КААРА Image Base, Stepanizer та Microsoft Excel на персональному комп'ютері. Для всіх показників вираховували значення середньої арифметичної (М) і похибки середньої арифметичної (m).

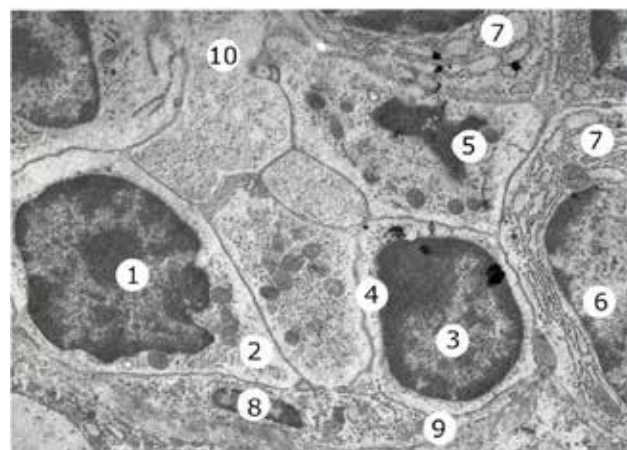
Для електронно-мікроскопічного дослідження фіксацію шматочків брижових лімфатичних вузлів проводили 1,5% розчином чотириоксиду осмія в 0,2 М розчині какодилату натрію при рН 7,2 протягом 2–2,5 годин на холоді. Зрізи виготовляли на ультрамікромомі LKB 2188 Ultratome NOVA (Швеція) з допомогою алмазного ножа (DIATOM) та проводили подвійне контрастування за Рейнольдсом та ураніацетатом. Досліджували зрізи брижових лімфатичних вузлів за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа Tesla BS-500 (Чехія). Фотодокументували досліджуваний матеріал за допомогою цифрової камери SONY – H9.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Морфологічна структура брижових лімфатичних вузлів у групі інтактних та контрольних тварин відповідала нормі для даного віку і наприкінці досліджень відхилень від норми не спостерігалось. Маса тіла щурів становила  $132 \pm 3,26$  г, індекс маси тіла (ІМТ) –  $0,32 \pm 0,01$ . Паренхіма брижового лімфатичного вузла складалася з кіркової речовини, розташованої по периферії, ближче до вигнутої частини вузла, та з мозкової речовини, розташованої ближче до воріт (рис. 1). Морфометричним методом встановлено, що відносна площа кіркової речовини вузла становить  $61,08 \pm 1,56\%$ , відносна площа мозкової речовини вузла дорівнює  $38,92 \pm 0,78\%$ , кірково-мозковий індекс відповідно  $1,57 \pm 0,11$  (табл. 1). Лімфоїдний компонент вузла представлений малими, середніми та великими лімфоцитами, макрофагами, плазмоцитами типової будови.

Через шість тижнів перебування тварин на ВКД навколо брижових лімфатичних вузлів зростає кількість жирової тканини, капсула та перекладки потов-



**Рис. 1.** Фрагмент паренхіми брижового лімфатичного вузла інтактної тварини. Забарвлення азаном. Зб.:  $\times 200$ . Позначення: 1 – капсула, 2 – мозковий тяж, 3 – мозкова проміжна лімфатична пазуха, 4 – прикіркова ділянка, 5 – закапілярна венула, 6 – мозкова речовина



**Рис. 2.** Фрагмент брижового лімфатичного вузла тварини через шість тижнів дії ВКД. Електронна мікрофотографія. Зб.:  $\times 6000$ . Позначення: 1 – ядрце у ядрі середнього лімфоцита, 2 – цитоплазма середнього лімфоцита, 3 – ядро малого лімфоцита, 4 – цитоплазма малого лімфоцита, 5 – клітина в стані каріолізу, 6 – ядро плазматичної клітини; 7 – розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки; 8 – деформоване ядро ретикулоендотеліоцита, 9 – відросток плазмолемі ретикулоендотеліоцита, 10 – деструктивна ділянка

щені, всі судини гемомікроциркуляторного руслу зазнають змін. Збільшується частка колагенових волокон та мікрофібрил в паренхімі вузла. Стінка артерій та артеріол склерозована, потовщена, просвіт заповнений форменими елементами крові, ядра ендотеліальних клітин збільшені. Частим явищем є наскрізні дефекти в стінці гемокапілярів, венозне повнокрів'я. Венули та вени з розширеним повнокровним просвітом. Виразно збільшилася частка клітин в стані апоптозу. Контури ядерної оболонки клітин лімфоцитів, в яких немає ознак апоптозу, є не рівним, не чітким, з множинними інвагінаціями та випинами (рис. 2). Цитоплазма таких клітин просвітлена, органели мають ознаки пошкодження. Ядра ретикулоендотеліоцитів деформовані, цитоплазма містить пошкоджені органели. Зросла кількість плазматичних клітин та макрофагів.

Маса тіла щурів експериментальної групи становить  $238,43 \pm 6,12$  г, ІМТ –  $0,59 \pm 0,02$ . Маса тіла щурів контрольної групи становить  $189,28 \pm 5,2$  г, ІМТ –  $0,42 \pm 0,01$ . Отже, маса тіла щурів впродовж шести тижнів експерименту збільшилася в контрольній групі тварин на 43,51% та в групі тварин, що отримували глутамат

натрію на 80,63%. Індекс маси тіла щурів впродовж шести тижнів експерименту збільшився в контрольній групі тварин у 1,31 разу та в групі тварин, що отримували глутамат натрію у 1,84 разу. Це підтверджує розвиток ожиріння у експериментальних тварин.

Відносна площа кіркової речовини вузла зменшується та становить на 11,95% ( $p < 0,05$ ) менше показника інтактної групи тварин. Відносна площа мозкової речовини збільшується відповідно на 18,76% ( $p < 0,001$ ). Кірково-мозковий індекс становить на 26,11% менше ( $p < 0,001$ ) показника інтактної групи тварин (табл. 1).

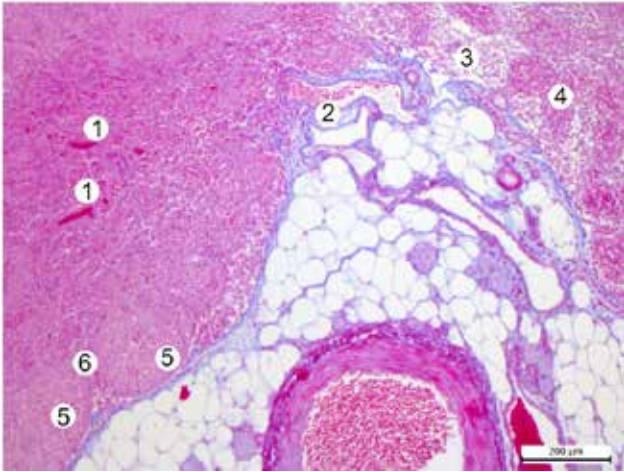
Через вісім тижнів експерименту в паренхімі органа зростає частка ретикулярної сполучної тканини та зменшується частка лімфоцитів. В прикірковій ділянці зростає кількість закапілярних венул з високим ендотелієм (рис. 3). Електронно-мікроскопічно велика частка лімфоцитів з ознаками каріопікнозу, каріорексису та каріолізу, міжклітинні простори розширені, містять клітинний детрит

Таблиця 1

**Морфометричні параметри структурних компонентів брижових лімфатичних вузлів досліджуваних тварин ( $M \pm m$ )**

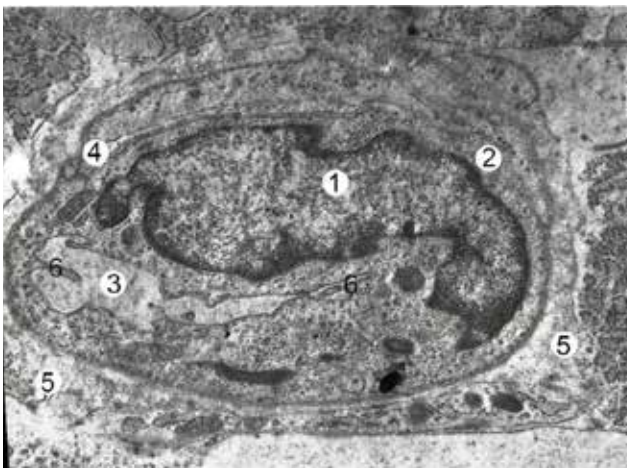
Досліджувана група тварин	Параметр, одиниці вимірювання		
	Відносна площа кіркової речовини, %:	Відносна площа мозкової речовини, %:	Кірково-мозковий індекс
Інтактна	$61,08 \pm 1,56$	$38,92 \pm 0,78$	$1,57 \pm 0,11$
Перша	$53,78 \pm 1,38^*$	$46,22 \pm 0,7^{**}$	$1,16 \pm 0,13^{**}$
Друга	$54,8 \pm 1,61^*$	$45,2 \pm 0,87^{**}$	$1,21 \pm 0,21^{**}$
Третя	$59,78 \pm 1,52$	$40,22 \pm 0,81$	$1,49 \pm 0,11$
Четверта	$58,42 \pm 1,27$	$41,58 \pm 0,65^*$	$1,41 \pm 0,07^*$

Примітки: \* – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин ( $p < 0,05$ ), \*\* – величини, які статистично достовірно відрізняються від показників інтактної групи тварин ( $p < 0,001$ ).



**Рис. 3.** Повнокрів'я судин брижового лімфатичного вузла білого щура-самця через вісім тижнів впливу глютаму натрію. Забарвлення азаном. Зб.:  $\times 100$ . Позначення: 1 – повнокровна закапілярна венула в прикірковій ділянці, 2 – повнокровна і деформована вена в ділянці воріт лімфатичного вузла, 3 – мозкова проміжна лімфатична пазуха, 4 – мозковий тяж, 5 – лімфоїдний вузлик, 6 – кіркова проміжна лімфатична пазуха

та осміофільні жирові включення, навколосудинні проміжки просвітлені, з ознаками набряку. Цитоплазма лімфоцитів просвітлена, містить органили з ознаками лізису. Візуалізуються численні плазмоцити, полісегментоядерні нейтрофіли, а також макрофаги, цитоплазма яких щільно заповнена клітинним детритом та жировими включеннями. Клітини в стані мітозу майже відсутні. Часто візуалізуються «порожні» кровоносні капіляри з набряклою стінкою (рис. 4).

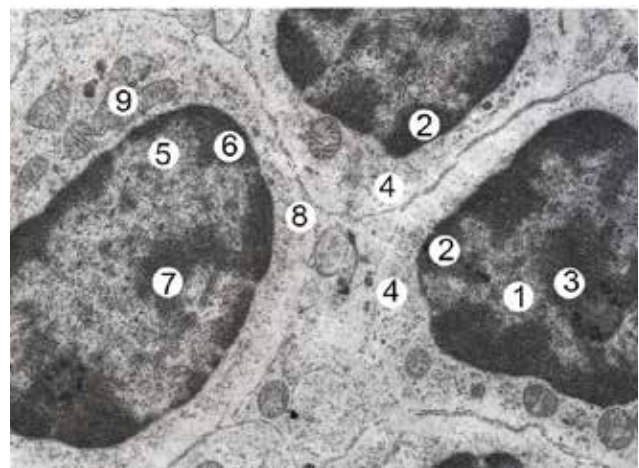


**Рис. 4.** Набряк та деформація ядра ендотеліоцита в стінці гемокапіляра в паренхімі брижового лімфатичного вузла тварини через вісім тижнів дії глютаму натрію. Електронна мікрофотографія. Зб.:  $\times 8000$ . Позначення: 1 – деформоване ядро ендотеліоцита, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – «порожній» просвіт кровоносного капіляра, 4 – розширена базальна мембрана, 5 – навколосудинний набряк, 6 – відростки цитолемми на люменальній поверхні

Маса тіла щурів експериментальної групи становить  $261,09 \pm 5,92$  г, ІМТ –  $0,67 \pm 0,02$ . Маса тіла щурів контрольної групи становить  $215,52 \pm 4,31$  г, ІМТ –  $0,47 \pm 0,02$ . Отже, маса тіла щурів впродовж восьми тижнів експерименту збільшилася в контрольній групі тварин на 63,27% та в групі тварин, що отримували глютаму натрію на 97,8%. Індекс маси тіла щурів впродовж восьми тижнів експерименту збільшився в контрольній групі тварин у 1,47 разу та в групі тварин, що отримували глютаму натрію у 2,09 разу. Це підтверджує розвиток ожиріння у експериментальних тварин.

Відносна площа кіркової речовини вузла становить на 10,28% ( $p < 0,05$ ) менше показника інтактної групи тварин а відносна площа мозкової речовини відповідно – на 16,14% ( $p < 0,001$ ) більше. Кірково-мозковий індекс становить на 22,93% менше ( $p < 0,001$ ) показника інтактної групи тварин (табл. 1).

Гістологічно як в щурів-самців, так і в щурів-самок експериментальної групи тварин, яка перебувала шість тижнів на ВКД з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну, загальна будова брижового лімфатичного вузла відповідає контрольній групі. Трапляються повнокровні вени та артерії. Дещо потовщена капсула. В прикірковій ділянці зростання частки судин не спостерігається. Електронно-мікроскопічно серед не змінених лімфоцитів трапляються поодинокі деструктивно змінені клітини. Будова малих, середніх та великих лімфоцитів типова. Міжклітинні простори мінімально розширені. Ядерна оболонка лімфоцитів має нерівні контури, з заглибинами та випинами, їх цитоплазма не просвітлена (рис. 5). Кількість активних макрофагів та плазматичних клітин зменшилася. Просвіт гемокапілярів помірно звужений. Кількість жирових включень зменшилася як у міжклітинному просторі,



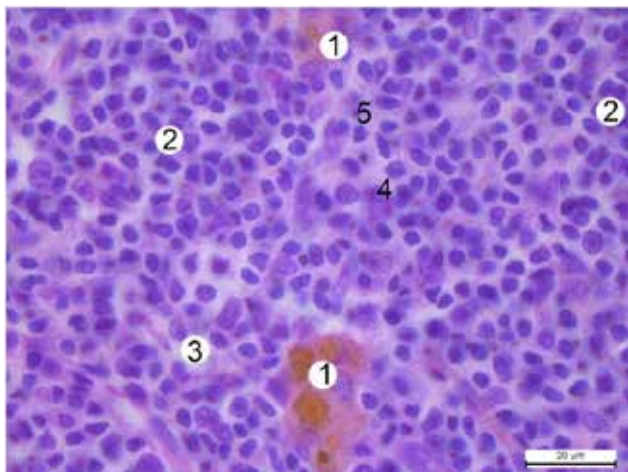
**Рис. 5.** Фрагмент брижового лімфатичного вузла тварини через шість тижнів дії глютаму натрію з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну. Електронна мікрофотографія. Зб.:  $\times 8000$ . Позначення: 1 – еухроматин, гетерохроматин (2) та ядрце (3) у ядрі середнього лімфоцита, 4 – цитоплазма середнього лімфоцита, 5 – еухроматин, гетерохроматин (6) та ядрце (7) у ядрі великого лімфоцита, 8 – цитоплазма великого лімфоцита, 9 – мітохондрії

так і в цитоплазмі клітин, що свідчить про регрес ознак висококалорійного харчування.

Морфометричним методом встановлено, що відносна площа кіркової речовини вузла через шість тижнів ВКД з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну збільшується порівняно з групою тварин що перебували шість тижнів на ВКД, та становить всього на 2,13% менше показників інтактної групи тварин. Відносна площа мозкової речовини лише на 3,34% перевищує показник інтактних тварин, а кірково-мозковий індекс – на 5,1% менше показника інтактної групи тварин.

Гістологічно в експериментальній групі тварин через вісім тижнів ВКД з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну зміни дещо менше виражені, ніж у групі тварин, що отримували вісім тижнів глутамат натрію. Зародкові центри вторинних лімфоїдних вузликів у кірковій речовині дещо зменшені. Частина артерій та артеріол з потовщеною стінкою, повнокровні. Вени та венули розширені, повнокровні. Прикіркова ділянка чітко видима, містить помірно закапілярні венули з високим ендотелієм, що характерно для неї. Міжклітинний простір розширений з ознаками набряку паренхіми (рис. 6). Електронно-мікроскопічно виявлено, що частка деструктивних змін в паренхімі вузлів дещо зменшилася. Серед не змінених лімфоцитів трапляються деструктивно змінені клітини. В деяких лімфоцитах не чітко виражене ядерце, ядерна оболонка не рівна, цитоплазма просвітлена. В порівнянні з інтактною групою тварин число макрофагів та плазматичних клітин збільшене, в їхній цитоплазмі містяться фрагменти пошкоджених клітин та жирових включень.

Морфометричним методом встановлено, що відносна площа кіркової речовини вузла через вісім тижнів ВКД з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну збільшується порівняно з групою тварин



**Рис. 6.** Набряк паренхіми брижового лімфатичного вузла білого щура-самки через вісім тижнів впливу глутамату натрію з наступним чотиритижневим застосуванням мелатоніну. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб.:  $\times 1000$ . Позначення: 1 – осміюфільні включення, 2 – малі та середні лімфоцити, 3 – розширений міжклітинний простір, 4 – великі лімфоцити, 5 – апоптоз клітини

що перебували вісім тижнів на ВКД, та становить на 4,35% менше показників інтактної групи тварин. Відносна площа мозкової речовини лише на 6,83% перевищує показник інтактних тварин, а кірково-мозковий індекс – на 10,19% менше ( $p < 0,05$ ) показника інтактної групи тварин.

Отже, через вісім тижнів впливу глутамату натрію розвиваються глибокі деструктивно-дегенеративні зміни структурних компонентів, які лише частково піддаються корекції, на відміну від терміну впливу тривалістю шість тижнів.

Схожі до отриманих нами змін в лімфатичних вузлах описують автори при застосуванні висококалорійної дієти з високим вмістом жирів (60% від харчового раціону). Описано появу великої кількості активних макрофагів, в цитоплазмі яких велика кількість клітинного детриту та жирових включень. Цитоплазма лімфоцитів, особливо середніх та великих, просвітлена та містить органели на різних етапах розпаду [11, с. 299].

Ожиріння впливає на органи імунної системи через Т-ланку, тобто Т-лімфоцити. Відбувається посилений адипогенез в лімфоїдних органах та розвиток системного запалення. В експерименті на щурах автори продемонстрували розвиток ознак запалення в лімфатичних вузлах тварин різного віку, зі значним переважанням порушень в шурів старечого віку. Підтверджено, що ожиріння збільшує ризик виникнення безлічі вікових захворювань, що може бути пояснено послабленою імунною компетентністю і відображає тенденцію людей похилого та старечого віку з ожирінням до розвитку захворювань та ускладнень [12, с. 196].

Зміни, викликані дією глутамату натрію, можна вважати опосередкованим впливом факторів, до яких веде його споживання. Одним з таких факторів є те, що додавання глутамату натрію до харчового раціону веде до зменшення виведення з організму Na, K та води. В свою чергу затримка NaCl призводить до підвищення артеріального тиску, це супроводжується патологічними змінами в нирках, внутрішньонирковим окислювальним стресом, зменшенням виділення оксиду азоту, а отже інтоксикацією всіх тканин та органів [8, с. 550].

Також висновку про те, що на органи імунної системи впливає інтоксикація організму, як побічна дія глутамату натрію дійшли автори, які провели дослідження на тваринах з введенням глутамату натрію в дозі 30 мг/кг маси тіла. Це викликало накопичення в організмі речовин з низькою та середньою молекулярною масою, знизило здатність нирок виділяти токсичні продукти. Розвинувся синдром інтоксикації з підвищенням рівня катаболічних речовин. Ці зміни поглиблювалися після четвертого тижня експерименту, хоч з'явилися навіть через один тиждень [9, с. 95].

Мелатонін володіє антиоксидантним, протизапальним та імуномодуючим ефектом, має протівірусну дію через що використовується для зменшення наслідків інфекції SARS-CoV-2. Як цитопротектор служить для боротьби з такими супутніми захворюваннями при COVID-19, як цукровий діабет, метаболічний синдром, ішемічні та неішемічні серцево-судинні захворювання [14; 15].

**Висновки з дослідження.** В результаті дослідження, проведеного на щурах самцях виявлено, що через шість та вісім тижнів впливу глутамату натрію розвивається ожиріння, в паренхімі брижових лімфатичних вузлів виникають деструктивно-дегенеративні зміни. Ефективність корекції змін за допомогою мелатоніну залежить від тривалості впливу висококалорійної дієти. Через шість тижнів впливу глутамату натрію з наступним чотириденним застосуванням мелатоніну

виявлено, що всі структурні зміни брижових лімфатичних вузлів менш виражені, ніж в групі тварин, які отримували глутамат натрію впродовж шести тижнів. Через вісім тижнів впливу глутамату натрію з наступним чотириденним застосуванням мелатоніну зміни дещо менш виражені, ніж в групі тварин, що отримували вісім тижнів глутамат натрію, проте всі ознаки свідчать про глибокі структурні зміни в паренхімі органа.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Потенційних чи явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

**Інформація про фінансування.** Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми кафедри анатомії людини та гістології медичного факультету ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Морфологічна характеристика внутрішніх органів та судинного русла в онтогенезі у нормі та закономірності їх перебудови при ожирінні та дії на організм фізичних чинників», номер державної реєстрації 0119U102059.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

- Головацький А.С. – участь в обговоренні матеріалу та формулюванні висновків статті;
- Гарапко Т.В. – описання результатів;
- Кочмарь М.Ю. – участь в обговоренні матеріалу та формулюванні висновків статті;
- Валько О.О. – проведення аналізу джерел літератури;
- Савчур В.О. – підготовка статті до друку;
- Черкашин О.О. – проведення аналізу джерел літератури та підготовка статті до друку.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Escobedo N, Oliver G. The Lymphatic Vasculature: Its Role in Adipose Metabolism and Obesity. *Cell metabolism*. 2017;26(4):598-609. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.020
2. Kalmykova O, Dzerzhynsky M. The effects of melatonin administration in different times of day on the brown adipose tissue in rats with high-calorie diet-induced obesity. *Bulletin of Taras Shevchenko National University of Kyiv. Series: Biology*. 2019;77:55-61. doi 10.1111/jpi.12075
3. Bautista RJH, Mahmoud AM, Konigsberg M, Guerrero NELD. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate-induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2019;111:503-16. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.108>
4. Farias TSM, Cruz MM, Sa RCC, Severi I, Perugini J, Senzacqua M, et al. Melatonin Supplementation Decreases Hypertrophic Obesity and Inflammation Induced by High-Fat Diet in Mice. *Front Endocrinol*. 2019;10:750. doi: 10.3389/fendo.2019.00750
5. Bibik EY, Shipilova NV, Demenko AV. Melatonin as an effective pharmacocorrector of alimentary obesity resulting from a long-term excessive of intake of palm oil. *Research Result: Pharmacology and and Clinical Pharmacology*. 2018;4(1):51-8.
6. Leigh SJ, Morris MJ. The role of reward circuitry and food addiction in the obesity epidemic: An update. *Biol Psychol*. 2018;131:31-42. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.12.013
7. Bhandari U. Effect of Embelin in Monosodium Glutamate Induced Obesity in Male Neonatalx Wistar Rats. *Atheroscler. Suppl*. 2018;32:138. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.423>
8. Contini MC, Fabro A, Millen N, Benmelej A, Mahieu S. Adverse effects in kidney function, antioxidant systems and histopathology in rats receiving monosodium glutamate diet. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2017;69(7):547-56. doi: 10.1016/j.etp.2017.03.003
9. Krynytska I, Marushchak M, Naumova L, Mazur L. The Toxic Impact of Monosodium Glutamate in Rats. *J Med J*. 2019;53(2):91-101.
10. Zanfirescu A, Cristea AN, Nitulescu GM, Velescu BS, Gradinaru D. Chronic Monosodium Glutamate Administration Induced Hyperalgesia in Mice. *Nutrients*. 2018;10:1. <https://doi.org/10.3390/nu10010001>
11. Streich K, Smoczek M, Hegermann J, Dittrich-Breiholz O, Bornemann M, Siebert A, et al. Dietary lipids accumulate in macrophages and stromal cells and change the microarchitecture of mesenteric lymph nodes. *Journal of Advanced Research*. 2020;24:291-300. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.04.020>
12. Demchenko GA, Abdreshov SN, Nurmakhanova BA. Contractile Activity of Lymph Nodes in Young, Middle-Aged, and Old Rats. *Bull Exp Biol Med*. 2019;67:194-7. <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04489-x>
13. Baburina YL, Odinkova IV, Krestinina OV. The proapoptotic effect of melatonin on the functioning of the nonspecific mitochondrial pore (mptp) in rat mitochondria. *Neurochem J*. 2019;13:156-63. <https://doi.org/10.1134/S1819712419020028>
14. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Can Melatonin Be a Potential "Silver Bullet" in Treating COVID-19 Patients? *Diseases*. 2020;8(4):44. doi: 10.3390/diseases8040044
15. Herrera EA, Gonzalez-Candia A. Comment on Melatonin as a potential adjuvant treatment for COVID-19. *Life Sciences*. 2020;253:117739. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117739
16. Tan D, Manchester L, Qin L, Reiter R. Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(12):2124. <https://doi.org/10.3390/ijms17122124>
17. AmaralFGD, Andrade-Silva J, Kuwabara W, Cipolla-Neto J. New insights into the function of melatonin and its role in metabolic disturbances. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2019;14(4):299-303. doi: 10.1080/17446651.2019.1631158

**Приходько Ольга Олексіївна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри морфології,  
Сумський державний університет  
o.prykhodko@med.sumdu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-6215-891X>  
м. Суми, Україна

## Структурна перебудова паренхіми селезінки при клітинній дегідратації

Дегідратація є одним з найбільш небезпечних станів для організму людини та тварини. **Метою дослідження** було вивчити структурну перебудову паренхіми селезінки в умовах клітинної дегідратації різного ступеню.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилося на 60 білих щурах-самцях зрілого віку. Використано гістологічний, імуногістохімічний та електронно-мікроскопічний методи дослідження. Експериментальні тварини розділені на три групи по 10 тварин. Тварини, яким моделювалася клітинна дегідратація легкого ступеню, отримували в якості пиття 1,2% гіпертонічний розчин хлориду натрія, а їжі – гранульований комбікорм впродовж 10 днів (перша група), середнього ступеню – 20 днів (друга група), тяжкого ступеню – 30 днів (третя група). Контрольні тварини отримували стандартний питтєвий та харчовий раціон віварію впродовж 10, 20 та 30 днів відповідно (по 10 тварин).

**Результати дослідження.** Виявлено, що через 10 діб клітинного зневоднення червона пульпа селезінки дещо повнокровна, з'являються поодинокі клітини з ознаками апоптозу на різних стадіях, багато преапоптичних клітин, одночасно з цим багато клітин в стані мітозу. Через 20 діб клітинного зневоднення лімфодні вузлики мають середні або великі розміри, з розширеною Т- і В-зоною, Т-зони вузликів нерідко з картиною «зоряного неба», всі судини гемомікроциркуляторного русла зазнають структурних змін. Багато клітин на різних стадіях апоптозу, як і клітин в стані мітозу, велика кількість активних макрофагів, плазмочитів та полісегментоядерних нейтрофілів, частим є явище вакуолізації цитоплазма клітин. Через 30 діб клітинного зневоднення характерним для гістологічної картини зрізів паренхіми селезінки є ділянки просвітлення. Багато клітин мають електронно ущільнене ядро та цитоплазму, зменшені розміри, в цитоплазмі з'являються ділянки вакуолізації, що є лізованими органелами.

**Висновки.** Через 10 діб клітинного зневоднення зміни в паренхімі селезінки є не вираженими та поодинокими. Через 20 діб з'являються зміни як з боку клітинного компоненту паренхіми селезінки, так і судин гемомікроциркуляторного русла. Через 30 діб є всі ознаки глибоких структурно-функціональних змін.

**Ключові слова:** зневоднення, біла пульпа, червона пульпа, лімфоцити, макрофаги, судини.

**Prykhodko Olha Oleksiivna,** PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Morphology, Sumy State University, o.prykhodko@med.sumdu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6215-891X>, Sumy, Ukraine

## Structural remodeling of the spleen parenchyma during cellular dehydration

Dehydration is one of the most dangerous conditions for human and animal bodies. **The aim of the study** was to study the structural reorganization of the spleen parenchyma under conditions of cellular dehydration of varying degrees.

**Materials and methods.** The study was conducted on 60 white male rats of mature age. Histological, immunohistochemical and electron microscopic research methods were used. Experimental animals are divided into three groups of 10 animals. Animals that were simulated mild cellular dehydration received a 1.2% hypertonic solution of table salt as a drink and granulated compound feed for 10 days (first group), medium degree – 20 days (second group), severe degree – 30 days (third group). Control animals received the standard drinking and food ration of the vivarium for 10, 20 and 30 days, respectively (10 animals each).

**Research results.** It was found that after 10 days of cellular dehydration, the red pulp of the spleen is somewhat full of blood, single cells with signs of apoptosis at various stages, many pre-apoptotic cells, and at the same time many cells in the state of mitosis appear. After 20 days of cellular dehydration, lymphoid nodules are medium or large in size, with expanded T- and B-zones, T-zones of nodules often have a "starry sky" pattern, all vessels of the hemomicrocirculatory channel undergo structural changes. Many cells in various stages of apoptosis, as well as cells in the state of mitosis, a large number of active macrophages, plasma cells and polysegmental nuclear neutrophils, the phenomenon of vacuolization of the cytoplasm of cells is frequent. After 30 days of cellular dehydration, the histological picture of spleen parenchyma sections is characterized by areas of lightening. Many cells have an electron-dense nucleus and cytoplasm, reduced in size, areas of vacuolation appear in the cytoplasm, which are lysed organelles.

**Conclusions.** After 10 days of cellular dehydration, the changes in the parenchyma of the spleen are not pronounced and isolated. After 20 days, changes appear both in the cellular component of the spleen parenchyma and in the vessels of the hemomicrocirculatory channel. After 30 days, there are all signs of profound structural and functional changes.

**Key words:** dehydration, white pulp, red pulp, lymphocytes, macrophages, vessels.

**Вступ.** Структурний та функціональний стан органів лімфоїдної (імунної) системи відіграє надзвичайно важливу роль для всього організму оскільки саме вони забезпечують його захист від дії чужорідних антигенів [1, с. 139]. До них належить такий вторинний лімфоїдний орган, як селезінка [2, с. 117]. В селезінці відбу-

вається антигензалежна проліферація та диференціація Т- та В-лімфоцитів, а також цей орган є депо крові та місцем «гибелі» відпрацьованих клітин крові [1; 3].

Доведено, що відсутність селезінки (аспленія), як результат хірургічного її видалення, пов'язана з позитивним ризиком сепсису, особливо через інкапсу-

льовані бактерії. Тому альтернативним методом є ауто-трансплантація, в ході якої після тотального видалення селезінки її фрагмент трансплантують між листки великого чепця [3, с. 5]. В аналізі крові тварин виявлено значну достовірну відмінність рівнів лейкоцитів, IgM та білків системи комплементу між групою тварин зі спленектомією після травми та тварин з лігуванням магістральних судин селезінки [2, с. 121].

Як морфологи, так і клініцисти тривалий час досліджують вплив різних патологічних чинників на структурну організацію селезінки, наслідки спленектомії, проте недостатньо вивчено вплив на селезінку такого небезпечного стану як зневоднення.

Дефіцит води для організму є вкрай стресовим та невідкладним станом [4; 5]. Загальновідомо, що вода є життєво необхідною для нормального функціонування всіх органів і тканин, а також всіх процесів в організмі [6; 7]. Глибина змін безумовно залежить від ступеню дегідратації, її виду, від супроводжуючих умов навколишнього середовища [7; 8].

За умов зневоднення, викликаного додаванням в якості пиття 2% розчин NaCl упродовж 7 днів, в перенхімі надниркових залоз виявлено виражену дегрануляцію адренохромафінних клітин [8, с. 906]. При середньому та тяжкому ступеню зневоднення, отриманому шляхом припинення введення води, виявлено достовірне зменшення товщини голосових складок щурів [7, с. 141]. Доведено, що дегідратація достовірно зменшує масу тіла тварин у порівнянні з контрольною групою [9].

**Мета дослідження:** вивчити структурну перебудову паренхіми селезінки в умовах клітинної дегідратації різного ступеню.

**Методологія та методи дослідження.** Дослідження проведено на 60 щурах-самцях зрілого віку (6–7-місячних). Експериментальних тварин розподілено на 3 групи: перша група (10 тварин) – щури, яким моделювалася клітинна дегідратація легкого ступеню шляхом отримання тваринами в якості пиття 1,2% гіпертонічного розчину хлориду натрію, а їжі – гранульованого комбікорму впродовж 10 днів; друга група (10 тварин) – впродовж 20 днів; третя група (10 тварин) – впродовж 30 днів. Контрольні тварини отримували стандартний питтєвий та харчовий раціон віварію впродовж 10, 20 та 30 днів відповідно (по 10 тварин в кожному терміні).

Усіх піддослідних тварин утримували в умовах віварію Сумського державного університету. Дослідження проводили згідно положень Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», прийнятих Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Виготовлення гістологічних препаратів відбувалось за загальноприйнятою методикою, використовували рутинні методи забарвлення гематоксиліном та еозином, а також забарвлення пікрофуксином по Ван Гізон.

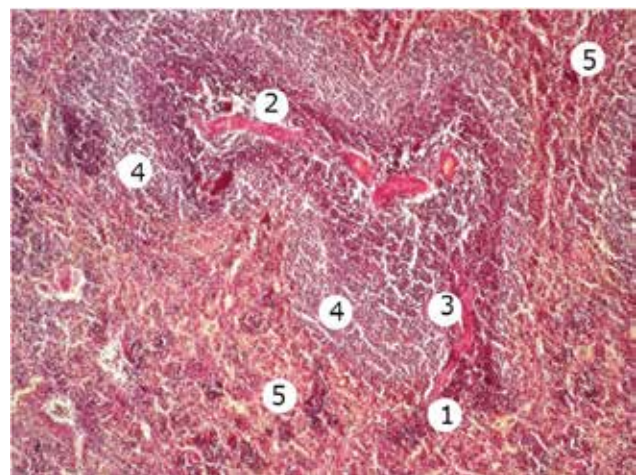
Зображення зрізів селезінки з гістологічних препаратів на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу Olympus VX-41 (Японія) та за допомогою відеокамери Baumer/optronic. Імуногістохімічне дослідження виконувалося на

базі лабораторії патоморфології Сумського державного університету. Для проведення імуногістохімічного дослідження виготовляли зрізи завтовшки  $5 \times 10^{-6}$  м, які підлягали стандартній депарафінації та зневодненню у спиролі та спиртах в зростаючих концентраціях.

Збір матеріалу для електронно-мікроскопічного дослідження проводили відразу після декапітації тварин, згідно із загальноприйнятими правилами. Об'єм відібраних шматочків мав розміри 1 мм<sup>3</sup>. Зразки тканини селезінки відповідних розмірів фіксували спочатку у глутаральдегіді за Карновським, після чого у 1% тетраоксиді осмію за Паладе. Ультратонкі зрізи готували використовуючи ультрамікротом УМТП-4. Вивчення та фотографування об'єктів проводили за допомогою мікроскопу ПЕМ-125 при прискорюючій напрузі 90 кВ при збільшеннях  $\times 4050-10000$ .

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Морфологічна структура селезінки контрольних тварин мала типову будову. Паренхіма складається з білої та червоної пульпи. Капсула селезінки утворена інтенсивно фуксинофільними (при фарбуванні за Ван Гізоном), сполучнотканинними волокнами, клітинами фібробластичного ряду і гладком'язовими клітинами. В паренхімі селезінки визначаються фуксинофільні сполучнотканинні трабекули, що містять помірно повнокровні артерії та вени. Уздовж артерій, що виходять з трабекул, розподілена біла пульпа селезінки, яка представлена лімфоїдними вузликами, а також лімфоїдними навколоартеріальними піхвами (рис. 1). Біла пульпа селезінки містить опорний каркас, що представлений ретикулярною тканиною, в проміжках якого морфологічно диференціюються лімфоцити, плазмацити, макрофаги, інтердигітуючі клітини, дендритні клітини. Переважну частину паренхіми селезінки складає червона пульпа, що представлена численними клітинами крові.

Гістологічно в паренхімі селезінки тварин першої експериментальної групи (10 діб експерименту, клі-

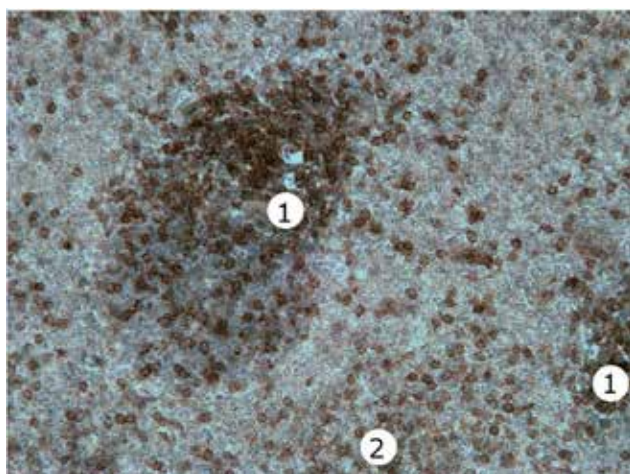


**Рис. 1.** Фрагмент паренхіми селезінки щура контрольної групи. Забарвлення за Ван Гізоном. Зб.:  $\times 200$ . Позначення: 1 – фуксинофільна сполучнотканинна трабекула, що містить артерії та вени; 2 – лімфоїдна навколоартеріальна піхва; 3 – піхвова артерія білої пульпи; 4 – біла пульпа; 5 – червона пульпа

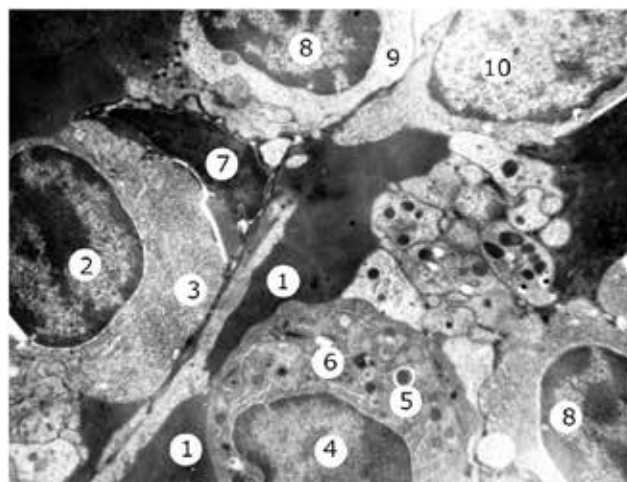
тинне зневоднення легкого ступеню) в лімфоїдних вузликах чітко виражені Т- і В-зони, при цьому В-зони помітно розширені. Червона пульпа дещо повнокровна. Селезінкові трабекули містять помірно повнокровні судини. Товщина трабекул різна, у порівнянні з групою контролю вони дещо потовщені. При імуногістохімічному дослідженні визначаються новоутворені дрібні лімфоїдні вузлики, які представлені лише Т-зонами (рис. 2).

При вивченні субмікроскопічної будови селезінки виявлено, що на 10 добу клітинного зневоднення з'являються поодинокі клітини з ознаками апоптозу на різних стадіях, багато преапоптичних клітин. Одночасно з цим багато клітин в стані мітозу. Біла пульпа представлена малими та середніми лімфоцитами, лімфобластами, макрофагами, плазмоцитами. Лімфоцити мають характерну будову, їх ядро має округлу форму з компактно розташованим хроматином та ядерцем (рис. 3). Ретикулярні клітини мають деформовану витягнуту форму, з'єднуються між собою короткими відростками. Ядро найчастіше темне, з переважанням гетерохроматину, ядерце візуалізується не завжди. Цитоплазма містить поодинокі мітохондрії, рибосоми, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та гранули.

Гістологічно в паренхімі селезінки тварин другої експериментальної групи (20 днів експерименту, клітинне зневоднення середнього ступеню) виявлено, що в більшості лімфоїдних вузликів добре візуалізуються світлі зародкові центри, які містять великі лімфоцити, макрофаги і плазматичні клітини. Червона пульпа експерименту повнокровна і містить значні скупчення Т-лімфоцитів. Лімфоїдні вузлики найчастіше мають середні або великі розміри, з розширеною Т- і В-зоною. Нерідко В-зони поруч розташованих фолікулів зливаються між собою (рис. 4). Т-зони фолікулів нерідко з картиною «зоряного неба». Всі судини гемомікроциркуляторного русла зазнають структурних змін.



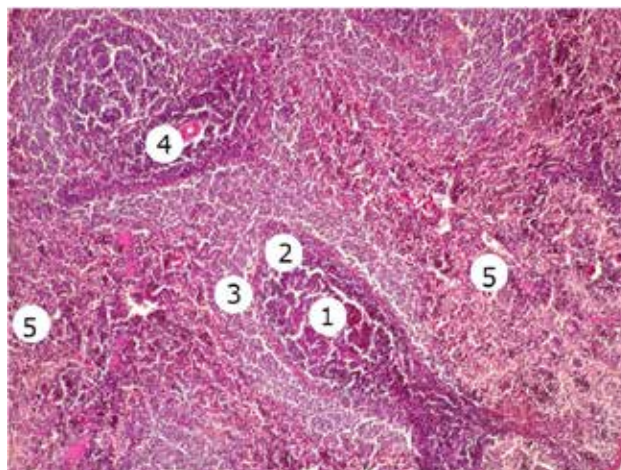
**Рис. 2.** Фрагмент паренхіми селезінки щура експериментальної групи. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Реакція з МКАТ до CD3. Зб.: x400. Позначення: 1 – Т-зони дрібних лімфоїдних вузликів селезінки; 2 – скупчення Т-лімфоцитів у червоній пульпі



**Рис. 3.** Фрагмент червоної пульпи селезінки експериментальної тварини. Клітинна дегідратація, 10-та доба. Електронна фотографія. Зб.: x6000. Позначення: 1 – еритроцити; 2 – ядерце у ядрі плазмоцита; 3 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки; 4 – ядро макрофага; 5 – осміюфільні включення у цитоплазмі макрофага; 6 – фагосоми; 7 – ядро ретикулярної клітини; 8 – ядро середнього лімфоцита; 9 – цитоплазма; 10 – ядро лімфобласта

Артеріоли та вени дещо розширені, повнокровні. Кровоносні капіляри переважно повнокровні, частина з ознаками пошкодження стінки судини з виходом формених елементів крові в паренхіму органа з утворенням мікрокрововиливів. В деяких випадках просвіт є звуженим, майже не містить формених елементів крові.

Чисельність дендритних клітин в лімфоїдних вузликах білої пульпи селезінки зменшилась. Показники обміну синтази азоту демонстрували картину, близьку до групи контролю.

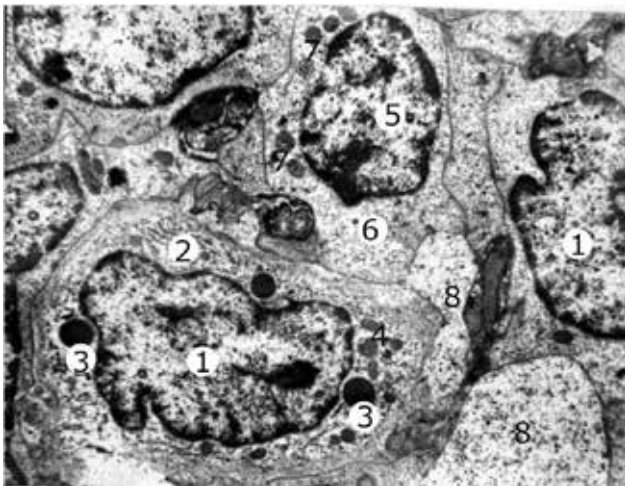


**Рис. 4.** Лімфоїдні вузлики середніх розмірів у білій пульпі селезінки експериментальних тварин, в яких виражені Т- і В-зони, В-зони розширені. Клітинна дегідратація, 20-та доба. PAS-реакція. Зб.: x200. Позначення: 1 – зародковий центр лімфоїдного вузлика; 2 – мантійна зона; 3 – маргінальна зона; 4 – центральна артерія селезінки; 5 – червона пульпа



Субмікроскопічно клітинний склад білої та червоної пульпи селезінки експериментальної групи тварин відповідав контролю. Зародковий центр лімфоїдних вузликів у білій пульпі селезінки містить лімфобласти типової будови. Як в білій так і в червоній пульпі ядра лімфобластів неправильної округлої форми, контури ядерної оболонки нерівні, ядерце візуалізується не завжди. Гетерохоматин розміщений у вигляді глибок по периферії ядра, переважає еухроматин. Ядро малих та середніх лімфоцитів дещо зморщене, деформоване, контур каріолеми нерівний. Багато клітин на різних стадіях апоптозу, як і клітин в стані мітозу. Кількість активних макрофагів підвищена, їх розміри дещо зменшені. Форма ядра неправильна, дещо зморщена (рис. 5). Також присутня велика кількість плазмочитів та полісегментоядерних нейтрофілів. Частим є явище вакуолізації цитоплазма клітин, що проявляється появою електронно-світлих пухирців полігональної форми.

Гістологічно в паренхімі селезінки тварин третьої експериментальної групи (30 діб експерименту, клітинне зневоднення важкого ступеню) виявлено, що як і в попередньому терміні дослідження більшість лімфоїдних вузликів має світлі зародкові центри. Червона пульпа повнокровна і містить значні скупчення Т-лімфоцитів. Серед лімфоїдних вузликів переважають великі за розміром, в яких відзначаються широкі Т- і В-зони. Т-зони багатоклітинні з картиною «зоряного неба». Характерним для гістологічної картини зрізів паренхіми селезінки є ділянки просвітлення, що пов'язано як зі зменшенням щільності клітин, так і зі зростанням кількості активних макрофагів та апоптично змінених клітин.



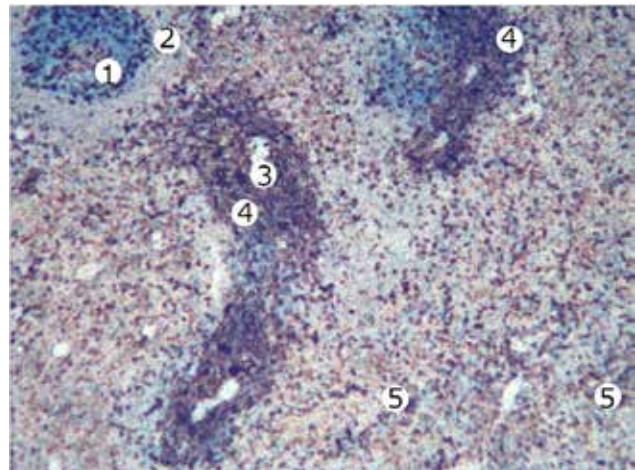
**Рис. 5.** Ультраструктурна організація білої пульпи селезінки експериментальної тварини. Клітинна дегідратація, 20-та доба. Електронна фотографія. Зб.:  $\times 6000$ . Позначення: 1 – ядро макрофага; 2 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки в цитоплазмі макрофага; 3 – гемосидерин; 4 – мітохондрії в цитоплазмі макрофага; 5 – ядро лімфоцита; 6 – просвітлена цитоплазма; 7 – мітохондрії; 8 – вакуолеподібні структури в міжклітинному просторі

Характерним також є потовщення селезінкових перекладок. Відмічено розволокнення та потовщення сполучнотканинних волокон в їх товщі, а також наявність повнокровних судин. Клітинний склад білої та червоної пульпи типовий, проте в даному терміні відмічено велику кількість активних макрофагів, апоптично змінених клітин, полісегментоядерних нейтрофілів, відмічено зростання кількості клітин в стані апоптозу, некрозу, та зменшення кількості клітин в стані мітозу. В частині спостережень відзначається помітне гніздове спустошення зон лімфоїдних вузликів білої пульпи селезінки. Просвіт судин найчастіше розширений, повнокровний, характерним явищем є стаз та сладж-синдром. Навколосудинні простори добре виражені, є ознаки просякання рідкої частини крові через стінку судин. Стінка артерій та артеріол дещо потовщена, набрякла. Вени та венули деформовані.

При ІГХ-дослідженні відмічено накопичення ендотеліальної та індукцйбельної синтази азоту не тільки в ендотелії судин та макрофагах, а і в деяких ділянках селезінкових перекладок. Дрібні лімфоїдні представлені Т-зонами. Червона пульпа містить великі скупчення Т-лімфоцитів (рис. 6).

Кількість еритроцитів в червоній пульпі селезінки є підвищеною, в просвітах гемокапілярів формені елементи крові розташовані монетним стовпчиком. Макрофаги найчастіше заповнені залишками еритроцитів, не рідко скупчення гемосидерину можна візуалізувати в міжклітинному просторі.

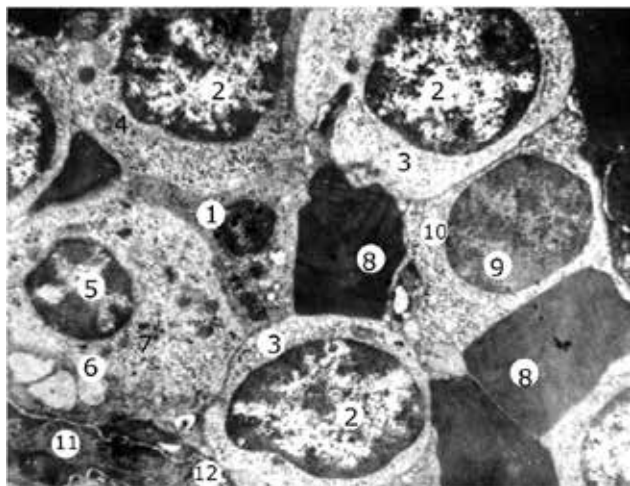
Ядра лімфобластів є найчастіше деформованими, контури ядерної оболонки нерівні, гетерохоматин конденсований невеликими грудками. Цитоплазма просвітлена, містить поодинокі органели. Присутній комплекс Гольджі, він частково вакуолізований, середніх та дрібних розмірів мітохондрії, дрібні вакуолі. Окремі



**Рис. 6.** Фрагмент паренхіми селезінки щура-самця. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Реакція з МКАТ до CD3. Зб.:  $\times 200$ . Позначення: 1 – мантійна зона лімфоїдного вузлика; 2 – маргінальна зона; 3 – центральна артерія селезінки; 4 – дрібні лімфоїдні вузлики представлені Т-зонами; 5 – червона пульпа містить великі скупчення Т-лімфоцитів

лімфобласти є виражено деформованими, навколоядерний простір розширений, цитоплазма ущільнена, органели в ній з ознаками лізису. Будова малих та середніх лімфоцитів відповідає попередньому терміну дослідження. Ядро дещо зморщене, контур ядерної оболонки утворює численні випини та заглибини, трапляються ділянки лізису. В ядрі збільшується частка гетерохроматину. В цитоплазмі дрібні ущільнені мітохондрії, каналці гранулярної ендоплазматичної сітки візуалізуються не часто, деформовані, вкорочені. Комплекс Гольджі зменшених розмірів. Середні та малі лімфоцити часто мають ядро з вираженою конденсацією хроматину, розширений навколоядерний простір та осміофільно-ущільнену цитоплазму (рис. 7). При лізисі органел в цитоплазмі клітин з'являються вакуолеподібні структури.

Міжклітинні простори місцями розширені, містять розволонені потовщені ретикулярні волокна, контакти між клітинами чітко не візуалізуються, простір заповнений аморфною рідиною. Зростає частка клітин в стані апоптозу, також спостерігаються поодинокі в стані мітозу (рис. 7). Загалом для частини клітин характерним є електронне ущільнення як ядра, так і цитоплазми, поява в цитоплазмі ділянок вакуолізації, які виглядають як електронно-світлі пухирці полігональної форми, що ймовірно є лізованими органелами. Ретикулярні клітини мають неправильну витягнуту форму, ядро зменшене, контур ядерної оболонки посиленої осміофільності, нерівний, утворює досить глибокі інва-



**Рис. 7. Фрагмент червоної пульпи селезінки експериментальної тварини. Клітинна дегідратація, 30-та доба. Електронна фотографія. Зб.:  $\times 6000$ . Позначення: 1 – клітина в стані апоптозу; 2 – ядро лімфоцита з конденсованим грудками хроматином; 3 – просвітлена цитоплазма лімфоцита; 4 – мітохондрія з ознаками набряку; 5 – ядро з ознаками каріопікнозу; 6 – ділянка вакуолізації цитоплазми; 7 – осміофільні вклучення; 8 – еритроцити; 9 – ядро клітини з гомогенно конденсованим хроматином; 10 – ущільнення цитоплазми; 11 – ядро ретикулярної клітини; 12 – цитоплазма ретикулярної клітини**

гінації, з ділянками лізису, навколоядерний простір розширений (рис. 7).

В експерименті на щурах з цукровим діабетом в паренхімі селезінки описано схожі зміни волокнистого компоненту, а саме виявлено скупчення колагенових волокон у товщі капсули та перекладок, що від неї відходять, а також у стінці судин та пазух. Також відмічено потовщення перекладок, проте внаслідок фіброзу. Виявлено зростання частки сполучнотканинного компоненту як в білій, так і червоній пульпі селезінки [10, с. 351].

Через шість тижнів впливу висококалорійної дієти в паренхімі селезінки також виявлено повнокрів'я червоної пульпи, розширення венозних пазух селезінки, зростання кількості апоптично змінених клітин та активних макрофагів. Окрім того описано достовірне зменшення відносної площі білої пульпи та, відповідно, зменшення відносної площі червоної пульпи [1, с. 144].

Досліджено, що внутрішньоклітинна дегідратація призводить до втрати маси тіла експериментальними тваринами. Проте на вираженість втрати впливає такий супутній стан як надмірна маса тіла та ожиріння. Як виявлено вони зменшують наслідки впливу внутрішньоклітинної дегідратації. В результаті пиття гіперосмотичного розчину впродовж восьми днів втрата маси тіла становила 15% у щурів без ожиріння, та 10% у щурів з ожирінням [11].

Досліджено, що протекторний вплив на процес регуляції рідини в організмі при зневодненні мають естрогени. Окрім того вони підвищують продуктивність когнітивних центрів. В проведеному експерименті доведено, що при гіповолемічному зневодненні самки в еструсі мали достовірно кращі результати при вивчення нового об'єкта. Гормони яєчок у щурів-самців такого ефекту не викликали [12].

Стан зневоднення є поширеним явищем серед пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу, зокрема ішемічним інсультом. Він безпосередньо пов'язаний з раннім погіршенням неврологічним статусу пацієнта. Він ускладнює перебіг призводячи до зниження церебральної перфузії, в свою чергу призводячи до загостренням ішемічного ураження мозку [6].

**Висновки з дослідження.** В результаті дослідження, проведеного на щурах самцях виявлено, що через 10 діб клітинного зневоднення зміни в паренхімі селезінки є не вираженими та поодинокими, визначаються окремі клітини з ознаками апоптозу на різних стадіях, багато преапоптичних клітин, проте одночасно з цим багато клітин в стані мітозу. Через 20 діб з'являються зміни як з боку клітинного компоненту паренхіми селезінки, так і судин гемомікроциркуляторного русла. Через 30 діб є всі ознаки глибоких структурно-функціональних змін – характерним для гістологічної картини зрізів паренхіми селезінки є ділянки просвітлення, що пов'язано зі зменшенням щільності клітин та зі зростанням кількості активних макрофагів та апоптично змінених клітин. Багато клітин мають електронно ущільнене ядро та цитоплазму, зменшені розміри, в цитоплазмі з'являються ділянки вакуолізації, що є лізованими органелами.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Потенційних чи явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

**Інформація про фінансування.** Дослідження виконано в рамках науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету – «Морфологічні аспекти експериментальної патології внутрішніх органів та опорно-рухового апарата», номер державної реєстрації 0123U101135.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Mateshuk-Vatseba L, Holovatskyi A, Harapko T, Foros A, Petrychko O, Kharkhalis I. Structural changes of the spleen parenchyma under the action of Monosodium Glutamate and their correction by Melatonin. *Journal of Morphological Sciences*. 2023;40:139-45.
2. Mehrvarz S, Shahabi S, Mofrad RM, Sheikhabaehi E, Moslehi M. An experimental rat model of hilar splenic vessel ligation versus splenectomy for spleen trauma. *Int J Burn Trauma*. 2018;8(5):117-25.
3. Mohammad A, Ariffin AC, Mansur FAF, Abdullah WO, Asnawi AW, Sani A, et al. Spleen Autotransplantation in Rat. *Journal of Surgery and Trauma Care*. 2020;2(2):1-5. <https://fazpublishing.com/jstc/index.php/jstc/article/view/37>
4. Bailey TW, do Nascimento NC, Dos Santos AP, Sivasankar MP, Cox A. Comparative proteomic changes in rabbit vocal folds undergoing systemic dehydration and systemic rehydration. *J Proteomics*. 2023;270:104734. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2022.104734>
5. Perry RJ, Rabin-Court A, Song JD, Cardone RL, Wang Y, Kibbey RG, et al. Dehydration and insulinopenia are necessary and sufficient for euglycemic ketoacidosis in SGLT2 inhibitor-treated rats. *Nat Commun*. 2019;10:548. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08466-w>
6. Tsai Y-H, Yang J-L, Lee I-N, Yang J-T, Lin L-C, Huang Y-C, et al. Effects of Dehydration on Brain Perfusion and Infarct Core After Acute Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats: Evidence From High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Front. Neurol*. 2018;9:786. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00786>
7. Oleson S, Cox A, Liu Z, Sivasankar MP, Lu K-H. In Vivo Magnetic Resonance Imaging of the Rat Vocal Folds After Systemic Dehydration and Rehydration. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2020;63(1):135-42. [https://doi.org/10.1044/2019\\_JSLHR-19-00062](https://doi.org/10.1044/2019_JSLHR-19-00062)
8. Dekar-Madoui A, Aouichat S, Touati H, Ouali-Hassenaoui S. Chronic dehydration affects hydroelectrolytic equilibrium and adrenal gland morphology in wistar rat: comparison with gerbillus tarabuli. *J. Fundam. Appl. Sci*. 2017;9(2):897-907.
9. Uno T, Hasegawa T, Horiuchi M. Combined stimuli of cold, hypoxia, and dehydration status on body temperature in rats: a pilot study with practical implications for humans. *BMC Res Notes*. 2020;13:530. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05375-w>
10. Ozerkan D, Ozsoy N, Cebesoy S, Ozer C. Distribution of spleen connective tissue fibers in diabetic and vitamin C treated diabetic rats. *Biotechnic & Histochemistry*. 2021;96(5):347-53. <https://doi.org/10.1080/10520295.2020.1795718>
11. Fetissoff SO, Meguid MM. Food intake and meal pattern in response to hyperosmotic-induced dehydration in obese and lean Zucker rats. *Nutrition: X*. 2020;6:100011. <https://doi.org/10.1016/j.nutx.2020.100011>
12. Santollo J, Myers KE, Rainer IL, Edwards AA. Gonadal hormones in female rats protect against dehydration-induced memory impairments in the novel object recognition paradigm. *Hormones and Behavior*. 2019;114:104547. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2019.06.011>

# СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-76-77-089.843

DOI

**Гончарук-Хомин Мирослав Юрійович,**  
*PhD, доктор філософії,  
завідувач кафедри терапевтичної стоматології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»,  
академічний редактор,  
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada  
myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>  
м. Ужгород, Україна*

**Заячук Ілля Петрович,**  
*кандидат медичних наук,  
доцент кафедри фізіології та патофізіології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
illya.zayachuk@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-8032-8337>  
м. Ужгород, Україна*

**Крічфалушій Сергій Іванович,**  
*PhD-здобувач, асистент кафедри ортопедичної стоматології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
serhii.krichfalushii@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-2469-0347>  
м. Ужгород, Україна*

**Мельник Юрій Олексійович,**  
*асистент кафедри стоматології післядипломної освіти,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
yurii.melnyk@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-4967-5802>  
м. Ужгород, Україна*

**Мельник Леся Владиславівна,**  
*старший викладач кафедри хірургічної стоматології та клінічних дисциплін,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
dr.lesia.melnyk@gmail.com  
<https://orcid.org/0009-0001-6325-2083>  
м. Ужгород, Україна*

## **До питання корозії титанових дентальних імплантатів та релізингу іонів титану: дискусія наявних доказів та значущість феномену**

**Вступ.** Корозія дентальних імплантатів, як процес поступової деградації сплавів титану, що використовуються в якості основного матеріалу для їх виготовлення, є мультифакторним за своєю етіологією та відбувається під дією електричних, хімічних та механічних чинників, і характеризується впливом на стан пери-імплантантних тканин та структуру мікробіому перимплантантної ділянки. **Мета дослідження.** Систематизувати дані щодо феноменів корозії дентальних титанових імплантатів та вивільнення іонів з поверхні встановлених інтраосальних опор у розрізі їх клінічної значущості з урахуванням причин виникнення. **Матеріали та методи.** Дослідження було проведено у форматі ретроспективного огляду літератури. З метою пошуку публікацій, які в найбільшій мірі були релевантними з поставленою метою дослідження, та які потенційно могли містити інформацію щодо причин розвитку та клінічної значимості феномену корозії дентальних титанових імплантатів, був сформований наступний набір ключових слів: «dental implant», «corrosion», «titanium dissolution», «ion release». Опрацювання відібраних наукових робіт передбачало проведення деталізованого контент-аналізу у відповідності до попередньо сформованих категорій. **Результати дослідження та їх обговорення.** Виходячи з дефіциту доступних клінічних даних належної якості важко резюмувати, чи корозія дентальних імплантатів може провокувати прогресування уже наявної патології перимплантиту, чи є причинним фактором по відношенню до розвитку запальних змін в оточуючих тканинах. Взаємозв'язки між розвитком перимплантиту та дефектами оксидної плівки на поверхні титану досі остаточно не

вивчені, однак в попередніх дослідженнях було відмічено, що корозія дентального імплантату потенційно може розцінюватися, як один із тригерних факторів для розвитку періімплантиту, а імплантати з ознаками запалення оточуючої кісткової тканини характеризуються наявністю дефектів оксидної плівки. Попри те, що достатньо якісних доказів щодо зв'язку концентрації наявних частинок титану в оточуючих тканинах з ризиком розвитку періімплантиту запалення досі не виявлено, доступні дані свідчать, що частинки титану в принципі можуть відігравати прозапальну роль по відношенню до змін стану періімплантаційних тканин. **Висновки.** Питання клінічної значимості фактору мікророзчинності поверхонь титанових дентальних імплантатів та їх корозії залишається предметом дискусії, однак враховуючи дефіцит доказів, які б підтверджували визначальну, або ж ініціативну роль корозії у розвитку періімплантатних порушень можна зробити висновок, що повільна деградація титанових поверхонь в ході функціонування внутрішньокісткових опор не становить загрози для прогнозу успішності та виживання останніх, а також не характеризується вираженим негативним впливом на організм пацієнта за умов відсутності суміжних запальних змін у формі перимукозиту чи періімплантиту.

**Ключові слова:** дентальний імплантат, корозія, розчинність титану, вивільнення іонів.

**Goncharuk-Khomyn Myroslav Yuriyovych**, PhD, Head of the Department of Restorative Dentistry, Academic Editor of *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, SHEI "Uzhhorod National University", myroslav.goncharuk-khomyn@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-7482-3881>, Uzhhorod, Ukraine

**Zayachuk Ilya Petrovych**, Candidate of Medical Sciences, Docent of Department of Physiology and Pathophysiology, SHEI "Uzhhorod National University", [ilya.zayachuk@uzhnu.edu.ua](mailto:ilya.zayachuk@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0001-8032-8337>, Uzhhorod, Ukraine

**Krichfalushii Serhiy Ivanovych**, PhD-student, Teaching Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, SHEI "Uzhhorod National University", [serhii.krichfalushii@uzhnu.edu.ua](mailto:serhii.krichfalushii@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0002-2469-0347>, Uzhhorod, Ukraine

**Melnyk Yurii Oleksiyovych**, Teaching Assistant of the Department of Postgraduate Dental Education, SHEI "Uzhhorod National University", [yurii.melnyk@uzhnu.edu.ua](mailto:yurii.melnyk@uzhnu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0003-4967-5802>, Uzhhorod, Ukraine

**Melnyk Lesia Vladyslavivna**, Senior Teaching Assistant of Department of Surgical Dentistry and Clinical Disciplines, SHEI "Uzhhorod National University", [dr.lesia.melnyk@gmail.com](mailto:dr.lesia.melnyk@gmail.com), <https://orcid.org/0009-0001-6325-2083>, Uzhhorod, Ukraine

## **Raising the question of titanium dental implants corrosion and release of titanium ions: discussion of the available evidences and the significance of the phenomenon**

**Introduction.** Corrosion of dental implants, as a process of gradual degradation of titanium alloys used as the main material for their manufacture, is multifactorial by its etiology and occurs under the influence of electrical, chemical and mechanical factors, and characterized by having an impact on the state of peri-implant tissues and the structure of the peri-implant microbiome.

**Objective.** To systematize data on the phenomena of dental titanium implants corrosion and the release of ions from the surface of placed intraosseous screws in terms of their clinical significance, taking into account the causes of their occurrence.

**Methodology/Methods.** The study was conducted in the form of a retrospective literature review. In order to search for publications that were most relevant with the research objective, and that could potentially contain information about the causes of the development and clinical significance of the phenomenon of dental titanium implants corrosion, the following set of keywords was formed: "dental implant", «corrosion», "titanium dissolution", "ion release". The processing of the selected scientific works involved a detailed content analysis in accordance with the previously formed categories.

**Results and Discussion.** Based on the lack of available clinical data of appropriate quality, it is difficult to summarize whether the corrosion of dental implants can provoke the progression of already existing pathology of peri-implantitis, or is a causal factor in relation to the development of inflammatory changes within the surrounding tissues. The relationship between the development of peri-implantitis and the defects of the oxide film on the surface of titanium implant has not yet been definitively studied, however, in previous studies it has been noted that corrosion of the dental implant can potentially be considered as one of the trigger factors for the development of peri-implantitis, and implants with signs of inflammation of the surrounding bone tissue are characterized with the presence of oxide film defects. Despite the fact that sufficient qualitative evidences regarding the connection between the concentration of present titanium particles within the surrounding tissues and the risk of peri-implantitis inflammation has not yet been found, the available data indicate that titanium particles, in principle, can play a pro-inflammatory role in relation to changes of peri-implant tissues condition.

**Conclusions.** The question regarding clinical significance of the titanium dental implants surface's microsolubility and their corrosion remains a subject of debate, however, taking into account the lack of evidences that would confirm the determining or initiative role of corrosion in the development of peri-implant disorders, it can be concluded that the slow degradation of titanium surfaces during the functioning of intraosseous screws does not pose a threat to the prognosis of success and survival of the latter, and is not characterized by a pronounced negative effect on the patient's body under the condition of absent adjacent inflammatory changes in the form of perimucositis or peri-implantitis.

**Key words:** dental implant, corrosion, titanium dissolution, ion release.

**Вступ.** Незважаючи на те, що сплави титану характеризуються високим рівнем корозієстійкості завдяки стабільності наявної оксидної плівки, не можна констатувати повну відсутність даного електрохімічного феномену на поверхні дентальних імплантатів [1, 2, 3]. При пошкодженні титан-оксидної плівки на поверхні імплантату вона може спонтанно відновлюватись, однак в умовах циклічного навантаження, наявності мікрорухомотості та закисленого

середовища дана можливість прогресивно нівелюється [1, 2, 3, 4, 5].

Корозія дентальних імплантатів, як процес поступової деградації сплавів титану, що використовуються в якості основного матеріалу для їх виготовлення, є мультифакторним за своєю етіологією та відбувається під дією електричних, хімічних та механічних чинників, і характеризується впливом на стан періімплантатних тканин та структуру мікробіому пері-

імплантатної ділянки [6, 7, 8, 9, 10]. По причині корозії відбувається вивільнення іонів титану в оточуючі структури, поширення котрих можливе і віддалено відносно причинного об'єкта [7, 10]. Клінічний вплив вільних іонів металу на зміни ротової порожнини попередньо задокументований в літературі, і характеризується розвитком низки патологічних порушень при досягненні специфічних критичних рівнів [2, 3, 4, 5, 10].

Корозія дентальних імплантатів в умовах вологого середовища ротової порожнини може відбуватися за трьома механізмами: механічної, електрохімічної та хімічної корозії [8, 9, 10]. Вираженість корозивних змін в умовах вологого середовища залежить від вмісту електролітів у власне самому середовищі.

Очевидно, що для формулювання висновків щодо впливу різних типів корозії на процес деградації поверхонь дентальних імплантатів необхідним є проведення деталізованого аналізу кожної з них з розумінням того, що вони по відношенню до інтраосальної опори можуть розвиватися одночасно та в комбінації одна з одною [11].

Проте досі потребують уточнення дані щодо основних причин розвитку феномену корозії дентальних імплантатів та клінічної значимості даного явища на функціональний прогноз внутрішньокісткової опори та стан оточуючих періімплантатних тканин.

**Мета.** Систематизувати дані щодо феноменів корозії дентальних титанових імплантатів та вивільнення іонів з поверхні встановлених інтраосальних опор у розрізі їх клінічної значущості з урахуванням причин виникнення.

Методологія та методи дослідження. Дослідження було проведено у форматі ретроспективного огляду літератури. З метою пошуку публікацій, які в найбільшій мірі були релевантними з поставленою метою дослідження, та які потенційно могли містити інформацію щодо причин розвитку та клінічної значимості феномену корозії дентальних титанових імплантатів, був сформований наступний набір ключових слів: «dental implant», «corrosion», «titanium dissolution», «ion release». Дані ключові слова були використані при реалізації пошуку у системі Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) без застосування будь-яких обмежень щодо року публікації чи її типу. Таким чином відбувалось формування первинного пулу наукових робіт дотичних до тематики даного дослідження, після чого скорочення кількості таких, які підлягали деталізованому аналізу, забезпечувалось за рахунок виключення публікацій, тексти резюме/анотацій котрих не відповідали цільовому запиту (меті дослідженні).

Сформована в результаті такого відбору сукупність цільових публікацій представляла собою досліджувану вибірку, яка підлягала подальшому контент-аналізу. У якості категорій контент-аналізу були обрані наступні: 1) причини виникнення корозії дентальних титанових імплантатів та фактори, асоційовані з розвитком даного феномену; 2) методи вивчення корозії титанових дентальних імплантатів; 3) клінічна значимість феномену корозії дентальних імплантатів та вивільнення іонів титану в структуру оточуючих тканин; 4) підходи до мінімізації вираженості ефекту коро-

зії титанових дентальних імплантатів та його впливу на стан періімплантатних тканин.

При групуванні та структуризації даних використовували програмне забезпечення Microsoft Excel 2019 (Microsoft Office 2019, Microsoft). У разі верифікації специфічних зв'язків між окремими наборами даних, які відносились до однієї і тієї ж, або ж до різних категорій контент-аналізу, забезпечувалось їх групування у формі окремих кластерів з побудовою структурно-логічних схем для відображення відповідних асоціацій, інтерпретація котрих сприяла вирішенню мети даного дослідження.

**Виклад основного матеріалу дослідження.** Попередньо деградацію титанових імплантатів внаслідок корозії в умовах середовища ротової порожнини пов'язували із дією наступних трьох типів факторів: електрохімічних (впливом кислого середовища, спричиненого запальним процесом, мікроорганізмами або ж розчинами, котрі агресивно діють на поверхню титанової опори), механічних (фретинг та стирання поверхонь під дією механічних навантажень), та їх синергічним впливом (трибоккорозія) [1, 5, 6, 9, 11].

Механізм трибоккорозії може бути спрощено представлений наступною послідовністю подій: при прикладанні сил на об'єкт, який контактує із суміжним об'єктом (у випадку дентальних імплантатів – це власне сама інтраосальна опора та оточуюча кісткова тканина), в умовах наявності лубрикуючої речовини виникає ефект їх ковзання один відносно одного, що провокує порушення цілісності оксидного шару, розвиток мікротріщин, стирання поверхонь, а також часткову розчинність титану, і як наслідок – вивільнення часток матеріалу в оточуюче середовище через усі 5 типів корозій – мікробіологічну, гальванічну, рівномірну, щілинну та фретинг-корозії [10, 12, 13, 14]. У розрізі розвитку корозії в ділянці інтерфейсу з'єднання інфра- та супраструктур наявні біоплівка та глікопротеїни можуть відігравати роль лубрикантів, проте водночас і похідних, що посилюють процес корозії через закислення середовища [7]. Водночас корозія провокує вивільнення часток з проєкції інтерфейсу та їх акумуляцію в оточуючих тканинах з потенціалом якщо не до триггеру, то, як мінімум, до сприяння розвитку змін, асоційованих з патологіями перимукозиту та періімплантиту [7].

Згідно систематичного огляду Delgado-Ruiz R. та колег вивільнення часток та іонів титану у в періімплантатну ділянку може відбуватися на хірургічному та ортопедичному етапах лікування, а також в ході реалізації підтримуючої терапії [15]. На хірургічному етапі такий ефект може бути пов'язаний із функціональним стиранням, абразією, атрицією та пластичною деформацією титанових інструментів, які використовуються для підготовки імплантологічного ложа (або ж внаслідок контакту із титановою втулкою в структурі хірургічного шаблона), а також під час безпосереднього встановлення титанової опори по причині тертя та ефекту інтерлокінгу [15]. Частинки титану навіть були верифіковані у розчинах, які використовувались для іригації ділянки втручання, під час остеотомії титановими інструментами [16]. На ортопедичній

фазі втручання вивільнення іонів титану можливе внаслідок функціональної взаємодії в ділянці інтерфейсу з'єднання імплантата та абатмента, внаслідок втрати титан-оксидної плівки, по причині розвитку фретингу на інтерфейсі контакту з оточуючою кістковою тканиною, та внаслідок розвитку корозії та трибокорозії. На етапі підтримуючої терапії релізінг Ті-іонів можливий під час проведення різних деконтамінаційних втручань на титановій поверхні імплантату [8]. У лабораторному дослідженні Chen X. та колеги автори припустили, що основним механізмом деградації поверхні титанових імплантатів є саме щільна корозія [17].

Згідно даних систематичного огляду Suárez-López del Amo F. та колеги поширеність верифікації частинок титану, вивільнення котрих розвивається внаслідок корозії, в структурі періімплантатних тканин є доволі високою серед пацієнтів, яким в ході реабілітації проводилось встановлення титанових інтраосальних опор [18]. У дослідженні по типу випадок-контроль пацієнти з встановленими дентальними імплантатами, незалежно від рівня успішності їх функціонування, характеризувались вищою концентрацією іонів титану у слині, у порівнянні з пацієнтами, в яких були відсутні будь-які металеві конструкції в ротовій порожнині. При цьому, однак, рівень концентрації титану у слині пацієнтів з періімплантитом та з наявними імплантатами без будь-яких ознак ураження, був статистично аналогічним [19]. Хоча в попередньому проведеному крос-секційному дослідженні концентрація титану у під'язеневому нальоті, зібраному з періімплантатних ділянок у пацієнтів з періімплантитом, була статистично вищою, ніж у пацієнтів з інтраосальними опорами без будь-яких ознак ураження [20]. Вищі рівні концентрації титану у пацієнтів з періімплантитом, на думку Pettersson M. та колеги, можуть бути причиною агравації первинного вогнища запалення та недостатньої ефективності проведених терапевтичних втручань [21].

Попередні ортопедичні дослідження підтвердили, що наявність 0,220 мг-3 мг титанових часточок в ділянці імплантації титанової конструкції може бути асоційовано із розвитком асептичного остеолізу, в той же час у цільових публікаціях було зазначено, що маса акумуляції металевого дебриса, що формується на ділянці з'єднання дентального імплантата з оточуючою кістковою тканиною під час його встановлення, може сягати до 0,5 мг [15]. Дані лабораторних досліджень вказують на те, що концентрація іонів титану понад 11 часток на мільйон (ppm) характеризується цитотоксичним ефектом з потенціалом до індукції розвитку некрозу [7].

Розміри вивільнених частинок титану зі структури встановлених дентальних імплантатів за даними різних досліджень варіюють: від 1,8–3,2 мкм (з локалізацією на 100 мкм в товщі оточуючої тканини) до 20 нм – 20 мкм з концентрацією переважно у кортикальному шарі кістки [15]. У систематичному огляді del Amo F. було зазначено, що в залежності від дизайну попередньо проведених досліджень та застосовуваних у них методів аналізу, середній розмір верифікованих частинок титану в періімплантатній області коливався в діапазоні 100 нм-54 мкм [18].

У низці робіт також було відмічено, що функціональна відповідь організму на різні за розміром частинки титану, релізінг котрих відбувся з поверхні дентального імплантату, відрізняється. Так, наприклад, великі частинки ( $\geq 10$  мкм і  $< 15$  мкм) характеризувались впливом, на фоні котрого відмічалось збереження вітального стану клітин-остеобластів [6]. При встановленні імплантатів типу bone-level було відмічено ефект релізінгу титанових частинок різного розміру в оточуючі тканини, при цьому усі з них виявилися цитосумісними, проте частинки найменшого розміру характеризувались найменшим рівнем цитосумісності, що дорівнював приблизно 70% виживаності фібробластів та остеобластів [22].

У експериментальному дослідженні на тваринній моделі вдалось встановити, що імплантація порошку титану у структуру нижньої щелепи шурів була асоційована із зростанням концентрації іонів титану у структурі печінки, селезінки та головного мозку, а навколо самих частинок титану відмічалось запалення за участі гістіоцитів та багатоядерних гігантських клітин [23]. Вивільнені частинки титану потенційно можуть уражати цитоскелет мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку, провокувати деградацію позаклітинного матриксу, інгібувати диференціацію стовбурових клітин з остеогенним потенціалом, знижувати активність остеобластів через підвищення концентрації інтерлейкінів 6 та 8, індукувати диференціацію остеокластів (частково і з моноцитів за рахунок промоції секреції фактору некрозу пухлин-альфа, інтерлейкіну 1 та RANKL) [24]. Збільшення концентрації частинок титану в періімплантатній області провокує зростання кількості нейтрофілів та макрофагів типу M1 [24]. Lechner J. та колеги (2018) пов'язали релізінг іонів та деградацію поверхні дентальних титанових імплантатів із можливістю розвитку так званого «мовчазного» запалення у структурі кісткової тканини через механізм взаємодії розчинених частинок титану із цитокинами TNF- $\alpha$  та RANTES/CCL5 [25].

Згідно результатів систематичного огляду Willis J. та колеги (2021) дентальні імплантати, виготовлені зі сплаву Ti-6Al-4 V, не провокують токсичного впливу на клітини фібробластів, за умов, що структура таких не є порушеною і середовище взаємодії характеризується нейтральними значеннями pH [26]. Розвиток ефекту релізінгу Ті-частинок при порушенні цілісності первинної структури імплантату, виготовленого зі сплаву Grade V, в лабораторних умовах був асоційований з більш вираженим цитотоксичним впливом, ніж такий зареєстрований в аналогічних умовах змін хімічно чистого титану [26].

Імплантати гібридного дизайну з наявністю як полірованої корональної частини, так і шорохуватих середньої та апікальної частин, характеризувались найвищим рівнем потенціалу до корозії в порівнянні з опорами, які мали повністю поліровану чи повністю шорохувату поверхню [27]. Хоча найвищі рівні вивільнення іонів титану відмічалися саме у імплантатів з повністю шорохуватою поверхнею, і даний релізінг ефект прогресивно зростав до 15 дня спостереження, при цьому дослідникам не вдалось об'єктивізувати взаємозв'язок

корозивного ефекту і іон-релізінг ефекту та аргументувати його відповідними статистичними результатами [27]. Однак було встановлено, що проникність частинки титану в оточуючу кісткову тканину в проекції імплантатів з шорхуватою поверхнею є вищою, ніж в проекції імплантатів з гладкою поверхнею [15].

У вибірці імплантатів з функцією переключення платформи кількість вивільнених іонів металу з поверхні конструкції імплантата та абатмента була нижчою, ніж у вибірці імплантатів, для яких застосовувалися абатменти з діаметром аналогічним діаметру інтраосальної опори, що в свою чергу повпливало на різні рівні зареєстрованої клітинної життєздатності. Однак, незважаючи на особливості конструкційного дизайну, рівень концентрації іонів металу в періімплантатній області на пряму впливав на експресію інтерлейкінів 6 та 8, циклооксигенази-2 та RANKL [28].

Зниження загального рівня рН слини протягом тривалого часу також може бути категоризовано як фактор, що провокує порушення цілісності титаноксидної плівки [24]. Концентрація вивільнених іонів виявилася вищою при експозиції досліджуваних конструкцій внутрішньокісткових імплантатів в молочній кислоті в порівнянні з експозицією у розчині Хенка [29]. Розвиток корозії дентальних імплантатів також можливий через контакт з специфічними хімічними середниками, на зразок пероксиду водню, лимонної кислоти, надацетатної кислоти та хлоргексидину, при цьому найбільш виражене зниження корозієстійкості спостерігалось при контакті титанових дисків із пероксидом водню, а експозиція в 0,12% розчині хлоргексидину в окремих випадках була пов'язана із індукцією пітінгової корозії [4].

Експозиція титанових дисків в умовах штучної слини з високою концентрацією іонів титану провокувало прогресування феномену корозії їх поверхні (рівень кореляції між концентрацією іонів Ti та швидкістю корозії становив  $r=0,997$ ) [30]. Такий результат може бути пов'язаний із високим рівнем провідності середовища з високою концентрацією іонів титану у ньому [30]. В той же час наявність частинок, а не іонів титану, у штучній слині сприяло зростанню рівня корозієстійкості, що може бути обґрунтовано низькою провідністю  $TiO_2$ , а також його репрезентативністю у якості фаз рутилу та анатази, які в своїй комбінації характеризуються низьким потенціалом до корозії в принципі [30]. Водночас частинки титану з найбільшим верифікованим розміром (30 мкм) характеризувалися найнижчим рівнем вивільнення іонів титану при інкубації титанових порошоків з різним розміром гранул у розчині Хенка [22]. При цьому патерн вивільнення іонів титану для порошоків з різним розміром гранул був аналогічний: ефект релізінгу іонів прогресивно зростав до 3 дня та характеризувався квазі-стабілізацією в період з 3-ього до 21-го дня [22].

Високі концентрації фтору в ротовій порожнині прискорюють корозію титанових дентальних імплантатів шляхом формування сполук між титаном та фтором, які характеризуються вищою розчинністю, особливо в умовах кислого середовища [15]. У низці досліджень попередньо був доведений негативний вплив зростання

концентрації іонів  $F^-$  на рівень корозієрезистентності титанових дентальних імплантатів. Було висловлено припущення, що розвиток корозії інтраосальних опор при зростанні концентрації іонів фтору пов'язаний із формуванням фтористоводневої кислоти ( $F^- + H^+ \rightarrow HF$ ), яка в свою чергу і викликає порушення захисного шару ( $TiO_2 + 4HF \rightarrow TiF_4 + 2H_2O$ ) [15, 24].

У роботі Souza J.G.S. та колег (2019) дослідники виявили, що вивільнення як частинок, так і іонів титану провокує розвиток дисбіозу в періімплантатній області та зміни її мікробіологічного складу у формі зростання кількості представників зеленого комплексу та редукції кількості представників жовтого комплексу [31]. З використанням методу трансмісійної електронної мікроскопії було встановлено, що агломерація частинок титану, як правило, відмічалась в позаклітинному просторі, тоді як преципітація іонів титану – у позаклітинному, так і у, внутрішньоклітинному середовищах [31].

Згідно результатів отриманих Daubert D. та колегами, рівень розчиненого титану в тканинах, що оточують внутрішньокісткову опору з ознаками періімплантиту, є чинником, що визначає статус періімплантатного ураження та модифікатором мікробіому, корелюючи із його специфічними сигнатурами [32]. Хоча в пізнішому лабораторному дослідженні від 2022 року було встановлено, що ефект релізінгу іонів титану значимо не впливає на процес формування біоплівки чи бактеріальну реколонізацію поверхні опори після її очистки [33]. З іншої сторони було констатовано, що саме бактеріальна корозія, включаючи фактор товщини біоплівки, асоційованої з розвитком періімплантиту, провокує виражене зростання вивільнення іонів титану із поверхні імплантату [9, 34].

Проведений лабораторний аналіз 5 інтраосальних опор уражених періімплантитом виявив ознаки порушення поверхні таких, викликані впливом кислого середовища, а також характерні наслідки фретинг-корозії (по типу трибокорозії). Проте виходячи з дефіциту доступних клінічних даних важко резюмувати, чи корозія провокує прогресування уже наявної патології періімплантиту, чи є причинним фактором по відношенню до розвитку запальних змін в оточуючих тканинах [2]. Взаємозв'язки між розвитком періімплантиту та дефектами оксидної плівки на поверхні титану досі остаточно не вивчені, однак в попередніх дослідженнях було відмічено, що корозія дентального імплантату може бути одним із тригерних факторів для розвитку періімплантиту, а імплантати з ознаками запалення оточуючої кісткової тканини характеризуються наявністю дефектів оксидної плівки [2, 35].

Попри те, що достатньо якісних доказів щодо зв'язку концентрації наявних частинок титану в оточуючих тканинах з ризиком розвитку періімплантитного запалення досі не виявлено, доступні дані свідчать, що частинки титану в принципі можуть відігравати прозапальну роль по відношенню до змін стану періімплантатційних тканин [36].

Виражене вивільнення титанових частинок у періімплантатній тканині відмічалось при проведенні процедури імплантопластики, що на думку авто-



рів в подальшому потенційно може бути асоційовано із запальними змінами саме оточуючих тканин і відтак – з компрометацією прогнозу функціонування інтраосальної опори [37]. Дана гіпотеза може бути інкорпорована в структуру уже попередньо проаналізованих результатів імплантопластики по відношенню до шансу подальшого виживання уражених імплантатів: в ході клінічного дослідження було встановлено, що незважаючи на факт проведення модифікації поверхні імплантату, ураженого періімплантитом, прогноз виживання таких критично не змінювався, а основними предикторами можливих змін були вихідні характеристики ураження (рівень втрати оточуючої кісткової тканини) [38]. У експериментальному дослідженні Kotsakis G.A. та колег (2021) вдалось відмітити, що механічна очистка поверхонь титанових дентальних імплантатів з використанням титанових щіточок провокує зниження корозієстійкості інтраосальних опор та асоційована із зростанням розчинності титану на протязі 30 днів (останній феномен також набирив прогресуючого тренду при наявності бактеріальної контамінації) [39].

Сучасні стратегії, спрямовані на підвищення рівня корозієстійкості дентальних імплантатів, орієнтовані на реалізацію трьох основних цілей: 1) пошук та розробку нових матеріалів та покриттів; 2) вдосконалення методів обробки поверхонь; 3) біофункціоналізацію дентальних імплантатів [13].

Систематичний огляд та мета-аналіз, проведений Costa T.N.Q. та колегами (2023) дозволив встановити, що методи обробки титанових сплавів, використовуваних для виготовлення дентальних імплантатів, які передбачають формування шару рутилу, забезпечують досягнення кращих трибологічних результатів, на відміну від технік, що передбачають використання нанотрубок [40]. В свою чергу систематичний огляд Tardelli J.D. та колег (2021) дозволив резюмувати, що стабілізація оксидної плівки за рахунок сполук  $Nb_2O_5$ ,

$Ta_2O_5$  та  $ZrO_2$  забезпечує кращі захисні характеристики поверхні імплантату, ніж сполука  $TiO_2$  модифікована з використанням оксидів Al та V [41]. В принципі збільшення товщини поверхневого шару, як і підвищення модулів еластичності сплаву титану, сприяє кращій корозієстійкості дентальних імплантатів [40, 41].

За даними проведеного літературного огляду методики до оцінки корозії дентальних імплантатів можуть бути систематизовані наступним чином: 1) аналіз поверхні методом мікроскопії; 2) оцінка корозійної напруги (вольтажу) з використання електрохімічних методів; 3) аналіз безпосереднього вивільнення іонів титану з використанням спектрометричних методів [29]. Доступним для використання також є розроблений стандарт ISO 10271:2020, який визначає специфічні методики оцінки корозії для матеріалів з металу, що застосовуються в стоматології, який повинен бути врахований при проведенні досліджень, орієнтованих на встановлення ознак деградації дентальних імплантатів.

**Висновки.** Питання клінічної значимості фактору мікророзчинності поверхонь титанових дентальних імплантатів та їх корозії залишається предметом дискусії, однак враховуючи дефіцит доказів, які б підтверджували визначальну, або ж ініціативну роль корозії у розвитку періімплантатних порушень можна зробити висновок, що повільна деградація титанових поверхонь в ході функціонування внутрішньокісткових опор не становить загрози для прогнозу успішності та виживання останніх, а також не характеризується вираженим негативним впливом на організм пацієнта за умов відсутності суміжних запальних змін у формі перимукозиту чи періімплантиту. Проте необхідно враховувати, що явища корозії титанових дентальних імплантатів та релізінгу іонів титану асоційовані зі змінами мікробіологічного складу періімплантатної ділянки в умовах запалення, корелюючи при цьому із специфічними сигнатурами мікробіому.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікт інтересів відсутній.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Гончарук-Хомин М.Ю. – концептуалізація, методологія, формальний аналіз, збір матеріалу дослідження, курація даних, підготовка тексту статті, написання та редагування статті;

Заячук І.П. – формальний аналіз, редагування статті;

Крічфалушій С.І. – методологія, збір матеріалу дослідження, формальний аналіз;

Мельник Ю.О. – збір матеріалу, аналіз та перевірка вихідних даних, формальний аналіз;

Мельник Л.В. – аналіз та перевірка вихідних даних, формальний аналіз, підготовка тексту статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Souza JC, Apaza-Bedoya K, Benfatti CA, Silva FS, Henriques B. A comprehensive review on the corrosion pathways of titanium dental implants and their biological adverse effects. *Metals*. 2020 Sep 22;10(9):1272. DOI: 10.3390/met10091272
2. Rodrigues DC, Valderrama P, Wilson Jr TG, Palmer K, Thomas A, Sridhar S, Adapalli A, Burbano M, Wadhvani C. Titanium corrosion mechanisms in the oral environment: a retrieval study. *Materials*. 2013 Nov 15;6(11):5258-74. DOI: 10.3390/ma6115258
3. Mombelli A, Hashim D, Cionca N. What is the impact of titanium particles and biocorrosion on implant survival and complications? A critical review. *Clin Oral Implants Res*. 2018 Oct;29:37-53. DOI: 10.1111/clr.13305
4. Kheder W, Al Kawas S, Khalaf K, Samsudin AR. Impact of tribocorrosion and titanium particles release on dental implant complications-A narrative review. *Jpn Den Sci Rev*. 2021 Nov 1;57:182-9. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.09.001

5. Souza JC, Henriques M, Teughels W, Ponthiaux P, Celis JP, Rocha LA. Wear and corrosion interactions on titanium in oral environment: literature review. *J Bio Tribo Corros*. 2015 Jun;1:1-3. DOI: 10.1007/s40735-015-0013-0
6. Nagay BE, Cordeiro JM, Barao VA. Insight into corrosion of dental implants: from biochemical mechanisms to designing corrosion-resistant materials. *Curr Oral Health Rep*. 2022 Jun;9(2):7-21. DOI: 10.1007/s40496-022-00306-z
7. Apaza-Bedoya K, Tarce M, Benfatti CA, Henriques B, Mathew MT, Teughels W, Souza JC. Synergistic interactions between corrosion and wear at titanium-based dental implant connections: A scoping review. *J Periodontal Res*. 2017 Dec;52(6):946-54. DOI: 10.1111/jre.12469
8. Noronha Oliveira M, Schunemann WV, Mathew MT, Henriques B, Magini RS, Teughels W, Souza JC. Can degradation products released from dental implants affect peri-implant tissues?. *J Periodontal Res*. 2018 Feb;53(1):1-11. DOI: 10.1111/jre.12479
9. Costa RC, Abdo VL, Mendes PH, Mota-Veloso I, Bertolini M, Mathew MT, Barão VA, Souza JG. Microbial corrosion in titanium-based dental implants: how tiny bacteria can create a big problem?. *J Bio Tribo Corros*. 2021 Dec;7(4):136. DOI: 10.1007/s40735-021-00575-8
10. Numbissi S, Scarano A, Gupta S. A literature review study on atomic ions dissolution of titanium and its alloys in implant dentistry. *Materials*. 2019 Jan 24;12(3):368. DOI: 10.3390/ma12030368
11. Bhola R, Bhola SM, Mishra B, Olson DL. Corrosion in titanium dental implants/prostheses—a review. *Trends Biomater Artif Organs*. 2011 Jan 1;25(1):34-46.
12. De Stefano M, Aliberti SM, Ruggiero A. (Bio) Tribocorrosion in Dental Implants: Principles and Techniques of Investigation. *Appl Sci*. 2022 Jul 24;12(15):7421. DOI: 10.3390/app12157421
13. Dini C, Costa RC, Sukotjo C, Takoudis CG, Mathew MT, Barão VA. Progression of bio-tribocorrosion in implant dentistry. *Front Mech Eng*. 2020 Jan 28;6:1. DOI: 10.3389/fmech.2020.00001
14. Cruz HV, Souza JC, Henriques M, Rocha LA, Cruz HV, Souza JC, Henriques M, Rocha LA. Tribocorrosion and bio-tribocorrosion in the oral environment: The case of dental implants. *Biomed Tribol*. 2011 Jul;1-33.
15. Delgado-Ruiz R, Romanos G. Potential causes of titanium particle and ion release in implant dentistry: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2018 Nov 13;19(11):3585. DOI: 10.3390/ijms19113585
16. Bertoldi C, Pradelli JM, Consolo U, Zaffe D. Release of elements from retrieved maxillofacial plates and screws. *J Mater Sci Mater Med*. 2005 Sep 1;16(9):857-61. DOI: 10.1007/s10856-005-3575-4
17. Chen X, Shah K, Dong S, Peterson L, La Plante EC, Sant G. Elucidating the corrosion-related degradation mechanisms of a Ti-6Al-4V dental implant. *Dent Mater*. 2020 Mar 1;36(3):431-41. DOI: 10.1016/j.dental.2020.01.008
18. Suárez-López del Amo F, Garaicoa-Pazmiño C, Fretwurst T, Castilho RM, Squarize CH. Dental implants-associated release of titanium particles: A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2018 Nov;29(11):1085-100. DOI: 10.1111/clr.13372
19. Papi P, Raco A, Pranno N, Di Murro B, Passarelli PC, D'Addona A, Pompa G, Barbieri M. Salivary levels of titanium, nickel, vanadium, and arsenic in patients treated with dental implants: A case-control study. *J Clin Med*. 2020 Apr 27;9(5):1264. DOI: 10.3390/jcm9051264
20. Safioti LM, Kotsakis GA, Pozhitkov AE, Chung WO, Daubert DM. Increased levels of dissolved titanium are associated with peri-implantitis—a cross-sectional study. *J Periodontol*. 2017 May;88(5):436-42. DOI: 10.1902/jop.2016.160524
21. Pettersson M, Pettersson J, Johansson A, Molin Thorén M. Titanium release in peri-implantitis. *J Oral Rehabil*. 2019 Feb;46(2):179-88. DOI: 10.1111/joor.12735
22. Callejas JA, Brizuela A, Ríos-Carrasco B, Gil J. The Characterization of Titanium Particles Released from Bone-Level Titanium Dental Implants: Effect of the Size of Particles on the Ion Release and Cytotoxicity Behaviour. *Materials*. 2022 May 19;15(10):3636. DOI: 10.3390/ma15103636
23. Toledano-Serrabona J, Bosch BM, Díez-Tercero L, Gil FJ, Camps-Font O, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés MÁ. Evaluation of the inflammatory and osteogenic response induced by titanium particles released during implantoplasty of dental implants. *Sci Rep*. 2022 Sep 22;12(1):15790. DOI: 10.1038/s41598-022-20100-2
24. Zhou Z, Shi Q, Wang J, Chen X, Hao Y, Zhang Y, Wang X. The unfavorable role of titanium particles released from dental implants. *Nanotheranostics*. 2021;5(3):321-32. DOI: 10.7150/ntno.56401
25. Lechner J, Numbissi S, von Baehr V. Titanium implants and silent inflammation in jawbone—a critical interplay of dissolved titanium particles and cytokines TNF- $\alpha$  and RANTES/CCL5 on overall health?. *EPMA J*. 2018 Sep;9:331-43. DOI: 10.1007/s13167-018-0138-6
26. Willis J, Li S, Crean SJ, Barrak FN. Is titanium alloy Ti-6Al-4 V cytotoxic to gingival fibroblasts—A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2021 Dec;7(6):1037-44. DOI: 10.1002/cre2.444
27. Robles D, Brizuela A, Fernández-Domínguez M, Gil J. Corrosion Resistance and Titanium Ion Release of Hybrid Dental Implants. *Materials*. 2023 May 10;16(10):3650. DOI: 10.3390/ma16103650
28. Alrabeah GO, Brett P, Knowles JC, Petridis H. The effect of metal ions released from different dental implant-abutment couples on osteoblast function and secretion of bone resorbing mediators. *J Dent*. 2017 Nov 1;66:91-101. DOI: 10.1016/j.jdent.2017.08.002
29. Arregui M, Latour F, Gil FJ, Pérez RA, Giner-Tarrida L, Delgado LM. Ion release from dental implants, prosthetic abutments and crowns under physiological and acidic conditions. *Coatings*. 2021 Jan 18;11(1):98. DOI: 10.3390/coatings11010098
30. Alhamad M, Barão VA, Sukotjo C, Cooper LF, Mathew MT. Ti-ions and/or particles in saliva potentially aggravate dental implant corrosion. *Materials*. 2021 Oct 1;14(19):5733. DOI: 10.3390/ma14195733
31. Souza JG, Costa Oliveira BE, Bertolini M, Lima CV, Retamal-Valdes B, de Faveri M, Feres M, Barão VA. Titanium particles and ions favor dysbiosis in oral biofilms. *J Periodontal Res*. 2020 Apr;55(2):258-66. DOI: 10.1111/jre.12711

32. Daubert D, Pozhitkov A, McLean J, Kotsakis G. Titanium as a modifier of the peri-implant microbiome structure. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2018 Dec;20(6):945-53. DOI: 10.1111/cid.12676
33. Daubert D, Lee E, Botto A, Eftekhar M, Palaiologou A, Kotsakis GA. Assessment of titanium release following non-surgical peri-implantitis treatment: A randomized clinical trial. *Journal of Periodontology*. 2023 Apr 18. Online ahead of print. DOI: 10.1002/JPER.22-0716
34. Weller J, Vasudevan P, Kreikemeyer B, Eklat K, Jackszis M, Springer A, Chatzivasileiou K, Lang H. The role of bacterial corrosion on recolonization of titanium implant surfaces: An in vitro study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2022 Oct;24(5):664-75. DOI: 10.1111/cid.13114
35. Mouhyi J, Dohan Ehrenfest DM, Albrektsson T. The peri-implantitis: Implant surfaces, microstructure, and physicochemical aspects. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2012 Apr;14(2):170-83. DOI: 10.1111/j.1708-8208.2009.00244.x
36. Xu A, Alhamad M, Ampadi Ramachandran R, Shukla A, Barão VA, Sukotjo C, Mathew MT. Peri-Implantitis in Relation to Titanium Corrosion: Current Status and Future Perspectives. *J Bio Tribo Corros*. 2022 Jun;8(2):46. DOI: 10.1007/s40735-022-00644-6
37. Lozano P, Peña M, Herrero-Climent M, Rios-Santos JV, Rios-Carrasco B, Brizuela A, Gil J. Corrosion behavior of titanium dental implants with implantoplasty. *Materials*. 2022 Feb 19;15(4):1563. DOI: 10.3390/ma15041563
38. Ravidà A, Siqueira R, Saleh I, Saleh MH, Giannobile A, Wang HL. Lack of clinical benefit of implantoplasty to improve implant survival rate. *J Dent Res*. 2020 Nov;99(12):1348-55. DOI: 10.1177/0022034520944158
39. Kotsakis GA, Black R, Kum J, Berbel L, Sadr A, Karoussis I, Simopoulou M, Daubert D. Effect of implant cleaning on titanium particle dissolution and cytocompatibility. *J Periodontol*. 2021 Apr;92(4):580-91. DOI: 10.1002/JPER.20-0186
40. Costa TN, Dotta TC, Galo R, da Consolação Soares ME, Pedrazzi V. Effect of tribocorrosion on surface-treated titanium alloy implants: A systematic review with meta-analysis. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2023 Jul 5;145:106008. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2023.106008
41. Tardelli JD, da Costa Valente ML, de Oliveira TT, Dos Reis AC. Influence of chemical composition on cell viability on titanium surfaces: A systematic review. *J Prosthet Dent*. 2021 Mar 1;125(3):421-5. DOI: 10.1016/j.prosdent.2020.02.001

**Жеро Наталія Іванівна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри стоматології післядипломної освіти,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
natalia.zhero@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-8083-9310>  
м. Ужгород, Україна

**Жеро Святослав Владиславович,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри онкології та радіології ФПОДП,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
svyatoslav.zhero@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0003-4961-2131>  
м. Ужгород, Україна

**Енча Андрей,**  
проф., CSc., MPH,  
Спеціалізована лікарня для захворювань голови та шиї,  
Клініка стоматології та MFCH LF UPJŠ  
andrej.jenca@upjs.sk  
<https://orcid.org/0000-0002-9297-9134>  
м. Кошице, Словаччина

**Енча Андрей,**  
MUDr., PhD, MBA,  
Спеціалізована лікарня для захворювань голови та шиї,  
Клініка стоматології та MFCH LF UPJŠ  
andrej.jenca1@upjs.sk  
<https://orcid.org/0000-0003-4501-7407>  
м. Кошице, Словаччина

**Петрашова Адріана,**  
MD, PhD,  
Спеціалізована лікарня для захворювань голови та шиї,  
Клініка стоматології та MFCH LF UPJŠ  
adriana.petrasova@upjs.sk  
<https://orcid.org/0000-0002-4289-7691>  
м. Кошице, Словаччина

## Особливості патології твердих тканин зубів у онкологічних хворих під впливом хіміотерапії

**Вступ.** Провідне місце в структурі стоматологічних захворювань посідає патологія твердих тканин зубів. У поєднанні з патологією пародонту це призводить до передчасної втрати зубів, що значно знижує якість життя пацієнтів. Особливо агресивний перебіг патології твердих тканин зубів відбувається при важких соматичних захворюваннях – онкологічних та гематологічних. Особливо несприятливий перебіг, за клінічними спостереженнями, має місце під час і після спеціального протипухлинного лікування - цитотоксичної хіміотерапії. По сукупності перебігу основного захворювання та наслідків спеціального лікування, це призводить до повної адентії. Чітких клінічних та організаційних принципів надання допомоги даному контингенту пацієнтів не розроблено.

**Мета:** Вивчити проблеми патології твердих тканин зубів під час та внаслідок протипухлинної хіміотерапії пухлин екстра оральної локалізації, особливості каріозного процесу та можливості профілактики і корекції таких ускладнень.

**Матеріали та методи.** Проведено клініко-лабораторного дослідження стану зубів 210 онкологічних хворих з позаротовою (екстраоральною) локалізацією пухлин та 23 осіб контрольної групи. Оцінювався індекс КППВ по загально прийнятним методикам. Гігієнічний стан ротової порожнини характеризувався за індексом Федорова-Володкіної. Досліджений стан місцевого імунітету ротової порожнини та загальні імунні реакції. Проведено вивчення бактеріального біоценозу ротової порожнини онкологічних хворих. Одержані результати опрацювали за загальноприйнятими методиками варіаційної статистики з використанням критеріїв Стьюдента-Фішера. Рівнем значимості результатів прийнято  $P < 0,05$ .

**Результати та обговорення.** В значній кількості випадків спостерігається патологія твердих тканин зубів каріозного та некаріозного походження. Із анамнезу стає відомо, що за період перебування на онкологічному обліку і протипухлинного лікування різко погіршився стан зубів, за 1–2 роки) відбувалося руйнування коронок зубів до ясенного краю.

Характерною локалізацією каріозних плям та каріозних порожнин були пришийкові ділянки зубів. Переважна більшість хворих (78%) перед оперативним втручанням з приводу основного захворювання зверталась до стоматолога і була профанована. В основній групі відмічається високий індекс КППВ, який в різних вікових категоріях коливається від 5,50 до 18,37, причому кількість ускладнень карієсу досить низька і становить від 0 до 0,5 на одного хворого в залежності від віку. Бактеріальний біоценоз представлений поліморфною кокковою флорою, грампозитивною і грамнегативною, переважали гемолітичні штами. Під час проведення цитостатичної терапії вражаються місцева ланка імунітету і фактори неспецифічної реактивності тканин ротової порожнини. Зменшується кількість Т-лімфоцитів у капілярній крові ясневого сосочку, зростає концентрація імуноглобуліну G. Знижується концентрація у слині секреторного імуноглобуліну А та значно зростає вміст білку, що є доведеними карієсогенними факторами.

**Висновки.** Внаслідок проведення протипухлинної терапії ускладнення з боку ротової порожнини займають друге місце після гематологічної токсичності і носять різноманітний характер: карієс та некаріозні ураження твердих тканин зубу, інфекційні мукозити, хвороби пародонту, інфекції пульпи зубу; неінфекційні: ксеростомія, нейротоксичність (гіперестезія і парестезія слизової оболонки і зубів). Більше того, наслідки агресивної імуносупресивної терапії для стану ротової порожнини простежуються у осіб в ремісії, одержавши протипухлинну терапію в дитинстві. Таким чином, вказаний контингент потребує уваги стоматологічної спільноти для забезпечення прийнятної якості життя. Успіхи сучасної онкології, обладдівливі результати таргетної та імунотерапії збільшують шанси онкологічних хворих на довготривале безрецидивне виживання, що потребує створення ефективної системи стоматологічної диспансеризації.

**Ключові слова:** онкологічні хворі, тверді тканини зубів, протипухлинне лікування, стоматологічна допомога, реабілітація

**Zhero Natalia Ivanivna**, PhD, Associate Professor, Department of Postgraduate Dentistry, Uzhhorod National University, natalia.zhero@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8083-9310>, Uzhhorod, Ukraine

**Zhero Svyatoslav Vladyslavovych**, PhD, Associate Professor of the Department Oncology and Radiology, Uzhhorod National University, svyatoslav.zhero@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4961-2131>, Uzhhorod, Ukraine

**Jenča Andrej**, prof., CSc., MPH, Specialized Hospital for Head and Neck Diseases, Clinic of Stomatology and MFCH LF UPJŠ, andrej.jenca@upjs.sk, <https://orcid.org/0000-0002-9297-9134>, Košice, Slovensko

**Jenča Andrej**, MUDr., PhD, MBA, Specialized Hospital for Head and Neck Diseases, Clinic of Stomatology and MFCH LF UPJŠ, andrej.jenca1@upjs.sk, <https://orcid.org/0000-0003-4501-7407>, Košice, Slovensko

**Petrášová Adriána**, MUDr, PhD, Specialized Hospital for Head and Neck Diseases, Clinic of Stomatology and MFCH LF UPJŠ, adriana.petrasova@upjs.sk, <https://orcid.org/0000-0002-4289-7691>, Košice, Slovensko

## Peculiarities of hard tissues pathology of the teeth in cancer patients during of chemotherapy

**Introduction.** The leading place in the structure of dental diseases is occupied by the pathology of the hard tissues of the teeth. In combination with periodontal pathology, it leads to premature loss of teeth, which significantly reduces the quality of life of the patients. A particularly aggressive course of the pathology of the hard tissues of the teeth occurs with severe somatic diseases – oncology and hematology pathology. a particularly unfavorable course, according to clinical observations, occurs during and after special anticancer treatment, especially cytotoxic chemotherapy. Based on the totality of the course of the main disease and the consequences of special treatment, this leads to complete adentia. Clear clinical and organizational principles for providing assistance to this contingent of patients have not been developed.

**Purpose:** To study the problems of the pathology of the hard tissues of the teeth during and as a result of antitumor chemotherapy of tumors of extra-oral localization, the peculiarities of the carious process and the possibilities of prevention and correction of such complications.

**Materials and methods.** A clinical and laboratory study of the state of the teeth of 210 cancer patients with extraoral localization of tumors and 23 persons of the control group was carried out. The KPV index was evaluated according to generally accepted methods. The hygienic condition of the oral cavity is characterized by the Fedorov-Volodkina index. The state of local immunity of the oral cavity and general immune reactions were studied. The bacterial biocenosis of the oral cavity of cancer patients was studied too. All obtained results were processed according to generally accepted methods of variational statistics using Student-Fisher criteria. The level of significance of the results is  $P < 0.05$ .

**Results and discussion.** Pathology of the hard tissues of the teeth of carious and non-carious origin was observed in significant number of cases. From the anamnesis, it becomes known that during the period of stay in the oncological registry and antitumor treatment, the condition of the teeth deteriorated sharply. In 1–2 years the crowns of the teeth were destroyed up to the gingival margin. The specific localization of the carious spots and carious cavities was the cervical areas of the teeth. The vast majority of patients (78%) consulted a dentist before surgery for the underlying disease and were defamed. In the main group, a high KPV index is noted, which ranges from 5.50 to 18.37 in different age categories, and the number of caries complications is quite low and ranges from 0 to 0.5 per patient depending on age. Bacterial biocenosis is represented by polymorphic coccal flora, gram-positive and gram-negative, hemolytic strains predominated. During cytostatic therapy, the local immune system and factors of non-specific reactivity of the tissues of the oral cavity are affected. The number of T-lymphocytes in the capillary blood of the gingival papilla decreases, the concentration of immunoglobulin G increases. The concentration of secretory immunoglobulin A in saliva decreases and the protein content, which are proven cariogenic factors, increases significantly.

**Conclusions.** Complications from the oral cavity take second place after hematological toxicity as a result of antitumor therapy. They have a different nature: caries and non-carious lesions of the hard tissues of the tooth, infectious mucositis, periodontal diseases, infections of the dental pulp; non-infectious: xerostomia, neurotoxicity (hyperesthesia and paresthesia of the mucous membrane and teeth). Moreover, the consequences of aggressive immunosuppressive therapy for the condition of the oral cavity can be traced in individuals in remission after receiving antitumor therapy in childhood. Thus, this contingent needs the attention of the dental community to ensure an acceptable quality of life. The successes of modern oncology, encouraging results of targeted and immunotherapy increase the chances of cancer patients for long-term recurrence-free survival, which requires the creation of an effective system of dental dispensation.

**Key words:** cancer patients, dental hard tissue, anticancer treatment, dental care, rehabilitation.

**Вступ.** Карієс та некаріозні ураження тканин зубів є найбільш поширеною патологією ротової порожнини в онкологічних хворих [1]. Порушення відбуваються на фоні значного погіршення гігієнічного стану ротової порожнини та патологічних змін місцевої ланки імунітету. Загострення та швидке прогресування каріозного процесу відзначено під час спеціального протипухлинного лікування, зокрема, променевої терапії на краніоцервікальну зону [2]. Описана патологія пульпи і дентину в експерименті, зміни в секреторному апараті слинних залоз [3].

Патологія твердих тканин зубу в хворих з екстраоральною локалізацією пухлин при проведенні протипухлинної терапії, може призводити до прогресуючої адентії, що значною мірою погіршує якість життя хворих. Такі зміни описані лише в поодиноких публікаціях [4]. При відсутності прямого впливу уражуючого фактору (іонізуюче випромінювання) на органи і тканини ротової порожнини, описані зміни, вірогідно, пов'язані з нейрогуморальними, ендокринними і імунологічними взаємодіями пухлини, організму та лікувального фактору. Патогенез цих явищ вивчений дуже мало, що потребує подальших досліджень, метою яких є розробка ефективного комплексу лікувально-профілактичних заходів та реабілітаційних заходів.

**Мета роботи:**

1. Клініко-лабораторна характеристика твердих тканин зубу в онкологічних хворих з екстраоральною локалізацією пухлин.

2. Оцінка динаміки каріозного процесу під час проведення системної протипухлинної хіміотерапії.

3. Характеристика гігієнічного стану та місцевого імунітету тканин ротової порожнини у онкологічних хворих при проведенні протипухлинної терапії.

4. Розробка терапевтичних та профілактичних програм по санації порожнини рота, що її потребують онкологічні хворі на етапі підготовки до протипухлинного лікування.

**Матеріали та методи.** Стоматологічний статус вивчали в 233 осіб. Із числа обстежених 210 – онкологічні хворі (основна група). Серед хворих – 90 осіб з вперше встановленим онкологічним діагнозом, 120 – з різними строками від початку захворювання та варіантами попереднього протипухлинного лікування, 23 особи – без соматичної патології (контрольна група).

Розподіл оглянутих онкологічних хворих на 5 вікових груп провели за рекомендаціями ВООЗ: хворі

юнацького віку (17–21 рік), першого періоду зрілого віку (22–35 років), другого періоду зрілого віку (36–60 років), похилого (61–75 років) та старечого віку (старші 75 років). Характеристика хворих за статевіковими ознаками наведена в таблиці 1.

При об'єктивному обстеженні ротової порожнини ми враховували таку патологію твердих тканин зубів: карієс, ускладнення карієсу, кількість пломб, кількість відсутніх зубів, кількість хворих з некаріозними ураженнями (патологічна стертість твердих тканин), а також потребу в протезуванні. На підставі вищезгаданих показників (кількості каріозних уражень, пломб та видалених зубів) вираховували індекс КПВ. Кількісну оцінку гігієнічного стану ротової порожнини оцінювали за допомогою гігієнічного індексу Федорова – Володкіної [5].

Проводили мікробіологічне дослідження зубного налету. Взяття матеріалу здійснювали на стерильні турунди, матеріал сіяли на чашки Петрі з кров'яним м'ясопептонним агаром. Кількість колоній та характер росту мікрофлори оцінювали через 24, 48 та 72 годин. Така методика дозволила диференціювати гемолітичні і негемолітичні штами. В окремих випадках проводили пересів колоній на селективні і диференційно-діагностичні середовища.

Імунологічний статус хворих та осіб контрольних груп оцінювали по кількості Т-лімфоцитів (реакція спонтанного розеткоутворення з еритроцитами барана, Е-РУК), В-лімфоцитів (Ем-РУК). Імуноглобуліни окремих класів (А, М та G) кількісно визначали методом імунохемілюмінесцентного аналізу (Cobas e 441, реагенти Roshe Diagnostics, Швейцарія). Досліджували капілярну кров ясневого сосочку в кількості 1 мл і змішану слину в обсязі 1 мл, в якій визначали секреторну та сироваткову форми Ig A та кількість загального білку. Останні показники важливі для характеристики факторів місцевої реактивності тканин ротової порожнини.

Одержані результати опрацювали за загальноприйнятими методиками варіаційної статистики з використанням критеріїв Ст'юдента-Фішера. Рівнем значимості результатів прийнято  $P < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як показав аналіз результатів огляду органів порожнини рота в онкологічних хворих з різними строками захворювання, патологія твердих тканин зубів каріозного та некаріозного походження спостерігається в значній

Таблиця 1

**Розподіл обстежених онкологічних хворих за статевіковими ознаками**

Стать	хворих	Вік хворих					Загалом
		17–21	22–35	36–60	61–75	Старші 75	
Чоловіки	Абсолютна кількість	1	13	47	10	0	71
	%	0,5	6,2	22,4	4,8	0,0	33,9
Жінки	Абсолютна кількість	1	19	82	34	3	139
	%	0,5	9,0	39,0	16,2	1,4	66,1
Загалом	Абсолютна кількість	2	32	129	44	3	210
	%	1,0	15,2	61,4	21,0	1,4	100,0

кількості випадків. Більшість хворих скаржились на сухість в роті, наявність в'язкого налету на зубах, підвищену в'язкість слини. Із анамнезу стає відомо, що за період перебування на онкологічному обліку і протипухлинного лікування різко погіршився стан зубів. За короткий час (1–2 роки) відбувалося руйнування коронок зубів до ясенного краю.

Характерною локалізацією каріозних плям, світлих або темно-коричневих та каріозних порожнин були пришийкові ділянки зубів. Хворі відмічають швидке прогресування процесу деструкції твердих тканин, яке за короткий час призводить до втрати уражених зубів (від трьох до восьми зубів за рік). Незважаючи на те, що переважна більшість хворих (78%) перед оперативним втручанням з приводу основного захворювання зверталась до стоматолога і була санована, в основній групі відмічається високий індекс КПВ, який в різних вікових категоріях коливається від 5,50 до 18,37, причому кількість ускладнень карієсу досить низька і становить від 0 до 0,5 на одного хворого в залежності від віку. Характер ускладнень також своєрідний – переважує повна деструкція коронкової частини зубів. Наводимо виписку з історії хвороби.

Хвора Н., 42 роки, спостерігається онкологом з грудня 2016 р. з приводу раку правої молочної залози. В грудні того ж року прооперована (РМЕ). З січня по червень 2017 року одержала 6 ад'ювантних курси ПХТ (АС).

Первинний огляд стоматолога 9.01.2017 р. Скарги на наявність каріозних порожнин.

Анамнез: 24 раніше лікувала. Санувала ротову порожнину за місцем проживання до оперативного втручання (грудень 2016 р.). Шкідливих звичок не має, не палить. Чистить зуби щоденно.

Об'єктивно: обличчя симетричне, носогубні складки виражені рівномірно з обох сторін. Підщелепні лімфовузли не пальпуються. В 24 на медіальній поверхні наявність каріозної порожнини середньої глибини. Зондування емальово-дентинного з'єднання чутливе. Реакція на перкусію і термічний подразник безболісна. Показчик електроодонтометрії – 4 мА. Індекс гігієни за Федоровим-Володкіній 1,4.

Д-3: гострий середній карієс 24.

Зубна формула виглядає таким чином:

В П С															
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
С С															

Прикус: ортогнатичний.

Лікування: препарування каріозної порожнини, медикаментозна обробка. Порожнина висушена повітрям, пломба.

12.01.2017 р. продовжує санування ротової порожнини, скарг нема.

Об'єктивно: 45, 36 – на вестибулярній поверхні в пришийковій ділянці наявність каріозних порожнин середньої глибини. Зондування емальово-дентинного з'єднання чутливе. Реакція на перкусію і термічний подразник безболісна. Показчик електроодонтометрії – 3 мА.

Д-3: гострий середній карієс 45, 36.

Лікування: препарування каріозної порожнини, медикаментозна обробка. Порожнина висушена,

пломба. Хвора санована. Дана порада. Повторна явка після завершення курсів хіміотерапії.

21.06.2017 р. з'явилась із скаргами на появу нових каріозних порожнин, біль від хімічних і термічних подразників.

Об'єктивно: 44, 25 – на вестибулярній поверхні в пришийковій ділянці – наявність каріозної порожнини середньої глибини. Зондування емальово-дентинного з'єднання чутливе. Реакція на перкусію і термічний подразник безболісна. Показчик електроодонтометрії – 4 мА.

Д-3: гострий середній карієс 44, 25.

Лікування: препарування каріозної порожнини, медикаментозна обробка. Порожнина висушена, пломба. Дана порада.

Наведений приклад ілюструє типовий хвилеподібний перебіг каріозного процесу в онкологічних хворих із швидким прогресуванням деструкції твердих тканин зубів під час протипухлинного лікування (поліхіміотерапії).

Серед онкологічних хворих – високий процент раніше протезованих пацієнтів (45%), значна частина яких (від 29,5 до 66,7%, в залежності від вікової групи) потребують повторної ортопедичної допомоги. Зведені дані про патологію твердих тканин зубів наведені в табл. 2.

Аналіз патології твердих тканин зубів вимагає додержання адекватної стратифікації хворих на групи за віком. За нашими даними, мають місце суттєві та статистично значимі варіації кількості пломб, відсутніх зубів і некаріозних уражень в групах 22–35 і 61–75 років. При порівнянні основних показників патології твердих тканин зубів у хворих вікової групи 22–35 років з особами контрольної групи аналогічного віку без соматичної патології (середній вік 33,3 роки) мають місце статистично значимі відмінності по ускладненням карієсу та їх характеру, кількості пломб і, особливо, по кількості відсутніх зубів на одного хворого (4,75 і 2,82 відповідно,  $P < 0,05$ ). Дещо відрізняється показник КПВ (8,00 і 6,73 відповідно).

Посів матеріалу зубного налету онкологічних хворих на кров'яний агар давав значний ріст поліморфної коккової флори, грамположитивної і грампегативної, переважали гемолітичні штами. Патологічними зсувами реагують на проведення цитостатичної терапії місцева ланка імунітету і фактори неспецифічної реактивності тканин ротової порожнини (табл. 3). Зменшується кількість Т-лімфоцитів у капілярній крові ясневого сосочку, зростає концентрація імуноглобуліну G. Одночасно в слині на фоні незначного зниження вмісту секреторного імуноглобуліну A, що відіграє важливу роль в забезпеченні відповідного рівня місцевої реактивності, підвищилася в два рази концентрація сироваткового Ig A, який попадає в слину шляхом діapedезу з капілярного русла слинних залоз і не є постійним фізіологічним компонентом слини. Необхідно відмітити також суттєве, на  $29,8\%$  (з  $5,88 \pm 0,55$  до  $7,63 \pm 0,64$  г/л,  $P < 0,05$ ), збільшення концентрації білку в слині, вірогідно, за рахунок підсилення катаболічних процесів і пригнічення секреторної активності слинних залоз. Клінічним проявом таких змін є зменшення кількості

Таблиця 2

Характеристика пагології твердих тканин зубів в онкологічних хворих

№ п/п	Вік хворих	Карієс	Ускладнення карієсу	Кількість пломб	Кількість відсутніх зубів	КПВ	Некаріозні ураження	Потреба в протезуванні (%)
1.	17-21	0,50 ±	0,00 ±	3,00 ±	2,00 ±	5,50	0,00 ±	50,0
2.	22-35	0,50 ±	0,50 ±	1,00 ±	2,00 ±	8,00	0,00 ±	33,3
3.	36-60	0,30 ±	0,21 ±	0,57 ±	0,86 ±	11,20	0,00 ±	44,2
4.	61-75	0,19 ±	0,20 ±	0,30 ±	17,89 ±	18,37	0,27 ±	29,5
	P (2-4)	0,07	0,08	0,11	1,54		0,07	
				<0,05	<0,05		<0,05	

Статистично значимих відмінностей між порівнюваними групами за іншими показниками не виявлено (P>0,05)

Таблиця 3

Показники місцевого імунітету в онкологічних хворих в процесі протипухлинної терапії

№ п/п	Групи	Ясна		Імуноглобуліни ясни, г/л			Імуноглобуліни А слини		Білок слини, г/л
		T-лімф., %	B-лімф., %	A	M	G	секрет., г/л	сироватк., г/л	
1.	До початку протипухлинної терапії	31,16 ±	8,27 ±	0,69 ±	0,39 ±	4,41 ±	0,79 ±	0,04 ±	5,88 ±
		2,10	0,78	0,06	0,03	0,41	0,06	0,01	0,55
2.	Після завершення курсу лікування	28,56 ±	9,37 ±	0,67 ±	0,35 ±	6,51 ±	0,67 ±	0,08 ±	7,63 ±
		1,72	0,99	0,06	0,04	0,52	0,08	0,04	0,64
	P (1-2)	*							
	F (1-2)								
									P<0,05

Статистично значимих відмінностей між порівнюваними групами за іншими показниками не виявлено (P>0,05)



слини, підвищення її в'язкості, погіршення показників гігієни порожнини роту. Гігієнічний індекс коливався в межах 3–5 балів.

Імуносупресивний стан, що спостерігається в клінічній практиці як самостійний синдром (СНІД-інфекція, вроджена патологія тимусу), або супроводжує гемобластози і злоякісні новоутворення різних локалізацій, а також імуносупресії, що індуктовані медикаментозними засобами при трансплантації органів і тканин, променевої і хіміотерапії пухлин призводять до значних і досить різноманітних змін у ротовій порожнині. Так, за даними S. Soutome [6], серед 53 хворих із злоякісними пухлинами різних локалізацій спостерігався досить високий процент уражень карієсом та патології пародонту, контрольні огляди через 1–2 роки після лікування погіршили картину на 20,8%. Загалом, ускладнення протипухлинного лікування з боку ротової порожнини займають друге місце після гематологічної токсичності і носять різноманітний характер: інфекційні мукозити, хвороби пародонту, інфекції пульпи зубу; неінфекційні: ксеростомія, некаріозні ураження твердих тканин зубу, нейротоксичність (гіперестезія і парестезія слизової оболонки і зубів) Більше того, наслідки агресивної імуносупресивної терапії для стану ротової порожнини простежуються у осіб в ремісії, одержавших хіміо-та променевию терапію із приводу гемобластозів у дитинстві [7].

У процесі хіміотерапії в онкологічних хворих значно змінюється спектр мікрофлори ротової порожнини. Внаслідок зменшення саливації спостерігається посилений ріст карієсогенної мікрофлори з прогресуючим розвитком карієсу зубів. Спостерігається незначне пригнічення аеробної орофарингеальної мікрофлори і розвиток грамнегативної бактеріальної інфекції, особливо під впливом протипухлинних антибіотиків. На перший план виходять пародонтопатогени *Porphyromonas gingivalis* та *Fusobacterium nucleatum*. В результаті молекулярних досліджень встановлена також туморогенна активність вказаних патогенів [8, 9].

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Жеро Н.І. – ідея, мета дизайн дослідження, клінічна оцінка та аналіз результатів, редагування статті;

Жеро С.В. – дизайн дослідження, опрацювання матеріалу дослідження, статистична обробка та аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Андрей Енча – ідея, опрацювання матеріалу дослідження;

Адріана Петрашова – клінічна оцінка пацієнтів, статистична обробка даних.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy / Catherine H L Hong 1, Joel J Napeñas, Brian D Hodgson [et al.] // Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1007-21. doi: 10.1007/s00520-010-0873-2. Epub 2010 May 7.
2. Indices for the assessment of radiation-related caries /Aakanksha Chopra, Nitika Monga, Sidhartha Sharma [et al.] //J Conserv Dent. 2022 Sep-Oct;25(5):481-486. doi: 10.4103/jcd.jcd\_237\_22. Epub 2022 Sep 12.
3. Barer G.M., Komnova Z.D. Patologicheskie izmeneniya pul'py i dentina zubov u jeksperimental'nyh zhivotnyh pod vlijaniem luchistoj jenergii. Stomatologija. 1985; T. 64; 4:8-11.
4. Daniel L Jones, K Vendrell Rankin Management of the oral sequelae of cancer therapy// Tex Dent J. 2012 May;129(5):461-8.
5. Fedorov Ju.A., Volodkina V.V. Gigiena polosti rta pri zabolevanii parodonta: Metod. pis'mo. Odessa, 1976; 15.
6. Effect of Cancer Treatment on the Worsening of Periodontal Disease and Dental Caries: A Preliminary, Retrospective Study // Sakiko Soutome, Mitsunobu Otsuru, Yumiko Kawashita [et al.]\_Oral Health Prev Dent. 2021 Jan 7;19(1):399-404. doi: 10.3290/j.ohpd.b1757253.

7. A systematic review of dental late effects in survivors of childhood cancer / Prasad L Gawade 1, Melissa M Hudson, Sue C Kaste [et al.] // *Pediatr Blood Cancer*, 2014 Mar;61(3):407-16. doi: 10.1002/pbc.24842. Epub 2013 Nov 1.
8. Effects of cancer chemotherapy on the human aerobic oropharyngeal flora / Renard K.W., Marling-Cason M., Sheehan R.G. [et al.] // *Infection*. – 1986. – Vol. 14, № 5. – P. 237–242.
9. Molecular Mechanisms Leading from Periodontal Disease to Cancer / Bartosz Kamil Sobocki , Charbel A Basset , Bożena Bruhn-Olszewska [et al.] // *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 16;23(2):970. doi: 10.3390/ijms23020970.
10. Association between breast cancer chemotherapy, oral health and chronic dental infections: a pilot study / Ines Willershausen, Irene Schmidtman, Adriano Azaripour [et al.] // *Odontology* 2019 Jul;107(3):401-408. doi: 10.1007/s10266-019-00411-z. Epub 2019 Jan 21.

**Лучин Іван Іванович,**  
асистент кафедри стоматології післядипломної освіти  
стоматологічного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
Dr.luchynivan@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-1573-4766>  
м. Ужгород, Україна

**Жеро Наталія Іванівна,**  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри стоматології післядипломної освіти  
стоматологічного факультету,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
natalia.zhero@uzhnu.edu.ua  
м. Ужгород, Україна

**Туряниця Самвел Робертович,**  
асистент кафедри терапії та сімейної медицини  
факультету післядипломної освіти,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
завідувач відділення ревматології,  
Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака  
м. Ужгород, Україна

## Патогенетичні особливості клініко-лабораторних показників стану навколозубних тканин при системному червоному вовчаку

**Вступ.** Одні із найпоширеніших хвороб людини є патології щелепно-лицьової ділянки. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) захворювання пародонту призводить до втрати зубів у 5 разів частіше, ніж при ускладненнях карієсу. При клінічній картині хронічного гінгівіту в пародонті мають прояви морфологічні ознаки активного запального процесу, що відображаються на морфофункціональних характеристиках пародонтального комплексу.

**Мета роботи:** Оцінити у хворих на системний червоний вовчак (СЧВ) зміни клініко-лабораторних показників за гендерними відмінностями в залежності від ступеню важкості та активності захворювання.

**Матеріали та методи.** У роботу включені 50 хворих на СЧВ (10 чоловіків, 40 жінок) різних вікових груп від 20 до 55 років. Усі хворі проходили лікування в ревматологічному відділенні КНП «ЗОКЛ» ім. А. Новака ЗОР.

**Результати досліджень та їх обговорення:** У чоловіків відзначено більш ранню за віком захворюваність на СЧВ, однак важкість ураження пародонту для чоловіків суттєво відрізнялася від жінок: за даними індексу Russel, значення становили 2,27 та 3,27 балів у жінок. Отримані дані переконливо показують залежність тяжкості та ступеня розвитку пародонтиту від системних порушень, зумовлених основним захворюванням.

**Висновки:** 1. Чоловічий показник зниження мінеральної щільності кісткової тканини – 1,87 балів достовірно менші проти 2,03 балів у жінок. 2. Важкість ураження пародонту, руйнування кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп взаємопов'язані з основними показниками тяжкості основного захворювання – СЧВ.

**Ключові слова:** захворювання пародонту, гінгівіт, системний червоний вовчак, дослідження.

**Luchyn Ivan Ivanovych,** Assistant at the Dentistry Department of Postgraduate Education, Dental Faculty, Uzhhorod National University, Dr.luchynivan@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1573-4766>, Uzhhorod, Ukraine

**Zhero Natalia Ivanivna,** PhD, Associate Professor at the Dentistry Department of Postgraduate Education, Dental Faculty, Uzhhorod National University, natalia.zhero@uzhnu.edu.ua, Uzhhorod, Ukraine

**Turyanitsa Samvel Robertovych,** Assistant at the Therapy and Family Medicine Department, Faculty of Postgraduate Education, Uzhhorod National University, Head of the Rheumatology Department, Transcarpathian Regional Clinical Hospital named Andrii Novak, Uzhhorod, Ukraine

## Pathogenetic features of clinical and laboratory indicators of the state of peri-dental tissues in systemic lupus erythematosus

**Resume.** One of the most common human diseases are pathologies of the maxillofacial area. According to the World Health Organization (WHO), periodontal disease leads to tooth loss 5 times more often than with caries complications. With the clinical picture of chronic gingivitis in the periodontium, morphological signs of an active inflammatory process are manifested, which are reflected in the morphofunctional characteristics of the periodontal complex.

**Methods.** To evaluate the changes in clinical and laboratory indicators in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) according to gender differences, depending on the degree of severity and activity of the disease.

**Materials and methods.** The study included 50 patients with SLE (10 men, 40 women) of different age groups from 20 to 55 years old. All patients were treated in the rheumatology department of the "ZOKL" hospital named after A. Novak ZOR.

**Research results and their discussion:** Men had an earlier incidence of SLE, however, the severity of periodontal disease for men was significantly different from women: according to the Russel index, the values were 2.27 and 3.27 points in women. The obtained data convincingly show the dependence of the severity and degree of periodontitis development on systemic disorders caused by the underlying disease.

**Conclusions:** 1. The male index of bone mineral density reduction is 1.87 points significantly lower compared to 2.03 points in women. 2. The severity of the periodontal disease, the destruction of the bone tissue of the alveolar processes of the jaws are interrelated with the main indicators of the severity of the main disease – SLE.

**Key words:** periodontal disease, gingivitis, systemic lupus erythematosus, research.

**Вступ.** Патологія щелепно-лицьової ділянки є однією з найпоширеніших хвороб людини. Незважаючи на вдосконалення методів діагностики та лікування, частота її неухильно зростає. За даними ВООЗ, функціональні розлади зубощелепної системи, зумовлені втратою зубів від захворювань пародонту, розвиваються у 5 разів частіше, ніж при ускладненні карієсу [1–3].

Інтенсивність та гострота запального процесу, вираженість деструктивних змін, стан окремих структурних компонентів пародонту можуть змінюватись у широких межах, але завжди і обов'язково укладаються у рамки комплексу змін, властивих хронічному запальному процесу в тканинах пародонта при СЧВ [4, 5].

Найважливішим компонентом патогенезу запальних захворювань пародонту є феномен ушкодження його структурних компонентів. Саме він – феномен ушкодження – значною мірою визначає характер та тяжкість патологічних змін, які формують клінічну картину запальних захворювань пародонту [6].

При клінічній картині хронічного гінгівіту в пародонті мають місце морфологічні ознаки активного запального процесу, що вийшов за межі ясен і супроводжується цілою гамою деструктивних змін, що відбиваються на морфофункціональних характеристиках пародонтального комплексу.

Поєднання інтенсивної хронічної запальної інфільтрації (лімфомакрофагальної та плазмочитарної) з явищами деструкції при СЧВ є типовим морфологічним субстратом описаних вище форм патології пародонту.

**Мета роботи.** Оцінити гендерні відмінності змін клініко-лабораторних показників у хворих із СЧВ в залежності від ступеню важкості та активності захворювання.

**Матеріали та методи.** У роботу включені 50 хворих на СЧВ (10 чоловіків, 40 жінок) різних вікових груп від 20 до 55 років (середній вік становив  $38,8 \pm 7,6$  років). Усі хворі проходили лікування в ревматологічному відділенні КНП «ЗОКЛ» ім. А. Новака ЗОР.

Групу порівняння склали 30 хворих, які звернулися з приводу лікування захворювань пародонту та не мають соматичної патології (11 чоловіків, 19 жінки, середній вік  $37,1 \pm 7,3$  років). Віково-статевий розподіл контрольної групи відповідав такому у хворих на СЧВ. Усі відібрані хворі задовольняли діагностичним критеріям СЧВ.

По характеру протікання основного захворювання хворі на СЧВ розподілились наступним чином: гостре протікання – 9 (18%) хворих, підгострий – 10 (20%), хронічне протікання – 31 (62%). За ступенем актив-

ності СЧВ: I ступінь – 16 (32%), II ступінь – 19 (38%), III ступінь – 15 (30%) пацієнтів.

Усім хворим проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження з використанням загальних та спеціальних методів. Загальні методи, що включають клінічне обстеження органів та систем, рентгенографію СНЩС і суглобів кистей для визначення рентгенологічної стадії захворювання, лабораторні дослідження для визначення ступеня активності процесу.

Всім хворим для визначення ступеня загальної запальної активності захворювання проводилося визначення рівнів гемоглобіну, лейкоцитів, імуноглобулінів, ШОЕ у периферичній крові, біохімічні та імунологічні показники.

Імунологічні дослідження сироватки крові проводились з визначенням титру ревматоїдного фактора з латекс-тесту, кріопреципітинів, комплементу, антитіл до нуклеопротейду, анти-ДНК, антинуклеарного фактора, антистрептолізину.

Стандартні стоматологічні методи дослідження проводилися за загальноприйнятою методикою. З'ясували скарги, анамнез захворювання, загальний статус та дані стоматологічного обстеження. Під час зовнішнього огляду звертали увагу на стан шкірних покривів (наявність гіперемії, набряку), конфігурацію та вираз обличчя. Особливу увагу звертали на симетричність обличчя у положенні центральної оклюзії. За наявності ділянок припухлості чи деформації у досліджуваній зоні визначали їх локалізацію, колір шкіри над ними. Дослідження ротової порожнини починали з огляду слизової оболонки.

Звертали увагу на наявність набряку, гіперемії, інфільтрації, ерозії, виразок, рубців. При огляді зубних рядів враховувалося розташування дефектів зубів чи коронок, наявність видалених зубів, збереження пародонту, рухливість зубів, стан прикусу, наявність оклюзійної дисфункції, інших деформацій твердих і м'яких тканин обличчя. При обстеженні пародонту звертали увагу на колір, форму, консистенцію ясенних сосочків та маргінального краю ясені, наявність ексудації, гіпертрофії, виразок, визначали ступінь рухливості, зубів, оголення шийок та коренів зубів, наявність зубоясенних кишень. Виявляли локалізацію та характер назубних відкладень.

Спеціальні методи дослідження включали комплекс об'єктивних показників, що характеризують стан зубів і навколозубних тканин (для зручності математичної обробки результатів застосовувалися числові вирази за допомогою індексів). Інтенсивність карієсу зубів у обстежених хворих оцінювали за допомогою

індексу КІВ, стан навколорубних тканин – за допомогою індексу гігієни Green-Vermillion, індексу потреби у лікуванні хвороб пародонту CPITN, пародонтального індексу Russel, індексу гінгівіту Silness-Loe, індексу кровоточивості Muhlemann-Cowell).

Достовірність результатів оцінювали згідно з t-критерієм Стьюдента за наступною схемою: обчислювали значення середнього арифметичного –  $M$ , стандартного відхилення та стандартної помилки середньогоарифметичного –  $m$ , коефіцієнта Стьюдента. За достовірну різницю набували значення  $p < 0,05$ .

Зібрані нами бази даних, що містять інформацію про характеристику хворих та результати досліджень, піддавалися статистичній обробці за допомогою пакетів Jamovi 2.2.5.

У процесі статистичної обробки визначали відповідність показників, що вивчаються, нормальному розподілу. Обчислювалися середнє арифметичне, середнє квадратичне відхилення, стандартна помилка, асиметрія, коефіцієнти кореляції Пірсона та Спірмана.

Розраховувалися абсолютні та відносні різниці ряду динамічних показників, а також вищезазначені параметри для абсолютних і відносних різниць.

Статистичні гіпотези при порівнянні вибірок за умов нормального розподілу перевірялися за допомогою t-критерію Стьюдента, парного критерію Стьюдента, а в інших випадках – за допомогою точного критерію Фішера, критерію Колмогорова-Смирнова та інших непараметричних критеріїв.

Кореляційний та регресійний аналіз проводився на основі низки спеціалізованих пакетів з обробки статистичної інформації на порядкових, рангових та номінальних шкалах. Статистично достовірними вважалися кореляційні коефіцієнти, що перевищували 0,30 абсолютною величиною.

#### Результати та їх обговорення:

У чоловіків відзначено більш ранню за віком захворюваність на СЧВ: середній вік чоловіків, включених у дослідження, становив  $31,8 \pm 10,8$  років, а жінок – майже на 9 років старше ( $40,1 \pm 10,3$  років). Характерно, що у чоловіків були менші показники зниження мінеральної щільності кісткової тканини – 1,87 балів проти 2,03 балів у жінок. За ступенем поширеності патології пародонту за індексом CPITN істотних відмінностей ми не відзначили: 2,33 і 2,31 секстантів для чоловіків і жінок відповідно. Однак, тяжкість ураження пародонту для чоловіків і жінок суттєво відрізнялася: за даними індексу Russel, значення становили 2,27 та 3,27 балів відповідно. Гірше у жінок було та гігієнічний стан порожнини рота – 1,27 та 1,76 балів відповідно.

Аналіз гендерних відмінностей за аналізованими параметрами представлений у таблиці 1.

Однак, відмінностей за індексом Loe-Silness не отримано: 1,63 та 1,71 балів. У жінок більше була тяжкість кровоточивості в пародонті (що характеризує васкуліт) за індексом Muhlemann-Cowell у жінок – 1,31 та 1,84 балів відповідно. Таким чином, аналіз гендерних відмінностей показав достовірно більш важке та виражене ураження пародонту при СЧВ у жінок; у чоловіків при цьому захворюванні стан пародонту було більш збереженим.

Далі для встановлення патогенетичних особливостей патології пародонту при СЧВ та впливі на неї низки лабораторних показників ми провели багатофакторний кореляційний аналіз (табл. 2).

Слабкі позитивні кореляції тяжкості ураження пародонту при СЧВ відзначені для рівня С-реактивного білка ( $r=0,425$ ) і для рівня кріопреципітинів ( $r=0,338$ ).

Ми проаналізували можливі взаємозв'язки з більшістю лабораторних показників рівня гігієнічного стану порожнини рота. Відзначено негативну кореляцію значень індексу Green-Vermillion з рівнем порушення мінерального обміну ( $r=-0,568$ ), проте з окремими складовими денситометрії (по шийці стегна та поперекового відділу хребта) суттєвих даних не отримано ( $r=-0,002$  та  $r=0,2$ ). З іншими лабораторними показниками стану загального імунітету істотних взаємозв'язків нами не отримано: з рівнем лімфоцитів ( $r=-0,025$ ), тромбоцитів ( $r=-0,250$ ), еритроцитів ( $r=0,054$ ), моноцитів ( $r=0,019$ ), ( $r=0,090$ ). Найсильніша взаємозв'язок відзначена лише з рівнем лейкоцитів ( $r=0,398$ ), що опосередковано свідчить про характеристику запального процесу, при несприятливому рівні гігієни рота. Показники імунологічного аналізу продемонстрували більше значні кореляції. Встановлено позитивні кореляції середньої, сили з рівнем IgM ( $r=0,446$ ) та з рівнем IgA ( $r=0,469$ ), негативні – з рівнем IgG ( $r=-0,415$ ) та з рівнем ЦВК ( $r=-0,492$ ). Слабкі негативні кореляції відзначені і з рівнями анти-ДНК ( $r=-0,329$ ) та РФ ( $r=-0,163$ ).

Виражена негативна кореляція відзначено з рівнем АНФ ( $r=-0,529$ ). Цікаво, що кореляції рівня гігієни ротової порожнини відзначені з рівнями С-реактивного білка ( $r=0,168$ ) і кріопреципітинів ( $r=0,187$ ).

Значення індексу РМА як показника ступеня запалення пародонті не показали виражених кореляцій з більшістю досліджених лабораторних показників. Так, практично не встановлено взаємозв'язків із рівнями порушень мінерального обміну кісткової тканини ( $r=-0,002$ ), у тому числі з окремими показниками порушень мінеральної щільності кісткової тканини

Таблиця 1

#### Гендерні відмінності гігієнічного та клінічного стану тканин пародонту у хворих на СЧВ

Стать обстежених хворих на СЧВ	Середній вік, років	Ступінь остеопенії міжальвеолярних перегородок, бали	Середнє значення індексу CPITN, секстанти	Середнє значення індексу Russel, бали	Середнє значення індексу Green-Vermillion, бали	Середнє значення індексу Loe-Silness, бали	Середнє значення індексу кровоточивості Muhlemann-Cowell, бали
чоловіки	31,8	1,87	2,33	2,27	1,27	1,63	1,31
жінки	40,1	2,03	2,31	3,27	1,76	1,71	1,84

Кореляції лабораторних та імунологічних показників перебігу СЧВ із станом тканин пародонту у обстежених хворих (значення кореляційного коефіцієнта Пірсона)

Лабораторні та імунологічні показники перебігу СЧВ	Значення індексу Muhlemann-Cowell	Значення індексу Loe-Silness	Значення індексу Green-Vermillion	Значення індексу Russel	Значення індексу РМА	Значення індексу СРТН
Загальна оцінка мінерального обміну	-0,420	-0,114	-0,568	0,379	-0,002	0,719
Денситометрія поперекових хребців	-0,09	0,165	-0,002	0,056	-0,018	-0,060
Денситометрія шийки стегна	-0,22	0,065	0,228	0,299	0,056	-0,221
Рівень лімфоцитів	-0,190	-0,169	-0,025	-0,139	-0,115	-0,189
Рівень тромбоцитів	-0,062	-0,129	-0,250	-0,249	-0,101	-0,124
Рівень еритроцитів	-0,021	-0,035	0,054	-0,020	-0,110	0,114
Рівень моноцитів	-0,093	-0,069	0,019	-0,165	-0,285	0,070
Рівень лейкоцитів	-0,130	0,170	0,398	0,457	0,072	0,130
Рівень ШОЕ	0,093	-0,084	-0,090	-0,046	0,127	-0,177
Рівень IgM	-0,050	0,311	0,446	0,520	0,104	-0,048
Рівень IgG	0,136	-0,176	-0,415	-0,408	-0,183	-0,017
Рівень ЦВК	0,053	-0,139	-0,492	-0,554	-0,157	0,158
Рівень IgA	0,051	0,401	0,469	0,507	0,172	0,078
Рівень анти-ДНК	0,256	-0,074	-0,329	-0,179	0,253	-0,198
Рівень РФ	0,020	-0,083	-0,163	-0,055	-0,154	0,171
Рівень АНФ	0,346	-0,109	-0,529	0,459	0,324	-0,543
Рівень С-РБ	0,178	0,146	0,158	0,425	0,231	-0,091
Рівень кріопреципітинів	0,738	0,228	0,187	0,338	0,503	0,134

в області шийки стегна та поперекового відділу хребта ( $r=-0,018$  та  $r=0,056$ ). Дуже слабкі кореляції відмічені з більшістю лабораторних показників, що характеризують стан показників білої крові: з рівнем лімфоцитів ( $r=-0,115$ ), тромбоцитів ( $r=-0,101$ ), еритроцитів ( $r=-0,110$ ), моноцитів ( $r=-0,285$ ), лейкоцитів ( $r=0,072$ ), ШОЕ ( $r=0,127$ ). Також слабкі кореляції встановлені для значень індексу РМА та з окремими імунологічними показниками, що характеризують перебіг основного захворювання – з рівнем IgM ( $r=0,104$ ), IgG ( $r=-0,183$ ), ЦВК ( $r=-0,157$ ), IgA ( $r=0,172$ ), Анти-ДНК ( $r=0,253$ ), РФ ( $r=-0,154$ ).

Більше сильні кореляції встановлені з рівнем АНФ ( $r=0,324$ ), С-реактивного білка ( $r=0,321$ ) і особливо з рівнем кріопреципітинів ( $r=0,503$ ). Таким чином, проведений аналіз показує, що тяжкість ураження пародонту, руйнування кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп взаємопов'язані з основними показниками тяжкості основного захворювання – СЧВ (рівень лейкоцитів, IgM, IgA, ЦВК, особливо з АНФ, С-реактивного) тяжкість локального запалення ясен за індексом РМА практично не залежала від більшості вищеописаних лабораторних та імунологічних показників, крім рівнів АНФ, С реактивного білка та кріопреципітинів (які є дуже характерними для СЧВ).

Аналіз кореляційних залежностей значень індексу CRITN підтвердив вищеописані тенденції. Для індексу CRITN сильна позитивна кореляція встановлена з рівнем зниження мінеральної щільності кісткової тканини ( $r=0,719$ ). З більшістю показників неспецифічного імунітету кореляцій не встановлено: з рівнем лімфоцитів ( $r=-0,189$ ), тромбоцитів ( $r=-0,124$ ), еритроцитів ( $r=0,114$ ), моноцитів ( $r=0,07$ ), лейкоцитів ( $r=0$ ), ШОЕ ( $r=-0,177$ ). Також не отримано значних кореляцій та з більшістю показників специфічного імунітету при СЧВ: з рівнями IgM ( $r=-0,048$ ), IgG ( $r=-0,017$ ), ЦВК ( $r=0,158$ ), IgA ( $r=0,078$ ), анти-ДНК ( $r=-0,198$ ), РФ ( $r=0,171$ ), сильна негативна кореляція встановлена з рівнем АНФ ( $r=-0,543$ ), проте ні з рівнем С-реактивного білка, ні з рівнем кріопреципітинів взаємозв'язків не встановлено ( $r=-0,091$  та  $r=0,134$ ).

Значення індексу кровоточивості Muhlemann-Cowell корелювали з рівнем зниження мінеральної щільності кісткової тканини ( $r=-0,420$ ), а також з показниками специфічного імунітету при СЧВ: з рівнем АНФ ( $r=0,346$ ), С-реактивного білка ( $r=0,178$ ) та кріо ( $r=0,738$ ). З рештою показників істотних взаємозв'язків не виявлено: з окремими ділянками проміру мінеральної щільності – денситометрія на рівні поперекового

відділу хребта ( $r=-0,09$ ) та шийки стегна ( $r=-0,22$ ). Лабораторні показники неспецифічного імунітету на індекс кровоточивості в пародонті практично не впливали: рівень лімфоцитів ( $r=-0,190$ ), тромбоцитів ( $r=-0,062$ ), еритроцитів ( $r=0,021$ ), моноцитів ( $r=0,093$ ), ШОЕ ( $r=0,093$ ). Інші показники імунітету при СЧВ також виявили значних взаємозв'язків: рівень IgM ( $r=-0,05$ ), IgG ( $r=0,136$ ), ( $r=0,256$ ), РФ ( $r=0,02$ ). Загалом, найбільш значний вплив на рівень кровоточивості в пародонті у хворих на СЧВ мали рівень АНФ та кріопреципітинів ( $r=0,346$ ,  $r=0,738$ ).

Значення індексу Loe-Silness практично не залежали від рівня мінерального обміну у пацієнтів (рівень загальної мінералізації  $r=-0,114$ , денситометрія поперекового відділу хребта  $r=0,165$ , денситометрія шийки стегна  $r=0,065$ ). З основними показниками неспецифічного імунітету також значущих кореляцій не отримано: з рівнем лімфоцитів ( $r=-0,169$ ), з рівнем тромбоцитів ( $r=-0,129$ ), еритроцитів ( $r=-0,035$ ), моноцитів ( $r=-0,0$  та  $r=0,170$ ), ШОЕ ( $r=-0,084$ ). Характерно, що тяжкість патології пародонту за індексом Loe-Silness корелювала з рівнем IgM ( $r=0,311$ ) і з рівнем IgA ( $r=0,401$ ), а з іншими показниками специфічного імунітету значущих взаємозв'язків не отримано: з рівнем IgG ( $r=-0,176$ ), з рівнем ЦВК ( $r=-0,139$ ). Не отримано також кореляцій та зі специфічними імунологічними тестами, що характеризують перебіг СЧВ: з рівнем анти-ДНК ( $r=-0,074$ ), із РФ ( $r=-0,083$ ), АНФ ( $r=-0,109$ ), С-реактивного білка ( $r=0,146$ ). Трохи сильніше був взаємозв'язок лише з рівнем кріопреципітинів ( $r=0,228$ ). Отримані дані переконливо показують залежність тяжкості та ступеня розвитку пародонтиту від системних порушень, зумовлених основним захворюванням, а також наочно демонструють обумовленість пародонтиту при СЧВ тяжкістю основного захворювання.

#### Висновки:

1. У чоловіків показники зниження мінеральної щільності кісткової тканини – 1,87 балів достовірно менші проти 2,03 балів у жінок.

2. Важкість ураження пародонту, руйнування кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп взаємопов'язані з основними показниками тяжкості основного захворювання – СЧВ (рівень лейкоцитів, IgM, IgA, ЦВК, особливо з АНФ, С-реактивного).

3. Ступінь важкості локального запалення ясен за індексом РМА практично не залежав від більшості лабораторних та імунологічних показників окрім рівнів АНФ, С реактивного білка та кріопреципітинів, що є характерними для СЧВ.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Лучин І.І. – ідея, мета статті, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті;

Жеро Н.І. – аналіз отриманих даних, редагування, висновки статті;

Туряниця С.Р. – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Wu YD, Lin CH, Chao WC, Liao TL, Chen DY, Chen HH. Association between a history of periodontitis and the risk of systemic lupus erythematosus in Taiwan: A nationwide, population-based, case-control study. *PLoS One*. 2017 Oct 23;12(10):e0187075. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187075> DOI: 10.1371/journal.pone.0187075
2. Gasner NS, Schure RS. Periodontal disease. InStatPearls [Internet] 2022 Aug 16. StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554590/>
3. Sedghi LM, Bacino M, Kapila YL. Periodontal disease: The good, the bad, and the unknown. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2021 Dec 7;11:1210. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.766944/full> DOI: 10.3389/fcimb.2021.766944
4. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. The diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015 Jun;112(25):423. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/int/archive/article/171002> DOI: 10.3238/arztebl.2015.0423
5. Martínez-García M, Hernández-Lemus E. Periodontal inflammation and systemic diseases: an overview. *Frontiers in physiology*. 2021 Oct 27;12:709438. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8578868/> DOI: 10.3389/fphys.2021.709438
6. Sojod B, Pidorodeski Nagano C, Garcia Lopez GM, Zalberg A, Dridi SM, Anagnostou F. Systemic lupus erythematosus and periodontal disease: a complex clinical and biological interplay. *Journal of Clinical Medicine*. 2021 May 2;10(9):1957. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/9/1957> DOI: 10.3390/jcm10091957



**Боднарчук Юлія Володимирівна,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри фармакології,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
yulbodnarchuk@ifnmu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-8031-5368>  
м. Івано-Франківськ, Україна

## Методичні концепції викладання фармакології студентам медичного вузу у процесі дистанційного навчання

У статті розкривається сутність дистанційного навчання у час пандемії та воєнного стану, характеризуються його складові, розглядається важливість формування компетентностей та необхідність його впровадження серед студентської молоді.

В умовах сьогодення коли Світ постав перед вибором здоров'я студентів, чи знання, на допомогу прийшло дистанційне навчання, яке запровадили у всіх вищих навчальних закладах України. Введення онлайн освіти не могло не позначитись на впровадженні нових методів навчання студентській молоді. Це відкрило нові можливості, як для викладачів, так і для студентів, із використанням додаткових засобів сучасних комп'ютерних технологій.

Метою дослідження є особливості методичних концепцій викладання фармакології у студентів-медиків при дистанційному навчанні.

Використання дистанційного навчання має такі переваги: необмежений доступ до навчальних матеріалів у будь якій точці Світу, часова мобільність, широке застосування онлайн ресурсів; збереження життя і здоров'я всіх учасників навчального процесу. Застосування мультимедійних технологій є важливим при викладанні предмету «фармакології» під час дистанційних практичних занять, відео-лекцій, а також проведення онлайн-консультацій.

Однак є і ряд недоліків – різна швидкість інтернету, відволіканчі компоненти, недостатня емоційна складова.

Отже, дистанційне навчання може бути альтернативою при інфекційних епідеміях, війнах, катаклізмах при неможливості проведення очного навчання.

Дистанційність і відкритість сучасної освіти полягає у застосуванні мережевих інформаційних технологій. Це, в цілому, забезпечує індивідуальну спрямованість онлайн навчання, збільшення інтенсивності та неперервності навчання студентів медичних спеціальностей. Використання складових дистанційного навчання орієнтує молодь на модерний стиль освіти. А застосування онлайн технологій при викладанні фармакології спрямовує розвиток студентської самоосвіти. Всі ці складові є цінним для пошуку нових умінь та навичок протягом усього життя

Використання елементів дистанційної освіти (онлайн-лекцій, онлайн-консультацій) буде важливим в подальшому при викладанні фармакології і при очному (офлайн) навчанні студентів медичних спеціальностей.

**Ключові слова:** дистанційне навчання, методичні концепції викладання фармакології, інформаційно-комунікаційні технології.

**Bodnarchuk Yuliia Volodymyrivna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Pharmacology, Ivano-Frankivsk National Medical University, [yulbodnarchuk@ifnmu.edu.ua](mailto:yulbodnarchuk@ifnmu.edu.ua), <https://orcid.org/0000-0001-8031-5368>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Methodological concepts of teaching pharmacology to medical high school students in the process of distance learning

The article reveals the essence of distance learning during the pandemic and martial law, characterizes its components, considers the importance of competence formation and the need for its implementation among student youth.

In today's world, when we are faced with the choice of student's health or knowledge, distance learning has come to the rescue, which has been introduced and used in all higher education institutions in Ukraine. The introduction of online education (distance learning) couldn't help the implementation of new methods of teaching young medical students. This has opened new opportunities for both teachers and students, using the tools of modern technology in distance learning.

The aim of the study is the features of the methodological concepts of teaching pharmacology to medical students in distance learning.

The use of distance learning of medical students has the following advantages: unlimited access to educational materials anywhere in the world, time mobility, extensive use of online resources; saving the life and health of all participants in the learning process. The use of multimedia technologies as a components online education is very important when teaching the subject of "pharmacology" through distance learning sessions, video lectures, as well as online consultations.

However, there are a number of disadvantages in distance learning – different Internet speeds, distracting components, and the lack of emotion during conversations.

Distance learning can be an alternative learning to infectious epidemics, wars, cataclysms when it is impossible to conduct in person training.

The use of distance learning introduces young people to a modern style of education. Meanwhile the use of online technologies in the teaching of pharmacology also directs the development of student self-education. All of these factors are valuable for finding new skills throughout life.

The use of distance education components (online lectures, online consultations) will be important in the future of teaching pharmacology and in full-time (offline) training of medical students.

**Key words:** distance learning, methodical concepts of teaching pharmacology, information and communication technologies.

**Вступ.** Загальновідомим фактом є те, що для навчання-студентів медиків достатньою мірою не застосовувалося дистанційне навчання, адже медичні університети віддавали перевагу традиційним методам навчання. Але надзвичайні зміни в часи пандемії та воєнного стану внесли свої корективи у навчання студентів і медичних спеціальностей [1, 2]. Застосування інформаційних технологій, принципів зворотнього зв'язку для забезпечення дистанційного навчання призвело до того, що студенти та викладачі закладів вищої освіти більш інтенсивно почали використовувати інформаційно-комунікаційні технології у навчальному процесі [3, 4].

Створення такої моделі дистанційної освіти має відбуватись на засадах і принципах теорії та практики, а також зобов'язує викладачів використовувати новітні методики для організації навчального процесу.

Тому нашою метою є дослідження особливостей методичних концепції викладання фармакології у студентів медичного вузу у процесі дистанційного навчання

Виділяють наступні типи навчального процесу:

1) Дистанційне навчання(електронне навчання (e-learning), Web-навчання та online навчання) – це навчання шляхом використання Інтернету та засобів мультимедійних технологій, які покращує якість засвоєння знань у період коли очне навчання у великих колективах не можливе. У цей час навчання студентів відбувається онлайн, а навчальні матеріали можна завантажити за допомогою комп'ютера чи смартфона з застосуванням ресурсів мережі Інтернету [5, 6, 7]. Різновидами дистанційного навчання є синхронне та асинхронне навчання.

2) Синхронне навчання – проведення занять відбувається онлайн у режимі реального часу із дотримання часових проміжків, при цьому обидва учасники навчального процесу(студент та викладач) приєднані до однієї інтернет платформи.

3) Асинхронне навчання – студент самостійно опрацьовує тему заняття використовуючи надані онлайн матеріали чи інші ресурси та виконує запропоновані завдання, тести, вирішення ситуаційних задач.

3) Традиційне навчання – проводиться з групою студентів аудиторно, а освітній процес, найчастіше відбувається в навчальному закладі, чи на відокремлених його базах.

4) Змішане навчання – поєднання одночасно традиційного та синхронного типів навчання. При цьому практичні заняття проводяться традиційно(в аудиторіях навчального закладу), а начитка лекцій відбувається синхронно(дистанційно). Цей тип навчального процесу найкраще використовувати у медичних університетах.

Різноманітні онлайн платформи для дистанційного навчання існують уже давно, але саме завдяки пандемії COVID-19 їх застосування в усіх закла-

дах вищої освіти набуло масового характеру. Адже дозволило студентам не зупиняти навчання, а продовжити його у повному обсязі із будь як місця Землі, де є доступним Інтернет. У час епідемії багато країн США, Європи, Азії використавши онлайн платформи повністю перейшли на дистанційну освіту. Використовуючи досвід зарубіжних закладів, задля створення безпечних умов навчання та забезпечення здоров'я студентів, медичні вузи України теж успішно почали застосовувати онлайн навчання [8, 9].

Існують багато платформ для проведення дистанційних занять, це зокрема Google Classroom і Meet, Skype, Moodle, Zoom, Viber, Microsoft Teams та інші. Поєднання різних систем онлайн навчання дає можливість краще забезпечити проведення навчального процесу. Так, у Івано-Франківському національному медичному університеті Microsoft Teams, як сервіс для організації та проведення онлайн навчання, де поєднано онлайн-конференції та відеозв'язок, електронну пошту і чат, вдало доповнюється програмами онлайн-тестування test.if.ua та rmk.if.ua. Використання мультимедійних технологій є не менш важливим при викладанні фармакології під час дистанційних практичних занять, відеолекцій, а також проведення онлайн-консультацій до ліцензійного іспиту «Крок-1».

Приреалізації дистанційного навчання(синхронного) студенти-медики працюють не лише самостійно з електронними матеріалами (методичними матеріалами, підручниками, відеолекціями, навчальними системами), а й можуть одержати дистанційні консультації викладача, як індивідуально так і в інтернет-команді із певного предмету. Важливим є проведення практичного заняття із присутнім викладачем, адже асинхронне(повністю самостійне) навчання для студентів медичних вузів є неприпустимим та не охоплює всіх тонкощів мистецтва лікування пацієнтів. Навчання студента-медика без справжнього пацієнта майже неможливо. Звичайно важливою є самонавчання та теоретична база знань, але живе спілкування у колективі, емоційна складова в обговоренні незрозумілих питань у медицині є основою становлення високопрофесійного спеціаліста.

Важливою для перевірки знань є комплексна оцінка, що включає виконання домашнього завдання, яке полягає у виписуванні рецептів на конкретні препарати, розв'язування ситуаційних завдань; тестового онлайн-контролю та усної відповіді студента. Використовуючи для дистанційного навчання платформу Microsoft Teams можна максимально застосовувати всі інструменти онлайн спілкування (відеоконференцію, електронну пошту, чат, форум, відеолекцію, веб сторінки й сайти; та ін.) і зробити онлайн навчання більш цікавим та доступним для всіх учасників навчального процесу. Так викладач оцінює виконані студентами домашні завдання, веде облік зробленої кожним

студентом роботи, перевіряє виконання тестової частини, а при потребі проводить онлайн-консультації.

Науковці стверджують, що дистанційне навчання скеровує студентів на модерний стиль освіти, спрямовуючи розвиток їх самоосвіти для пошуку нових умінь та навичок протягом усього життя [10, 11, 12].

**Переваги.** На мою думку, основною перевагою є необмежений доступ до інформації. А те, як студент скористається цими ресурсами буде індивідуально залежати від нього самого.

Друге, не менш цінне, здобувач вищої освіти сам вирішує коли і скільки часу відвести вивченню питання і розставляє пріоритети при опрацюванні заданої теми. Також збільшується кількість вільного часу для самостійної підготовки, що значно покращує підготовку до заняття.

Третє, це можливість використати всі онлайн ресурси викладачами. Так, зокрема онлайн колекції лікарських засобів, онлайн інструкції до препаратів, зарубіжні онлайн дедаліни, наукові статті, фото та відеоматеріали демонстрація яких не потребує додаткових технічних засобів адже смартфони, планшети чи комп'ютери є у кожної молоді особи. Всі ці засоби можна використати у будь-який час практичного заняття без попередньої підготовки(підключення технічних засобів не потребує дорогого обслуговування).

Четверте. Легкий або безсимптомний перебіг захворювання (для прикладу COVID-19) не обмежує присутності студента на онлайн заняттях і забезпечує локалізацію захворювання та збереження здоров'я інших учасників навчального процесу.

П'яте. Ущільнення матеріалу(об'єднання тем), які зазвичай впроваджувалися на період карантину завжди гірше сприймається студентами ніж дистанційне навчання та не дозволяє повноцінно розкрити всі нюанси фармакокінетики, фармакодинаміки, особливостей застосування, побічної дії та протипоказів кожного із препаратів зокрема.

**Недоліки.** Не завжди однакова швидкість інтернету, особливо для студентів сільської місцевості, або переважаність інтернет провайдерів у містах(адже онлайн одночасно підключається велика кількість акаунтів). При цьому існує значна залежність подачі відеоматеріалу від якості інтернет мережі.

Неможливість зосередитись (часто відволікаючи компоненти соціальних мереж, онлайн ігри значно розсіюють увагу студентів).

Недостатня емоційна складова дистанційного навчання.

**Висновки.** Отже можна зробити висновок, що дистанційне навчання предмету фармакології для здобувачів вищої освіти медичних вузів є невід'ємним, як у сучасних умовах, так і у майбутньому. Використання елементів дистанційного навчання у подальшому є важливою передумовою для майбутніх спеціалістів медиків. Дистанційне навчання це сучасне навчання молодого покоління де можна поєднати різні види новітніх інформаційно-комунікаційних технологій. Його можна застосовувати в умовах неможливого проведення очного офлайн навчання студентів (війна, пандемії, катаклізми, захворювання).

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Авторка не отримувала ніяких винагород ні в якій формі, у тому числі конкурентів, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.** Авторка провела збір і обробку матеріалів, написання тексту, опрацювала літературні джерела, написала статтю.

## ЛІТЕРАТУРА

1. On preventing the spread of the acute respiratory disease COVID-19 caused by the SARSCoV-2019 coronavirus on the territory of Ukraine: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine No. 211 of March 11, 2020. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/211-2020/>
2. Oleshko A, Rovnyagin A, Godz V. Improving distance learning in the context of pandemic restrictions in higher education. *Derzhavne Upr* [Internet]. 28 Jan. 2021 [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://doi.org/10.32702/2307-2156-2021.1.3>
3. Tkachenko LV, Khmelnytska OS. Features of introduction of distance learning in the educational process of higher education institution. *Pedahohika formuvannya tvorchoyi osobystosti u vyshchii i zahalnoosvitniy shkolakh*. 2021; 75(3): 91-7. Available from: <https://doi.org/10.32840/1992-5786.2021.75-3.18>
4. Oleshko AA, Bondarenko SM. Udokonalennia systemy dystantsijnoho navchannia u vyshchii shkoli v umovakh pandemii covid-19. [Improving the system of distance learning in higher education in the context of the COVID-19 pandemic] «Problemy intehratsii osvity, nauky ta biznesu v umovakh hlobalizatsii», *Materialy Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* [International scientific-practical conference], Kyiv National University of Technologies and Design: [cited 2020 Nov. 25]. 2020, pp. 78–9.
5. Galetskyi S, Galetska T. Distance learning as an element of information and communication technologies in education. *Collect Sci Pap Um State Pedagog Univ named after Pavlo Tychyna*. 2018, 1: 54-62. Available from: <https://doi.org/10.31499/2307-4906.1.2018.134826>
6. Shah D. 190 universities just launched 600 free online courses. Here's the full list. *Quartz*. [Internet]. 2018. [cited 2018 Oct 25]. Available from: <https://qz.com/1437623/600-free-online-courses-you-can-take-from-universities-worldwide>
7. Fidalgo P, Thormann J, Kulyk O. et al. Students' perceptions on distance education: A multinational study. *Int J Educ Technol High Educ* 2020. [cited 2020]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s41239-020-00194-2>
8. Prokopenko I, Berezhna S. Higher Education Institutions in Ukraine during the Coronavirus, or COVID-19, Outbreak: New Challenges vs New Opportunities. *Revista Romaneasca pentru Educatie Multidimensionala*. 2020; 12 (1 Sup 2): 130–5.

9. Starkey L. A review of research exploring teacher preparation for the digital age. *Camb J Educ* [Internet]. 4 Jul. 2019 [cited 2023 Jun 12];50(1):37-56. Available from: <https://doi.org/10.1080/0305764x.2019.1625867>
10. Kukharenko VN. The system of distance learning of university. *Theory and teaching methods of mathematics, physics, computer science*. 2015; 3 (37): 220–33.
11. Дymar NM, Soyka LD, Shevchuk AM. Formation of professional competences of medical specialties in the conditions of distance learning. *Innovative pedagogy. Theory and methodology of professional education*. 2021; 39: 139-42. Available from: <https://doi.org/10.32843/2663-6085/2021/39.27>
12. Moore MG, Diehl WC. *Handbook of Distance Education* [Internet]. Fourth edition. NY: Routledge, 2019. Previous edition: 2013.: Routledge; 2018 [cited 2023 May 23]. Available from: <https://doi.org/10.4324/9781315296135>

# ТЕРАПІЯ

УДК 61  
DOI

**Рішко Олександр Адальбертович,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua](mailto:oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>  
м. Ужгород, Україна

**Дербак Марія Антонівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[mariana.derbak@uzhnu.edu.ua](mailto:mariana.derbak@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>  
м. Ужгород, Україна

**Ганич Тарас Михайлович,**  
доктор медичних наук, професор,  
професор кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[taras.hanych@uzhnu.edu.ua](mailto:taras.hanych@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-5278-7576>  
м. Ужгород, Україна

**Свистак Василина Василівна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[vasilina.svistak@uzhnu.edu.ua](mailto:vasilina.svistak@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>  
м. Ужгород, Україна

**Лешко Мирослав Михайлович,**  
аспірант кафедри фізіології та патофізіології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[myroslav.leshko@uzhnu.edu.ua](mailto:myroslav.leshko@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0009-0005-5441-6292>  
м. Ужгород, Україна

**Фекета Тамара Юрївна,**  
лікар, старший лаборант кафедри фізіології та патофізіології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[tamara.feketa@uzhnu.edu.ua](mailto:tamara.feketa@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0009-0002-6580-6622>  
м. Ужгород, Україна

## **Використання біоімпедансного дослідження складу тіла для уточнення функціонального стану організму у коморбідних хворих з метаболічним синдромом**

**Вступ.** При обстеженні пацієнтів з різними комбінаціями компонентів метаболічного синдрому для діагностики ступеню та виду ожиріння використовують визначення індексу маси тіла та обсягу талії. Однак ці показники не завжди об'єктивно відображають ступінь та вид ожиріння. Більш інформативним та достовірним критерієм ожиріння вважається відсоток жиру в організмі пацієнта та його розподіл, в т.ч. рівень вісцерального жиру, а також – його співвідношення з вмістом м'язів та водними об'ємами, особливо в динаміці, коли вивчаються фізіологічні механізми та терапевтичні ефекти фармакологічних засобів. Заслуговує на увагу біоімпе-

дансометрія – інформативна, неінвазивна (без променевих та хімічних навантажень), швидка і проста у проведенні, комфортна для пацієнта, відносно недорога методика аналізу параметрів компонентного складу тіла, заснована на вимірюванні імпедансу – електричного опору різних тканин тіла слабкому височастотному електричному струму. Оскільки жирова, м'язова, епітеліальна та кісткова тканини відрізняються здатністю проводити електричний струм, то їх електричний опір відображає співвідношення цих тканин у тілі людини.

**Мета роботи.** Продемонструвати наукову доцільність та реальну можливість впровадження методу біоімпедансометрії в комплекс обстеження коморбідних пацієнтів з метаболічним синдромом на медичних кафедрах Ужгородського національного університету.

**Матеріал та методи.** Медичний факультет УжНУ придбав сучасний біоімпедансний аналізатор складу тіла Tanita MC-780 (Японія), який знаходиться в лабораторії кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету №2. З метою апробації методики, її впровадження в клінічну та наукову роботу, обстежено понад 100 осіб різного віку, статі та стану здоров'я.

**Результати дослідження.** Встановлено, що біоімпедансометрія компонентів складу тіла достовірніше, ніж індекс маси тіла та обсяг талії діагностує надмірну масу тіла чи ожиріння, його ступінь та вид, а також визначає метаболічний вік пацієнта, що може враховуватись в оцінці його загального серцево-судинного ризику.

**Висновки.** У науковців медичних кафедр Ужгородського національного університету в арсеналі сучасних та доступних методів обстеження пацієнтів з метаболічним синдромом з'явився біоімпедансний аналізатор Tanita MC-780 (Японія), який дозволяє одночасно та неінвазивно визначати основні параметри компонентного складу тіла. Біоімпедансметр може бути корисним і в обстеженні осіб без метаболічного синдрому, зокрема в педіатрії, спортивній медицині, дієтології та інших наукових дослідженнях, які потребують вивчення всіх або окремих компонентів складу тіла, в тому числі і в динаміці.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, ожиріння, компонентний склад тіла, біоімпедансометрія, загальний жир, вісцеральний жир.

**Rishko Oleksandr Adalbertovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>, Uzhhorod, Ukraine

**Derbak Mariya Antonivna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>, Uzhhorod, Ukraine

**Hanych Taras Myhaylovych**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, taras.hanych@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/https://orcid.org/0000-0002-5278-7576>, Uzhhorod, Ukraine

**Svistak Vasilina Vasilivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, vasilina.svistak@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-9552-6456>, Uzhhorod, Ukraine

**Leshko Myroslav Mykhailovych**, PhD student at the Department of Physiology and Pathophysiology, Uzhhorod National University, myroslav.leshko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0005-5441-6292>, Uzhhorod, Ukraine

**Feketa Tamara Yurievna**, Doctor, Senior Laboratory Assistant at the Department of Physiology and Pathophysiology, Uzhhorod National University, tamara.feketa@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0009-0002-6580-6622>, Uzhhorod, Ukraine

## **The use of bioimpedance examination of body composition to determine the functional state of the body in comorbid patients with metabolic syndrome**

**Introduction.** Body mass index and waist circumference are typically used to diagnose the degree and type of obesity in patients with various combinations of metabolic syndrome components. However, these indicators do not always objectively reflect the degree and type of obesity. A more informative and reliable criterion of obesity is the percentage of fat in the patient's body and its distribution, including the level of visceral fat, as well as its correlation with muscle content and water volume, especially in the dynamics, when physiological mechanisms and therapeutic effects of pharmacological agents are studied. Bioimpedancemetry is an informative, non-invasive (without radiation and chemical loads), quick and easy to perform, comfortable for the patient, relatively inexpensive method of body composition analysis based on the measurement of impedance – the electrical resistance of various body tissues to a weak high-frequency electric current. Since adipose, muscle, epithelial, and bone tissue differ in their ability to conduct electric current, their electrical resistance reflects the ratio of these tissues in the human body.

**Purpose of the study.** To demonstrate the scientific feasibility and real possibility of implementing of the bioimpedance method in the complex examination of comorbid patients with metabolic syndrome at the medical departments of Uzhhorod National University.

**Material and Methods.** The Medical Faculty of UzhNU purchased a modern bioimpedance analyzer of body composition Tanita MC-780 (Japan), which is located in the laboratory of the Department of Physiology and Pathophysiology of the Medical Faculty №2. In order to test the methodology, its implementation in clinical and scientific practice, more than 100 people of different ages, sexes and health status were examined.

**Results of the study.** It has been established that bioimpedancemetry of body composition components is more reliable method than body mass index calculation and waist circumference measuring for diagnosing overweight or obesity and determination of its degree and type. In addition, it gives the possibility to determine the patient's metabolic age, which can be taken into account in assessing his or her overall cardiovascular risk.

**Conclusions.** Scientists of the medical departments of Uzhhorod National University have received at their disposal a bioimpedance analyzer Tanita MC-780 (Japan). Thanks to this, they have now a new modern and affordable method for examining patients with metabolic syndrome, which allows them to simultaneously and non-invasively determine the main parameters of body composition. The bioimpedance analyzer can also be useful in the examination of persons without metabolic syndrome, in particular in pediatrics, sports medicine, nutrition and other scientific studies that require the determination of all or individual components of body composition, including in dynamics.

**Key words:** metabolic syndrome, obesity, body composition, bioimpedancemetry, total fat, visceral fat.

**Вступ.** Україна, де смертність від серцево-судинних захворювань становить 64,3% [1], відноситься до регіону з дуже високим серцево-судинним ризиком [2]. До основних факторів, які впливають на зростання смертності від серцево-судинної патології, відносяться нераціональне харчування, низька фізична активність, зловживання алкоголем, ожиріння, артеріальна гіпертензія, атерогенна дисліпідемія, порушена толерантність до глюкози, цукровий діабет 2 типу та їх ускладнення. А серед кардіологічних пацієнтів домінують коморбідні хворі з різними комбінаціями та часто поєднанням компонентів метаболічного синдрому та їх наслідків (ішемічна та гіпертензивна кардіоміопатія з серцевою недостатністю, діабетична та гіпертензивна нефропатія з нирковою недостатністю). Ось чому метаболічний синдром вважається основним патогенетичним компонентом неінфекційної епідемії [3]. Це стосується також й інфекційних епідемій, що й підтвердила пандемія COVID-19, під час якої саме такі пацієнти мали високий ризик як захворювання, так і його ускладнень та наслідків [4].

Метаболічний синдром – це цивілізаційна хвороба, яка виникає у генетично схильних осіб, що ведуть нездоровий спосіб життя та неправильно харчуються. Ця хвороба проявляється комбінацією етіопатогенетично пов'язаних між собою абдомінального ожиріння, підвищення артеріального тиску та порушеного метаболізму (вуглеводного, ліпідного, пуринового, гемостазу). Патолофізіологічною основою метаболічного синдрому є інсулінорезистентність та зумовлена нею компенсаторна гіперінсулінемія, яка приводить до прогресуючого атеросклерозу та зростання серцево-судинної смертності. Саме тому щодо таких пацієнтів часто говорять про наявність у них кардіометаболічного синдрому, а саму комбінацію вказаних патологічних станів називають кардіометаболічною коморбідністю [4, 5]. Стоїть питання про нову субспеціальність – кардіометаболічну медицину [6].

Однак проблема діагностики та лікування хворих з метаболічним синдромом стосується не тільки ендокринологів та кардіологів, а й ревматологів (подагра), пульмонологів (синдром Піквіка), гінекологів (кисти яєчників, безпліддя), урологів (сечокам'яна хвороба, ерекційна дисфункція), нефрологів (дисметаболічні нефропатії), гастроентерологів (гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, жовчокам'яна хвороба, неалкогольна жирова хвороба печінки), тощо [7]. Вона, по суті, є загальномедичною та соціальною проблемою. Тому на багатьох кафедрах медичного профілю Ужгородського національного університету займаються вивченням різних аспектів цієї проблеми [8, 9, 10, 11]. При обстеженні та лікуванні таких пацієнтів для діагностики ступеню та виду ожиріння використовують визначення індексу маси тіла (ІМТ, в  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) та обсягу талії (ОТ, в см). Однак ці показники не завжди об'єктивно відображають ступінь та вид ожиріння [12, 13]. Більш інформативним та достовірним інструментальним критерієм ожиріння вважається відсоток жиру в організмі пацієнта та його розподіл, в т.ч. рівень вісцерального жиру, а також – його співвідношення з вмістом м'язів та водними об'ємами, особливо в динаміці, коли вивча-

ються фізіологічні механізми та терапевтичні ефекти фармакологічних засобів.

На наш погляд, в цьому контексті заслуговує на увагу біоімпедансометрія – інформативна, неінвазивна (без променевих та хімічних навантажень), швидка і проста у проведенні, комфортна для пацієнта, відносно недорога методика аналізу параметрів компонентного складу тіла, заснована на вимірюванні імпедансу – електричного опору різних тканин тіла слабкому високочастотному електричному струму, який, в свою чергу, залежить від вмісту в них води. Оскільки жирова, м'язова, епітеліальна та кісткова тканини відрізняються здатністю проводити електричний струм, то їх електричний опір відображає співвідношення цих тканин у тілі людини [14]. Біоімпедансний метод визначення компонентного складу тіла з точністю 95% корелює з методом подвійної абсорбційно-енергетичної рентгенографії (dual-energy X-ray absorptiometry), яка вважається «золотим стандартом» серед методів визначення складу тіла [15].

Біоімпедансометрія дозволяє визначати наступні показники складу тіла: **вміст загального жиру в організмі (Body Fat)** у відсотках та в абсолютних одиницях (кг). На шкалі цей показник позиціонується в залежності від статі та віку і розцінюється як знижений, нормальний, підвищений або ожиріння; **вісцеральний жир (Visceral Fat)** у вигляді умовного рейтингового показника, що зазвичай перебуває в межах від 4 до 20. Може розцінюватися як нормальний (4–13), підвищений (13–18) або – ожиріння (вище 18); **індекс маси тіла (Body Mass Index)** – найбільш широко вживаний розрахунковий показник, виражається у  $\text{кг}/\text{м}^2$  і у людей середнього віку позиціонується як знижений, якщо він менший, ніж 18,5; нормальний у межах 18,5–24,9; підвищений – у межах 25,0–29,9; ожиріння – вище – 30. З віком ці показники – зсуваються у сторону вищих значень; **вміст безжирової маси (Fat free mass), загальний вміст м'язів (Muscle mass), вміст скелетних м'язів (Skeletal muscle mass), кісткова маса (Bone mass)**. Всі ці показники визначаються в абсолютних одиницях (кг) та у відсотках від загальної маси тіла і порівнюються із нормативними параметрами для людини такої ж маси тіла, віку та статі; **саркопенічний індекс (Sarcopenic index)**, який показує відношення маси скелетних м'язів до площі поверхні тіла і вимірюється у  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Наступна група показників характеризує водний баланс організму. Це – **загальний вміст води (Total Body Water), внутрішньоклітинна вода (Intracellular Water), позаклітинна вода (Extracellular water)**. Вони визначаються в абсолютних одиницях (кг) та у відсотках від маси тіла (TBW), а також – у відсотках ECW та ICW від TBW. Орієнтирами для оцінки цих параметрів є знаходження TBW в межах 45–60%, ECW – 32–48%; ICW – 52–68%.

Наступний показник – **фазовий кут (Phase angle)** відображає цілісність клітинних мембран і вимірюється у градусах. Цей параметр безпосередньо характеризує зсув фази змінного струму відносно напруги. Він вважається маркером тренуваності та витривалості організму, стану його клітин та інтенсивності обміну речовин. Також на його підставі робиться висновок

про біологічний вік людини (відповідність фізичних параметрів фактичному віку), оскільки високі цифри фазового кута вказують на хорошу активність скелетних м'язів і відмінний стан клітинних мембран. З віком, а також за наявності хронічних захворювань і дефіциту поживних речовин цей показник зменшується. Дуже низькі значення фазового кута характерні у випадку переважаючих катаболічних процесів в організмі, а саме: при онкологічних захворюваннях, туберкульозі, гепатитах, цирозі печінки. При цьому суттєве зниження показника фазового кута в динаміці може свідчити про поганий прогноз. Значення фазового кута при частоті струму 50 кГц у нормі становить у чоловіків  $7,6 \pm 1^\circ$ , у жінок  $6,9 \pm 1,3^\circ$  (межі змін залежно від віку – 3–10°, міжнародна норма – від 5,4 до 7,8°).

**Мета роботи.** Продемонструвати наукову доцільність та реальну можливість впровадження методу біоімпедансометрії в комплекс обстеження коморбідних пацієнтів з метаболічним синдромом на медичних кафедрах Ужгородського національного університету.

**Матеріал та методи.** За кошти Угорського товариства кардіологів медичний факультет УжНУ придбав сучасний біоімпедансний аналізатор складу тіла Tanita MC-780 (Японія) (рис. 1), перевагами якого є можливість оцінити, окрім перерахованих вище показників, регіональний характер розподілу жиру та м'язів у 5 ділянок тіла пацієнта – тулуб, права та ліва рука, права та ліва нога. Результати дослідження графічно відображаються на секторальній діаграмі, у якій виділено 3 зони: знижений рівень, нормальний рівень та підвищений рівень відповідного показника, що формує індивідуальний профіль пацієнта щодо розподілу

його жиру та м'язів (рис. 2). Аналізатор дає інтегральну оцінку складу тіла, яка передбачає його віднесення до одного з 9 типів фізичного рейтингу залежно від співвідношення жиру та м'язів (Рис. 3, 4): 1 – приховане ожиріння, 2 – ожиріння, 3 – міцної статури, 4 – недостатньо тренований тип, 5 – стандартний тип, 6 – стандартний з розвинуеною мускулатурою, 7 – худорлявий, 8 – худорлявий з розвинуеною мускулатурою, 9 – худорлявий з потужною мускулатурою. Біоімпедансний аналізатор Tanita MC-780 знаходиться в лабораторії кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету № 2. З метою апробації методики, її впровадження в клінічну та наукову роботу, обстежено понад 100 осіб різного віку, статі та стану здоров'я.

**Результати та їх обговорення.** Для ілюстрації можливостей методики біоімпедансометрії компонентів складу тіла та доцільності її впровадження в наукові дослідження наводимо кілька клінічних випадків.

**Клінічний випадок 1.** Пацієнт Н., 62 роки. За ІМТ ( $33,8 \text{ кг/м}^2$ ) відноситься до категорії ожиріння I ступеня. Однак за вмістом загального жиру ( $31,8 \text{ кг}=36,3\%$ ) та рейтинговим рівнем вісцерального жиру (10) – ні, що вказує на те, що загальний жир переважно зосереджений у жирових депо, а не у внутрішніх органах. Загальний вміст м'язів ( $53,0 \text{ кг}=60,5\%$ ) значно перевищує верхню границю норми для даного пацієнта ( $45,3 \text{ кг}$ ), що і пояснює високі значення ІМТ, який жодним чином не може розцінюватись як показник ожиріння. Цей висновок підтверджує і саркопенічний індекс ( $8,26 \text{ кг/м}^2$ ), який відповідає нормі. Відносно водних об'ємів можна відмітити, що, загальний вміст води

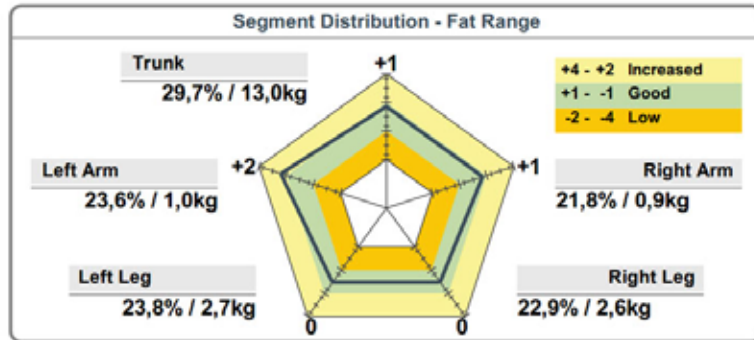


Рис. 1. Біоімпедансметр Tanita MC-780 в лабораторії кафедри фізіології та патофізіології медичного факультету № 2



Impedance: 574 Ohm  
 Metabolic Age: 63 Years  
 Basal Metabolic Rate: 6665 kJ = 1592 kcal

Segment Distribution  
 Fat Range  
 01.03.2023



Segment Distribution  
 Muscle Mass  
 01.03.2023

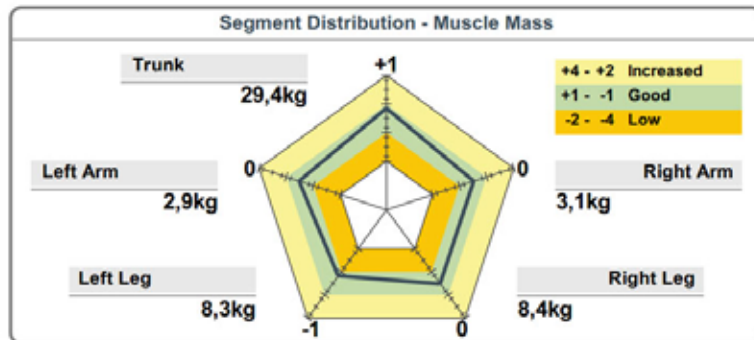


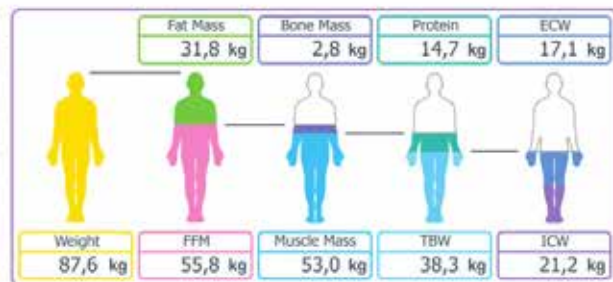
Рис. 2. Діаграма регіонального розподілу жиру та м'язів у тілі обстежуваного

(38,3 кг=43,7%) свідчить про незначну дегідратацію, але співвідношення між позаклітинною та внутрішньоклітинною рідинами є нормальним. Аналізатор

визначає і рівень основного обміну – 1662 ккал, який є в межах нормальних значень. Інтегральна оцінка складу тіла за співвідношенням жиру та м'язів від-

■ Details

MC-780	Result	Desirable	Target
Weight	87,6 kg	59,6-72,6 kg	kg kg
Fat	36,3 %	24,0-36,0 %	% %
Fat Mass	31,8 kg	17,6-31,4 kg	kg kg
FFM	55,8 kg		
Muscle Mass	53,0 kg	35,8-45,3	
BMI	33,8	23,0-28,0	
Metabolic Age	57,0		



■ BMR VFA TBW

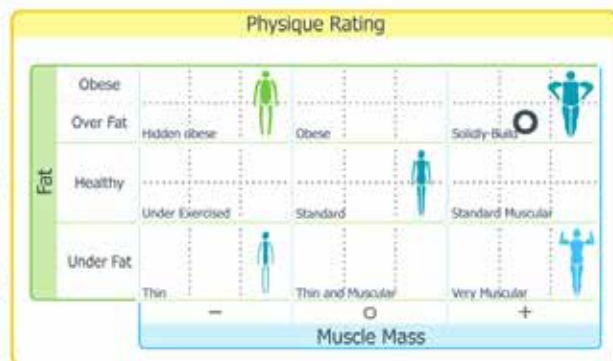


Рис. 3. Результати біоімпедансного обстеження пацієнта Н



Рис. 4. Результати біоімпедансного обстеження пацієнта К

носить його до типу міцної статури, а метаболічний вік оцінює у 57 років, при паспортному 62.

Клінічний випадок 2. Пацієнт К., 47 років. За ІМТ (30,6 кг/м<sup>2</sup>), що значно менший, ніж у пацієнта Н. (33,8 кг/м<sup>2</sup>), відноситься до категорії надмірної маси тіла (розрахованої для людини даного віку та статі). Однак за вмістом загального жиру (32,6 кг=34,4%) та рейтинговим рівнем вісцерального жиру (17) – до категорії вісцерального ожиріння. Загальний вміст м'язів (59,1 кг=62,3%) та саркопенічний індекс (8,36 кг/м<sup>2</sup>) є нормальними. Загальний вміст води (45,5 кг=48,0%) свідчить про незначну дегідратацію, але співвідношення між позаклітинною та внутрішньоклітинною рідинами є нормальним. Основний обмін – 1842 ккал, дещо знижений. Інтегральна оцінка складу тіла за співвідношенням жиру та м'язів відносить його до типу ожиріння, а метаболічний вік оцінює у 72 роки, при паспортному 47.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні роботи та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результат роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

- Рішко О.А. – ідея, мета, аналіз результатів, підготовка тексту статті;
- Дербак М.А. – ідея, мета, аналіз результатів, редагування тексту статті;
- Ганич Т.М. – розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз результатів, редагування тексту статті;
- Свистак В.В. – аналіз результатів, підготовка тексту статті;
- Лешко М.М. – інформаційний пошук, збір матеріалу, обробка та аналіз результатів;
- Фекета Т.Ю. – збір матеріалу, обробка результатів.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia – holovna prychna smerti ukrainciv. Vysnovky z doslidzhennia hlobalnoho tiaharia khvorob u 2019 rotsi. //Tsentr hromadskoho zdorov'ia Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy, 04.01.2021. <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudynni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-z-doslidzhennya>. [In Ukrainian].

2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018 Feb 26;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z. PMID: 29480368; PMCID: PMC5866840.
4. Frere, J.J., tenOever, B.R. Cardiometabolic syndrome – an emergent feature of Long COVID?. *Nat Rev Immunol* 22, 399–400 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00739-8>
5. Kelli HM, Kassas I, Lattouf OM (2015) Cardio Metabolic Syndrome: A Global Epidemic. *J Diabetes Metab* 6: 513. doi:10.4172/21556156.1000513
6. Reiter-Brennan C, Cainzos-Achirica M, Soroosh G, Saxon DR, Blaha MJ, Eckel RH. Cardiometabolic medicine – the US perspective on a new subspecialty. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020 Jul 16;9(3):70-80. doi: 10.1097/XCE.0000000000000224. PMID: 32803138; PMCID: PMC7410029.
7. Horlenko O.M. Sochka N.V., Tomei A.I., Kurakh D.Y. Metabolichniy status pidlitkiv z arterialnoiu hipertenziieiu ta diahnostovanoiu dysfunksiieiu endoteliiu. *Problemy klinichnoi pediatrii.* 2022; 2(56): 81- 87. [In Ukrainian].
8. Sirchak Ye.S., Sabovchik K.V., Stryzhak V.V., Koval V.Yu. Zminy rivnia kalistatynu u syrovatsti krovi u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky ta ozhyrinnia i urazhennia nyrok infikovanykh COVID-19. 08.06.2022 (1):133 <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/zdobutky-eks-med/article/view/13000> [In Ukrainian].
9. Oleksandr A. Rishko, Mariya A. Derbak, Yaroslav Y. Ihnatko, Yevheniia E.. Dankanych, Myroslava M. Bletskan, Anatolija A.Krasnova, Hanna Y. Mashura. The clinical experience of the effective use of dapagliflozin in comorbid cardiac patients with concomitant type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension on the background of overweight in outpatient setting. *Wiad Lek.* 2022; 75(10):2397-2401 (Scopus) DOI:10.36740/WLek202210114.
10. Olga S. Palamarchuk, Ksenija Yu. Petrik, Marianna I. Nemes, Oksana P. Krichfalushii, Oleksandr A. Rishko, Volodymyr P. Feketa. Correction of autonomic dysfunction in overweight children by normalizing body composition. *Wiad Lek.* 2022; 75(10): 2386-2391 (Scopus) DOI: 10.36740/WLek202210114.
11. Todurov I.M., Mankovskyi B.M., Skrypnyk I.M. Metabolichniy syndrom u mizhdystyplinarnomu aspekti: novi pohliady na staru problemu *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»* 2021; 2 (495). [In Ukrainian].
12. Bilovol, O. M., Kovalova, O. M., Popova, S. S., & Tveretynov, O. B. (2009). Ozhyrinnia v praktytsi kardiolooha ta endokrynolooha. [In Ukrainian].
13. Pantalone, K. M., Hobbs, T. M., Chagin, K. M., Kong, S. X., Wells, B. J., Kattan, M. W., Bauman, J. (2017). Prevalence and recognition of obesity and its associated comorbidities: cross-sectional analysis of electronic health record data from a large US integrated health system. *BMJ open*, 7(11), e017583.
14. Bartels, E. M., Sørensen, E. R., & Harrison, A. P. (2015). Multi-frequency bioimpedance in human muscle assessment. *Physiological reports*, 3(4), e12354.
15. Wingo BC, Barry VG, Ellis AC, Gower BA. (2018) Comparison of segmental body composition estimated by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Dec; 28:141-147.

**Рішко Олександр Адальбертович,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua](mailto:oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>  
м. Ужгород, Україна

**Дербак Марія Антонівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[mariana.derbak@uzhnu.edu.ua](mailto:mariana.derbak@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>  
м. Ужгород, Україна

**Блецкан Мирослава Михайлівна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[miroslava.bleckan@uzhnu.edu.ua](mailto:miroslava.bleckan@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-8069-6145>  
м. Ужгород, Україна

**Краснова Анастасія Анатоліївна,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[anatoliya.krasnova@uzhnu.edu.ua](mailto:anatoliya.krasnova@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0001-6858-4549>  
м. Ужгород, Україна

**Машура Ганна Юріївна,**  
кандидат медичних наук,  
асистент кафедри факультетської терапії,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
[hanna.mashura@uzhnu.edu.ua](mailto:hanna.mashura@uzhnu.edu.ua)  
<https://orcid.org/0000-0002-0299-0349>  
м. Ужгород, Україна

## Вплив дапагліфлозину на прихильність до комплексного лікування кардіометаболічних хворих з цукровим діабетом 2 типу

**Вступ.** Серед кардіологічних пацієнтів домінують коморбідні хворі з різними комбінаціями кардіометаболічного синдрому, які потребують тривалого, часто пожиттєвого лікування. Поліпрагмація, зумовлені нею висока вартість та побічні ефекти є основними причинами низької прихильності до лікування та зниження його ефективності, що зумовлює необхідність пошуку препаратів з комбінованими механізмами дії та фізіологічними ефектами.

**Мета роботи.** Вивчити вплив інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу дапагліфлозину у комплексному лікуванні коморбідних кардіометаболічних хворих на їх прихильність до лікування в реальних амбулаторних умовах.

**Матеріал та методи.** Проаналізовано динаміку стану здоров'я та лікування 26 хворих на цукровий діабет 2 типу з надмірною масою тіла чи ожирінням, артеріальною гіпертензією до та на фоні призначення їм у складі комплексного лікування дапагліфлозину в стандартній одноразовій добовій дозі – 10 мг.

Поряд із загальноклінічним обстеженням вивчався стан серцево-судинної системи та нирок, проводилось комплексне вивчення вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну, рівня калія в крові. Самооцінку стану здоров'я та якості життя, прихильність до лікування оцінювали усним опитуванням та по регулярності щомісячних онлайн-контактів з ініціативи пацієнтів без нагадування.

**Результати досліджень.** У всіх хворих спостерігалась поступове покращення стану серцево-судинної системи та функціональної здатності нирок. Пацієнти відзначали, що їм легше, ніж раніше, вдається зменшення ваги. Покращення показників здоров'я, як і самооцінка хворими його стану та якості життя відбувалось на фоні поступового зменшення кількості та/чи дози антигіпертензивних, гіпоурікемічних та сечогінних препаратів. Це також може бути одним із факторів покращення прихильності до лікування – якщо на початку спостереження всі 26 пацієнтів оцінювали свій стан як незадовільний, то через рік всі відзначають його покращення (14 почувують себе задовільно, а 12 – добре). Жоден не потребував стаціонарного лікування.

**Висновки.** Дапагліфлозин в стандартній дозі 10 мг/доба сприяє зменшенню метаболічно активного ожиріння, нормалізації артеріального тиску, зменшує симптоми серцевої недостатності, покращує функціональну здатність нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу з надмірною масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією і може бути рекомендований таким пацієнтам як протидіабетичний препарат першої лінії. Включення дапагліфлозину у комплекс лікування коморбідних кардіометаболічних хворих позитивно впливає на їх прихильність до тривалого лікування, що сприяє підвищенню його ефективності, зменшенню ризику госпіталізації, а значить і вартості.

**Ключові слова:** прихильність до лікування, дапагліфлозин, кардіометаболічний синдром, цукровий діабет 2 типу, артеріальна гіпертензія.

**Rishko Oleksandr Adalbertovich**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, oleksandr.rishko@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-0039-6821>, Uzhhorod, Ukraine

**Derbak Mariya Antonivna**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, mariana.derbak@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0003-4791-4080>, Uzhhorod, Ukraine

**Bleckan Miroslava Mihaylivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, miroslava.bleckan@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-8069-6145>, Uzhhorod, Ukraine

**Krasnova Anatoliya Anatoliyivna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor at the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, anatoliya.krasnova@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6858-4549>, Uzhhorod, Ukraine

**Mashura Hanna Juriivna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant at the Department of Faculty Therapy, Uzhgorod National University, hanna.mashura@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-0299-0349>, Uzhhorod, Ukraine

## The influence of dapagliflozin on adherence to complex treatment of cardiometabolic patients with type 2 diabetes mellitus

**Introduction.** Among patients with cardiovascular disease, comorbid patients with various combinations of cardiometabolic syndrome prevalence and need life-long treatment. Polypharmacy, expensiveness and side effects caused by it are the main reasons for low adherence to treatment and reducing its effectiveness, that resulted in searching drugs with multiple actions and physiological effects.

**Purpose of the study.** To study the influence of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitor dapagliflozin in complex treatment of comorbid cardiometabolic patients and their adherence in outpatient's treatment.

**Material and Methods.** The dynamics of the health status and treatment of 26 patients with type 2 diabetes mellitus with overweight or obesity, hypertension before and during dapagliflozin intake in the standard single daily dose of 10 mg in complex treatment were analyzed. Along with a general clinical examination the condition of the cardiovascular system and kidneys, glucose, lipid, purine and potassium profile were studied. Self-assessment of the state of health and quality of life, adherence to treatment were assessed by a verbal survey and on the regularity of monthly online contacts at the initiative of patients without reminders.

**Results of the study.** Gradual improvement in the state of the cardiovascular system and the functional capacity of the kidneys in all patients were observed. Patients were noted that it was easier to lose weight than previously. The improvement of health indicators, as well as patients' self-assessment of their condition and quality of life, occurred against the background of a gradual decrease in the number or dose of antihypertensive, hypouricemic and diuretic drugs. This may also be one of the factors in improving treatment adherence – if at the beginning of observation all 26 patients assessed their condition as unsatisfactory, then after a year of treatment everyone notes its improvement (14 feel satisfactory, and 12 feel good). None required inpatient treatment.

**Conclusion.** Dapagliflozin in the standard single daily dose of 10 mg leads to reduction of metabolically active obesity, normalization of blood pressure, reduces the symptoms of heart failure, improves the functional capacity of the kidneys in patients with type 2 diabetes mellitus with overweight or obesity and hypertension, and can be recommended as a first-line antidiabetic drug for such patients. Inclusion of dapagliflozin in complex treatment of patients with cardiometabolic multimorbidity has positive impact on their adherence to long-term treatment, which contributes to increasing its effectiveness, reducing the risk of hospitalization, and therefore the cost.

**Key words:** adherence to treatment, dapagliflozin, cardiometabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, hypertension.

**Вступ.** Серед кардіологічних пацієнтів домінують коморбідні хворі з різними комбінаціями кардіометаболічного синдрому (ожиріння, артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, гіперурикемія, порушена толерантність до глюкози чи цукровий діабет 2 типу (ЦД2)) та їх наслідками (ішемічна та гіпертензивна кардіоміопатія з серцевою недостатністю (СН), діабетична та гіпертензивна нефропатія з нирковою недостатністю (НН)) [1]. Всі вони потребують тривалого, часто пожиттєвого лікування великою кількістю медикаментів, нерідко без урахування сумісності препаратів, можливих взаємних протипоказів та побічних ефектів. Поліпрагмація, зумовлені нею висока вартість та побічні ефекти є основними причинами низької прихильності до лікування та, відповідно, зниження його ефективності [2]. Це зумовлює необхідність пошуку препаратів з комбінованими механізмами дії та фізіологічними ефектами з позитивним впливом на різні ланки кардіометаболічного синдрому у коморбідних пацієнтів.

З цієї точки зору перспективною є відносно нова група пероральних препаратів для лікування ЦД2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). Поряд з гіпоглікемічним ефектом ІНЗКТГ-2 мають ряд плейотропних ефектів

тів: натрій- та діуретичний, а значить і гіпотензивний ефекти, а через глюкозурію сприяють і зменшенню маси тіла [3]. Дослідження ефективності іНЗКТГ-2 в лікуванні ЦД2 виявили позитивний вплив на серцево-судинну систему та нирки навіть у пацієнтів без встановленого атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АССЗ) та хронічної хвороби нирок (ХХН) [4, 5]. Подальші дослідження іНЗКТГ-2 виявили їх ефективність у зниженні ризику серцево-судинних та ниркових ускладнень у хворих з та без ЦД2, з та без СН [6, 7, 8]. Вважається, що в основі сприятливих кардіопротекторних впливів іНЗКТГ-2 лежать зниження перед- та післянавантаження на серце через натрій- та діурез, позитивний вплив на енергетичний метаболізм в міокарді, попередження його фіброзу та ремоделювання [7], а позитивних нефропротекторних ефектів – пряме та опосередковане зниження внутрішньочовочкового тиску і гіперфільтрації, вплив на обмін натрію та води [8]. Тобто іНЗКТГ-2 мають позитивний вплив як на компоненти кардіометаболічного синдрому (ожиріння, АГ, ЦД2), так і профілактику серцево-судинних та ниркових ускладнень. Це дало підстави включити іНЗКТГ-2 у Європейські та Американські настанови не тільки з лікування ЦД2 [9, 10], а і серцево-судинної профілактики в цілому [11, 12], та включити їх у групу нефропротекторів з використанням у лікуванні хворих з ХХН навіть без ЦД2 [13, 14].

**Мета роботи.** Оцінити ефективність та безпечність іНЗКТГ-2 дапагліфлозину у лікуванні коморбідних кардіологічних хворих, його вплив на прихильність пацієнтів до лікування в реальних амбулаторних умовах.

**Матеріал та методи.** Проаналізовано динаміку стану здоров'я та медикаментозного лікування 26 хворих з ЦД2 та надмірною масою тіла чи ожирінням, артеріальною гіпертензією до та на фоні призначення їм дапагліфлозину в стандартній одноразовій добовій дозі – 10 мг.

Поряд із загальноклінічним обстеженням вивчався стан серцево-судинної системи (ЕКГ, ЕХО-кардіоскопія, ультразвукове обстеження екстракраніальних судин), нирок (ЗАС, креатинін крові з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ)), проводилось комплексне вивчення вуглеводного (глюкоза крові натще, глікований гемоглобін, інсулін крові та індекс інсулінрезистентності), ліпідного (загальний холестерин, ліпопротеїди низької та високої щільності, тригліцериди), пуринового (сечова кислота крові) обмінів, рівня калія в крові. У зв'язку з карантинними обмеженнями поточний щомісячний контроль відбувався онлайн, лабораторні дослідження проводились за місцем проживання амбулаторно з урахуванням можливостей та потреби раз у 3–6 місяців. ЕКГ та ЕХО-кардіоскопія – один раз у 6-12 місяців. В міру необхідності корегувалось і лікування. На момент аналізу результатів всі хворі продовжували приймати дапагліфлозин 10 мг, так як не було жодного випадку зниження функціональної здатності нирок чи розвитку гіпоглікемії, чи інфекції сечостатевого органів. Жоден з них не припинив прийом препарату через відносно високу вартість. У аналіз були включені тільки пацієнти, що отримували дапагліфлозин 10 мг понад один

рік. Серед них 23 чоловіки та 3 жінки, віком від 39 до 63 років.

Для базисного лікування в якості антигіпертензивних, антиангінальних та лікування СН перевагу надавали інгібітору ангіотензинперетворюючого фермента (ІАПФ) лізиноприлу та блокатору рецепторів ангіотензину-II (БРА-II) лосартану (особливо при гіперурикемії), блокаторам кальцієвих каналів (БКК) амлодипіну та верапамілу (при відсутності СН), антагоністам альдостерону (АА) спіронолактону чи еплеренону, з діуретиків – торасеміду (при ризику гіперкаліємії – фуросеміду). Бета-адреноблокатори (БАБ) призначались тільки у випадку прямих показів, перевага надавалась метаболічно нейтральному небівололу. При показах до антиатеротромботичної терапії призначались статини (аторвастатин, розувастатин) та антиагрегант (з урахуванням частоти наявності гіперурикемії перевага надавалась клопідогрелю). При гіперурикемії (сечова кислота понад 360 мкмоль/л) призначався алопуринол (при рШКФ менше 60 мл/хв – флєбуксо-стат). Дапагліфлозин 10 мг був призначений як перший і єдиний протидіабетичний препарат шістьом пацієнтам з вперше виявленим ЦД2 (1 хворий з рШКФ 48 мл/хв, 5 хворих з наявною серцево-судинною та нирковою патологією); вісьмом – на додачу до метформіну у зв'язку з його недостатньою ефективністю; п'ятьом – замість похідних сульфонілсечовини, які метформін не приймали, але мали серцеву та ниркову патологію; сімом – на заміну метформіну та похідних сульфонілсечовини у зв'язку з рШКФ менше 60 мл/хв (2 хворих) або наявністю серцевої чи ниркової патології (5 хворих).

Цільовими показниками терапії були нормалізація артеріального тиску (120/70–130/80 мм рт ст.) та частоти серцевих скорочень (60–80 уд/хв.), вуглеводного (глікований гемоглобін 6–7% при нормалізації інсулінемії та чутливості до інсуліну), ліпідного (ЛПНЩ < 2,4 ммоль/л), електролітного (калій крові 3,5–5,0 ммоль/л) та пуринового (сечова кислота крові 200–360 мкмоль/л) обмінів. Кінцевою метою – зменшення чи відсутність симптомів серцевої недостатності (задишки та набряків на фоні підвищення фракції викиду лівого шлуночка), ознак ураження нирок (протеїнурії чи альбумінурії) та ниркової недостатності (зменшення альбумін/креатинінового індекса сечі та підвищення рШКФ), і, як наслідок – відсутність госпіталізацій, покращення працездатності та якості життя. Самооцінку стану здоров'я та якості життя, прихильність до лікування оцінювали усним опитуванням та по регулярності щомісячних онлайн-контактів з ініціативи пацієнтів без нагадування.

**Результати досліджень.** Динаміка клініко-лабораторних показників, самооцінки стану здоров'я та фармакотерапії на фоні прийому дапагліфлозину 10 мг/доба наведені в таблицях 1, 2.

У всіх хворих спостерігається поступове покращення стану серцево-судинної системи: нормалізація АТ (в середньому з 174/102 до 133/82 мм рт ст.) при поступовому зменшенні загальної кількості антигіпертензивних препаратів; усунення симптомів СН на фоні збільшення ФВ в середньому з 54±2,4

до  $57 \pm 1,8\%$  – тільки у 4-х хворих залишилися симптоми СН з помірно зниженою ФВ, причому і за рахунок єдиного пацієнта, котрий на початку мав СН зі зниженою ФВ, у якого відпала і потреба в прийомі сакубітрілу/валсартана. З 15-ти до 6-х зменшилась і кількість хворих, які приймають діуретики. Покращились показники функціональної здатності нирок, зокрема виросла рШКФ в середньому з  $73 \pm 3,6$  до  $84 \pm 3,6$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ , зменшилась ступінь протейнурії/альбумінурії, що також може бути одним із чинників зменшення потреби в антигіпертензивних, гіпоурикемічних та сечогінних препаратах. Пацієнти відзначали, що їм легше, ніж раніше, вдається зменшення ваги, про що свідчить динаміка ступеня ожиріння (ІМТ з  $35 \pm 1,4$  до  $31 \pm 1,2$  кг/м<sup>2</sup>, ОТ з  $142 \pm 3,2$  до  $126 \pm 2,8$  см, відповідно). Чотирьом пацієнтам

без АССЗ, тимчасово, під контролем ліпідограми, відмінено статини. Серед пацієнтів не було хворих з декомпенсованим ЦД2, і не спостерігалось різкого покращення показників вуглеводного обміну. Тим не менше, через рік після призначення дапагліфлозину тільки п'ятеро хворих приймали ще і метформін, а один, з протипоказами до нього (рШКФ менше  $60$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ) – похідний сульфонілсечовини (глюренорм).

Показово, що покращення показників здоров'я, як і самооцінка хворими його стану та якості життя відбувалось на фоні поступового зменшення кількості та/чи дози антигіпертензивних, гіпоурикемічних та сечогінних препаратів. Якщо на початку спостереження хворі приймали в середньому 6–7 препаратів, то вже через рік – 4–5. Це також може бути одним із факторів покращення

Таблиця 1

## Клінічна характеристика хворих до та на фоні лікування дапагліфлозином 10 мг/доба (n=26)

Показники	До лікування	Через 6 місяців лікування	Через 12 місяців лікування
ІМТ (кг/ м <sup>2</sup> ) (M±m)	35±1,4	32±1,5	31±1,2*
ОТ (см) (M±m)	142±3,2	135±3,2	126±2,8*
НМТ (к-ть хворих)	8	10	10
Ожиріння I ст.	10	9	9
Ожиріння II ст.	8	7	7
Ожиріння III ст.	0	0	0
ЧСС (уд/хв.) (M±m)	88±1,8	75±1,3	72±1,6
АТ сист (мм рт ст.) (M±m)	174±3,4	134±1,9*	133±1,8*
АТ діаст (мм рт ст.) (M±m)	102±2,3	86±1,3*	82±1,4*
Нормальний (к-ть хв.)	0	7	7
Високий норм. (к-ть хв.)	0	14	15
АГ 1 ступеня (к-ть хв.)	9	5	4
АГ 2 ступеня (к-ть хв.)	13	0	0
АГ 3 ступеня (к-ть хв.)	4	0	0
ФВ (%): (M±m)	54±2,4	56±1,4	57±1,8
Збережена (к-ть хв.)	16	18	19
Помірно знижена	8	8	7
Знижена (к-ть хв.)	2	0	0
Симптоми СН:			
Задишка (к-ть хв.)	23	9*	4*
Набряки гомілок (к-ть хв.)	16	4*	0
Глюкоза крові натще (ммоль/л)	8,8±0,6	7,4±0,3	6,8±0,4
Глікований гемоглобін (%)	7,6±0,2	6,4±0,4	6,4±0,3
Інсулін (мкМО/мл)	28±1,4	32±2,2	22±1,6
Індекс інсулінрезистентності	14,5±0,6	10,4±1,2	6,4±0,6*
Загальний холестерин крові	6,8±0,4	5,8±0,6	5,4±0,4
Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л)	4,0±0,2	3,2±0,3	2,8±0,2*
Сечова кислота (мкмоль/л)	416±12	278±8*	244±14*
Калій крові (ммоль/л)	4,4±0,08	4,2±0,1	4,2±0,1
Креатинін крові (мкмоль/л)	116±6,8	94±3,6	92±3,2*
рШКФ (мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ )	73±3,6	82±4,8	84±3,6
Альбумінурія (к-ть хв.)	14	13	10
Протейнурія (к-ть хв.)	7	5	3*
Альбумін/креатиніновий індекс (мг/ммоль) (к-ть хв.)			
< 3,4 – normal	8	12	15*
3,4 – 33,9 – abnormal	12	9	8
>33,9 – high abnormal	6	5	3*
Самооцінка стану здоров'я: (к-ть хв.)			
Добре	0	10*	12*
Задовільне	0	16*	14*
Незадовільне	26	0	0
Краще за попереднє	-	26*	26*

Примітка: Достовірність різниці: \* – з показником до лікування (показник розрахований за критерієм Манна-Уїтні,  $p < 0,05$ ).

Динаміка фармакотерапії хворих до та на фоні лікування дапагліфлозином 10 мг/доба (n=26)

Медикаментозна терапія:	До лікування (к-ть хв.)	Початок лікування (к-ть хв.)	Через 6 місяців лікування (к-ть хв.)	Через 12 місяців лікування (к-ть хв.)
ІАПФ	11	12	11	9
БРА-II	8	13	11	10
ІРАН	0	1	1	0
ДГП-БКК	12	9	6	4
НДГП-БКК	5	4	3	2
БАБ	12	16	14	9
АА	4	8	8	6
Діуретики:	18	15	9	6
- гідрохлоротіазид	9	0	0	0
- індапамід	3	0	2	2
- фуросемід	5	6	2	1
- торасемід	1	9	3	1
Гіпоурикемічні	6	9	7	4
Статини	6	16	16	12
Антиагреганти	8	12	12	12
Антикоагулянти	0	2	2	2
Гіпоглікемічні:				
- метформін	14	9	7	5
- похідні				
- сульфонілсечовини	8	0	0	1
- дапагліфлозин	0	26	26	26

*Примітка:* ІМТ – індекс маси тіла; ОТ – обсяг талії; НМТ – надмірна маса тіла; ЧСС – частота серцевих скорочень; АТ – артеріальний тиск; ФВ – фракція викиду; ХС – холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації; ІРАН – інгібітор рецепторів ангіотензину/неприлізину; ДГП-БКК – дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; НДГП-БКК – недигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів.

щення прихильності до лікування – якщо на початку спостереження всі 26 пацієнтів оцінювали свій стан як незадовільний, то через рік всі відзначають його покращення (14 почувають себе задовільно, а 12 – добре). Жоден не потребував стаціонарного лікування. Тобто можемо говорити про плейотропні ефекти дапагліфлозину, не пов'язані напряму з його впливом на вуглеводний обмін.

Для ілюстрації наводимо клінічний випадок:

**Клінічний випадок.** Хворий В., 54 роки, спостерігається з 2018 року з діагнозом: Гіпертонічна хвороба II стадія, 2 ступінь. Гіпертензивне серце, ХСН I стадія зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 64%). Цукровий діабет 2 типу, середньої важкості, компенсований. Подагра: подагричний артрит у фазі ремісії. ХХН II стадія (рШКФ 62 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>): змішана (гіпертензивно-метаболична) нефропатія. Аліментарно-конституційне ожиріння I ст. Атерогенна дисліпідемія. Сумлінно виконував призначене лікування: Вальсартан 160 мг х 2, Амлодипін 5 мг, Метформін 1000 мг х 2, Флебуксостат 80 мг, Розувастатин 20 мг. Почував себе задовільно, контрольні показники (АТ, глікований гемоглобін, сечова кислота, ЛПНЩ) знаходились в межах цільових рівнів. Погіршення настало у липні 2020 року, коли неконтрольованим став артеріальний тиск, що пов'язував із карантинними обмеженнями та стресами. При обстеженні виявлено: АТ часто в межах 145/90–165/105 мм рт ст., ЧСС 80–90 уд/хв, протеїнурія 0,64 г/л, рШКФ 52 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, ІМТ – 32 кг/м<sup>2</sup>, ОТ – 138 см. Вне-

сено корективи у лікування: у зв'язку з погіршенням функції нирок Метформін замінено на Дапагліфлозин у стандартній дозі 10 мг/доба, антигіпертензивну терапію посилено заміною Амлодипіна 5 мг на ретардний Верапаміл 240 мг/доба та Доксазозином 4 мг. АТ нормалізувався, покращилось і самопочуття. Контрольні обстеження виявили таку динаміку окремих показників: АТ – 115/75 та 135/85 мм рт ст.; глікований гемоглобін – 6,4 та 5,9 %; протеїнурія – 0,64 та 0,3 г/л; рШКФ – 50 та 56 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>; ІМТ – 28 та 26 кг/м<sup>2</sup>; ОТ – 126 та 118 см; сечова кислота – 185 та 210 мкмоль/л, відповідно. У зв'язку з динамікою показників тиску та сечової кислоти вже після першого контролю було відмінено Доксазозин та знижено дозу Флебуксостату до 40 мг/день. Місячна вартість лікування з дапагліфлозином у комплексі несуттєво перевищувала початкову. Станом на грудень 2022 року у задовільному стані продовжує лікування.

**Висновки.** 1. Дапагліфлозин в стандартній дозі 10 мг/доба сприяє зменшенню метаболічно активного ожиріння, нормалізації артеріального тиску, зменшує симптоми серцевої недостатності, покращує функціональну здатність нирок у хворих на цукровий діабет 2 типу з надмірною масою тіла чи ожирінням та артеріальною гіпертензією і може бути рекомендований таким пацієнтам як протидіабетичний препарат першої лінії.

2. Включення дапагліфлозину у комплекс лікування коморбідних кардіологічних хворих з цукровим діабетом 2 типу, надмірною масою тіла чи ожирінням



та артеріальною гіпертензією позитивно впливає на їх прихильність до тривалого лікування, що сприяє підвищенню його ефективності, зменшенню ризику госпіталізації, а значить і вартості.

3. Враховуючи плейотропні ефекти дапагліфлозину та позитивний вплив на прихильність пацієнтів до лікування доцільно буде вивчення його ефективності у лікуванні метаболічного синдрому з метою профілактики ЦД2.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні роботи та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результат роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Рішко О.А. – ідея, розробка концепції і дизайну дослідження, збір матеріалу, аналіз результатів, підготовка тексту статті;

Дербак М.А. – аналіз результатів, редагування статті;

Блецкан М.М. – збір матеріалу, обробка та аналіз результатів, підготовка тексту статті;

Краснова А.А. – збір матеріалу, аналіз результатів, підготовка тексту статті;

Машура Г.Ю. – збір матеріалу, обробка та аналіз результатів, підготовка тексту статті.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Reiter-Brennan C, Cainzos-Achirica M, Soroosh G, Saxon DR, Blaha MJ, Eckel RH. Cardiometabolic medicine – the US perspective on a new subspecialty. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2020 Jul 16;9(3):70-80. doi: 10.1097/XCE.000000000000224. PMID: 32803138; PMCID: PMC7410029.
2. World Health Organization. (2003) Adherence to long-term therapies : evidence for action / [edited by Eduardo Sabaté]. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>
3. Avgerinos I, Liakos A., Tsapas A., Bekiari E. Cardiovascular Risk Reduction in Type 2 Diabetes: Therapeutic Potential of Dapagliflozin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 2019 (12), 2549-2557. doi.org/10.2147/DMSO.S190356
4. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee *J Am Coll Cardiol* 2020 Sep 1;76(9):1117-1145. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.037. Epub 2020 Aug 5.
5. Wiviott S., Raz I., Bonaca M. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10.
6. McMurray J., DeMets D. , Inzucchi S. Et al. DAPA-HF Committees and Investigators (2019). The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *European journal of heart failure*, 2021(11), 1402-1411. doi.org/10.1002/ejhf.1548
7. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018 Oct; 61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
8. McMurray J., Wheeler D., Stefansson B. et al. DAPA-CKD Trial Committees and investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Failure.* 2021 Nov;9(11):807-820. doi: 10.1016/j.jchf.2021.06.017. Epub 2021 Aug 23
9. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal.* 2019. 00,1-69. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
10. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 2020;38(1):10–38. doi.org/10.2337/cd20-as01
11. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies. With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* (2021) 42, 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
12. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2021) 00,1-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368
13. Hidde J., Heerspink L. et al. (2020) Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.*, 383: 1436–1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
14. Інструкція для медичного застосування препарату FORKSIHA, затверджена наказом МОЗ України від 16.05.2022, № 814, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018 [In Ukrainian].

**Сірчак Єлизавета Степанівна,**  
доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
sirchakliza777@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>  
м. Ужгород, Україна

**Кидибиц Степан Степанович,**  
аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
stepan.kydybyts@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0002-6608-0264>  
м. Ужгород, Україна

**Палапа Василь Йосипович,**  
кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри анатомії людини та гістології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
vasyl.palapa@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-9496-203X>  
м. Ужгород, Україна

## Вегетативна дисфункція та психосоматичні зміни у хворих після холецистектомії та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу

**Вступ.** Психосоматичні стани, що трапляються в гастроентерологічній клініці, є актуальною проблемою сьогодення.

**Мета дослідження:** визначити особливості вегетативної дисфункції (ВД) та нейропсихометричні зміни у хворих після холецистектомії (ХЕ) та гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі (ГЕРХ).

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 62 хворих після ХЕ та ГЕРХ. Хворих розподілено на дві групи: в І групу ввійшли хворі після ХЕ з типовими стравохідними проявами ГЕРХ (n=38); ІІ групу склали пацієнти після ХЕ з атипичними позастравохідними проявами ГЕРХ (n=24). Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, а також визначення вегетативного статусу та нейропсихометричне тестування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено ВД в обох групах обстежуваних хворих після ХЕ та ГЕРХ. Переважна більшість пацієнтів обох досліджуваних груп часто скаржилась на лабільність настрою, підвищену дратівливість, емоційне перенапруження, відчуття тривоги, порушення сну, головний біль, підвищену втомлюваність, серцебиття, перебої в роботі серця. Більш виражені прояви ВД діагностовано у хворих ІІ групи. Охарактеризовано стан емоційної сфери та її вираженість в обстежених хворих після ХЕ та ГЕРХ з використанням нейропсихометричних тестів. Дані за шкалою самооцінки Спілберга-Ханіна вказують на виражену ситуаційну тривожність в обстежених пацієнтів обох груп (у 55,3–54,2% хворих відповідно – p<0,01). Визначення емоційної сфери за результатами шкали BDI вказує на помірну та виражену депресію у хворих ІІ групи (41,7% (p<0,05) та 33,3% (p<0,01) хворих відповідно). За шкалою Zung серед хворих ІІ групи також частіше встановлено помірну форму депресії (у 54,2% пацієнтів – p<0,05).

**Висновки.** 1. У хворих після ХЕ встановлено вегетативна дисфункція, особливо серед обстежених з атипичним клінічним перебігом ГЕРХ.

2. Нейропсихометричне тестування вказує на прояви помірної та вираженої депресії у хворих після ХЕ переважно з атипичним перебігом ГЕРХ за шкалою Спілберга-Ханіна, BDI, Цунга, а також Торонтської алекситимічної шкали.

**Ключові слова:** холецистектомія, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, вегетативна дисфункція, нейропсихометричні тести, психосоматичний стан.

**Sirchak Yelyzaveta Stepanivna,** Doctor of Sci (Med), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, sirchakliza777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>, Uzhhorod, Ukraine

**Kydybyts Stepan Stepanovich,** PhD student of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, stepan.kydybyts@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0002-6608-0264>, Uzhhorod, Ukraine

**Palapa Vasyl Yosipovich,** PhD of Sci (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Human anatomy and Histology, Medical Faculty, Uzhhorod National University, vasyi.palapa@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9496-203X>, Uzhhorod, Ukraine

## Autonomic dysfunction and psychosomatic changes in patients after cholecystectomy and gastroesophageal reflux disease

**Introduction.** Psychosomatic conditions that occur in a gastroenterology clinic are an urgent problem today.

**The purpose of the study:** to determine the features of autonomic dysfunction (AD) and neuropsychometric changes in patients after cholecystectomy (CE) and gastroesophageal reflux disease (GERD).

**Object and research methods.** There were examined 62 patients after CE and GERD. The patients were divided into two groups: the first group was included the patients after CE with typical esophageal manifestations of GERD (n=38); the II group was consisted of patients after CE with atypical extra-esophageal manifestations of GERD (n=24). All examined patients were undertaken general clinical examinations, as well as determination of vegetative status and neuropsychometric testing.

**Research results and their discussion.** AD was diagnosed in both groups of patients after CE and GERD. The overwhelming majority of patients in both study groups often complained of mood lability, increased irritability, emotional stress, anxiety, sleep disturbances, headache, fatigue, palpitations, and heart failure. More pronounced manifestations of AD were diagnosed in patients of group II. The state of the emotional sphere and its severity in the examined patients after CE and GERD were characterized using neuropsychometric tests. The data on the Spielberg-Hanin self-assessment scale indicate severe situational anxiety in the examined patients of both groups (55.3–54.2% of patients, respectively –  $p < 0.01$ ). Determination of the emotional sphere according to the BDI scale indicates moderate and severe depression in patients of group II (41.7% ( $p < 0.05$ ) and 33.3% ( $p < 0.01$ ) of patients, respectively). According to the Zung scale, moderate depression was also more often diagnosed among patients in group II (54.2% of patients –  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** 1. Autonomic dysfunction was found in patients after CE, especially among those with atypical clinical course of GERD. 2. Neuropsychometric testing indicates manifestations of moderate and severe depression in patients after CE, mainly with atypical course of GERD according to the Spielberg-Hanin scale, BDI, Zung, and the Toronto alexithymic scale.

**Key words:** cholecystectomy, gastroesophageal reflux disease, autonomic dysfunction, neuropsychometric tests, psychosomatic state.

Холецистектомія (ХЕ) за частотою виконання посідає третє місце в структурі усіх хірургічних операцій, поступаючись апендектомії та пластиці грижі передньої черевної стінки. За даними Американської асоціації хірургів, в світі щороку виконують понад 1,5 млн операцій ХЕ, в Україні – 35 000. Збільшення частоти виконання ХЕ, насамперед, пов'язане з широким впровадженням у клінічну практику лапароскопічних хірургічних технологій. Незважаючи на високу ефективність цього оперативного втручання, частота ускладнень у віддаленому періоді досить значна, основним ускладненням є постхолецистектомічний синдром (ПХЕС). За даними академіка О.О. Шалімова, частота виникнення ПХЕС становила 10–30%. ПХЕС – не є окремим захворюванням, а як збірне поняття, включає комплекс морфо-функціональних розладів в органах гепатопанкреатобіліарної зони, що виникли у віддалені строки після виконання ХЕ, прямо чи опосередковано з нею пов'язаних [1].

У хворих після ХЕ часто визначається патологічний дуоденогастральний рефлюкс (ДГР). Факторами ризику розвитку ДГР є дуоденальна дисмоторика. Частою причиною ДГР стає дуоденостаз і пов'язана з ним дуоденальна гіпертензія. Це пояснює високу частоту розвитку ДГР і дуоденогастроєзофагеального рефлюксу після холецистектомії (ХЕ). Через втрату скорочувальної функції жовчного міхура порушується гастродуоденальна моторика. Отже, для ПХЕС характерні гастроєзофагеальний рефлюкс (ГЕР), ДГР і навіть дуоденогастроєзофагеальний рефлюкс [2].

Патогенез розвитку гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на сьогодні пов'язують із функціональною недостатністю нижнього стравохідного сфінктера, причиною якої є низка факторів. Але на сьогодні є важливим розглядати проблему розвитку ГЕРХ у комплексному розумінні проблем клапанного апарату верхнього відділу шлунково-кишкового тракту [3], особливо у пацієнтів після ХЕ. При цьому ГЕРХ може призвести до симптоматичного навантаження пацієнта з поліморбідною патологією, а також значного зни-

ження якості життя, особливо при формуванні ускладнень, таких як ерозивний езофагіт, стравохід Барретта, аденокарцинома стравоходу, збільшуючи витрати на лікування таких хворих [4].

Одним із факторів, які можуть відігравати значну роль у перебігу супутніх захворювань шляхом нейрогуморальної регуляції, є вегетативна нервова система (ВНС) [5]. Окрім того, пептиди нервового походження (соматостатин, субстанція Р, ендорфіни, енкефаліни), що знайдено в клітинах, які продукують гормони шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а холецистокінін, гастрин виявлено в центральній нервовій системі (ЦНС) та нервових волокнах, що підтверджує тісний зв'язок травної та нервової систем. Спонтанна рухова активність гладких м'язів травного тракту зумовлена їх автоматизмом. Ефекти подразнення вегетативних нервів залежать від вихідного стану м'язів, частоти і сили подразнення. Гуморальні речовини здійснюють регуляцію моторики, безпосередньо впливаючи на міоцити або на нейрони органів травного тракту. Стимулюють моторику вазопресин, окситоцин [6]. Отже, психосоматичні стани, що трапляються в гастроентерологічній клініці, є актуальною проблемою сьогодення.

**Мета дослідження:** визначити особливості вегетативної дисфункції (ВД) та нейропсихометричні зміни у хворих після ХЕ та ГЕРХ.

**Об'єкт і методи дослідження.** На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне, хірургічне відділення № 1 КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОР) за 2019–2023 рр. обстежено 62 хворих після ХЕ. У всіх обстежених хворих діагностовано ГЕРХ (за результатами клінічного та ендоскопічного досліджень). Серед обстежених хворих після ХЕ чоловіків було 22 (35,5%), жінок – 40 (64,5%). Середній вік становив  $46,8 \pm 5,2$  років. Холецистектомія в середньому виконувалась  $7,6 \pm 2,8$  років тому. В контрольну групу увійшло 30 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (36,7%), жінок – 19 (63,3%). Середній вік складав  $43,2 \pm 5,8$  років.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України.

Усі обстежені пацієнти після ХЕ підлягали антропометричним, загальноклінічним, лабораторно-інструментальним методам дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання.

Діагноз ГЕРХ установлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 31.10.2013 № 943) із урахуванням скарг, даних ендоскопічного дослідження. Всім хворим після ХЕ для підтвердження діагнозу ГЕРХ виконано фіброзофагогастроудоденоскопію (ФЕГДС) за допомогою обладнання для ендоскопії з відеопроцесором „Pentax” ЕРМ-3300 із використанням гнучких фіброендоскопів фірми “Pentax” Е-2430, GIF-K20, а також проведено добовий рН-моніторинг (за методикою проф. В.Н.Чернобрового). Для ендоскопічної оцінки ступеня ураження стравоходу використовували Лос-Анджелеську (LA) класифікацію (1998 р.): ступінь А – поодинокі ерозії  $\leq 5$  мм; ступінь В –  $\geq 1$  ерозія довжиною  $> 5$  мм, не займають цілої відстані між 2 сусідніми складками стравоходу; ступінь С –  $\geq 1$  ерозія, що займає цілий простір між  $\geq 2$  складками стравоходу, займає  $\leq 75\%$  периметру стравоходу; ступінь D – ерозії або виразки, що займають  $\geq 75\%$  периметру стравоходу [7].

Вегетативну дисфункцію визначали за допомогою опитувальника О.М. Вейна (1998 р.). За результатами анкетування сума балів, що перевищувала 15, свідчила про наявність ВД вегетативної нервової системи.

Також для дослідження ВД визначали вегетативний індекс Кердо (ВІК), на основі показників гемодинаміки (частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ)).

ВІК розраховували за формулою:

$$\text{ВІК} = (1 - \text{діастолічний артеріальний тиск (ДАС) / пульс}) * 100$$

При повній вегетативній рівновазі (ейтонія) ВІК знаходиться в межах від -10 до +10. При переважанні симпатичних впливів (симпатикотонія) значення ВІК перевищує +10, а при переважанні парасимпатичних впливів (ваготонія) значення ВІК нижче -10 [6].

Для визначення нейропсихометричних особливостей у хворих після ХЕ та ГЕРХ проведено наступні тести:

1. Шкала самооцінки Ч.Д. Спілберга (1972 р.) в модифікації Ю.Л. Ханіна (1976 р.), що дозволяє шляхом самооцінки визначити рівень тривожності на даний час (реактивна тривожність як стан) і особистої тривожності (як сталої характеристики людини). Результати оцінювали наступним чином: до 30 – низька; 31–45 – помірна; 46 і більше – висока тривожність.

2. Шкала депресії Бека (Beck Depression Inventory – BDI), що дозволяє охарактеризувати емоційну сферу пацієнтів. Результати оцінювали наступним чином:

0–13 – варіації, вважаються нормою; 14–19 – легка депресія; 20–28 – помірна депресія; 29–63 – важка депресія.

3. Шкала Цунга для самооцінки депресії (Zung Self-Rating Depression Scale – ZSDS) – розроблена Zung V. (1965 р.), що використовується для виявлення кількісної оцінки вираженості депресивних розладів при різних соматичних захворюваннях. Результати оцінювали наступним чином: 20–49 – нормальний стан; 50–59 – легка депресія; 60–69 – помірна депресія; 70 і вище – тяжка депресія.

4. Торонтська алекситимічна шкала (Toronto Alexithymia Scale – TAS) – використовується для оцінки трьох основних якостей алекситимії: 1) труднощі у визначенні та описі власних переживань; 2) складність у проведенні розбіжностей між почуттями та тілесними відчуттями; 3) сфокусованість більшою мірою на зовнішні події, ніж на внутрішні переживання. За результатами даної методики «алекситимічний» тип особистості отримує 74 балів і вище, «неалекситимічний» – 62 бали і нижче.

Нейропсихометричне тестування у обстежуваних нами пацієнтів проводили з інтервалом у 2–3 години для відновлення уваги та концентраційної здатності.

Хворих на ХЕ розподілено на дві групи, залежно від клінічної форми ГЕРХ: в I групу ввійшло 38 (61,3%) хворих з типовими стравохідними проявами ГЕРХ; II групу склали 24 (38,7%) пацієнтів з атипovими клінічними ознаками ГЕРХ.

Аналіз і обробка результатів обстежених хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз клінічних ознак ГЕРХ у хворих після ХЕ дав змогу встановити, що типові стравохідні симптоми ГЕРХ (печія, відрижка кислим, дисфагія) діагностовано у 61,3% обстежених. Слід зазначити, що у 38,7% обстежених після ХЕ діагностовано позастравохідні клінічні форми ГЕРХ (кардіологічні, бронхо-легеневі, отоларингологічні, стоматологічні).

Аналіз отриманих результатів вказує на вегетативну дисфункцію в обох групах обстежуваних хворих після ХЕ та ГЕРХ за даними опитувальника Вейна О.М. та ВІК. Виявлено, що переважна більшість пацієнтів обох досліджуваних груп часто скаргилась на лабільність настрою, підвищену дратівливість, емоційне перенапруження, відчуття тривоги, порушення сну, головний біль, підвищену втомлюваність, серцебиття, перебої в роботі серця. При цьому, більш виражені прояви ВД діагностовано у хворих II групи (пацієнти після ХЕ з атипovими клінічними проявами ГЕРХ). Результати оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи (ВНС) в обстежених пацієнтів представлено у табл. 1.

За результатами опитувальника Вейна максимально виражені прояви ВД діагностовано у хворих II групи (збільшення балів за шкалою Вейна О.М. до  $54,26 \pm 2,26$  бали –  $p < 0,001$ ), що відповідало вираженій ВД. У хворих I групи цей показник також був вище за дані контрольної групи і становив  $32,17 \pm 2,15$  бали –  $p < 0,01$ .

Показники функціонального стану ВНС в обстежених

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені пацієнти	
		I група (n=38)	II група (n=24)
Стан ВНС за шкалою Вейна О.М., бали	9,03±0,12	32,17±2,15**	54,26±2,26***,+
ЧСС, за 1 хвилину	71,28±4,22	82,11±1,74	93,44±1,86*,+
САТ, мм рт. ст.	112,56±6,35	132,08±2,06*	151,74±3,21**,+
ДАТ, мм рт. ст.	72,45±4,46	78,99±2,50	97,62±2,45*,+
ВІК	4,23±0,38	12,26±0,55**	-14,77±1,82**,++

Примітка: відмінності між показниками контрольної групи та в обстежених хворих достовірні: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ ; різниця між показниками у хворих I та II груп статистично достовірна: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ .

Частота серцевих скорочень у хворих II групи достовірно був вище, ніж у хворих I групи. У обстежених хворих II групи як систолічний (САТ), так і діастолічний артеріальний тиск були вищим за такі показники контрольної групи, тоді як у хворих I групи лише показник САТ достовірно був вищим за показник контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Отже, аналіз отриманих показників вказує на переважання впливу парасимпатичного відділу ВНС у хворих II групи, тоді як у хворих I групи показники функціонального стану ВНС вказують на вплив її симпатичного відділу. При цьому, результат ВІК у хворих II групи складав – 14,77±1,82 ( $p < 0,01$ ), а у хворих I групи – 12,26±0,55 ( $p < 0,01$ ).

Охарактеризовано стан емоційної сфери та її вираженість в обстежених хворих після ХЕ та ГЕРХ з використанням нейропсихометричних тестів. Дані за шкалою самооцінки Ч.Д.Спілберга та Ю.Л. Ханіна вказують на виражену ситуаційну тривожність в обстежених пацієнтів обох груп (у 55,3–54,2% хворих відповідно –  $p < 0,01$ ) – рис. 1. Також майже з однаковою частотою діагностовано особиста тривожність у пацієнтів після ХЕ та ГЕРХ обох груп. Хоча слід зазначити, як особиста, так і ситуаційна тривожність у хворих II групи відповідала високій ступені вираженості (64,7±1,2 бали та 56,3±2,0 бали відповідно –  $p < 0,05$ ), тоді як у хворих I групи як особиста, так і ситуаційна тривожність визначалась помірної ступені вираженості (38,1±1,6 бали та 34,5±0,9 бали відповідно –  $p < 0,05$ ).

Визначення емоційної сфери за результатами тесту BDI частіше вказує на помірну та виражену депресію у хворих II групи (41,7% ( $p < 0,05$ ) та 33,3% ( $p < 0,01$ ).

хворих відповідно), тоді як у хворих I групи частіше діагностовано депресія легкої та помірної ступені вираженості (у 44,7% та у 41,7% хворих відповідно). По балам, відповідно у хворих I групи легка депресія складала 15,3±0,4 бали та 22,7±0,5 бали помірної депресія, тоді як у пацієнтів II групи помірної депресія відповідала 27,7±0,3 балам –  $p < 0,05$ , а виражена депресія – 48,0±1,1 бали –  $p < 0,01$ . Аналіз результатів тесту BDI встановив, що більшу частину відповідей склали саме ті, що характеризують апатичні та соматичні прояви депресії. Результати наведено на рис. 2.

За шкалою Zung у жодного обстеженого пацієнта з ГЕРХ після ХЕ не діагностовано тяжку депресію. У хворих I групи переважно встановлено легку, масковану форму депресії (у 52,5% обстежених –  $p < 0,05$ ), тоді як серед хворих II групи частіше встановлено помірну форму депресії (у 54,2% пацієнтів –  $p < 0,05$ ) – рис. 3.

У хворих I групи за шкалою Zung легка депресія складала 52,4±0,7 бали та 63,3±0,4 бали помірної депресія, тоді як у пацієнтів II групи помірної депресія відповідала 58,7±0,5 балам –  $p < 0,05$ , а виражена депресія – 67,8±0,6 балам –  $p < 0,05$ .

На здатність вербалізувати свої емоції, пережиті самим або іншими людьми ситуації вказує результат Торонтської алекситимічної шкали (рис. 4).

Торонтський тест вказує, що 34,2% хворих I групи та 41,7% обстежених II групи ( $p < 0,05$ ) мають проблеми при спілкуванні із вербалізацією свого емоційного стану. Часто пацієнти не здатні адекватно описати пережиті ними ситуації, а також хворі не можуть виразно охарактеризувати свій емоційний стан.

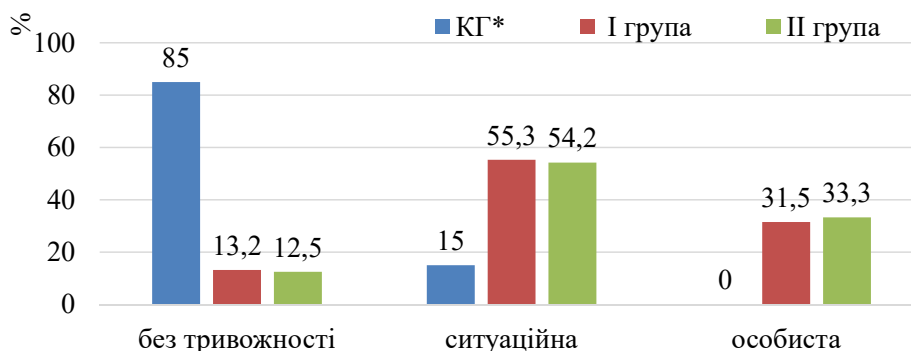


Рис. 1. Показників шкали самооцінки Спілберга-Ханіна у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

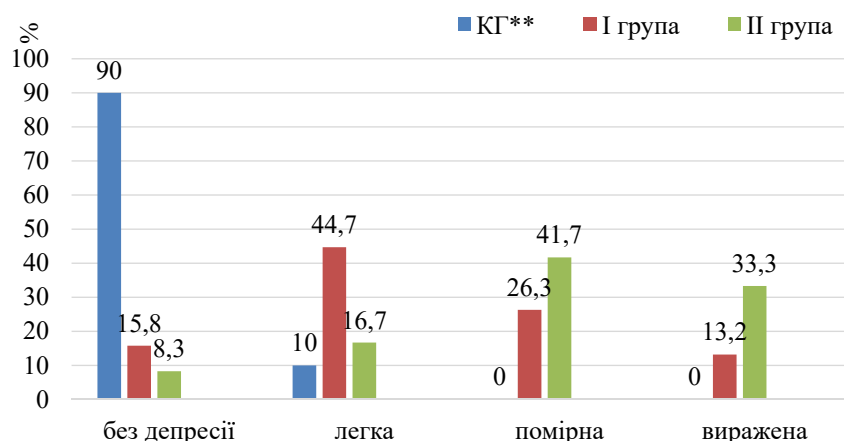


Рис. 2. Вираженість депресії за шкалою BDI у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

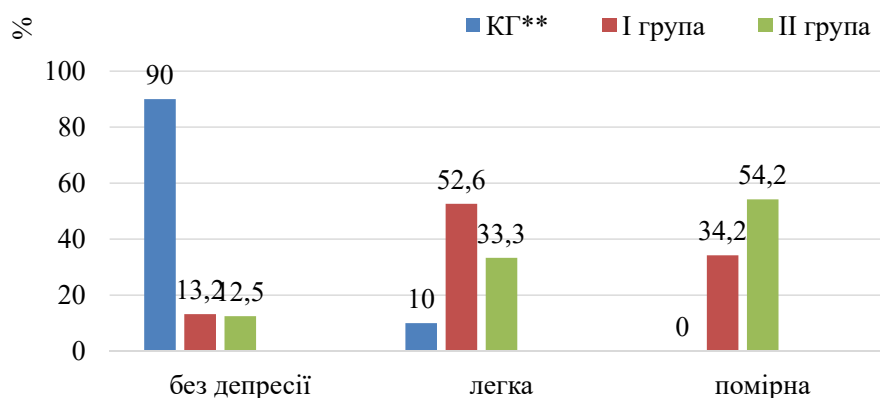


Рис. 3. Вираженість депресії за шкалою Zung у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

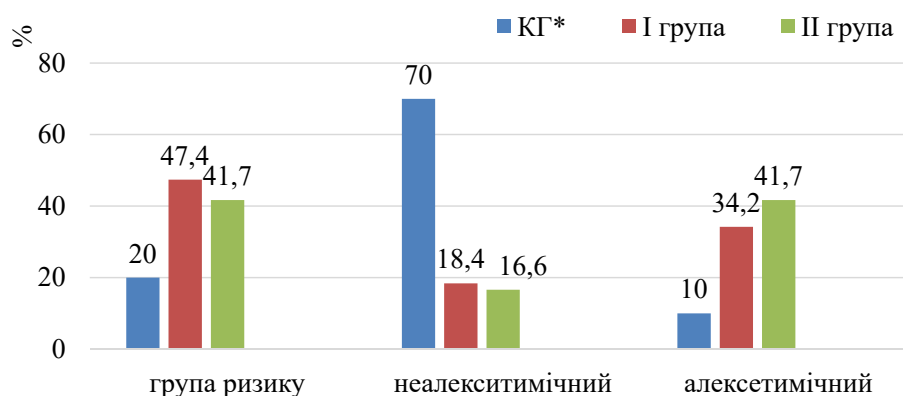


Рис. 4. Показники за Торонтською шкалою у обстежених

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими різниця статистично достовірна: \* –  $p < 0,05$ .

Отже, як вказують результати отриманих даних, у хворих після ХЕ має місце прояви ВД, особливо у пацієнтів з атипovими клінічними ознаками ГЕРХ. Також у хворих після ХЕ з позастравохідними ознаками ГЕРХ частіше виявлено ознаки помірної та вираженої депресії за результатами нейропсихометричного тестування.

**Обговорення отриманих результатів.** Психосоматичні розлади є причиною скарг у 36,0–71,0%

хворих, які звертаються до лікарів у зв'язку з порушеннями з боку органів травлення. При захворюваннях органів травлення вторинні психопатологічні прояви відсутні лише у 10,3% хворих. Окремі фрагментарні астеничні порушення відзначаються у 22,1% хворих, а у 67,3% – більш складні психопатологічні зміни стану [8].

Отримані нами результати також вказують на високу частоту вегетативної дисфункції у хворих після ХЕ, особливо серед обстежених з атипovим клінічним

перебігом ГЕРХ. Позастравохідна симптоматика рефлюксної хвороби, що протікає під «маскою» ураження серцево-судинної системи, бронхо-легеневої патології, ураження ЛОР-органів, стоматологічні проблеми, що часто мають місце у пацієнтів після ХЕ, сприяють формуванню більш виражених нейропсихометричних порушень у даних пацієнтів. У хворих після ХЕ та ГЕРХ часто має місце ознаки депресії, що виникає на фоні вираженої астенизації даних пацієнтів. Часто пацієнти збентежені своїм загальним станом, виникненням вище наведених атипових клінічних симптомів що вимагає проведення відповідної корекції. Отже,

подальші дослідження в даному напрямку необхідні для розробки ефективних методів та консолідованого підходу декількох суміжних спеціалістів для ведення хворих після ХЕ, особливо при поєднанні її з ГЕРХ.

**Висновки.** 1. У хворих після ХЕ встановлено вегетативна дисфункція, особливо серед обстежених з атиповим клінічним перебігом ГЕРХ.

2. Нейропсихометричне тестування вказує на прояви помірної та вираженої депресії у хворих після ХЕ переважно з атиповим перебігом ГЕРХ за школою Спілберга-Ханіна, BDI, Цунга, а також Торонтської алекситимічної шкали.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення ВД та нейропсихометричних змін у пацієнтів після ХЕ та ГЕРХ для розробки ефективних методів їх корекції.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Сірчак Є.С. – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

Кидибиц С.С. – відбір тематичних пацієнтів, обробка та аналіз матеріалів, написання рукопису;

Палапа В.Й. – статистичний аналіз отриманих даних.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Nichitaylo MYu, Zagriyuchuk MS, Gutsulyak AI, Gomom AV, Stokolos AV, Prysyzhnyuk VV Postcholecystectomy syndrome: classification, the risk factors, criteria of the diagnosis establishment, treatment-diagnostic algorithm. *Clinical surgery*. 2016; 4: 12–16.
2. Gubergric NB, Agibalov OM, Steshenko AO Comorbid patient with chronic pancreatitis. *Health of Ukraine*. 2021; 3: 19–21.
3. Mosiychuk LM, Kushnirenko IV, Demeshkina LV et al. Features of clinical picture in patients with GERD combined with Oddi's sphincter dysfunction. *Gastroenterology*. – 2015; 3(57): 34-39.
4. Jones DB Obesity and Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Bariatric Times*. 2016; 13 (5): 10–15.
5. Mosiychuk L.M, Shevtsova OM, Petishko OP. Clinical and vegetative disorders, adaptive capacity and stress resistance in patients with precancerous conditions of the stomach in comorbidity with thyroid pathology. *Gastroenterologia*. 2021; 55(1): 1–6.
6. Stepanov YuM, Zigalo YeV Indicators of heart rate variability in the assessment of adaptation processes and stress resistance in gastroenterological patients (use of the latest technologies of PRECISE diagnostics). *Gastroenterology*. 2020; 54(2): 113-123.
7. Lundell LR, Dent J, Bennett JR, et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut*. 1999; 45(2): 172-180. doi:10.1136/gut.45.2.172.
8. Platnikova YeYu, Gracheva TYu, Moskvina YaV The role of psychosomatic factors in the formation of diseases of the digestive organs. *Herald of the club of pancreatologists*. 2018; 4(41): 58–65.

**Сірчак Єлизавета Степанівна,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
sirchakliza777@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>  
м. Ужгород, Україна

**Марошан Моніка Тіборівна,**

аспірантка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
maroshanm190@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-5878-3229>  
м. Ужгород, Україна

## Прогресування ознак печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки при COVID-19

**Вступ.** Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки мають підвищений ризик важкого перебігу захворювання і смерті після інфікування SARS-CoV-2, а COVID-19 посилює ураження печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки.

**Мета дослідження:** визначити динаміку ознак печінкової енцефалопатії (ПЕ) у хворих на цироз печінки (ЦП) при COVID-19.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 52 хворих на ЦП із ознаками ПЕ після COVID-19. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, а також виконано нейропсихометричне тестування.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих на ЦП, що перехворіли COVID-19 встановлено прогресування ураження печінки: достовірне зменшення осіб з ЦП класу А (стадія компенсації) на 7,7% ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалось збільшенням хворих з ЦП класу С (стадія декомпенсації) – на 11,5% ( $p < 0,05$ ) через місяць після перенесеної гострої респіраторної інфекції, що викликано вірусом SARS-CoV-2. У хворих на ЦП після COVID-19 часто визначали скарги на головокружіння, головний біль, порушення пам'яті та уваги, затrudнення та сповільнення при виконанні повсякденних практичних навиків, дратівливість, періодичну апатію, тривожність. Визначення важкості клінічних проявів ПЕ у обстежених хворих на ЦП після виписки з лікарні при COVID-19 вказує на переважання пацієнтів з ПЕ I–II ст. при суб- та декомпенсації ЦП, тоді як при компенсації захворювання переважають пацієнти з латентною ПЕ. При контрольному обстеженні хворих через 1 місяць встановлено прогресування ознак ПЕ. Встановлено збільшення кількості пацієнтів на ЦП з ПЕ II ст. при класах В та С за Child-Pugh на фоні зменшення осіб з латентною ПЕ та ПЕ I ст. При прогресуванні та декомпенсації ЦП у 16,7% хворих діагностовано ПЕ III ст.

**Висновки.** 1. У хворих на ЦП клінічно ознаки ПЕ проявляються порушенням когнітивних функцій, настрою та поведінки і прогресують від мінімальних проявів у хворих при компенсації захворювання до максимально виражених змін при декомпенсації циротичного процесу. 2. Ознаки ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19 мають тенденцію до прогресування у постковідному періоді.

**Ключові слова:** цироз печінки, печінкова енцефалопатія, COVID-19, нейропсихометричні тести.

**Sirchak Yelyzaveta Stepanivna**, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, sirchakliza777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>, Uzhhorod, Ukraine

**Maroshan Monika Tiborivna**, PhD student of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, maroshanm190@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5878-3229>, Uzhhorod, Ukraine

## Progression of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in COVID-19

**Introduction.** Patients with chronic liver disease are at increased risk of severe illness and death after SARS-CoV-2 infection, and COVID-19 exacerbates liver damage in patients with chronic liver disease.

**The purpose of the study:** to determine the dynamics of hepatic encephalopathy (HE) signs in patients with liver cirrhosis (LC) with COVID-19.

**Object and research methods.** We examined 52 patients with LC and HE after COVID-19. All examined patients underwent general clinical examinations and neuropsychometric testing.

**Research results and their discussion.** In patients with LC and COVID-19, progression of liver damage was found: a significant decrease in patients with LC class A (compensation stage) by 7.7% ( $p < 0.05$ ), accompanied by an increase in patients with LC class C (decompensation stage) – by 11.5% ( $p < 0.05$ ) one month after an acute respiratory infection caused by SARS-CoV-2 virus. Patients with LC after COVID-19 often had complaints of dizziness, headache, memory and attention impairment, difficulty and slowing down in performing everyday practical skills, irritability, periodic apathy, and anxiety. Determination of the severity of clinical manifestations of HE in the examined patients with LC after discharge from the hospital with COVID-19 indicates the prevalence of patients with grade I-II of HE in sub- and decompensation of LC, while patients with latent HE predominate in compensation of the disease. In the control examination of patients after 1 month, the progression of signs of HE was established. An increase in the number of patients with LC with grade II of HE in Child-Pugh classes B and C was found against the background of a decrease in patients with latent HE and grade I HE. With progression and decompensation of LC, 16.7% of patients were diagnosed with grade III of HE.



**Conclusions.** 1. In patients with cirrhosis, signs of HE clinically are manifested by impaired cognitive function, mood and behavior and progress from minimal manifestations in patients with compensation of the disease to the most pronounced changes in the decompensation of the cirrhotic process. 2. Clinical manifestation of HE in patients with LC after COVID-19 tend to progress in the post-COVID-19 period.

**Key words:** liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, COVID-19, neuropsychometric tests.

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), що призводить до важкого гострого респіраторного синдрому, стала глобальною пандемією та становить серйозну загрозу для здоров'я населення. Крім того, що COVID-19 проявляється респіраторними синдромами, у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання також виникають ускладнення з боку інших органів, зокрема ураження печінки [1]. Оскільки коронавірус націлений на рецептори ангіотензинперетворюючого ферменту, вірус, ймовірно, також може призвести до мультиорганних ускладнень [2]. Найвні супутні захворювання у пацієнтів з COVID-19 є факторами ризику розвитку тяжкого захворювання та високої смертності [3].

Порушення функції печінки відносно часто зустрічаються у пацієнтів з COVID-19. Його клінічні прояви можуть коливатися від безсимптомного підвищення рівня печінкових ферментів до декомпенсації її функцій, а ураження печінки більш поширене у важких і критичних пацієнтів. Ураження печінки у пацієнтів із COVID-19 – це комплексний ефект, опосередкований багатьма факторами, включаючи пошкодження печінки, безпосередньо спричинене SARS-CoV-2, ушкодження печінки, спричинене ліками, гіпоксія, реперфузійна дисфункція, імунний стрес і дія запальних факторів. Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки, особливо хворі з алкогольною хворобою печінки, неалкогольною жировою хворобою печінки, цирозом печінки та гепатоцелюлярною карциномою, мають підвищений ризик важкого перебігу захворювання і смерті після інфікування SARS-CoV-2, а COVID-19 посилює ураження печінки у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки [1].

Цироз печінки (ЦП) є кінцевою стадією хронічного захворювання печінки, спричиненого переважно вірусною інфекцією, метаболічним ожирінням печінки або вживанням алкоголю. Дослідження показало, що дія вірусу SARS-CoV-2 на організм людини пов'язаний із зв'язуванням його з рецепторами ангіотензинперетворюючого ферменту-2, що розташовані в гепатоцитах і сприяють прямому гепатотоксичному ураженню. У пацієнтів з ЦП, які мають імунну дисфункцію, зараження SARS-CoV-2 може призвести до гіршого наслідку COVID-19 і збільшення смертності. Кілька досліджень продемонстрували, що пацієнти з ЦП при COVID-19 мають вищий ризик смертності, ніж пацієнтів з цирозом без інфекції COVID-19. За даними деяких авторів, що частота смертності пацієнтів із ЦП та COVID-19 вища і становила 30%, ніж при ЦП без COVID-19, коли смертність складає лише 19% [4].

Отже, дослідження особливостей прогресування ЦП та його ускладнень, в тому числі і печінкової енцефалопатії (ПЕ) при COVID-19 є актуальним питанням сучасної медицини, що вимагає консолідованого підходу лікарів різних спеціальностей для розробки ефективних методів лікування та профілактики.

**Мета дослідження:** визначити динаміку ознак ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19.

**Об'єкт і методи дослідження.** Комплексне обстеження та лікування хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ». В наукове дослідження включено 52 хворих на ЦП, що перехворіли COVID-19. Обстежені пацієнти за період 2020 р. по 2023 рр. проходили лікування у КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД, а також в КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» ЗОР з підтвердженим діагнозом COVID-19 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2) і вижили внаслідок інфікування гострим респіраторним вірусом SARS-CoV-2. Серед обстежених хворих чоловіків було 28 (53,8%), середній вік становив 52,6±4,5 років; жінок було 24 (46,2%), середній вік для них складав 49,7±5,1 років.

У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 11 (55,0%), жінок – 9 (45,0%). Середній вік складав 51,7±6,4 роки.

Всі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностичних та лікувальних заходів) з вживанням усіх заходів для забезпечення анонімності даних. Методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Критеріями виключення із дослідження були: вік хворих до 18 років та більше 75 років, пацієнти з позапечінковою портальною гіпертензією, синдромом Бадда-Кіарі, тромбозами ворітної та селезінкової вен, застійною гепатопатією, гематологічними та лімфопроліферативними захворюваннями, а також відсутність інформаційної згоди від пацієнта, ВІЛ інфекція, онкологічні захворювання, вагітність.

Важкість ЦП оцінювали за класифікацією Child-Turkotte в модифікації Pugh (1973), враховуючи рівень білірубину, альбуміну, показник протромбінового часу, наявність або відсутність асцитів та ПЕ, а також за шкалою MELD (Model of End – Stage Liver Disease – математична модель кінцевої стадії захворювання печінки). Шкала MELD застосовується для прогнозу летальності у пацієнтів з декомпенсованим цирозом, що включає оцінку біліарної системи, функції нирок і згортальної системи крові [5].

Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту, а також результатів еластометрії печінки. Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою з акцентом на показники печінки. Також проведено фіброезофагогастроуденоскопію верхніх відділів шлунково-кишкового тракту для дослідження стану слизової оболонки та

визначення ступені варикозно розширених вен стравоходу чи шлунку.

Обстеженим хворим на ЦП проводили визначення маркерів вірусу гепатиту В, С та D за допомогою тест-систем фірми "Human" (Німеччина) для імуноферментного аналізу (ІФА) на апараті "Humareader" (Німеччина). Діагноз АХП підтверджувався фактом тривалого зловживання алкоголем. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), високий рівень споживання для жінок становить понад 840 мл 40 об% алкоголю на тиждень; для чоловіків – понад 1260 мл 40 об% алкоголю на тиждень та обов'язковими результатами діагностичних тестів CAGE (загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, обумовлених вживанням алкоголю) або AUDIT розроблений ВООЗ (оцінка  $\geq 8$  для чоловіків віком до 60 років, або  $\geq 4$  для жінок, підлітків або чоловіків старше 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу) [6].

Неврологічний статус, стан психічних та когнітивних функцій у хворих на ЦП при COVID-19 оцінювали перед випискою із стаціонару, а також на амбулаторному етапі спостереження за даними пацієнтами через 1 місяць після виписки з лікарні за допомогою психометричного тестування, а також проводили електроенцефалографічне (ЕЕГ) дослідження.

Важкість ПЕ визначали за критеріями West-Haven, згідно з якими розрізняють 4 клінічні стадії, а також латентну ПЕ (0 ст.) [7].

Порушення функції центральної нервової системи (ЦНС) визначали у хворих на ЦП, які були у притямі та орієнтовані, за допомогою таких нейропсихометричних тестів (НПТ):

1. Шкала MMSE (Mini-Mental State Examination) – коротка шкала оцінки психічного статусу, для оцінки стану когнітивних функцій. Максимальний показник у цьому тесті 30 балів, що відповідає найбільш високим когнітивним здібностям. Чим менший результат тесту, тим більше виражений когнітивний дефіцит.

2. Тест зв'язку чисел (ТЗЧ) – за допомогою цього тесту оцінюється спроможність до здійснення когнітивних рухів. Пацієнт з'єднує лінією числа від 1 до 25, які надруковані відповідним чином на аркуші паперу. Оцінюється час, затрачений на виконання завдання.

3. Тест копіювання ліній – лабіринт (ТКЛ) – для визначення конструктивної апраксії. Тест дає уявлення про здатність пацієнта орієнтуватися на місцевості.

4. Символьно-цифровий тест (СЦТ) – використовується для оцінки швидкості й точності рухів. Пацієнту пропонується набір цифр від 1 до 9, кожна з яких асоціюється з відповідним символом. Оцінюється загальна кількість правильно внесених символів відповідно до цифр протягом 90 секунд. Результат виражається у відсотках.

5. Методика «Числовий квадрат» (ЧК) – для оцінки об'єму розподілу та переключення уваги. У квадраті з 25 клітинами у випадковому порядку розташовані числа від 1 до 40, причому 15 чисел випущено. Пацієнт за 90 секунд має закреслити у числовому ряді цифри, які відсутні у квадраті. Підраховується кількість правильних відповідей.

6. Тест Мюнстерберга (ТМ) на сприйняття, спрямована на визначення вибірковості уваги. Серед хаотично розташованих букв розміщені слова (25 слів). Пацієнт, проглядаючи рядок за рядком якнайшвидше має знайти ці слова. На виконання завдання дається 2 хв. Оцінюється кількість знайдених слів і кількість помилок, тобто пропущених і неправильно виділених слів.

7. Методика «Розстановка чисел» (РЧ) – для оцінки довільної уваги. У квадраті з 25 клітинками на бланку стимульного матеріалу наведені числа в довільній послідовності. Протягом 2 хвилин хворі повинні розмістити ці числа на бланку для заповнення у висхідній послідовності. Оцінка проводиться за кількістю правильно записаних чисел. Середня норма 22 і вище.

8. Методика «Пам'ять на числа» (ПЧ) – для оцінки короточасної зорової пам'яті, її об'єму і точності. Пацієнту протягом 20 секунд демонструють таблицю з дванадцятьма двозначними числами, які потрібно запам'ятати і записати на бланк після того, як таблицю заберуть. Оцінка проводиться за кількістю правильно відтворених чисел. Норма для дорослої людини – 7 і вище.

9. Методика «Пам'ять на образи» (ПО) – для вивчення образної пам'яті. Хворому експонується таблиця з 16 образами протягом 20 секунд. Образи необхідно запам'ятати і протягом 1 хвилини відтворити на бланку. Оцінка результатів тестування проводиться за кількістю правильно відтворених образів. Норма – 6 правильних відповідей і більше.

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) та «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми Statistics for Windows v.10.0 (StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведено визначення етіологічних чинників формування ЦП у обстежуваних нами пацієнтів – рис. 1.

Встановлено, що найбільш частою причиною формування ЦП було алкогольне ураження печінки – у 48,1% обстежених, а також інфікування вірусом гепатиту С (у 25,0% випадків). У 15,4% випадків до формування ЦП призводило інфікування вірусом гепатиту В, а поєднання HCV та HBV діагностовано у 7,7% хворих та у 3,8% обстежених – поєднання HBV та HDV інфекцій.

Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили за ступенями важкості на класи Child-Pugh (при виписці із лікарні (ВЛ) у зв'язку із інфікуванням вірусом SARS-CoV-2), а також через 1 місяць після стаціонарного лікування – рис. 2.

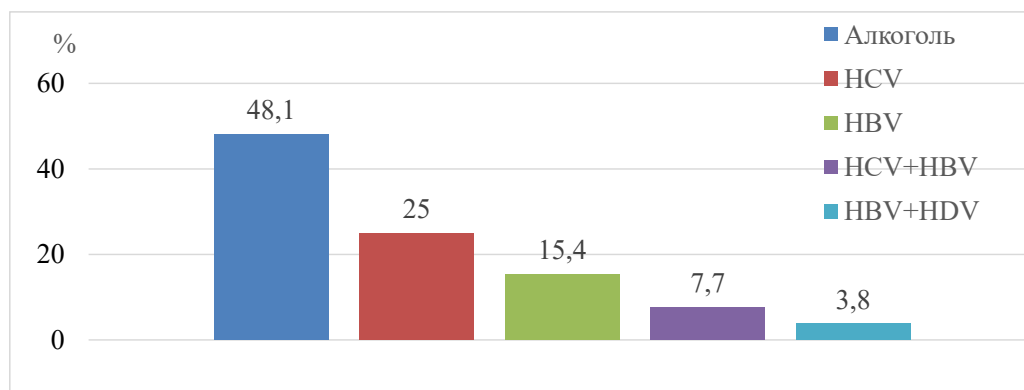


Рис. 1. Етіологічні фактори формування ЦП у обстежених хворих

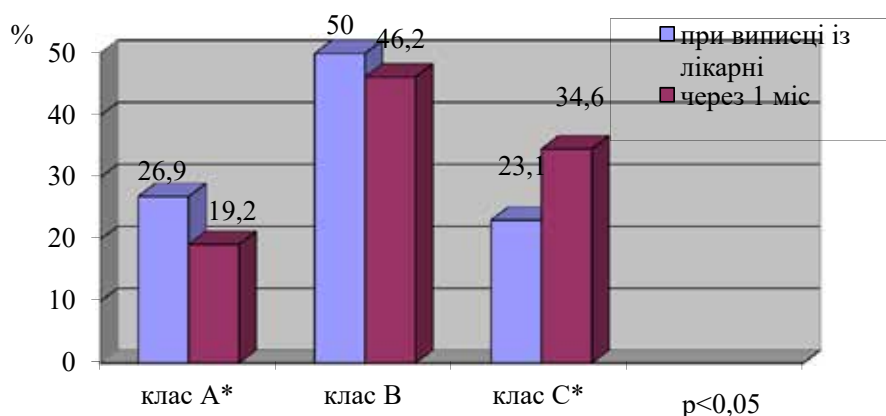


Рис. 2. Розподіл хворих на ЦП при COVID-19 по класам важкості за Child-Pugh

Аналіз отриманих даних вказує на те, що у хворих на ЦП, що перехворіли COVID-19 встановлено прогресування ураження печінки, а саме – достовірне зменшення осіб з ЦП класу А (стадія компенсації) на 7,7% ( $p < 0,05$ ), що, відповідно супроводжувалось збільшенням хворих з ЦП класу С (стадія декомпенсації) – на 11,5% ( $p < 0,05$ ) через місяць після перенесеної гострої респіраторної інфекції, що викликано вірусом SARS-CoV-2.

У хворих на ЦП після COVID-19 часто визначали скарги на головокружіння, головний біль, порушення пам'яті та уваги, затруднення та сповільнення при виконанні повсякденних практичних навиків, дратівливість, періодичну апатію, тривожність. Результати НПТ хворих на ЦП після COVID-19 в динаміці наведені в таблиці 1.

Аналіз отриманих даних НПТ вказує на порушення інтелекту у вигляді деменції легкого та помірного ступеня у пацієнтів на ЦП класу В та С відразу після виписки із стаціонару при COVID-19, а також його прогресування у віддаленому постковідному періоді за шкалою MMSE.

Швидкість пізнавальної діяльності визначали за допомогою тесту зв'язку чисел і символно-числового тесту. Встановлено, що у хворих на ЦП класу В та С як відразу перед випискою із стаціонару при COVID-19, так і через 1 місяць (на етапі амбулаторного спостереження) при проведенні даного тесту жоден з хворих не справився із завданням, що вказує на ПЕ різної вираже-

ності. При повторному проведенні НПТ діагностовано прогресування важкості ПЕ за результатами даного тесту у хворих на ЦП після COVID-19.

Також встановлено, що хворих на ЦП після COVID-19 значною мірою страждає оптико-просторова діяльність, одним з варіантів порушення якої є конструктивна апраксія за даними тесту для визначення швидкості і точності тонкої моторики рук –тест «лабіринт». При проведенні тесту копіювання ліній виявили явно виражену конструктивну апраксію у хворих на ЦП, із максимально вираженими змінами при декомпенсації захворювання (клас С). Через місяць при повторному проведенні даного тесту хворі на ЦП виконали тест ліній з більшою кількістю виходів за лінію, що вказує на погіршення швидкості і точності тонкої моторики рук.

Саме тест «числовий квадрат» викликала у обстежених нами пацієнтів на ЦП незалежно від класу важкості захворювання, найбільшу кількість запитань щодо його методики проведення, хоча всі тести проводились з інтервалом 15–20 хвилин для того, щоб хворі відпочили і сконцентрували увагу. Методику даного тесту доводилося роз'яснювати декілька разів. При цьому, встановлено зменшення кількості вірних відповідей у постковідному періоді спостереження за хворими на ЦП.

Діагностовано виражені порушення пам'яті та уваги у хворих на ЦП при COVID-19 за результатами тесту Мюнстерберга на вибірковість уваги та методики «роз-

Результати психометричного тестування хворих на ЦП з ознаками ПЕ при COVID-19

НПТ	Хворі на ЦП					
	Клас А		Клас В		Клас С	
	після ВЛ n=14	через 1 міс., n=10	після ВЛ n=26	через 1 міс., n=24	після ВЛ n=26	через 1 міс., n=24
MMSE	27,5±0,9	24,3±1,2	22,7±1,4+	18,5±0,7	21,2±0,8+	16,2±1,1^
ТЗЧ	33,7±2,1	58,2±1,7*	63,9±2,0++	98,9±2,1***^	74,4±1,8++	109,5±1,6***^^
СЦТ	78,6%	54,3%*	58,2%+	42,0%*^	53,1%+	24,9%***^
ТКЛ, с. виходів за лінію	75,5±8,2 с. 7,5±0,4	125,0±2,7 с** 14,9±1,1**	88,9±4,4 с. 10,6±1,2	165,8±4,5 с***^ 17,9±0,8*	108,7±3,8 с+ 12,9±1,4+	226,0±1,7 с***^^ 22,3±1,6***^
ЧК	12,2±0,7	8,1±1,0*	9,7±0,8	5,2±1,1*^	7,6±0,8+	2,8±0,6***^^
ТМ	19,7±0,5	12,4±0,2*	12,3±1,1+	10,8±0,5	10,2±0,4+	7,8±0,4*^
РЧ	18,3±1,4	14,6±0,8*	14,2±1,0	9,7±0,6*	11,7±0,9+	8,2±0,8*^
ПЧ	6,2±0,6	5,2±0,5	5,4±0,7	4,8±0,4	4,9±0,7+	3,6±0,8*^
ПО	5,8±0,8	4,9±0,7	5,0±0,8	4,1±0,4	4,7±0,7	3,1±0,5*^

*Примітка:* різниця між показниками у хворих в межах класу важкості ЦП після ВЛ приводу COVID-19 та через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції достовірна \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП по класах важкості за Child-Pugh після ВЛ приводу COVID-19 достовірна + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП по класах важкості за Child-Pugh через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції достовірна ^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ .

становка чисел» – тесту на довільну увагу. Спостерігається погіршення концентрації уваги та прогресування ознак ПЕ у хворих на ЦП через 1 місяць після перенесеної гострої респіраторної інфекції.

Для оцінки короткочасної зорової пам'яті, її об'єму і точності використовували тест «пам'ять на числа», а тест «пам'ять на образи» проводили для визначення образної пам'яті. Слід зазначити, що у обстежених нами пацієнтів на ЦП як на етапі після стаціонарного лікування, так і через 1 місяць після COVID-19 страждає більше пам'ять на числа, ніж пам'ять на образи.

Після узагальнення результатів проведених НПТ у всіх хворих на ЦП виявили субклінічні та клінічні прояви ПЕ. Визначення важкості клінічних проявів ПЕ у обстежених хворих на ЦП після виписки з лікарні при COVID-19 вказує на переважання пацієнтів з ПЕ I–II ст. при суб- та декомпенсації ЦП, тоді як серед хворих на ЦП з компенсованою стадією у 42,9% випадків визначали ознаки латентної ПЕ – табл. 2.

При контрольному обстеженні хворих через 1 місяць встановлено прогресування ознак ПЕ. У хворих на ЦП класу А за Child-Pugh у всіх пацієнтів визначались субклінічні ознаки ПЕ. Також збільшилось кількість пацієнтів з ПЕ II ст. в класах В та С за Child-Pugh на фоні зменшення осіб з латентною ПЕ та ПЕ I ст. Слід зазначити, що при прогресуванні та декомпенсації ЦП нами діагностовано у 16,7% хворих ПЕ III ст.

Детальний аналіз анамнестичних даних дав змогу встановити, що декомпенсація ЦП та прогресування клінічних ознак ПЕ після COVID-19 частіше спостерігалось при вірусній етіології захворювання, а саме серед обстежених, у яких ЦП діагностовано та фоні вірусу гепатиту В, а також поєднанні вірусу гепатиту В та D та коінфекції В і С.

**Обговорення отриманих результатів.** Відомо, що особи з ЦП мають вищий ризик важкого перебігу COVID-19 та/або більше ускладнень, пов'язаних із основним захворюванням печінки, якщо вони інфіку-

Таблиця 2

Динаміка клінічних проявів ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19

Клінічні прояви ПЕ	Хворі на ЦП					
	Клас А		Клас В		Клас С	
	після ВЛ n=14	через 1 міс., n=10	після ВЛ n=26	через 1 міс., n=24	після ВЛ n=12	через 1 міс., n=18
Відсутня	57,1%	—	—	—	—	—
Латентна	42,9%++	100,0%**	19,2%	8,4%*^^	16,7%	—
I ст.	—	—	46,2%+	33,3%*^	33,3%	11,1%**
II ст.	—	—	34,6%+	58,3%*^	50,0	72,2%**
III ст.	—	—	—	—	—	16,7%

*Примітка:* різниця між показниками у хворих в межах класу важкості ЦП після ВЛ приводу COVID-19 та через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції достовірна \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП по класах важкості за Child-Pugh після ВЛ приводу COVID-19 достовірна + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих на ЦП по класах важкості за Child-Pugh через 1 місяць після гострої респіраторної інфекції достовірна ^ –  $p < 0,05$ ; ^^ –  $p < 0,01$ .

ються COVID-19, що, відповідно вимагає більш тривалої госпіталізації та підвищує смертність. Встановлено, що ризик важкості та смертності від COVID-19 у два рази є вищим серед пацієнтів із хронічним захворюванням печінки (ХЗП), ніж серед пацієнтів без ХЗП. Подібні результати спостерігалися в іншому огляді, в якому пацієнти з COVID-19 із ХЗП мали більш ніж у 4 рази більше шансів на розвиток важкого захворювання та майже вдвічі більше шансів померти порівняно з пацієнтами з COVID-19 без ХЗП [3]. Отже, COVID-19 може вплинути на перебіг, процедури скринінгу, діагностики та лікування цирозу печінки.

Проведені ретроспективні дослідження показали різний ступінь підвищення аланінтрансамінази/аспартаттрансамінази при COVID-19. Обмежена кількість гістопатологічних досліджень печінки також повідомляла про гострий портальний некроз цього органу. Інші дослідження пацієнтів із COVID-19 задокументували гостру печінкову енцефалопатію зі зміною психічного стану. Поза сумнівом, більша обізнаність про ці ускладнення позитивно сприяє своєчасному та ефективному веденню та лікуванню пацієнтів [2].

Коронавірусна хвороба 2019 найчастіше призвела у пацієнтів до легеневих захворювань, включаючи важкий гострий респіраторний синдром. Однак приблизно у 14–53% пацієнтів із нещодавно діагностованою інфекцією COVID-19 печінка є органом, який найбільше постраждав, на відміну від легенів. У пацієнтів із наявним ураженням печінки першими симп-

томами інфекції COVID-19 можуть бути загострення печінкової недостатності, наприклад печінкова енцефалопатія або загострення асцити. Це особливо актуально при COVID-19 у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки. Різне загострення печінкової недостатності може бути першим симптомом накладення інфекції COVID-19 на вже існуюче захворювання печінки [7], що обов'язково слід враховувати при введенні даних пацієнтів як на госпитальному так і у віддаленому періоді COVID-19.

Результати наших досліджень також вказують на погіршення клінічних симптомів ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19. Особливо небезпечними в плані прогресування захворювання є пацієнти на ЦП в стадії суб-та декомпенсації. Хворі на ЦП після перенесеного COVID-19 є групою ризику щодо наростанням ознак портальної гіпертензії, що вимагає необхідних заходів для профілактики формування кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка, наростання асцити, а також печінково-клітинної недостатності із формуванням/прогресуванням ПЕ.

**Висновки.** 1. У хворих на ЦП клінічно ознаки ПЕ проявляються порушенням когнітивних функцій, настрою та поведінки і прогресують від мінімальних проявів у хворих при компенсації захворювання до максимально виражених змін при декомпенсації циротичного процесу.

2. Ознаки ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19 мають тенденцію до прогресування у постковідному періоді.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення особливостей проявів ПЕ у хворих на ЦП при COVID-19 для розробки ефективних методів профілактики їх прогресування та корекції.

**Інформація пор конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Сірчак Є.С. – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

Марошан М.Т. – відбір тематичних пацієнтів, обробка отриманого матеріалу, статистичний аналіз отриманих даних, написання рукопису.

## ЛІТЕРАТУРА

- Lia P, Liua Y, Chenga Z, Yua X, Li Y COVID-19-associated liver injury: Clinical characteristics, pathophysiological mechanisms and treatment management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 154: 113568. doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113568
- Davoodian N, Kargar-Abargouei E, Firouzjaei MA COVID-19 and Hepatic Encephalopathy: A Narrative Review. *Hormozgan Med J*. 2022; 26 (2): 113-118. doi: 10.34172/hmj.2022.19
- Nagarajan R, Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Hariharan VS. COVID-19 Severity and Mortality Among Chronic Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prev Chronic Dis* 2022; 19:210228. DOI: <https://doi.org/10.5888/pcd19.210228>.
- Aprilicia G, Syarif S, Kalista KF et al. Survival COVID-19 in Adult Patients with Liver Cirrhosis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*. 2021; 2 (22): 124–129. DOI: 10.24871/2222021124-129
- Wiesner RH Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2005; 11: 261–263.
- Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги алкогольний гепатит. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 06.11.2014 р. № 826.
- Prakash R, Mullen KD Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2010; 7 (9): 515–525. doi: 10.1038/nrgastro.2010.116.
- Chowdhury T, Sultana J, Dutta J, et al. Rapid Turn From Cirrhosis to Encephalopathy Following COVID-19 Infection: A Cautionary Tale. *Cureus*. 2022; 14 (2): e22089. DOI 10.7759/cureus.22089

**Сірчак Єлизавета Степанівна,**

доктор медичних наук, професор,  
завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
sirchakliza777@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>  
м. Ужгород, Україна

**Стегура Аделіна Віталіївна,**

аспірантка кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
adelina.stehura@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-9435-1263>  
м. Ужгород, Україна

**Заячук Ілля Петрович,**

кандидат медичних наук, доцент,  
доцент кафедри фізіології та патофізіології,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
illya.zayachuk@uzhnu.edu.ua  
<https://orcid.org/0000-0001-8032-8337>  
м. Ужгород, Україна

## Ефективність використання Зафаколу 3D на динаміку рівня кальпротектину та $\alpha 1$ -антитрипсину та показники кальцієвого обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та ураження кишечника, що перехворіли COVID-19

**Вступ.** Перенесена COVID-19 може індукувати зміни у травній системі, особливо у пацієнтів з коморбідним фоном.

**Мета дослідження:** визначити ефективність комплексної терапії із використанням препарату Зафакол 3D на динаміку клінічних проявів та лабораторні маркери ураження кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП), що перехворіли COVID-19.

**Об'єкт і методи дослідження.** Обстежено 44 хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19. Хворих розподілено на дві групи: в I групу ввійшли хворі, що на фоні корекції функціонального стану печінки, при потребі – показників вуглеводного обміну, додатково приймали міотропний спазмолітик мебеверин та лактулозу по 5,0 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця (n=20); II групу склали 24 хворих, які окрім мебеверина отримували комплексний пробіотик «Зафакол 3D» по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом 1 місяця.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У хворих II групи закрепи зменшилися на 58,3%, тоді як у хворих I групи – лише на 45,0% (p<0,05) після курсу лікування. Проведена комплексна терапія переважно у пацієнтів II сприяло достовірному зменшенню рівня фекального кальпротектину (ФКП) (до 54,8±1,4 мкг/л – p<0,01), тоді як у пацієнтів I групи діагностовано лише незначні зміни в рівнях ФКП. Така ж тенденція прослідковувалась і при аналізі рівня  $\alpha 1$ -антитрипсину ( $\alpha 1$ -АТ) у сироватці крові та в калі, а також його кліренсу – особливо серед обстежених II групи. Встановлено нормалізацію рівня вітаміну D3 та іонів кальцію в сироватці крові переважно у хворих II групи (пацієнти, що приймали препарат Зафакол 3D).

**Висновки.** 1. У хворих на НАЖХП після перенесеної COVID-19 ураження кишечника часто проявляється порушенням акту дефекації у вигляді закріпів, що змінюються проносами, а також метеоризмом і болем по ходу товстої кишки. 2. Визначення рівня ФКП та рівня  $\alpha 1$ -АТ (у сироватці крові, в калі та розрахунок його кліренса) є ефективним методом для діагностики ураження кишечника у хворих з НАЖХП, що перехворіли COVID-19. 3. Використання препарату Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника, що є наслідком перенесеної COVID-19, є ефективним, безпечним та патогенетично обгрунтованим методом лікування. При цьому, встановлено не лише зменшення вираженості клінічної симптоматики, а й позитивна динаміка таких біомаркерів запалення, як рівень ФКП та  $\alpha 1$ -АТ. 4. Курсовий прийом Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 сприяє нормалізації рівня вітаміну D3 та іонів кальцію у сироватці крові.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, COVID-19, ураження кишечника, фекальний кальпротектин,  $\alpha 1$ -антитрипсин, лікування.

**Sirchak Yelyzaveta Stepanivna**, Doctor of Sci (Med), Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, sirchakliza777@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6738-0843>, Uzhhorod, Ukraine

**Stehura Adelina Vitalievna**, PhD student of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Medical Faculty, Uzhhorod National University, adelina.stehura@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-9435-1263>, Uzhhorod, Ukraine

**Zayachuk Ilya Petrovich**, PhD of Sci (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department of Physiology and Pathophysiology, Medical Faculty 2, Uzhhorod National University, illya.zayachuk@uzhnu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-8032-8337>, Uzhhorod, Ukraine

## The effectiveness of Zafacol 3D on the dynamics of calprotectin and $\alpha$ 1-antitrypsin levels and calcium metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and intestinal lesions who have had COVID-19

**Introduction.** COVID-19 can induce changes in the digestive system, especially in patients with comorbidities.

**The aim of the study** was to determine the effectiveness of complex therapy using Zafacol 3D on the dynamics of clinical manifestations and laboratory markers of intestinal damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) who have had COVID-19.

**Object and research methods.** We examined 44 patients with NAFLD and intestinal lesions after COVID-19. Patients were divided into two groups: group I included patients who, against the background of correction of the functional state of the liver, if necessary, carbohydrate metabolism, additionally took the mebeverine and lactulose, 5.0 ml 3 times a day for 1 month (n=20); group II consisted of 24 patients who, in addition to mebeverine, received the complex probiotic Zafacol 3D, 1 tablet 2 times a day after meals for 1 month.

**Research results and their discussion.** In patients of group II, constipation decreased by 58.3%, while in patients of group I – only by 45.0% ( $p < 0.05$ ) after the course of treatment. The complex therapy performed mainly in patients of group II contributed to a significant decrease in the level of fecal calprotectin (FCP) (to  $54.8 \pm 1.4 \mu\text{g/l}$  –  $p < 0.01$ ), while in patients of group I only minor changes in FCP levels were diagnosed. The same trend was observed when analyzing the level of  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT) in the blood serum and feces, as well as its clearance – especially among the subjects of group II. Normalization of vitamin D3 and calcium ions in the blood serum was found mainly in patients of group II (patients taking Zafacol 3D).

**Conclusions.** 1. In patients with NAFLD after COVID-19, intestinal damage is often manifested by impaired bowel movements in the form of constipation, followed by diarrhea, as well as flatulence and pain along the colon. 2. Determination of the level of FCP and the level of  $\alpha$ 1-AT (in the blood serum, in the feces and calculation of its clearance) is an effective method for diagnosing intestinal damage in patients with NAFLD who have had COVID-19. 3. The use of Zafacol 3D as part of complex therapy in patients with NAFLD and intestinal damage resulting from COVID-19 is an effective, safe and pathogenetically sound treatment. At the same time, not only a decrease in the severity of clinical symptoms, but also a positive dynamics of such inflammatory biomarkers as the level of FFA and  $\alpha$ 1-AT was found. 4. A course of Zafacol 3D as part of complex therapy in patients with NAFLD and intestinal damage after COVID-19 helps to normalize the level of vitamin D3 and calcium ions in the blood serum.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, COVID-19, intestinal lesions, fecal calprotectin,  $\alpha$ 1-antitrypsin, treatment.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає провідну роль серед інших етіологічних форм хронічних уражень печінки в західних країнах, і в даний час її розглядають як одну з основних причин розвитку криптогенного цирозу печінки. У західних країнах НАЖХП діагностують у 17–46% дорослого населення і досягає 90% в популяції пацієнтів з ожирінням [1].

Між печінкою і кишечником існує тісний зв'язок, при цьому, взаємодія є двонаправленою, оскільки продукти кишкового походження проникають в кишечник, проходячи через ворітну вену в печінку, в той час як жовч і антитіла, що секретуються печінкою, проходять з печінки через кишечник. Отже, при НАЖХП порушення функціонального стану печінки негативно впливає також на функціональний стан кишечника. Все більше даних вказують на тісний взаємозв'язок між дієтичними факторами і факторами навколишнього середовища (включаючи контамінанти харчових продуктів, бактерії, віруси), кишечником, кровотоком і метаболізмом в печінці, з шляхами, що включають кишкову проникність, склад мікробіоти кишечника, бактеріальні продукти, імунітет, місцеве і системне запалення [2].

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), що викликається вірусом (SARS-CoV-2) і призводить найчастіше до важкого гострого респіраторного синдрому, Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВОЗ) була оголошена глобальною пандемією. COVID-19 демонструє високий ступінь клінічної гетерогенності, починаючи від безсимптомного до важкого захворювання, аж до летального наслідку [3]. SARS-CoV-2 в основному атакує дихальну систему, оскільки вона представляє основну точку входу збудника в організм господаря, але вірус також може вражати кілька органів. Хоча більшість осіб, інфікованих SARS-CoV-2 не мають симптомів або спосте-

рігаються помірно виражені симптоми, але у деяких осіб при інфікуванні SARS-CoV-2, може розвинути поліорганна дисфункція. Тяжкість COVID-19 зазвичай збільшується при поєднанні декількох супутніх захворювань, таких як гіпертонія, діабет, ожиріння та/або похилий вік. Крім того, SARS-CoV-2 може викликати шлунково-кишкові симптоми, такі як блювота, діарея або біль у животі на ранніх стадіях захворювання. Кишкова дисфункція викликає зміни кишкових мікробів і збільшення запальних цитокінів. Діагностика шлунково-кишкових симптомів, які передують респіраторним проблемам під час COVID-19, може бути необхідною умовою для раннього виявлення захворювання та ефективного лікування [4]. З іншого боку, перенесена COVID-19 може індукувати зміни у травній системі, особливо у пацієнтів з коморбідним фоном. Отже, визначення особливостей клінічного перебігу, а також пошук нових біомаркерів ураження органів травлення після перенесеної COVID-19 може допомогти визначити нові терапевтичні цілі.

**Мета дослідження:** визначити ефективність комплексної терапії із використанням препарату Зафакол 3D на динаміку клінічних проявів та лабораторні маркери ураження кишечника у хворих на НАЖХП, що перехворіли COVID-19.

**Об'єкт і методи дослідження.** Комплексне обстеження та лікування хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ». В наукове дослідження включено 44 хворих на НАЖХП на амбулаторному етапі спостереження після перенесеної COVID-19. З анамнезу встановлено, що всі обстежені пацієнти мали підтверджений діагноз інфікування вірусом SARS-CoV-2 (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛІР-тест) до ПНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E

SARS-CoV-2) і вижили внаслідок інфікування гострим респіраторним вірусом COVID-19.

Серед обстежених пацієнтів чоловіків було 24 (54,5%), жінок – 20 (45,5%). Середній вік складав 52,4±5,8 років. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік складав 51,4±4,6 років.

Критерієм виключення із дослідження було позитивний результат до антигенів бактерій *Clostridium difficile* у калі, наявність алкогольного, аутоімунного, вірусного (віруси гепатитів В, С, D) ураження печінки, неспецифічного виразкового коліту, хвороби Крона в анамнезі.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих розподілили залежно від показника ІМС, при якому ІМС 16,0 і менше відповідав вираженому дефіцитові маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,0–24,9 – нормальній масі; 25,0–29,9 – надмірній масі; 30,0–34,9 – ожирінню I ступеня; 35,0–39,9 – ожирінню II ступеня; 40,0 і більше – ожирінню III ступеня [5].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. В сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки, показників ліпідного та вуглеводного обмінів.

Діагноз НАЖХП виставлено згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [6]. Ступінь ураження печінки визначали із використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score

(NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), фібротесту (ФТ), а також результатів еластометрії печінки (ЕП).

До та після проведеного лікування у сироватці крові та калі методом імуноферментного аналізу (ІФА) проводили визначення рівня  $\alpha$ 1-антитрипсину ( $\alpha$ 1-АТ) із подальшим розрахунком його кліренсу з використанням тест-системи фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина). Також методом ІФА досліджували рівень фекального кальпротектину (ФКП).

Хворих розподілено на дві групи залежно від призначеного методу лікування для корекції порушень з боку кишечника. В I групу (n=20) увійшли пацієнти на НАЖХП та ураження кишечника після перенесеної COVID-19, що на фоні корекції функціонального стану печінки, при потребі – показників вуглеводного обміну, додатково приймали міотропний спазмолітик мебеверин (фірми Київський вітамінний завод, Україна, «Аспазмін») по 200 мг 2 рази на добу до їжі та лактулозу (World Medicine, «Медулак») по 5,0 мл 3 рази на добу протягом 1 місяця. Другу групу склали 24 хворих з НАЖХП та ураження кишечника після перенесеної COVID-19, які з метою корекції порушень з боку кишечника окрім мебеверина отримували комплексний пробіотик «Зафакол 3D» (фірми Ворвартс Фарма, Україна) по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом 1 місяця.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Основним клінічним проявом, у зв'язку з чим хворі на НАЖХП, що перехворіли COVID-19, звернулись за медичною допомогою і вказувало на ураження кишечника було порушення акту дефекації у вигляді закрепів (діагностовано у 80,0–83,3% обстежених). Часто також пацієнти з НАЖХП після перенесеної COVID-19 скаржились на метеоризм, періодичні болі по ходу товстої кишки та порушення акту дефекації, що проявлялось закрепами, що змінювались проносами. Встановлено, що наведені скарги почали турбували пацієнтів в середньому через 5,8±0,6 місяців після перенесеної COVID-19. Результати наведено у табл. 1.

Проведена терапія сприяло зменшенню вираженості та частоти закрепів у обстежених пацієнтів обох груп. При цьому, слід зазначити, що у хворих

Таблиця 1

## Динаміка клінічних проявів ураження кишечника в обстежених хворих на фоні проведеного лікування

Показник	Обстежені пацієнти			
	I група (n=20)		II група (n=24)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Закреп	80,0%	35,0%**	83,3%	25,0%**,+
Закреп, що змінюється діареею	20,0%	55,0%*	16,7%	8,3%**;++
Метеоризм	75,0%	50,0%*	70,8%	20,8%**;++
Болі по ходу товстої кишки	55,0%	30,0%*	50,0%	12,5%**,+

Примітка: різниця між показниками у хворих по групах до та після лікування достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих I та II групи після лікування достовірна: + –  $p < 0,05$ ; ++ –  $p < 0,01$ .



II групи, що отримували комплексний пробіотик Зафакол 3D закрепи зменшилися на 58,3%, тоді як у хворих I групи – лише на 45,0% ( $p < 0,05$ ). Звертає увагу той факт, що у хворих I групи на фоні зменшення кількості осіб із закрепами частіше встановлено пацієнтів, які скаржились на порушення акту дефекації у вигляді чередування закрепів та проносів. У хворих II групи, навпаки, проведена комплексна терапія сприяло зменшенню осіб, які до лікування скаржились на закрепи, що змінюються проносами (зменшення на 8,4% відповідно –  $p < 0,01$ ). Метеоризм після лікування у хворих I групи зменшився в 1,5 рази ( $p < 0,05$ ), тоді як серед обстежених II групи – в 3,4 рази ( $p < 0,01$ ).

Визначення таких біомаркерів запалення, як рівень ФКП та  $\alpha 1$ -АТ (як у сироватці крові, так і в зразках фекалій) до проведеного лікування були підвищені у всіх обстежених хворих на НАЖХП, які перехворіли COVID-19 і вказували на запальні зміни у стінках кишечника та порушення кишечного бар'єру у даних пацієнтів – табл. 2.

Проведена комплексна терапія переважно у пацієнтів II групи (із застосуванням курсового прийому комплексного пробіотика) сприяло достовірному зменшенню рівня ФКП (до  $54,8 \pm 1,4$  мкг/л –  $p < 0,01$ ), тоді як у пацієнтів I групи діагностовано лише незначні зміни в рівнях ФКП. Така ж тенденція прослідковувалась і при аналізі рівня  $\alpha 1$ -АТ у сироватці крові та в калі, а також його кліренсу – особливо серед обстежених II групи.

Отже, комплексна терапія із використанням комбінованого пробіотика Зафакол 3D є більш ефективним

на динаміку клінічних симптомів у хворих з НАЖХП та ураженням кишечника після COVID-19, ніж застосування пребіотика лактулози. Також у хворих II групи використання Зафакол 3D є патогенетично обґрунтованим засобом, що сприяє зменшенню біомаркерів запалення кишечника у даних пацієнтів.

Встановлено зниження рівня вітаміну D3 та кальцію у сироватці крові у хворих з НАЖХП та ураження кишечника після перенесено COVID-19 – табл. 3.

Нами досліджено динаміку показників рівня 25(OH)D та  $Ca^{++}$  у сироватці крові на фоні проведеного лікування із застосуванням різних схем корекції розладів акту дефекації у хворих з НАЖХП та ураженням кишечника, що перехворіли COVID-19. Встановлено нормалізацію рівня вітаміну D3 та іонів кальцію в сироватці крові переважно у хворих II групи (пацієнти, що приймали препарат Зафакол 3D). У хворих I групи діагностовано лише незначні позитивні зміни в даних показниках після курсу лікування із використанням лактулози.

**Обговорення отриманих результатів.** SARS-CoV-2 спричинив найбільшу світову пандемію з часів грипу 1918 року. Наслідки COVID-19 є руйнівними, і не втрачають своєї актуальності до цього часу у всьому світі [4]. Встановлено, що симптоми з боку органів травлення, в тому числі діарея, блювота та біль у животі зареєстровано у 50,5% випадків пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2. У частини пацієнтів при інфікуванні SARS-CoV-2 діагностують лише симптоми з боку органів травлення [7]. Отже, неklasичні симптоми COVID-19, а саме – зміни з боку шлунково-киш-

Таблиця 2

**Динаміка показників фекального кальпротектину та  $\alpha 1$ -антитрипсину в обстежених на фоні проведеного лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені пацієнти			
		I група (n=20)		II група (n=24)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФКП, мкг/л	26,3 $\pm$ 1,15	112,4 $\pm$ 2,1**	93,6 $\pm$ 1,4	123,0 $\pm$ 1,8**	54,8 $\pm$ 1,4 <sup>^^+</sup>
<b>Рівень <math>\alpha 1</math>-АТ</b>					
в сироватці крові, мг/дл	121,7 $\pm$ 2,2	372,5 $\pm$ 2,6**	346,0 $\pm$ 2,8 <sup>^</sup>	394,1 $\pm$ 2,2**	223,5 $\pm$ 1,2 <sup>^^++</sup>
в калі, мг/дл	14,25 $\pm$ 0,23	28,3 $\pm$ 0,7*	25,1 $\pm$ 0,4	30,2 $\pm$ 0,5*	19,6 $\pm$ 0,3 <sup>^+</sup>
Кліренс $\alpha 1$ -АТ, мл/добу	17,33 $\pm$ 0,45	82,8 $\pm$ 0,5**	77,5 $\pm$ 0,8	86,6 $\pm$ 0,9**	38,9 $\pm$ 0,7 <sup>^^++</sup>

*Примітка:* між показниками контрольної групи та обстеженими хворими до лікування достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих по групах до та після лікування достовірна: <sup>^</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>^^</sup> –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих I та II групи після лікування достовірна: <sup>+</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>++</sup> –  $p < 0,01$ .

Таблиця 3

**Динаміка показників кальцієвого обміну у сироватці крові в обстежених на фоні проведеного лікування**

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені пацієнти			
		I група (n=20)		II група (n=24)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
25(OH)D, нг/мл	35,2 $\pm$ 0,7	24,1 $\pm$ 0,4*	25,3 $\pm$ 0,3	23,7 $\pm$ 0,6*	33,7 $\pm$ 0,6 <sup>^+</sup>
$Ca^{++}$ , ммоль/л	2,41 $\pm$ 0,27	2,03 $\pm$ 0,06*	2,11 $\pm$ 0,05	2,05 $\pm$ 0,07*	2,37 $\pm$ 0,04 <sup>^</sup>

*Примітка:* між показниками контрольної групи та обстеженими хворими до лікування достовірна: \* –  $p < 0,05$ ; різниця між показниками у хворих по групах до та після лікування достовірна: <sup>^</sup> –  $p < 0,05$ ; різниця між показниками у хворих I та II групи після лікування достовірна: <sup>+</sup> –  $p < 0,05$ .

кового тракту, виникають часто, і вони можуть сприяти усугубити важкість перебігу COVID-19.

Отримані нами дані вказують на запальні зміни кишечника та порушення кишкової стінки у обстежених пацієнтів на НАЖХП, що перехворіли COVID-19. Клінічно ці зміни проявляють порушенням акту дефекації, метеоризмом та періодичними болями по ходу товстої кишки. Також аналіз показників кальцієвого обміну вказує на зменшення рівня вітаміну D3 та кальцію в сироватці крові, що, ймовірно є наслідком синдрому малябсорбції на тлі запальних змін у пацієнтів з НАЖХП.

Встановлено виражену позитивну динаміку на фоні комплексної терапії із використанням препарату Зафакол D3 на динаміку клінічних симптомів та лабораторних маркерів запалення кишечника у хворих на НАЖХП після перенесеної COVID-19. Позитивний ефект даного препарату обумовлений компонентами, що входять до його складу, а саме: 1) кальцію бутират (307,0 мг – що еквівалентно 250,0 мг масляної кислоти). Масляна кислота належить до жирних кислот з коротким ланцюгом, яка утворюється в товстому кишечнику в процесі ферментації клітковини мікрофлорою та виконує наступні функції: забезпечує енергією клітини слизової оболонки товстого кишечника, сприяє відновленню енергетичного статусу та покращенню метаболічних процесів в колоноцитах; покращує кишковий бар'єр та попереджує проникнення патогенних бактерій з просвіту кишечника в кровеносне русло; стимулює процеси фізіологічної проліферації нормальних колоноцитів та сприяє підтриманню цілісності слизової оболонки та її відновленню в разі ураження кишечника; зменшує синтез прозапальних цитокінів та проявляє протизапальну дію; регулює водно-електролітний баланс у просвіті товстого кишечника; знижує вісцеральну гіперчутливість та больові відчуття; забезпечує колонізаційну резистентність кишечника за рахунок пригнічення росту і розмноження патогенних бактерій; 2) інулін (відноситься до групи пребіотиків) – сприяючи розмноженню та активному росту нормальної мікрофлори кишечника, також підсилює колонізаційну резистентність та детоксикаційну функцію мікрофлори, а також

її властивість підтримувати всі види обміну речовин в організмі та всі функції шлунково-кишкового тракту (моторну, секреторну, всмоктувальну, екскреторну, імунну); 3) *Bifidobacterium bifidum* та *Bifidobacterium lactis*. Біфідобактерії є необхідною складовою нормальної мікрофлори кишечника. Вони сприяють підтриманню та нормалізації мікробіоценозу кишечника, зменшенню проникливості слизової оболонки кишечника для патогенів, токсинів та алергенів, збільшенню швидкості регенерації слизової оболонки, покращенню травлення та всмоктуванню поживних речовин, вітамінів та мінералів, синтезу вітамінів групи B, вітаміну K, фолієвої та ніотинової кислот, засвоєнню кальцію та вітаміну D, підтриманню імунітету, нормалізації кишкової перистальтики.

Отже, комплексна терапія із використанням препарату на основі інуліну, біфідобактерій та масляної кислоти – є патогенетично обґрунтованим. При цьому, його використання сприяє зменшенню проявів кишкової диспепсії, регулює акт дефекації, зменшуючи запальні зміни в слизовій оболонці товстої кишки у хворих на НАЖХП з ураженням кишечника після перенесеної COVID-19.

**Висновки.** 1. У хворих на НАЖХП після перенесеної COVID-19 ураження кишечника часто проявляється порушенням акту дефекації у вигляді закрепів, що змінюються проносами, а також метеоризмом і болем по ходу товстої кишки.

2. Визначення рівня ФКП та рівня  $\alpha 1$ -АТ (у сироватці крові, в калі та розрахунок його кліренса) є ефективним методом для діагностики ураження кишечника у хворих з НАЖХП, що перехворіли COVID-19.

3. Використання препарату Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника, що є наслідком перенесеної COVID-19, є ефективним, безпечним та патогенетично обґрунтованим методом лікування. При цьому, встановлено не лише зменшення вираженості клінічної симптоматики, а й позитивна динаміка таких біомаркерів запалення, як рівень ФКП та  $\alpha 1$ -АТ.

4. Курсовий прийом Зафакол 3D у складі комплексної терапії у хворих на НАЖХП та ураження кишечника після COVID-19 сприяє нормалізації рівня вітаміну D3 та іонів кальцію у сироватці крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення особливостей ураження кишечника у хворих з НАЖХП, що перехворіли COVID-19 для розробки ефективних методів їх корекції.

**Інформація пор конфлікт інтересів.** Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що не отримали жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:**

Сірчак Є.С. – концепція та дизайн дослідження, аналіз отриманих даних;

Стегура А.В. – відбір тематичних пацієнтів, обробка та аналіз матеріалів, написання рукопису;

Заячук І.П. – статистичний аналіз отриманих даних.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Lim H-W, Bernstein DE Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics. Clinics in Liver Disease. 2018; 22 (1): 39–57. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.008>
2. Agostino Di Ciaula, Piero Portincasa et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. J. Clin. Med. 2020; 9 (8): 2648.

3. de Nies L, Galata V, Martin-Gallausiaux C et al. Altered infective competence of the human gut microbiome in COVID-19. *Microbiome*. 2023; 11: 46. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01472-7>
4. Villapol S Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational Research*. 2020; 5 (226): 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.08.004>
5. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
6. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64: 1388–1402.
7. Bürsa A, Belma A Gut-lung axis and dysbiosis in COVID-19. *Turkish Journal of Biology*. 2020; 44 (7): Article 13. <https://doi.org/10.3906/biy-2005-102>
8. Kazmierczak-Siedlecka K, Vitale E, Makarewicz W COVID-19 – gastrointestinal and gut microbiota-related aspects. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24: 10853-10859.

*Литвинець Людмила Ярославівна,  
доктор медичних наук,  
професор кафедри педіатрії,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
doclitvinetsl@gmail.com  
<https://orsid.org/0000-0001-8136-7215>  
м. Івано-Франківськ, Україна*

*Литвинець Владислава Євгенівна,  
асистент кафедри урології,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
vlytvynetsl@ifmnu.edu.ua  
<https://orsid.org/0000-0002-9203-4392>  
м. Івано-Франківськ, Україна*

*Литвинець-Голутяк Уляна Євгенівна,  
кандидат медичних наук,  
доцент кафедри стоматології,  
Івано-Франківський національний медичний університет  
doclitvinetsl@gmail.com  
<https://orsid.org/0000-0001-8712-1427>  
м. Івано-Франківськ, Україна*

## **Результати використання комбінованого препарату гіалуронідази (дефібра) при лікуванні хворих на хронічний бактеріальний простатит**

Сьогодні хронічний простатит (ХП) розглядається як запальне захворювання інфекційного генезу з можливим приєднанням аутоімунних порушень, що характеризується ураженням як паренхіматозної, так і інтерстиціальної тканини передміхурової залози (ПЗ). За рекомендацією Європейської асоціації урологів ХП є бактеріальним та абактеріальним (синдром хронічного тазового болю), запальний, незапальний і асимптомний. Незважаючи на більш, ніж вікову історію вивчення різних патогенетичних ланок розвитку хронічного ХП, це захворювання залишається недостатньо вивченим, доволі поширеним і складає важливу медико-соціальну проблему. Відомості епідеміології ХП суперечливі і вивчені доволі фрагментовано. Адже, за даними наукових досліджень близько 39% чоловіків мають прояви простатиту, однак, за медичною допомогою звертається лише 2/3 з них. За даними досліджень ряду авторів, які вивчали поширеність простатиту у чоловіків віком від 20 до 40 рр. відомо, що 25% мужчин з урологічними захворюваннями мають симптоми простатиту. Сьогодні ХП розглядається як запальне захворювання інфекційного генезу з можливим приєднанням аутоімунних порушень, що характеризується ураженням як паренхіматозної, так і інтерстиціальної тканини ПЗ. Одним з важливих пускових механізмів ХП є пошкодження тканин ПЗ внаслідок порушення гемодинаміки в ній. Експериментальні дослідження показали, що стаз у венозних судинах призводить до пошкодження ендотелію з наступною міграцією лейкоцитів через венозну стінку. А венозний стаз або уповільнення венозного кровоплину в ПЗ призводить до пошкодження її тканин. В подальшому, у випадках інфікування залози виникає пошкодження стінок її судин внаслідок фіксації в них імунних комплексів. На сьогодні клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що будь які патологічні стани в організмі людини супроводжуються активацією вільнорадикальних процесів у запальних тканинах. До вільних радикалів належать сполуки, що містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю щодо їхніх нерадикальних аналогів. Усі функціонально важливі вільні радикали, які утворюються в організмі людини, містять кисень, об'єднані терміном «активовані форми кисню» (АФК). Ними є супероксидний радикал, оксид азоту, пероксидний радикал, гідроксильний радикал, пероксид водню та ін. Основні види АФК первинно є нормальними компонентами клітинного метаболізму і виконують певні біологічні функції. Їхня реактивна агресивність стримується потужною антиоксидантною системою. Однак, за умов розвитку патологічних процесів цей баланс порушується в бік неконтрольованого синтезу АФК, що завершується формуванням окисного стресу. Сьогодні за умов окисного стресу АФК пошкоджують не лише ліпіди, що є доведеним у патогенезі ХП, а в першу чергу, білкові структури клітин. Процес окисної модифікації білків (ОМБ) у зв'язку з особливостями хімічної будови і структурної організації протеїнів має складний характер, що пов'язано з утворенням великої кількості окиснених продуктів радикальної та нерадикальної природи. **Мета дослідження:** вивчити ефективність та безпечність застосування препарату гіалуронідази Дефібра фірми "CYDONIA D.O.O" Грачаниця, Боснія і Герцоговина для лікування хворих на хронічний простатит у вигляді ректальних свічок для лікування хворих на хронічний простатит. **Матеріал та методи.** Проведено аналіз результатів лікування 38 хворих на хронічний простатит препаратом гіалуронідази Дефібра у вигляді ректальних свічок. **Результати.** В результаті проведеного лікування встановили, що всі 20 пацієнтів з ХП, які отримували ректальні свічки гіалуронідази на протязі 20 днів відмічали позитивний ефект. При цьому виражений позитивний ефект відмітили 11 (31,4%) пацієнтів, добрий ефект – 14 (40,0%) хворих і задовільний – 10 (28,6%) пацієнтів. На фоні стандартного лікування з додаванням гіалуронідази у вигляді ректальних

свічок отримано достовірну позитивну динаміку переважної більшості таких гемодинамічних показників: пікова швидкість артеріального кровотоку, діастолічна швидкість, пульсаційний індекс та індекс резистентності. **Висновки.** Застосування комбінованої терапії: базової протизапальної на основі антибіограми, комплексу гімнастики за Кегелем та ректальних свічок гіалуронідази в більшості випадків дозволяє добитися позитивних результатів клінічних даних та об'єктивних параметрів, досягти стійкого клінічного ефекту у пацієнтів, хворих на хронічний бактеріальний простатит.

**Ключові слова:** хронічний бактеріальний простатит, гіалуронідаза.

**Lytvynets Liudmyla Yaroslavivna**, Doctor of Medicine Science, Professor of Pediatric Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, doclitvynetsl@gmail.com, <https://orsid.org/0000-0001-8136-7215>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Lytvynets Vladyslava Yevgenivna**, Assistant of Urology Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, vlytvynets@ifmnu.edu.ua, <https://orsid.org/0000-0002-9203-4392>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

**Lytvynets-Golutiak Uliana Yevgenivna**, Doctor of Philosophy, Docent of Stomatology Department, Ivano-Frankivsk National Medical University, doclirvynetsl@gmail.com, <https://orsid.org/0000-0001-8712-1427>, Ivano-Frankivsk, Ukraine

## Results of using the combined drug hyaluronidase (defibra) in the treatment of patients with chronic bacterial prostatitis

Nowadays chronic prostatitis (CP) is considered as the inflammatory disease of infectious genesis with the possible addition of the autoimmune disorders, which are characterized by the damage of both parenchymal tissue and interstitial tissue of prostate. Upon the recommendation of European Association of Urology CP is bacterial and abacterial (chronic pelvic pain syndrome), inflammatory, non-inflammatory and asymptomatic. Despite more than a century history of studying different pathogenetic links of the development of CP, this disease still remains insufficiently studied, quite common and it is an important medical and social problem. The epidemiology details of CP are contradictory and they are studied quite fragmented. According to scientific research, about 39% of men have the manifestations of prostatitis, but only 2/3 of them seek medical help. According to studies of numerous authors, who were studying the prevalence of prostatitis in men aged 20 to 40 years, 25% of men with the urological diseases have the manifestations of prostatitis. Nowadays CP is considered as an inflammatory disease of infectious genesis with the possible addition of the autoimmune disorders, which are characterized by the damage of both parenchymal tissue and interstitial tissue of prostate. One of the important triggers of CP is the tissue damage of prostate, which is caused by the violation of hemodynamics. Experimental studies have shown that the venous stasis causes damage to endothelium followed by the migration of the leukocytes through the venous wall. The venous stasis or the deceleration of venous blood flow in prostate leads to the damage of its tissues. Further, in cases of infection of gland occurs the damage of the walls of blood vessels, as the result fixation of immune complexes. **The aim:** to study the efficacy and safety of hyaluronidase in the form of rectal suppositories for treatment of patients with the chronic prostatitis.

**Material and methods.** The analysis of treatment results of 38 patients with a chronic prostatitis trying hyaluronidase preparations in the form of rectal suppositories was conducted. **Results:** As a result of the treatment it was found that all 20 patients with the CP, who were taking rectal suppositories of hyaluronidase for 20 days noticed the positive effect. At the same time a pronounced positive effect noticed 11 (31,4%) patients, good effect noticed 14 (40,0%) patients and satisfying effect noticed 10 (28,6%) patients. On the background of the standard treatment with the addition of hyaluronidase in the form of rectal suppositories a reliable and positive dynamics of the overwhelming majority of hemodynamic parameters was received: the peak rate of arterial blood flow, diastolic speed, pulsatility index, resistance index. **Conclusions.** The application of combination therapy: basic anti-inflammatory therapy based on antibiogram, a set of Kegel exercises and hyaluronidase in the form of rectal suppositories in most cases allows to achieve positive results of the clinical data and objective parameters, as well as it allows to reach sustainable clinical effect in patients, suffering from chronic bacterial prostatitis.

**Key words:** chronic bacterial prostatitis, hyaluronidase.

Незважаючи на більш, ніж вікову історію вивчення різних патогенетичних ланок розвитку хронічного простатиту (ХП), це захворювання залишається недостатньо вивченим, доволі поширеним і складає важливу медико-соціальну проблему. Відомості епідеміології ХП суперечливі і вивчені доволі фрагментовано. Адже, за даними наукових досліджень близько 39% чоловіків мають прояви простатиту, однак, за медичною допомогою звертається лише 2/3 з них [1, 2, 3, 4]. За даними досліджень ряду авторів, які вивчали поширеність простатиту у чоловіків віком від 20 до 40 р. відомо, що 25% мужчин з урологічними захворюваннями мають симптоми простатиту [3, 4, 5]. Сьогодні ХП розглядається як запальне захворювання інфекційного генезу з можливим приєднанням аутоімунних порушень, що характеризується ураженням як паренхіматозної, так і інтерстиціальної тканини передміхурової залози (ПЗ) [4, 5, 6, 7]. Клінічно ХП має дві форми перебігу: інфекційну і конгестивну. За рекомендацією Європейської асоціації урологів ХП є бактеріальним та абактеріаль-

ним (синдром хронічного тазового болю), запальний, незапальний і асимптомний. До абактеріального ХП, ймовірно, належить нейровегетативна простатопатія, при якій ПЗ уражається внаслідок порушень нейровегетативної іннервації та гемодинаміки. Про бактеріальну етіологію ХП свідчать наявність нуклеотидних послідовностей бактеріальної РНК в біоптатах ПЗ у пацієнтів з ХП. Спектр бактерійних чинників не обмежується лише коковою флорою, а зважаючи на сучасні методи дослідження все ж таки лише у небагатьох випадках вдається встановити етіологію ХП [6, 7, 8, 9].

Одним з важливих пускових механізмів ХП є пошкодження тканин ПЗ внаслідок порушення гемодинаміки в ній. Експериментальні дослідження показали, що стаз у венозних судинах призводить до пошкодження ендотелію з наступною міграцією лейкоцитів через венозну стінку. А венозний стаз або уповільнення венозного кровоплину в ПЗ призводить до пошкодження її тканин. В подальшому, у випадках інфікування залози виникає пошкодження стінок її судин внаслідок фікса-

ції в них імунних комплексів [6, 7, 8, 9]. Це відбувається наступним чином: бактеріальні продукти, прозапальні цитокіни, антитіла, вільні радикали, біологічно активні медіатори подразнюючи ендотеліальні клітини мікроциркуляторного руслу в зоні запалення стимулюють викид оксиду азоту (NO) та утворення в надмірній кількості факторів та медіаторів (ендотелін-1, тромбоцитарний фактор росту, ліпідний модулятор тощо), які провокують в зоні запалення домінування вазодилататорного ефекту. А далі активований ендотелій сигнальними молекулами у зоні запалення викликає адгезію лейкоцитів, які мігрують судинами. Це спостерігається на ранніх етапах запалення. Після адгезії та активації лейкоцитів контакт з ендотелієм стає більш тісним, що необхідно для міграції клітин через судинну стінку. В перші години в запальному інфільтраті домінують нейтрофіли, еозинофіли і базофіли. Після 4 годин розвитку запальної реакції в тканину ПЗ починають посилено мігрувати лімфоцити і моноцити. Крім вище згаданих цитокінів, у вогнищі запалення утворюється β-інтерферон, який посилює експресію антигенів та адгезивних молекул на ендотелії, створюючи можливість специфічної активації імунокомпетентних клітин, аутосенсibiliзації і посилення запальної реакції. У свою чергу, активовані лейкоцити можуть пошкоджувати ендотелій за рахунок продукції вільних радикалів при «цитокіновому штормі», а також шляхом вивільнення ряду ферментів, що змінюють протеазно/антипротеазний баланс [7, 8, 9].

На сьогодні клінічними та експериментальними дослідженнями доведено, що будь які патологічні стани в організмі людини супроводжуються активацією вільнорадикальних процесів у запальних тканинах. До вільних радикалів належать сполуки, що містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю щодо їхніх нерадикальних аналогів [7, 8, 9]. Усі функціонально важливі вільні радикали, які утворюються в організмі людини, містять кисень, об'єднані терміном «активовані форми кисню» (АФК). Ними є супероксидний радикал, оксид азоту, пероксидний радикал, гідроксильний радикал, пероксид водню та ін. Основні види АФК первинно є нормальними компонентами клітинного метаболізму і виконують певні біологічні функції. Їхня реактивна агресивність стримується потужною антиоксидантною системою. Однак, за умов розвитку патологічних процесів цей баланс порушується в бік неконтрольованого синтезу АФК, що завершується формуванням окисного стресу [7, 8, 9]. Сьогодні за умов окисного стресу АФК пошкоджують не лише ліпіди, що є доведеним у патогенезі ХП, а в першу чергу, білкові структури клітин. Процес окисної модифікації білків (ОМБ) у зв'язку з особливостями хімічної будови і структурної організації протеїнів має складний характер, що пов'язано з утворенням великої кількості окиснених продуктів радикальної та нерадикальної природи. При надмірній генерації АФК посилюється денатурація білків, а також утворення амінокислотних радикалів, які далі вступають у вторинну взаємодію з сусідніми амінокислотними залишками, а це створює складну картину пошкоджувальної дії АФК на білкові макромолекули [8, 9,

10]. На думку ряду авторів, кисневозалежне окиснення білків є індикатором пошкодження тканин, а процеси ОМБ при всіх патологічних станах повинні перебувати під безперервним лабораторним контролем [8, 9, 10]. У доступній нам літературі ми знайшли поодинокі дані про стан ОМБ у хворих на ХП та кореляцію таких змін з тяжкістю захворювання [10].

Відомо, що для знешкодження негативної дії АФК на мембрани клітин в організмі функціонує антиоксидантна система (АОС) захисту, що об'єднує у своєму понятті декілька етапів знешкодження надлишків АФК: знешкодження кисневих радикалів (супероксиддисмутаза, церулоплазмін, токоферол тощо), інгібування впливу перекисів на мембранні структури (пероксидази, каталази) – ензимне відновлення гідроперекисів, мембранозв'язаних білків та ліпідів [7, 8, 9, 10]. Виходячи з цих теоретичних положень, важливим є комплексне вивчення процесів ОМБ АОЗ як складових неспецифічної резистентності організму та, особливо, їх ролі у хронізації запальних захворювань ПЗ. При хронічному запаленні ПЗ і пошкодженні її клітин, запальний процес розповсюджується на субклітинні структури – мітохондрії, основні носії окисно-відновних ферментів [8, 9, 10]. Внаслідок пошкодження мітохондрій зменшується дихальний коефіцієнт тканин простати і пригнічується окисно-відновний потенціал. Таким чином, при ХП виникає порушення біохімічних процесів, що призводить до змін властивостей її секрету, порушенню інкреторної і бар'єрної функції органу. Окрім того, зараз ведуться наукові пошуки в питаннях підвищення захисту організму при різних патологічних станах за рахунок застосування сполук антиоксидантної дії.

**Метою дослідження** стало вивчення ефективності та безпечності застосування медичного препарату гіадуронідази Дефібра фірми "CYDONIA", Грачаніца, Боснія і Герцеговина для лікування хворих на хронічний бактеріальний простатит

**Матеріали та методи дослідження.** Під нашим спостереженням протягом місяця знаходилось 38 хворих на ХП. Середній вік пацієнтів склав  $37,3 \pm 3,5$  років (від 19 до 49 років). Тривалість захворювання від 8 місяців до 4 років (в середньому  $3,8 \pm 1,2$  роки). Контрольну групу склали 9 практично здорових чоловіків аналогічного віку.

Діагноз верифікували на основі пальцевого ректального дослідження ПЗ, простатиту в анамнезі, клініко-лабораторних досліджень: аналіз секрету ПЗ, дослідження виділень з сечівника на специфічну та неспецифічну флору, мікробіологічне дослідження секрету простати. Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, сечі; біохімічні аналізи крові – загальний білок, глюкоза, креатинін, сечовина, білірубін та його фракції.

Окрім цього проводили анкетування при зверненні та в процесі лікування з підрахунком балів за Міжнародною системою сумарної оцінки симптомів – IPSS і якості життя, ультразвукове обстеження нирок, сечового міхура до і після сечовипускання трансабдомінально та передміхурової залози трансректальним датчиком, кольорову доплерографію. При дослідженні

визначали основні доплерівські показники: пікову швидкість артеріального кровотоку, кінцеву діастолічну швидкість, пульсаційний ний індекс, індекс резистентності, об'ємний кровотік на апараті "Chison" лінійними датчиками, що працюють в частотному діапазоні 7,50–12,0 МГц. Кольорова доплерографія – неінвазивний метод, що дозволяє діагностувати у пацієнтів ХП за різними варіантами запалення чи застою і дає змогу обрати правильний терапевтичний підхід до лікування таких пацієнтів.

Для порівняння результатів запропонованої терапії пацієнти шляхом сліпої виборки були розділені на дві групи. I-а група (n=18) отримувала базову терапію для лікування ХП (антибактеріальний середник залежно від верифікованого збудника та отриманої антибіотиограми), II-а (n=20) крім базової терапії отримувала супозиторії Дефібра та комплекс фізичних вправ за Кегелем для зміцнення м'язів тазового дна. Дефібра застосовувалась в складі комплексної терапії захворювань, що супроводжувались гіперплазією тканини ПЗ, а також для збільшення біодоступності антибактеріальних середників. Дефібра в ректальних супозиторіях містить 3000 IU/МО гіалуронідази та додаткові середники: гідрогенізовані тригліцериди, бджолиний віск, пропіленгліколь, токоферол. Завдяки своєму складу ферментативна гіалуронідазна активність має антиоксидантні властивості, знижує вплив на організм зовнішніх негативних факторів, здатних посилювати утворення вільних радикалів, виявляє протизапальну та імуномодулюючу дію. Дія гіалуронідази призводить до підвищення проникності у тканини та полегшення руху рідини у міжклітинному просторі. Завдяки цьому відбувається краще всмоктування антибактеріальних середників та лікарських засобів, які застосовуються місцево або ж системно. Дефібру призначали у ректальних свічках 1 раз на ніч, перед сном курсом до 20 введень.

Дослідження виконане відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом.

Для оцінки достовірності отриманих результатів було проведена статистична обробка матеріалу з використанням критерію Стюдента. Рівнем безпомилкового судження було прийнято рівень 95%, що відповідає вимогам, які пред'явлені до статистичних досліджень біологічних систем. Результати вважали достовірними при  $p < 0,05$ , недостовірними – при  $p > 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** У обстежених хворих не було показань до хірургічного

лікування, були відсутні ознаки ураження верхніх сечових шляхів, тобто вони мали перед лікуванням помірно виражену симптоматику хвороби. На основі даних анамнезу, лабораторних аналізів і трансектального ультразвукового дослідження був діагностований хронічний простатит. Результати лікування оцінювали за змінами симптомів обструкції і подразнення шляхом підрахунку балів по системі IPSS та якості життя (ЯЖ); по об'єму залишкової сечі та об'єму передміхурової залози.

В результаті проведеного лікування встановили, що всі 20 пацієнтів з ХП, які отримували Дефібру на протязі 20 днів відмічали позитивний ефект. При цьому виражений позитивний ефект відмітили 11 (31,4%) пацієнтів, добрий ефект – 14 (40,0%) хворих і задовільний – 10 (28,6%) пацієнтів. Також, на момент закінчення прийому препарату покращились всі клінічні показники перебігу захворювання (таблиця 1). Так, кількість балів по системі IPSS знизилась з  $14,6 \pm 2,1$  до  $9,4 \pm 1,6$  бала, тобто на 5,2 бала. Середнє значення показника оцінки якості життя підвищилось з  $2,5 \pm 0,4$  до  $3,7 \pm 0,5$  бала ( $p < 0,05$ ). Максимальна швидкість потоку сечі через 20 днів лікування зросла з  $9,6 \pm 0,6$  до  $12,6 \pm 0,8$  мл/с (тобто на 3 мл/с) ( $p < 0,05$ ). Відмічено зменшення кількості залишкової сечі з  $60,2 \pm 11,8$  мл до лікування до  $30,6 \pm 6,6$  мл після лікування. На фоні застосування Дефібри дещо зменшився і об'єм передміхурової залози з  $36,4 \pm 3,6$  см<sup>3</sup> до лікування, до  $27,2 \pm 5,2$  см<sup>3</sup> після лікування ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів першої групи, які отримували протокольне лікування теж спостерігалась позитивна динаміка, однак не завжди діагностично значима.

Якісними показниками гемодинаміки у передміхуровій залозі є пікова швидкість артеріального кровотоку, діастолічна швидкість, пульсаційний індекс та індекс резистентності. При ХП маса та об'єм простатичної залози збільшується за рахунок розвитку вогнищевих атрофічних змін з розростанням м'язово-еластичної стромы. Співвідношення між залозистою паренхімою і м'язово-еластичною стромою складає 56,03% до 43,98%. Ці зміни зумовлені зниженням максимальної швидкості кровотоку, діастолічної швидкості та об'ємного кровотоку. У ПЗ після запалення виникають ділянки фіброзу. Часто ці ділянки в подальшому стають кальцинатами - гіперехогенні включення, отримані в результаті УЗД або анехогенні – виникають кисти, що є свідченням хронізації запального процесу у ПЗ.

На фоні стандартного лікування з додаванням Дефібри отримано достовірну позитивну динаміку переважної більшості гемодинамічних показників (табл. 2).

Таблиця 1

#### Результати лікування пацієнтів з хронічним бактеріальним простатитом препаратами різних груп

Критерії оцінки результатів лікування	Група 1 (n= 18)		Група 2 (n=20)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Сума балів симптоматики за шкалою IPSS	14,9±2,1	11,5±1,9*	14,6±2,1	9,4±1,6 *
Якість життя QoL (бали)	2,6±0,5	3,0±0,5	2,5±0,4	3,7±0,5*
Максимальна швидкість потоку сечі Qmax (мл/с)	9,6±0,6	10,7±0,9	9,6±0,6	12,6±0,8*
Кількість залишкової сечі (мл)	61,2±11,4	40,3±7,2*	60,2±11,8	30,6±6,6*
Об'єм передміхурової залози (см <sup>3</sup> )	35,6±6,3	29,7±4,2*	36,4±3,6	27,2±5,2*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Показники кровотоку у передміхуровій залозі у чоловіків при хронічному простатиті до та після лікування

Показники	До лікування I група (n=18)		До лікування II група (n=20)		після лікування I група (n=18)		після лікування II група (n=20)	
	центра-льна зона	перифе-рична зона	центра-льна зона	перифе-рична зона	центра-льна зона	перифе-рична зона	центра-льна зона	перифе-рична зона
пікова швидкість артеріального кровотоку, см/с	7,34± 0,52	7,39± 0,47	7,02± 0,5	7,46± 0,54	11,39± 3,20	10,10± 3,0	14,22± 3,46*	13,15± 4,02*
діастолічна швидкість кровотоку, см/с	2,42± 0,31	2,67± 0,25	2,30± 0,41	0,31± 0,32±	5,82± 0,42*	5,05± 0,32*	6,80± 0,31*	5,70± 0,42*
пульсаційний індекс, ум.од.	1,16± 0,05	1,12± 0,06	1,16± 0,04	1,12± 0,05	1,20± 0,05	1,18± 0,04	1,26± 0,06*	1,24± 0,04*
індекс резистентності, ум.од.	0,68± 0,02	0,64± 0,04	0,67± 0,02	0,64± 0,03	0,67± 0,02	0,61± 0,03	0,71± 0,02	0,78± 0,03*
Об'ємний кровотік, л/хв	0,02± 0,001	0,01± 0,001	0,01± 0,012	0,01± 0,001	0,06± 0,001*	0,06± 0,001*	0,07± 0,001*	0,07± 0,001*

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Виявлену в процесі стандартного лікування з додаванням Дефібри та комплексу вправ за Кегелем для зміцнення м'язів тазового дна позитивну динаміку в клінічному перебігу ХП та покращення гемодинамічних показників за даними УЗД, можна пояснити антиоксидантним, розсмоктуючим впливом Дефібри, що сприяє зменшенню набряку, розсмоктуванню ділянок фіброзу та зниженню активності запального процесу в ПЗ за рахунок покращення в ній мікроциркуляції. Застосування Дефібри сприяло розсмоктуванню кист, кальцинатів і ділянок фіброзу у ПЗ, що було підтверджено контрольним оглядом УЗД після запропонованого курсу лікування.

Хворі добре переносили Дефібру. Побічних ефектів у жодному випадку не відзначено, жоден з хворих не припиняв лікування. Це свідчить про добру переносимість і безпечність препарату.

#### Висновок:

1. Дефібра рекомендована при бактеріальному простатиті та сприяє: поліпшенню функції простати у чоловіків і зменшенню розладів сечовиділення та об'єму передміхурової залози і залишкової сечі, мінімізації проявів набряку та спазму в органах малого тазу, покращенню репродуктивної функції у чоловіків.

2. Міжнародна організація з питань ведення та лікування пацієнтів з хронічним простатитом відмічає перспективність досліджень з клінічного застосування препаратів на основі природних компонентів. Фармакодинаміка препаратів з гіалуронідазою, токоферолом та бджолиним воском дозволяє впливати на декілька патологічних ланцюгів (антисептична, про-

тизапальна, знеболююча, спазмолітична, діуретична та інші дії), що забезпечує покращення загального стану пацієнта та якості його життя.

3. Проведене дослідження показало, що Дефібра може бути рекомендованою для лікування хворих на хронічний простатит з урахуванням показань та протипоказань.

4. Застосування комбінованої терапії: базової протизапальної на основі антибіотикограми, комплексу вправ за Кегелем для зміцнення м'язів тазового дна та ректальних свічок Дефібра в більшості випадків дозволяє добитися позитивних результатів клінічних даних та об'єктивних симптомів, досягти стійкого клінічного ефекту у пацієнтів, хворих на хронічний бактеріальний простатит.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення параметрів кровотоку у передміхуровій залозі у чоловіків при хронічному простатиті при проведенні трансректального ультразвукового дослідження з урахуванням критеріїв якості життя в результаті проведеного лікування дозволить розширити пошук різних патогенетичних механізмів розвитку захворювання.

Робота виконана згідно до плану науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного університету і є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри урології «Сучасні механізми розвитку патологічних станів нижніх сечових шляхів і чоловічих статевих органів та обґрунтування ефективних методів їх корекції» (№ держреєстрації 0121U110512, термін виконання 2021–2026 рр).

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при виконанні наукового дослідження та підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Автори гарантують, що вони не отримували жодних винагород в будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:

Литвинець Л.Я. – основна ідея роботи і дизайн, редагування головних висновків;

Литвинець В.Є. – збір даних і їх аналіз, написання статті;

Литвинець-Голутяк У.Є. – виконання статистичного аналізу, кінцева перевірка статті.



## ЛІТЕРАТУРА

1. Sarychev LP, Savchenko RB, Sarychev CA. Reabilitacia chvorych na dobrojakisnu hiperplaziju perednichurovoji zalozy z dekompensacijeu sechovogo michura. *Zdorovia cholovika*. 2021; 1(76):53-8 [In Ukrainian]
2. Horpinchenko II, Nurimanov KR, Poroshnina TV. Zastosuvannia azetylcysteinu u likuvanni pacientiv z khronichnym prostastytom/syndromom khronichnogo tazovogo bolu. *Zdorovia cholovika*. 2020; 3(74):62-4 [In Ukrainian]
3. Lyvynets YA, Lytvynets VY, Trishch VI. Taktyka likuvannia khvorych na khronichnyj prostatyt: suchasnyj stan problemy. *Zdorovia cholovika*. 2015; 3:84-91 [In Ukrainian]
4. Lytvynets YA. Efektyvnist i bezpechnist vykorystannia preparatu Prostaker u likuvanni hvorych na dobrojakisnu hiperplaziju perednichurovoi zalozy. *Zdorovja cholovika*. 2010; 2:171-4 [In Ukrainian]
5. Lytvynets YA, Lytvynets VY. Vykorystannia preparatu Vilprafen u likuvanni hvorych na hronichnyj prostatyt, zumovlenyj hlamidijnoju unfercijeu ta infekciynymy asociacijamy. *Zdorovia cholovika*. 2015; 3:131-3 [In Ukrainian]
6. Urological infections / Grabe M. et al. – European Association of Urologists. 2011; 115
7. Wang MQ, Duan F, Yuan K, Zhang GD, Yan J, Wang Y. Benign prostatic hyperplasia: cone-beam CT in conjunction with DSA for identifying prostatic arterial anatomy. *Radiology*. 2017 Jan; 282(1):271-80
8. Bachurin GV, Dovbysh MA, Bachurin VI. Dobrojakisna hiperplazia perednichurovoji zalozy, suprovodzhujuchi jiji zahvoruvannia ta ih likuvannia. *Urologija*. 2017; 2:27-32 [In Ukrainian]
9. Gorovyj VI, Shaparynski VO, Baralo IV, Kapshuk OM, Lytvynets VY. Zalobkova prostatektomija v hirurgichnomu likuvanni dobrojakisnoji hiperplazii prostaty. *Navchalnyj posibnyk 2021 Vydavnytvo Tvory:335* [In Ukrainian]
10. Dietert RR, Zelikoff JT. *Birth Defects Res. B. Dev. Repod. Toxicol.* 2008 Dec; 83(6):547–60

# ЮВІЛЕЇ

DOI

## ЗАКОХАНА В ІСТОРІЮ МЕДИЦИНИ ЗАКАРПАТТЯ

**До 65-річчя від дня народження дослідника-краєзнавця, популяризатора історії медицини Закарпаття, фахового укладача та бібліографа Наталії Степанівни Вакули**



### ВАКУЛА НАТАЛІЯ СТЕПАНІВНА

*провідний спеціаліст бібліотечної справи, дослідник-краєзнавець. В її доробку понад 70 наукових публікацій, присвячених історії розвитку медицини на Закарпатті та визначним її представникам.*

*Н.С. Вакула – автор фундаментальних видань про медицину краю:*

*«Нариси з історії медицини Закарпаття: з давніх часів до 40-х років ХХ століття» (2006), «Медицина Закарпаття 1939–1985 роки» (2019), «Медицина в мистецькій спадщині Закарпаття: альбом-каталог» (2022).*

*Засновник та автор проекту «Визначні постаті медицини Закарпаття».*

*Укладач та упорядник видань: «За покликом серця. До 90-річчя від дня народження Дмитра Снігурського» (2009),*

*«Історія отоларингології Закарпаття» (2014),*

*«Літопис неврології Закарпаття. До 100-річчя Д.О. Снігурського» (2019).*

24 травня цього року Наталія Степанівна Вакула святкувала славний ювілей. Народилася в Ужгороді. Закінчила Ужгородську середню школу № 2 та філологічний факультет УжДУ (нині Ужгородський національний університет). З 1981 року працювала вчителем української мови та літератури в російськомовній середній школі № 9 рідного міста. Вона залюбки і наполегливо прививала учням, дітям російськомовних сімей, любов до українського слова і досягала хороших результатів.

З 1995 року Н.С. Вакула – в обласній науковій медичній бібліотеці. Працювала на посадах методиста,

провідного методиста, завідувача відділу науково-методичної роботи. З 2001 року у зв'язку з реорганізацією установи – провідним методистом бібліотечного відділу Обласного медичного інформаційно-аналітичного центру (ОМІАЦ).

2007 року в Ужгородському училищі культури здобула ще одну фахову освіту за спеціальністю «Бібліотечна справа». Після чергової реорганізації установи, пов'язану з медичною реформою, з 2009 до квітня 2020 року обіймала посаду провідного бібліотекаря відділу комплектування медичної бібліотеки Закарпатського обласного медичного інформаційно-аналітичного центру (ЗОМІАЦ).

Наталія Степанівна Вакула – винятково скромна, добросовісна і відповідальна людина. Упродовж трудової діяльності в медичній бібліотеці максимально розкрився її талант краєзнавця та дослідника-науковця. Очоливши відділ науково-методичної роботи, за дорученням керівництва вона почала вивчати історію зародження медицини на Закарпатті та її розвиток від сивої давнини до сучасності. Сьогодні Н.С. Вакула – автор понад 70 наукових публікацій у фахових медичних та краєзнавчих виданнях, автор 5 монографій, 9 біобібліографічних покажчиків, присвячених визначним постатям медицини Закарпаття, укладач і упорядник 4 монографій та автор цілого ряду статей до них.

А почалося все з того, що багато років тому Наталія Степанівна відповідально почала вести науковий пошук біографій перших медиків Закарпаття, створювати й поповнювати історіографію медичного краєзнавства новими джерелами.

Працюючи в архівах міста і відділах наукової бібліотеки УжНУ нею серед багатотисячних книжкових фондів були розшукані стародруки з медицини, про які ми не знаємо і навіть не підозрюємо, що є такі в Ужгороді: військово-польова «Фармакопея» Jacobo Wylie, підготовлена до друку нашим земляком І.С. Орлаєм у 1808 році, «Повивальная бабка» І. Горна (1764), «Руководитель к изгубльном здравлю» К. Пейчика (1854), «Новый домашний лечебник» М. Пекена (1796). Усі вони, як свідчать дарчі написи, були надіслані І.С. Орлаєм єпископу Андрію Бачинському до бібліотеки і таким чином опинились на Закарпатті, терпляче чекаючи на своє дослідження науковцями УжНУ.

Результатом пошуково-дослідницької роботи Н.С. Вакули стала монографія «Нариси з історії медицини Закарпаття: з давніх часів до 40-х років ХХ століття», яка вийшла друком у 2006 році. Це знакова книжка для Закарпаття, адже вона вперше узагальнює відомості про розвиток медицини в краї. Із «Нарисів...»

читач дізнається про виникнення на Закарпатті монастирської медицини, про діяльність церковно-монастирських лікарень, зародження цехової медицини; розвиток медицини Закарпаття у XVIII–XIX століттях, про розвиток охорони здоров'я краю за Чехословаччини; розвиток медицини з кінця 1938 р. до березня 1939 р., про вищу медичну освіту між двома світовими війнами тощо.

Видання містить 40 нарисів про визначних вчених-лікарів, уродженців Закарпаття, організаторів медицини як на Закарпатті, так і за його межами, чий імена, на жаль, були незаслужено забутими чи замовчувалися, зокрема в радянські роки. Видання дає можливість ознайомитися з науковим надбанням лікарів-науковців минулого, уявити їх вклад у розвиток медичної науки і розвитку медичної справи в краї в цілому. Вони внесли свою частку у розвиток сучасної медичної галузі Закарпаття і мають на своєму рахунку значний для свого часу науковий здобуток – і це важливо.

З часом змістовні і науково вивірені матеріали Н.С. Вакули про медиків та медицину краю були опубліковані у виданнях, які видає Національна медична бібліотека України, – це «Імена в медицині у відгомоні часу» (2013, 2014, 2015 рр.), «Медицина в Україні. Видатні лікарі: біобібліографічний словник» (1997, 2002, 2005, 2007, 2012 рр.), а також у «Календарі краєзнавчих пам'ятних дат Закарпаття», який видає ЗОУНБ ім. Ф. Потушняка (2015, 2016, 2017, 2020, 2021, 2022 рр.).

Окремі матеріали з історії медицини краю вийшли друком у «Науковому віснику Ужгородського університету», серія «Медицина» (Випуск 18, 19, 21, 24, 28, 33, 37, 38, 43, 46, 48, 51), серія «Історія» (Випуск 10, 11); НДІ карпатознавства при УжНУ – «КАРПАТИКА» (Випуск 14, 24) та місцевих періодичних виданнях і були присвячені ювілейним датам.

Починаючи з 2010 року, на запрошення редакцій Наталія Степанівна пише статті про наших медиків і до поважних видань: «Зводу пам'яток історії та культури України. Закарпатська область», який видає Національна академія наук України; «Енциклопедії сучасної України», зокрема Т. 23, яку видає Інститут енциклопедичних досліджень НАН України; до краєзнавчого видання «Карпатська Україна. Документи і матеріали. Хроніка подій. Персоналії: у двох томах».

З великим натхненням працювала дослідниця над виданням «За покликом серця: до 90-річчя від дня народження Дмитра Снігурського. Штрихи до біографії. Спогади. Бібліографія. Фотоматеріали» (Ужгород, 2009), присвяченого лікареві-невропатологу, викладачеві Ужгородського державного університету, організатору неврологічної служби Закарпаття. До видання Наталія Степанівна написала фундаментальну статтю про життєвий і творчий шлях Д.О. Снігурського, уклала розділи та біобібліографію, підготувала до друку. До речі, це видання було підтримано учнями славного лікаря і рекомендовано до друку Науково-практичним товариством неврологів Закарпаття (протокол № 301 від 09 грудня 2008 р.).

Слід відзначити, що більше 20 років свого життя Наталія Степанівна присвятила популяризації діяль-

ності відомих особистостей медицини нашого краю. З 2012 року вона започаткувала серію надзвичайно цінних видань – біобібліографічних покажчиків, об'єднаних загальною назвою «Визначні постаті медицини Закарпаття», які почала видавати медична бібліотека ЗОМІАЦ. Крок за кроком Н.С. Вакула почала відкривати для закарпатців цікавий і неповторний світ життя визначних постатей медицини нашого краю. Так вийшли покажчики про лікаря-терапевта, науковця, першого начальника Управління охорони здоров'я на Закарпатті повоєнного періоду Степана Миколайовича Микуланинця (1903–1978) (2012 р.); лікаря-кардіолога, заслуженого лікаря України, доктора медичних наук, професора, який 22 роки очолював кафедру факультетської терапії УжНУ, академіка АН Вищої школи України Михайла Івановича Фатулу (2012 р.); лікаря-невропатолога й невтомного організатора неврологічної служби на Закарпатті після Другої світової війни Дмитра Олександровича Снігурського (1919–1999) (2012 р.); доктора медичних наук, академіка, автора національного підручника в Україні «Анатомія людини: в 3-х томах» Андрія Степановича Головацького (2014 р.); кандидата медичних наук, судинного хірурга Петра Гавриловича Мізуна (1930–1997) (2015 р.); першого анестезіолога і проктолога в області Юлія Юлійовича Боршоша (1936–2003) (2016 р.); про директора і будівничого Ужгородської міської лікарні, славного лікаря Андрія Новака (1849–1939) (2016 р.); професора, заслуженого працівника вищої школи України, хірурга Олександра Васильовича Федінця (1897–1987) (2018 р.).

Завдяки старанням Н.С. Вакули у виданнях зафіксовано наукові надбання лікарів-науковців, представлено матеріали та літературу про їх життя і діяльність, фотоматеріали. Досліджуючи усі напрямки діяльності лікарів та вибудовуючи найоптимальніший і сприятливий вибагливим користувачам формат бібліографічних посібників, ювілярка досягла поставленої мети. Із біобібліографічних посібників Н.С. Вакули ми дізнаємося про події особистого і громадського життя лікарів, прояви їх літературно-мистецького життя. Н.С. Вакула протягує ниточки своїх досліджень у родинному колі, серед друзів, вихованців, пацієнтів, колег. Особливу увагу приділяє людським якостям, рисам характеру, способу і філософії життя, уподобанням. Бо вони є особистостями, які не тільки рятують від тяжких недуг, а ще вони є прикладом наслідування для молодого покоління фахівців у багатьох благородних справах та служінню людині, її здоров'ю і щастю.

Кожне укладене Наталією Степанівною видання схвально сприймає фахове середовище. Неоціненну допомогу її покажчики надають тим, хто займається дослідницькою діяльністю. Акумуляована у біобібліографічних посібниках інформація почерпнута з різних джерел (каталогів, картотек та ін.), які знаходяться у медичній бібліотеці, Науковій бібліотеці УжНУ, ЗОУНБ імені Ф. Потушняка, приватних бібліотеках, державних архівах і архівах родин, архівах осіб, яким вони присвячені.

Наталія Степанівна як бібліограф і укладач, з великою скрупульозністю, бережливістю відноситься до кожної біографічної і бібліографічної деталі, факту,

які включає у посібники. Саме це і пояснює наведено на авантитулі багатьох покажчиків переконливе твердження: «Визначні особи постають з тих справ, які вони творили, газетних публікацій минулих років та особистих наукових праць, надрукованих у спеціальних виданнях». Цінність біобібліографічних посібників ще і в тому, що поданий матеріал детально систематизований, і це дозволяє легко у ньому орієнтуватися. У чітких бібліографічних записках різних видів документів, які пов'язані з іменами відомих діячів медицини краю, простежується упорядкована історія та сьогодення медичної галузі Закарпаття. За основу упорядкування матеріалів обрано принцип історичної послідовності, який витримано скрізь: у висвітленні біографічних відомостей, інформації про час видання і публікації відображених документів, групуванні фотоматеріалів. Дуже важливо і цінно, що включені до посібників документи опрацьовано за принципом *de visu*, а в окремих випадках вони супроводжуються ще і додатковими анотаціями довідкового чи уточнювального характеру.

Досягнувши вершин майстерності у розробці і створенні різнопланових видань, Н.С. Вакула здобула визнання як науковця, фахового укладача, бібліографа та краєзнавця. До неї почали звертатися за історичними консультаціями, допомогою у розробці структури наступних видань про медицину Закарпаття представники медичної галузі. Так побачили світ видання: «Життя прожити – не поле перейти. Сторінки життя. Професійна діяльність. Творчість» лікаря-рентгенолога Михайла Ленчура (2013 р.), «Історія отоларингології Закарпаття» дитячого лікаря-отоларинголога Василя Дячука (2014 р.), «Літопис неврології Закарпаття» за загальною редакцією О.Р. Пулика та Н.С. Вакули (2019 р.). До речі, останнє видання вибороло друге місце у конкурсі кращої монографії року, який проходив 2019 року в Ужгородському національному університеті і черговий раз утвердив Наталію Степанівну у статусі науковця.

Прошли роки з часу виходу у світ першої ґрунтовної монографії Н.С. Вакули. У 2019 році вона наважилась представити нову монографію про наступні періоди розвитку медицини в краї – «Медицина Закарпаття. 1939–1985 роки». Видання охоплює роки, коли Закарпаття перебувало під окупацією гортіївської Угорщини і називалось Підкарпаттям, роки боротьби і визволення, дані про репресованих медичних працівників та працівників медичних установ, воєнні роки і перші кроки Закарпатської України в організації охорони здоров'я краю, роки розбудови охорони здоров'я та медичної науки після утворення Закарпатської області. У книжці представлено понад ста осіб, які, незважаючи на історичні перипетії, своє життя, талант і працю при-

святили медицині, здобули визнання, шану і повагу від закарпатців.

Здобутки Наталії Степанівни є вагомим внеском у загальну історію Закарпаття і медицини краю зокрема, піднісши її історію на новий рівень. Тому у 2017 році за значний вклад у збереження пам'яті з історії розвитку медицини на Закарпатті та активну багаторічну співпрацю з «Науковим вісником Ужгородського університету» Н.С. Вакула була нагороджена грамотою Ужгородського національного університету.

Особливою відзнакою для ювілярки є також опублікована редакційною колегією журналу «Вісник Червоного Хреста України» подяка за підготовку до друку в журналі № 1 за 2012 рік матеріалу з історії червонохресного руху на Закарпатті, який святкував своє 130-річчя (опублікована у другому номері журналу за 2012 р.), а також подяки на сторінках видань від авторів, які зверталися до Наталії Степанівни по допомогу.

У 2021 році за підтримки і допомоги заступника директора з наукової роботи Закарпатського обласного художнього музею імені Й. Бокшая Людмили Біксей Наталія Вакула підготувала унікальне видання – «Медицина в мистецькій спадщині Закарпаття: альбом-каталог» (2022). Воно містить матеріали про медиків краю, їх долі, про медичну етику, філософію та образотворче мистецтво і культуру в їх житті. У книзі представлено портрети та відомості про відомих лікарів, науковців Закарпаття минулого і сучасності, які своїми справами, науковими здобутками причетні до створення сучасної медичної науки та практики і увічнені митцями нашого краю засобами образотворчого мистецтва, що свідчить про їх професійне визнання суспільством і назавжди записано в історію Закарпаття. Як зазначено у передмові: «Більшість живописних робіт, представлених у цьому виданні, публікуються вперше. Вперше науково описані мистецтвознавцем (Л. Біксей) і подані у поєднанні з автобіографією медичного фахівця та краєзнавчими історичними фактами, мають мистецьку цінність і вперше представляються широкому загалу».

Отже, Н.С. Вакула є справжнім патріотом Срібної Землі, збирачем, літописцем, популяризатором історії охорони здоров'я Закарпаття, блискучим дослідником відомих і замовчуваних постатей медичних фахівців, які займають почесне місце серед визначних особистостей нашого краю і гідні внесення їх до історії медицини в національних масштабах.

Праця Наталії Вакули з часом досягла максимального вияву, набувши характеру важливого інформаційного ресурсу. Суспільству потрібні такі особистості, які служать засобом консолідації в ім'я розбудови майбутнього, збереження наукової і мистецької спадщини представників медичної галузі нашого краю.

**Андрій Головацький,**

доктор медичних наук,

професор, заслужений працівник освіти України

## ЗМІСТ

### ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ (ВСІ ХІРУРГІЧНІ ДИСЦИПЛІНИ)

І.І. Булик, В.П. Шкарбан, А.О. Савицький, С.М. Василюк, А.І. Гуцуляк, О.В. Прудніков, С.С. Лобода LICHTENSTEIN, TAPP ЧИ TER. ЯКУ МЕТОДИКУ ОБРАТИ?.....	6
С.М. Василюк, О.М. Дмитрук, В.С. Осадець, В.І. Гудивок, І.Р. Лаб'як, В.В. Іванина ПРИЧИНИ РЕЦИДИВУ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ЗОВНІШНЬОГО РЕКТАЛЬНОГО ПРОЛАПСУ.....	12
В.М. Гаджега ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ШЕМИЧНИХ ПОРУШЕНЬ КІНЦІВКИ ПРИ АРТЕРІО-ВЕНОЗНИХ НОРИЦЯХ ДЛЯ ГЕМОДІАЛІЗУ.....	18
Ф.В. Горленко, Ю.А. Левчак, В.В. Корсак, Я.М. Попович, О.М. Кочмарь УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА ПРИ ЛІКУВАННІ ВАРИКОЗНОЇ ХВОРОБИ НИЖНІХ КІНЦІВОК МЕТОДОМ РАДІОЧАСТОТНОЇ АБЛЯЦІЇ.....	23
В.В. Грубнік, О.М. Загороднюк, Є.А. Койчев, Р.Ю. Вододюк, В.В. Величко, С.П. Дегтяренко ВИКОРИСТАННЯ ЕНДОВАСКУЛЯРНИХ ЕМБОЛІЗАЦІЙ ПРИ МАСИВНИХ АРРОЗИВНИХ КРОВОТЕЧАХ НА ТЛІ ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ.....	28
В.В. Грубнік, О.М. Загороднюк, Р.Ю. Вододюк, В.В. Величко, І.А. Бойко, С.П. Дегтяренко ЕМБОЛІЗАЦІЇ СЕЛЕЗІНКОВОЇ АРТЕРІЇ В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ УСКЛАДНЕНЬ ПОРТАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ.....	33
В.В. Грубнік, С.О. Сілкін, О.М. Загороднюк, Д.О. Поліщук, С.П. Дегтяренко, О.Г. Бойко РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ АРТЕРІАЛЬНИХ ЕМБОЛІЗАЦІЙ В ЛІКУВАННІ ПАТОЛОГІЧНИХ ПЕРЕЛОМІВ СТЕГНА.....	37
О.Є. Каніковський, І.В. Павлик, Ю.А. Пунько ОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ ЗМІН ТКАНИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ.....	41
В.М. Копчак, Л.О. Перерва, І.В. Хомяк, В.П. Шкарбан, О.М. Литвиненко, О.В. Дувалко, І.І. Лукеча, В.І. Трачук СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНИМИ ПУХЛИНАМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....	51
В.В. Корсак, О.М. Кочмарь, Ф.В. Горленко, Я.М. Попович ХІРУРГІЧНА ПРОФІЛАКТИКА ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ ХРОНІЧНОЮ ВЕНОЗНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК.....	57
І.М. Мамонтов, Т.І. Тамм, К.О. Крамаренко, Д.Д. Рябущенко, О.А. Шакалова, А.Т. Устінів ЕНДОСКОПІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ: ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА УСКЛАДЕННЯ.....	63
Б.О. Матвійчук, П.О. Склярів, Р.Л. Бохонко, О.Б. Матвійчук, В.Т. Бочар, О.М. Бочар ПРИХОВАНІ ШЛУНКОВО-КИШКОВІ КРОВОТЕЧІ – ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ.....	68
Б.О. Матвійчук, Р.Л. Бохонко, А.М. Лаврик, О.В. Тріль, А.Р. Стасишин, О.Б. Матвійчук, А.Д. Квіт, А.Д. Голян, І.М. Шеремета СУЧАСНІ ТЕНДЕНЦІЇ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ТОВСТОЇ КИШКИ.....	74
Б.О. Матвійчук, Н.Р. Федчишин, Р.Л. Бохонко, Т.М. Федоришин, І.М. Шеремета МІСЦЕ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЕМБОЛІЗМУ В СТРУКТУРІ ГОСПІТАЛЬНОЇ ЛЕТАЛЬНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРОЮ ХІРУРГІЧНОЮ АБДОМІНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА COVID-19 ...	79
П.Т. Муравйов, Б.С. Запорожченко, І.Є. Бородаєв, А.А. Горбунов, В.Г. Шевченко, Г.Т. Ісмаїлов РЕЗУЛЬТАТИ РОЗШИРЕНИХ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНИХ РЕЗЕКЦІЙ З ПРИВОДУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ПАНКРЕАТОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ В УМОВАХ ХОЛЕМІЇ.....	85

В.В. Олашин	
ОЦІНКА РЕЗУЛЬТАТІВ ТА УСКЛАДНЕНЬ ПЕРВИННОЇ ХІРУРГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕСТЕТИЧНИХ ДЕФОРМАЦІЙ НОСА .....	92
Ф.М. Павук, В.Я. Федусяк, Н.М. Попович	
РЕЗУЛЬТАТИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ВЕНОЗНУ НЕДОСТАТНІСТЬ В СТАДІЇ ДЕКОМПЕНСАЦІЇ.....	101
Я.М. Попович, В.В. Корсак, Ф.В. Горленко	
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА КОНСЕРВАТИВНИХ ТА ХІРУРГІЧНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ВЕНОЗНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ.....	107
В.М. Ратчик	
ТЕХНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ОПЕРАЦІЇ ФРЕЯ У ХВОРИХ З УСКЛАДНЕНИМИ ФОРМАМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ.....	114
А.Б. Різник	
РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ЕСТЕТИЧНИХ НЕДОЛІКІВ ВУШНИХ РАКОВИН В УМОВАХ СПЕЦІАЛІЗОВАНОГО ХІРУРГІЧНОГО СТАЦІОНАРУ.....	119
А.В. Русин, Я.Ю. Федурця, Б.В. Луць, Ф.М. Павук, В.І. Русин	
НЕОАДЮВАНТНА ПРОМЕНЕВА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ МІСЦЕВО РОСПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ПРЯМОЇ КИШКИ.....	126
В.І. Русин, К.Є. Румянцев, Г.М. Діккер	
СПОСОБИ ПОКРАЩАННЯ БЕЗПОСЕРЕДНІХ РЕЗУЛЬТАТІВ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.....	132
М.С. Стрижак	
ХАРАКТЕРИСТИКА СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ УРОЛІТІАЗУ.....	138
О.Ю. Усенко, В.М. Копчак, П.В. Огородник, О.І. Литвин, А.Г. Дейниченко, С.О. Мотельчук, Д.М. Патрах	
РАННІ БІЛІАРНІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ПАНКРЕАТОДУОДЕНЕКТОМІЇ.....	144
С.С. Філіп, І.І. Гаджега, А.І. Шітев	
ВИБІР ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ВАРИКОТРОМБОФЛЕБІТОМ ПОВЕРХНЕВИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК.....	152
І.О. Shkil, V.I. Smolanka	
ANATOMICAL FEATURES OF ANEURYSMS, NATURE OF HEMORRHAGE, SEVERITY OF ANGIOSPASM, AND CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH RUPTURED ANEURYSMS OF THE ACOMA.....	159
О.С. Яковенко, О.Є. Каніковський	
ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ КОМІНАЦІЇ БІОЗВАРЮВАННЯ ТА ЛАЗЕРНОЇ АБЛЯЦІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ АНОРЕКТАЛЬНИХ НОРИЦЬ.....	165

## **ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ**

Л.С. Бабінець, І.М. Галабіцька	
МОЖЛИВОСТІ ІНФОРМАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ ПРОГНОЗУВАННЯ ПРИ ОЦІНЦІ КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИХ СИМПТОМІВ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ.....	169
В.В. Височанська	
КОМПЛЕКСНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ У ПОЄДНАННІ З СЕБОРЕЙНИМ ДЕРМАТИТОМ.....	176
М.А. Дербак, О.В. Бучок	
ОЦІНКА ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С.....	181

М.А. Дербак, Н.В. Лізанець ЦИТОКИНИ ФІБРОГЕНЕЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С, ПОСДНАНИЙ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ.....	186
Л.І. Колотвіна, Г.О. Данильчук, Г.В. Корнован, В.І. Синенко, С.Ф. Коваленко, А.О. Колотвін ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБИГУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ЖІНОК З МЕНОПАУЗАЛЬНИМ СИНДРОМОМ.....	191

## ПЕДІАТРІЯ

Т.Ю. Кравченко, Г.К. Копійка, Н.Г. Лотиш ФУНКЦІОНАЛЬНІ РОЗЛАДИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	196
---	-----

## ГІНЕКОЛОГІЯ

В.П. Андрющенко, О.В. Прикупенко ГОСТРІ ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ДОДАТКІВ МАТКИ ТА ГОСТРИЙ АПЕНДИЦИТ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ: ПРИНЦИП МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОГО ПІДХОДУ В ДІАГНОСТИЦІ І ЛІКУВАННІ.....	201
---	-----

## ФУНДАМЕНТАЛЬНІ МЕДИЧНІ ДИСЦИПЛІНИ

А.С. Головацький, Т.В. Гарапко, М.Ю. Кочмарь, О.О. Валько, В.О. Савчур, О.О. Черкашин СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ПРИ ТРИВАЛІЙ ВИСОКОКАЛОРИЙНІЙ ДІЄТІ ТА КОРЕКЦІЇ МЕЛАТОНІНОМ.....	208
О.О. Приходько СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ПАРЕНХІМИ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ КЛІТИННІЙ ДЕГІДРАТАЦІЇ.....	214

## СТОМАТОЛОГІЯ

М.Ю. Гончарук-Хомин, І.П. Заячук, С.І. Крічфалушій, Ю.О. Мельник, Л.В. Мельник ДО ПИТАННЯ КОРОЗІЇ ТИТАНОВИХ ДЕНТАЛЬНИХ ІМПЛАНТАТІВ ТА РЕЛІЗИНГУ ІОНІВ ТИТАНУ: ДИСКУСІЯ НАЯВНИХ ДОКАЗІВ ТА ЗНАЧУЩІСТЬ ФЕНОМЕНУ.....	220
Н.І. Жеро, С.В. Жеро, А. Енча, А. Енча, А. Петрашова ОСОБЛИВОСТІ ПАТОЛОГІЇ ТВЕРДИХ ТКАНИН ЗУБІВ У ОНКОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ ПІД ВПЛИВОМ ХІМІОТЕРАПІЇ.....	228
І.І. Лучин, Н.І. Жеро, С.Р. Туряниця ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ НАВКОЛОЗУБНИХ ТКАНИН ПРИ СИСТЕМНОМУ ЧЕРВОНОМУ ВОВЧАКУ.....	235

## ФАРМАЦІЯ

Ю.В. Боднарчук МЕТОДИЧНІ КОНЦЕПЦІЇ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ СТУДЕНТАМ МЕДИЧНОГО ВУЗУ У ПРОЦЕСІ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ.....	241
---	-----

## ТЕРАПІЯ

- О.А. Рішко, М.А. Дербак, Т.М. Ганич, В.В. Свистак, М.М. Лешко, Т.Ю. Фекета  
ВИКОРИСТАННЯ БІОІМПЕДАНСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ТІЛА ДЛЯ УТОЧНЕННЯ  
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ОРГАНІЗМУ У КОМОРБІДНИХ ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ  
СИНДРОМОМ.....245
- О.А. Рішко, М.А. Дербак, М.М. Блецкан, А.А. Краснова, Г.Ю. Машура  
ВПЛИВ ДАПАГЛІФЛОЗИНУ НА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ  
КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ .....252
- Є.С. Сірчак, С.С. Кидибиц, В.Й. Палапа  
ВЕГЕТАТИВНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ПСИХОСОМАТИЧНІ ЗМІНИ  
У ХВОРИХ ПІСЛЯ ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЇ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ  
РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ..... 258
- Є.С. Сірчак, М.Т. Марошан  
ПРОГРЕСУВАННЯ ОЗНАК ПЕЧІНКОВОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ  
У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ ПРИ COVID-19.....264
- Є.С. Сірчак, А.В. Стегура, І.П. Заячук  
ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ЗАФАКОЛУ 3D НА ДИНАМІКУ РІВНЯ КАЛЬПРОТЕКТИНУ  
ТА А1-АНТИТРИПСИНУ ТА ПОКАЗНИКИ КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ  
НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА УРАЖЕННЯ КИШЕЧНИКА,  
ЩО ПЕРЕХВОРИЛИ COVID-19.....270

## УРОЛОГІЯ

- Л.Я. Литвинець, В.Є. Литвинець, У.Є. Литвинець-Голутяк  
РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ ГІАЛУРОНІДАЗИ (ДЕФІБРА)  
ПРИ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ПРОСТАТИТ.....276

## ЮВІЛЕЇ

- ЗАКОХАНА В ІСТОРІЮ МЕДИЦИНИ ЗАКАРПАТТЯ. ДО 65-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ  
ДОСЛІДНИКА-КРАЄЗНАВЦЯ, ПОПУЛЯРИЗАТОРА ІСТОРІЇ МЕДИЦИНИ ЗАКАРПАТТЯ,  
ФАХОВОГО УКЛАДАЧА ТА БІБЛІОГРАФА НАТАЛІЇ СТЕПАНІВНИ ВАКУЛИ..... 282



# CONTENTS

## GENERAL SURGERY (ALL SURGICAL DISCIPLINES)

I.I. Bulyk, V.P. Shkarban, A.O. Savytskyi, S.M. Vasyliuk, A.I. Hutsuliak, O.V. Prudnikov, S.S. Loboda LICHTENSTEIN VS TAPP VS TEP. WHICH REPAIR TO CHOOSE?.....	6
S.M. Vasyliuk, O.M. Dmytruk, V.S. Osadets, V.I. Hudyvok, I.R. Labiak, V.V. Ivanyna RISK FACTORS FOR RECURRENT RECTAL PROLAPSE AFTER SURGICAL TREATMENT.....	12
V.M. Hadzheha INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS OF LIMB ISCHEMIC DISORDERS IN ARTERIO-VEINUS FISTULAS FOR HAEMODIALYSIS.....	18
F.V. Horlenko, Yu.A. Levchak, V.V. Korsak, Ya.M. Popovych, O.M. Kochmar ULTRASOUND DIAGNOSTICS IN THE TREATMENT OF VARICOSE VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES BY THE METHOD OF RADIOFREQUENCY ABLATION.....	23
V.V. Grubnik, O.M. Zagorodniuk, Ye.A. Koichev, R.Yu. Vododiuk, V.V. Velichko, S.P. Degtyarenko POSSIBILITIES OF ENDOVASCULAR INTERVENTION FOR MANAGEMENT OF ACUTE PANCREATITIS-RELATED BLEEDING.....	28
V.V. Grubnik, O.M. Zagorodniuk, R.Yu. Vododiuk, V.V. Velichko, I.A. Boiko, S.P. Degtyarenko ENDOVASCULAR EMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF COMPLICATIONS OF PORTAL HYPERTENSION.....	33
V.V. Grubnik, S.O. Silkin, O.M. Zagorodniuk, D.O. Polischuk, S.P. Degtyarenko, O.G. Boiko THE FIRST EXPERIENCE OF ARTERIAL EMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF PATHOLOGICAL HIP FRACTURES.....	37
O.E. Kanikovskiy, I.V. Pavlyk, Yu.A. Punko CHARACTERISTICS OF PATHOMORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHANGES OF THE TISSUE OF THE PANCREATIC GLAND IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS.....	41
V.M. Kopchak, L.O. Pererva, I.V. Khomiak, V.P. Shkarban, O.M. Lytvynenko, O.V. Duvalko, I.I. Lukecha, V.I. Trachuk MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER.....	51
V.V. Korsak, O.M. Kochmar, F.V. Horlenko, Ya.M. Popovych SURGICAL PREVENTION OF PULMONARY EMBOLISM IN PATIENTS WITH LOWER EXTREMITIES' DECOMPENSATED CHRONIC VEIN INSUFFICIENCY.....	57
I.M. Mamontov, T.I. Tamm, K.O. Kramarenko, D.D. Ryabushchenko, O.A. Shakalova, A.T. Ustinov ENDOSCOPIC TREATMENT OF CHOLEDOCHOLITHIASIS: EFFECTIVENESS AND COMPLICATIONS.....	63
B.O. Matviychuk, P.O. Skliarov, R.L. Bokhonko, O.B. Matviychuk, V.T. Bochar, O.M. Bochar OBSURE GASTRO-INTESTINAL BLEEDINGS – PECULIARITIES OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PROPHYLAXIS.....	68
B.O. Matviychuk, R.L. Bokhonko, A.M. Lavryk, O.V. Tril, A.R. Stasyshyn, O.B. Matviychuk, A.D. Kvit, A.D. Holian, I.M. Sheremeta MODERN TRENDS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH COLON CANCER.....	74
B.O. Matviychuk, N.R. Fedchyshyn, R.L. Bokhonko, T.M. Fedoryshyn, I.M. Sheremeta PLACE OF VEIN THROMBOEMBOLISM IN THE STRUCTURE OF HOSPITAL MORTALITY IN PATIENTS WITH ACUTE SURGICAL ABDOMINAL PATHOLOGY AND COVID-19.....	79

P.T. Muraviov, B.S. Zaporozhchenko, I.Ye. Borodaiev, A.A. Horbunov, V.H. Shevchenko, H.T. Ismailov RESULTS OF EXTENDED PANCREATODUODENAL RESECTIONS FOR MALIGNANT NEOPLASMS OF THE PANCREATOBILIARY ZONE IN CONDITIONS OF CHOLEMIA.....	85
V.V. Olashyn EVALUATION OF RESULTS AND COMPLICATIONS OF PRIMARY SURGICAL CORRECTION OF AESTHETIC DEFORMITIES OF THE NOSE.....	92
F.M. Pavuk, V.Ya. Fedusiak, N.M. Popovych RESULTS OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY IN THE STAGE OF DECOMPENSATION.....	101
Ya.M. Popovych, V.V. Korsak, F.V. Horlenko COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CONSERVATIVE AND SURGICAL METHODS OF TREATMENT OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY.....	107
V.M. Ratchyk TECHNICAL FEATURES OF FREY'S OPERATION IN PATIENTS WITH COMPLICATED FORMS OF CHRONIC PANCREATITIS.....	114
A.B. Riznyk RESULTS OF IN-PATIENT SURGICAL MANAGEMENT OF AURICULAR CONCHAL ESTHETIC DEFECTS.....	119
A.V. Rusyn, Ya.Yu. Fedurtsia, B.V. Luts, F.M. Pavuk, V.I. Rusyn NEOADJUVANT RADIOTHERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED RECTAL CANCER.....	126
V.I. Rusyn, K.Ye. Rumiantsev, H.M. Dikker WAYS TO IMPROVE IMMEDIATE RESULTS OF PANCREATIC CANCER SURGICAL TREATMENT.....	132
M.S. Stryzhak CHARACTERISTICS OF MODERN METHODS OF DIAGNOSIS OF UROLITHIASIS.....	138
O.Yu. Usenko, V.M. Kopchak, P.V. Ogorodnyk, O.I. Lytvyn, A.G. Deinychenko, S.O. Motelchuk, D.M. Patrakh EARLY BILIARY COMPLICATIONS AFTER PANCREATODUODENECTOMY.....	144
S.S. Filip, I.I. Hadzhega, A.I. Shitev THE CHOICE OF TREATMENT TACTICS IN PATIENTS WITH ACUTE VARICOTHROMBOPHLEBITIS OF THE SUPERFICIAL VEINS OF THE LOWER EXTREMITIES.....	152
Shkil I.O., Smolanka V.I. ANATOMICAL FEATURES OF ANEURYSMS, NATURE OF HEMORRHAGE, SEVERITY OF ANGIOSPASM, AND CLINICAL FEATURES IN PATIENTS WITH RUPTURED ANEURYSMS OF THE ACOMA.....	159
O.S. Yakovenko, O.Ye. Kanikovskiy EXPERIENCE OF USING THE COMBINATION OF BIO-WELDING AND LASER ABLATION IN THE TREATMENT OF ANORECTAL FISTULAS.....	165

## INTERNAL DISEASES

L.S. Babinets, I.M. Halabitska POSSIBILITIES OF THE FORECASTING INFORMATION SYSTEM IN THE ASSESSMENT OF CLINICAL AND INSTRUMENTAL SYMPTOMS OF CHRONIC PANCREATITIS WITH COMORBIDITY.....	169
---	-----

V.V. Vysochanska	
COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMBINATION WITH SEBORRHEIC DERMATITIS.....	176
M.A. Derbak, O.V. Buchok	
ASSESSMENT OF THE EXOCRINE FUNCTION OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C.....	181
M.A. Derbak, N.V. Lizanets	
THE CYTOKINES OF FIBROGENESIS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C AND NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....	186
L.I. Kolotvina, H.O. Danylchuk, G.V. Kornovan, V.I. Synenko, S.F. Kovalenko, A.O. Kolotvin	
FEATURES OF ARTERIAL HYPERTENSION IN WOMEN WITH MENOPAUSAL SYNDROME.....	191

## PEDIATRICS

T.Yu. Kravchenko, H.K. Kopyyka, N.H. Lotysh	
FUNCTIONAL DISORDERS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT IN YOUNG CHILDREN (LITERATURE REVIEW).....	196

## GYNECOLOGY

V.P. Andryushchenko, O.V. Prykopenko	
ACUTE INFLAMMATORY DISEASES OF THE UTERUS APPENDAGES AND ACUTE APPENDICITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: PRINCIPLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN DIAGNOSIS AND TREATMENT.....	201

## FUNDAMENTAL MEDICAL DISCIPLINES

A.S. Holovatskyi, T.V. Harapko, M.Y. Kochmar, O.O. Valko, V.O. Savchur, O.O. Cherkashyn	
STRUCTURAL RECONSTRUCTION OF LYMPH NODES DURING LONG-TERM HIGH-CALORIE DIET AND CORRECTION WITH MELATONIN.....	208
O.O. Prykhodko	
STRUCTURAL REMODELING OF THE SPLEEN PARENCHYMA DURING CELLULAR DEHYDRATION.....	214

## DENTISTRY

M.Yu. Goncharuk-Khomyn, I.P. Zayachyuk, S.I. Krichfalushii, Yu.O. Melnyk, L.V. Melnyk	
RAISING THE QUESTION OF TITANIUM DENTAL IMPLANTS CORROSION AND RELEASE OF TITANIUM IONS: DISCUSSION OF THE AVAILABLE EVIDENCES AND THE SIGNIFICANCE OF THE PHENOMENON.....	220
N.I. Zhero, S.V. Zhero, A. Jenča, A. Jenča, A. Petrášová	
PECULARITIES OF HARD TISSUES PATHOLOGY OF THE TEETH IN CANCER PATIENTS DURING OF CHEMOTHERAPY.....	228
I.I. Luchyn, N.I. Zhero, S.R. Turyanitsa	
PATHOGENETIC FEATURES OF CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS OF THE STATE OF PERI-DENTAL TISSUES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS.....	235

## PHARMACY

Yu.V. Bodnarchuk

METHODOLOGICAL CONCEPTS OF TEACHING PHARMACOLOGY TO MEDICAL HIGH SCHOOL STUDENTS IN THE PROCESS OF DISTANCE LEARNING.....	241
---	-----

## THERAPY

O.A. Rishko, M.A. Derbak, T.M. Hanych, V.V. Svistak, M.M. Leshko, T.Yu. Feketa

THE USE OF BIOIMPEDANCE EXAMINATION OF BODY COMPOSITION TO DETERMINE THE FUNCTIONAL STATE OF THE BODY IN COMORBID PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME.....	245
---	-----

O.A. Rishko, M.A. Derbak, M.M. Bleckan, A.A. Krasnova, H.Ju. Mashura

THE INFLUENCE OF DAPAGLIFLOSIN ON ADHERENCE TO COMPLEX TREATMENT OF CARDIOMETABOLIC PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	252
---	-----

Ye.S. Sirchak, S.S. Kydybyts, V.Yo. Palapa

AUTONOMIC DYSFUNCTION AND PSYCHOSOMATIC CHANGES IN PATIENTS AFTER CHOLECYSTECTOMY AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE.....	258
--	-----

Ye.S. Sirchak, M.T. Maroshan

PROGRESSION OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS IN COVID-19.....	264
---	-----

Ye.S. Sirchak, A.V. Stehura, I.P. Zayachuk

THE EFFECTIVENESS OF ZAFACOL 3D ON THE DYNAMICS OF CALPROTECTIN AND A1-ANTITRYPSIN LEVELS AND CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND INTESTINAL LESIONS WHO HAVE HAD COVID-19.....	270
---	-----

## UROLOGY

L.Ya. Lytvynets, V.Ye. Lytvynets, U.Ye. Lytvynets-Golutiak

RESULTS OF USING THE COMBINED DRUG HYALURONIDASE (DEFIBRA) IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC BACTERIAL PROSTATITIS.....	276
---	-----

## ANNIVERSARIES

IN LOVE WITH THE HISTORY OF MEDICINE IN TRANSCARPATHIA.

TO THE 65TH ANNIVERSARY OF THE BIRTH OF THE RESEARCHER-LOCAL HISTORIAN,

POPULARIZER OF THE HISTORY OF MEDICINE OF TRANSCARPATHIA,

SPECIALIST COMPILER AND BIBLIOGRAPHER NATALIYA STEPANIVNA VAKULA..... 282

## ДЛЯ АВТОРІВ

### ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

Стаття подається у форматі \*.doc, \*.docx (MS Word): гарнітура Times New Roman, кегль 14 пт, міжрядковий інтервал 1,5. Поля ліворуч, вгорі, внизу – 2,5, праворуч – 2 см. Відступ абзацу – 1,25 см. Мови публікацій: українська, англійська. Мінімальний обсяг оригінальної статті – 6 сторінок, оглядової – 12 сторінок.

1. **Тематичний розділ** збірника розташовують у лівому верхньому кутку. Перелік див. на сайті.
2. Індекс **УДК** розташовують під тематичним розділом окремим рядком.
3. У наступному рядку вказуються **відомості про авторів**: праворуч (вирівнювання по правому краю тексту напівжирними літерами, курсивом) – прізвище, ім'я, по батькові автора; рядком нижче курсивом – науковий ступінь та вчене звання, посада, повна назва місця роботи та/або навчання (найменування установи або організації, включаючи підрозділ, кафедру), адреса електронної пошти, ідентифікатор учасника ORCID (<http://orcid.org/>); рядком нижче курсивом – місто, країна.
4. **Назва** розташовується по центру.
5. **Анотації** подаються двома мовами (українською та англійською). Обсяг анотації: не менше 1800 знаків кожна. Анотації повинні повністю відповідати одна одній і містити коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. Першою розміщують анотацію мовою, якою написана стаття. Ключові слова подаються у називному відмінку, не дублюються в заголовку, відповідають змісту роботи, розділені комою. Перед анотацією англійською мовою розміщуються відомості про авторів (прізвище, ім'я, по батькові автора; науковий ступінь та вчене звання, посада, повна назва місця роботи та/або навчання; адреса електронної пошти, ідентифікатор учасника ORCID; місто, країна) та назва статті англійською мовою. Прізвища авторів англійською повинні бути транслітеровані або за усталеною транслітерацією, використаною для попередньо опублікованих робіт, або за транслітерацією згідно з постановою КМУ № 55 від 27.01.2010 «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Географічні назви також транслітерувати відповідно до вимог законодавства.
6. **Основна частина статті** повинна містити наступні структурні частини напівжирним шрифтом:
  - 1) Вступ (Introduction), що містить постановку проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями, аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання проблеми і на які спирається автор, виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття; формулювання цілей статті (постановка завдання);
  - 2) Методологія та методи дослідження (Methodology/Methods);
  - 3) Виклад основного матеріалу дослідження (Results and Discussion) з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
  - 4) Висновки з дослідження (Conclusions) і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку. У тексті статті посилання подаються у квадратних дужках, де вказуються номер позиції у списку використаної літератури і сторінка: [8, с. 56–57]. Якщо робиться відсилання до кількох джерел одночасно, їхні номери розділяються крапкою з комою: [1; 3]. Цитати з наукових статей, монографій і т. п. наводяться в «парних» лапках. На автореферати і дисертації – не посилатися. Примітки (внизу сторінки чи наприкінці основного тексту) не допускаються. Ілюстрації та таблиці в статті нумеруються і супроводжуються назвою під малюнком (таблицею) по центру. Приклади ілюстративного матеріалу виділяються курсивом.
7. **Інформація про конфлікт інтересів.**
8. **Інформація про фінансування.**
9. **Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.**
10. У кінці статті через один рядок в алфавітному порядку наводиться **список використаної літератури** (ЛІТЕРАТУРА), на яку посилається автор. Список літератури повинен містити праці за останні 5 років. В оригінальних статтях цитують більше 10 джерел, в оглядах – більше 30. Список використаної літератури нумерується по порядку, подається за порядком цитування і повинен бути оформленим за Ванкуверським стилем (Vancouver style). Якщо джерело літератури написано за допомогою кириличного алфавіту, то його бібліографічний опис здійснюється також за Ванкуверським стилем із обов'язковою подальшою транслітерацією відповідно до вимог законодавства. Назву статті можна або перекласти англійською, або транслітерувати. Детальніше про Ванкуверський стиль оформлення.

Назви морфологічних структур у статті повинні відповідати Міжнародним анатомічній та гістологічній номенклатурам – українському стандарту, найменування фізичних величин та одиниць вимірювання – Міжнародній системі СІ. При викладенні методики експериментального дослідження слід підтвердити дотримання «Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», затвердженого наказом МОНМС України №249 від 01.03.2012.

## ПРИКЛАД ОФОРМЛЕННЯ СТАТТІ

Тематичний розділ: Хірургія  
УДК 616.61-006.6-06:616.146.2-005.6]-036-07

**Бойко Сергій Олександрович,**  
доктор медичних наук, доцент,  
професор кафедри хірургічних хвороб,  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»  
boiko.likar@gmail.com  
https://orcid.org/\_\_\_\_\_  
м. Ужгород, Україна

### **Симптоми та клінічний перебіг нирково-клітинного раку, ускладненого імплантаційним тромбозом ниркової та нижньої порожнистої вен**

Анотація містить коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. *(не менше 1800 знаків)*

**Ключові слова:** нирково-клітинний рак, імплантаційний тромб, нижня порожниста вена, симптоми, клінічні ознаки.

**Boiko Serhii Oleksandrovych,** Doctor of Medicine, Associate Professor, Professor at the Department of Surgery Diseases, SU «Uzhhorod National University», boiko.likar@gmail.com, https://orcid.org/\_\_\_\_\_, Uzhhorod, Ukraine.

### **Symptoms and clinical course of renal cell carcinoma, complicated by implantation thrombosis of the renal vein and inferior vena cava**

Анотація англійською мовою містить коротко викладені вступ, мету дослідження, матеріали та методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки. *(не менше 1800 знаків)*

**Key words:** renal cell carcinoma, implantation thrombus, inferior vena cava, symptoms, clinical feature.

**Вступ.** [...]

**Методологія та методи дослідження.** [...]

**Виклад основного матеріалу дослідження.** [...]

**Висновки з дослідження.** [...]

**Інформація про конфлікт інтересів.** Конфлікту інтересів немає.

**Інформація про фінансування.** Автор гарантує, що він не отримувал жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи:** Бойко С.О. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Blute ML, Leibovich DC, Lohse CM, Chevillie JC, Zincke H. The Mayo Clinic experience with surgical management, complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus. BJU Int. 2004 Jun; 94(1):33-41.

Наукове видання

**НАУКОВИЙ ВІСНИК  
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ**

***Серія МЕДИЦИНА***

Випуск 2 (68)

Коректура • *Наталія Славогородська*

Комп'ютерна верстка • *Оксана Молодецька*

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.  
Папір офсет. Цифровий друк. Ум. друк. арк. 33,71. Замов. № 0923/564. Наклад 300 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»  
65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1  
Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08  
E-mail: mailbox@helvetica.ua  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи  
ДК № 7623 від 22.06.2022 р.