

*ISSN 2415-8127*

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

**НАУКОВИЙ ВІСНИК  
УЖГОРОДСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ  
СЕРІЯ МЕДИЦИНА**

ВИПУСК 2 (60)

Ужгород – 2019

**УДК 617-083.98**  
**Н 34**

Збірник наукових праць «Науковий вісник Ужгородського університету»,  
серія «Медицина» є фаховим виданням, в якому можуть друкуватися  
матеріали кандидатських та докторських дисертацій з медичних наук  
(Бюлетень ВАК України, 1999, №4, с. 55; перереєстрований – Постанова Президії ВАК України  
№ 05/2 від 27.05.2009;  
додаток до Наказу МОН України №1279 від 6.11.2014)

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації №7972,  
серія КВ 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)**

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

Виходить два рази на рік

Збірник наукових праць видається з 1993 року

### **РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:**

**Голова редколегії:** Філіп С.С.  
**Заступник голови  
редколегії:** Румянцев К.Є.  
**Секретар редколегії:** Кочмарь М.Ю.  
**Члени редколегії:** Архій Е.Й., Болдіжар О.О., Болдіжар П.О., Ганич Т.М., Гарапко Т.В.,  
Головацький А.С., Горленко О.М., Девіняк О.Т., Коваль Г.М., Корсак В.В., Костенко Є.Я., Маляр В.А.,  
Рішко М.В., Русин А.В., Рогач І.М., Сірчак Є.С., Слабкий Г.О., Смоланка В.І., Торохтін О.М.,  
Фабрі З.Й., Фекета В.П., Чобей С.М., Шермет П.Ф., Шимон В.М.  
**Відповідальний редактор:** Русин В.І.

### **Редакційна рада:**

Бабчак М. (Пряшів, Словацька Республіка)	Матвійчук Б.О. (Львів)
Березницький Я.С. (Дніпро)	Олійник І.Ю. (Чернівці)
Венгер І.К. (Тернопіль)	Переяслов А.А. (Львів)
Волков К.С. (Тернопіль)	Пиптюк О.В. (Івано-Франківськ)
Воробей О.В. (Мінськ, Республіка Білорусь)	Полянський І.Ю. (Чернівці)
Герашенко С.Б. (Івано-Франківськ)	Потапчук А.М. (Ужгород)
Гудз І.М. (Івано-Франківськ)	Сипливий В.О. (Харків)
Дзюбановський І.Я. (Тернопіль)	Сушков С.А. (Вітебськ, Республіка Білорусь)
Дронов О.І. (Київ)	Тамм Т.І. (Харків)
Запорожченко Б.С. (Одеса)	Франковічова М. (Кошице, Словацька Республіка)
Зіменковський А.Б. (Львів)	Черкасов В.Г. (Київ)
Кестнер В. (Відень, Австрія)	Чуклін С.М. (Львів)
Кобза І.І. (Львів)	Шаповал С.Д. (Запоріжжя)
Кондратенко П.Г. (Краматорськ)	Шевчик О. (Інсбрук, Австрія)
Копчак В.М. (Київ)	Ярешко В.Г. (Запоріжжя)
Кривко Ю.Я. (Львів)	

*Рекомендовано до друку Вченою радою Ужгородського національного університету  
19 грудня 2019 року, протокол № 12*

*Рекомендовано до друку редакційно-видавничою радою ДВНЗ «Ужгородський національний  
університет», протокол № 9 від 16 грудня 2019 р.*

© Ужгородський національний університет, 2019

*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 (60)

Uzhhorod – 2019

**УДК 617-083.98**  
**H 34**

Digest of scientific works «Scientific bulletin of Uzhhorod University»,  
Series «Medicine» is a professional edition in medical sciences, in which materials of candidate's  
and doctoral dissertations can be printed  
(Bulletin of Higher Attestation Commission of Ukraine, 1999, №4, p. 55; re-registered – Resolu-  
tion of Presidia of Higher Attestation Commission of Ukraine №05/2 from 27.05.2009; addition to the  
order of Department of Education and Science of Ukraine № 1279, from 6.11.2014)

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», se-  
ries «Medicine» to an International Register of periodic media  
and gave it a numeric code of international identification: **ISSN 2415-8127** (Print)

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**

**The head of Editorial board:** Filip S.S.  
**Deputy of the head of Editorial board:** Rumiantsev K.E.  
**Secretary of Editorial board:** Kochmar M. Yu.  
**Members of Editorial board:** Arkhii E.Y., Boldizhar O.O., Boldizhar P.O.,  
Chobei S.M., Devinyak O.T., Fabri Z.Yo., Feketa V.P., Hanych T.M., Harapko T.V.,  
Holovatskyi A.S., Horlenko O.M., Korsak V.V., Kostenko E.Y., Koval H.M., Maliar V.A.,  
Rishko M.V., Rohach I.M., Rusyn A.V., Sheremet P.F., Shymon V.M., Sirchak E.S.,  
Slabkyy H.O., Smolanka V.I., Torokhtin O.M.  
**Managing editor:** Rusyn V.I.

### **Editorial advice:**

Babchak M. (Prešov, Slovak Republic)	Oliinyk I.Yu. (Chernivtsi)
Bereznyskyi Ja.S. (Dnipro)	Pereiaslov A.A. (Lviv)
Cherkasov V.H. (Kyiv)	Polianskyi I.Yu. (Chernivtsi)
Chuklin S.M. (Lviv)	Potapchuk A.M. (Uzhhorod)
Dronov O.I. (Kyiv)	Pyptiuk O.V. (Ivano-Frankivsk)
Dziubanovskyi I.Ya. (Ternopil)	Shapoval S.D. (Zaporizhia)
Frankovicova M. (Košice, Slovak Republic)	Shevchuk O. (Innsbruck, Austria)
Gudz I.M. (Ivano-Frankivsk)	Sushkov S.A. (Vitebsk, Republic of Belarus)
Harapko T.V. (Uzhhorod)	Syplyvyi V.O. (Kharkiv)
Herashchenko S.B. (Ivano-Frankivsk)	Tamm T.I. (Kharkiv)
Kestner W. (Vienna, Austria)	Venher I.K. (Ternopil)
Kobza I.I. (Lviv)	Volkov K.S. (Ternopil)
Kondratenko P.H. (Kramatorsk)	Vorobei O.V. (Minsk, Republic of Belarus)
Kopchak V.M. (Kyiv)	Yareshko V.H. (Zaporizhzhia)
Kryvko Yu.Ya. (Lviv)	Zaporozhchenko B.S. (Odesa)
Matviichuk B.O. (Lviv)	Zymenkovskyi A.B. (Lviv)

*Recommended for publication by the Uzhhorod National University Scientific Board  
on 19 December of 2019, protocol № 12*

*Recommended for publication by the Uzhhorod National University Editorial and Publishing Board  
on 16 December of 2019, protocol № 9*

© Uzhhorod National University, 2019

# ХІРУРГІЯ

© Бора К.В., Фальбуш О.О., Стойка А.В., 2019

УДК 617.735-002.4:616.98:578.825]-036-08

## Гострий некротизуючий герпетичний ретинит (клінічний випадок)

Бора К.В.<sup>1</sup>, Фальбуш О.О.<sup>2</sup>, Стойка А.В.<sup>1</sup>

[borakati@gmail.com](mailto:borakati@gmail.com), [aljonastojka@gmail.com](mailto:aljonastojka@gmail.com)

<sup>1</sup>Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб з курсом офтальмології, Ужгород;

<sup>2</sup>Факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки, кафедра хірургічних дисциплін, Ужгород

### Реферат

**Мета дослідження:** вивчити на основі клінічного випадку особливості клінічного протікання та ефективність лікування рідкісного ураження сітківки – гострого некрозу.

**Об'єкт та методи дослідження:** Описане клінічне спостереження пацієнта Б., 1975 року народження. Проведено стандартне загально клінічне та офтальмологічне дослідження.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Діагноз встановлений на основі характерної офтальмоскопічної картини, етіологія підтверджена при дослідженні крові на torch – інфекції та ефективністю протівірусної терапії, на фоні якої діагностовано в подальшому відшарування сітківки з великим розривом. Протівірусне лікування доповнене хірургічним втручанням (закрита вітректомія, видалення задньої гіалоїдної мембрани, релаксуюча ретинотомія, розправлення сітківки ПДФ, лазеркоагуляція сітківки, тампонада вітреальної порожнини силіконовою олією 570 сСт). Операція без ускладнень, сітківка прилягла, гострота зору підвищилась до 0,2, а через 6 місяців до 0,5.

**Висновки:** Рідкісна патологія - гострий некротизуючий герпетичний ретинит – своєчасно діагностована, а адекватне оперативне втручання на фоні протівірусної терапії забезпечило прилягання сітківки та збереження зорової функції.

**Ключові слова:** сітківка, ретинит, герпес, некроз, вітректомія.

### Acute Retinal Necrosis (clinical case)

Bora K.V.<sup>1</sup>, Falbysh O.O.<sup>2</sup>, Stojka A.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Diseases with a course in ophthalmology;

<sup>2</sup>Faculty of Postgraduate Education and University training, Department of Surgical Disciplines of Uzhhorod

### Abstract

**The aim of the study:** to investigate on the basis of clinical case the features of clinical course and treatment efficacy of rare retinal lesions – acute necrosis.

**Object and methods of research:** the described clinical observation over the patient B., born in 1975. A general clinical as well as an ophthalmological research has been conducted.

**Results:** The diagnosis was established based on a distinctive ophthalmoscopic picture; the etiology was confirmed by blood testing for torch infection and the efficiency of an antiviral therapy, in the course of which the further retinal detachment with a large rupture was diagnosed. Antiviral treatment was supplemented by surgical interference (closed vitrectomy, removal of the posterior hyaloids membrane, relaxing retinotomy, retinal restoration, retinal laser coagulation, tamponade of the vitreous cavity with silicone oil 570 cSt). The surgery went without any complications, the retina has adhered, the visual acuity increased to 0.2, and 6 month later – to 0.5.

**Conclusion:** Rare pathology – acute necrotizing herpetic retinitis – was diagnosed in a timely manner, and adequate surgery during the antiviral therapy ensured retinal adherence and retention of visual function.

**Key words:** retina, retinitis, herpes, necrosis, vitrectomy.

**Вступ.** Гострий некротизуючий герпетичний ретинит – важке і рідкісне ураження сітківки вірусної етіології. Захворювання вперше було описано А. Ігуата з співавторами в 1971 році (12).

Діагностичними критеріями гострого некрозу сітківки рахуються наявність одного або декількох вогнищ некрозу сітківки на периферії, швидке

прогресування у випадку, коли не проводиться протівірусна терапія, циркулярне розповсюдження вогнищ, оклюзивний васкуліт із переважним ураженням артеріол, наявність вираженої запальної реакції в скловидному тілі і передній камері. Частіше процес розвивається тільки на одному оці. (1,3, 5, 7, 9,13).

Етіологічна роль вірусів групи герпесу (герпес зостер, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, рідше – Епштейн-Барра) в розвитку гострого некрозу сітківки доведена багаточисленними дослідженнями, в яких виявлена ДНК цих збудників в скловидному тілі і волозі передньої камери, виявлені вірусні частинки в хоріоїдальних біоптатах, виділені герпес віруси в культурі тканин (4,9,10).

Синдром гострого некрозу сітківки як правило, виникає у людей молодого віку, у дітей описаний тільки в поодиноких випадках (1,2,8,11).

Пізня діагностика і відсутність адекватного лікування приводить до розвитку відшарування сітківки і незворотнього зниження зорових функцій (6,9,10).

Враховуючи частоту і важкість захворювання, оцінка клінічного протікання хвороби і аналіз проведеного лікування, його результатів представляє практичну значимість для офтальмологів.

**Мета роботи.** Вивчити на основі клінічного випадку особливості діагностики, клінічного протікання та ефективності лікування і виробити алгоритм ведення пацієнтів з гострим некротизуючим ретинитом сітківки.

**Матеріали та методи.** Ми спостерігали пацієнта Б. 1975 року народження, в зв'язку із погіршенням стану після протизапальної терапії за місцем проживання з приводу гострого увеїту на правому оці. Було проведено загальноприйняте клінічне (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, аналіз крові на torch-інфекцію, рентгенографія органів грудної клітки) та офтальмологічне (візометрія, периметрія, тонометрія, біомікроскопія, біомікроофтальмоскопія) обстеження.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Хворий скаржився на почервоніння правого ока і зниження зору. Із анамнезу відомо, що перше звернення до лікаря було 02.09.2019, через 4 дні після почервоніння та болі в оці. Хворобу пов'язував із можливим попаданням стороннього тіла. Із амбулаторної карти відомо, що гострота зору правого ока 0.5 не корегує, лівого ока 1.0, внутрішньочний тиск (ВОТ) на правому оці 16 мм. рт. ст., на лівому 18 мм.рт.ст.. За місцем проживання проводилось стандартне лікування з приводу гострого іридоцикліту на правому оці - місцева протизапальна терапія – під кон'юнктиву дексаметозон, мезатон, гентаміцин, інстиляції в праве око: дексаметазон 0.1% по схемі, вігамокс по 1к 6 разів, мідріатик. Через 10 днів лікування запальні явища не зменшувались, зір знижувався. При огляді з широкою зіницею було виявлено грубі плаваючі помутніння в скловидному тілі, на очному дні з'явилися за судинними аркадами біло-жовтуваті вогнища. Для уточнення діагнозу пацієнт був направлений в офтальмологічне відділення обласної лікарні, де він обстежувався і проходив лікування з 30.09. 19 по 07.10.19.

В очному відділенні гострота зору правого ока: 0.1 сф -1.0Д= 0.2, лівого ока – 1.0; ВОТ на правому оці 18 мм. рт. ст., на лівому оці 19 мм. рт. ст..

При біомікроскопії праве око подразнене, помірна, змішана ін'єкція, рогівка прозора, на задній поверхні сальні преципітати середніх розмірів, зіниця кругла, розширилась мідріатиком, кришталик прозорий, в скловидному тілі грубі плаваючі помутніння (ексудат). Бінокулярна офтальмоскопія: очне дно видно в густому тумані, ДЗН рожевий, сітківка прилежить, по ходу артерій білі ексудати, на крайній і середній периферії великі біло-жовті вогнища ішемічної сітківки, розташовані концентрично, в центральній області вогнищ не виявлено.

Ліве око – клінічно здорове.

Загальні лабораторні дослідження: ЗАК, ЗАС, кров на цукор - відхилені від норми не виявлено. HLA 27 – антиген не виявлений.

При оглядовій рентгенографії органів грудної клітки – патологічних вогнищевих змін не виявлено.

При дослідженні крові на torch – інфекцію виявлено позитивний результат: антитіла Ig G до вірусу герпесу 1/2 типу (HSV 1/2) - 73.95 (позитивний при показниках більше 10) та антитіла Ig G до цитомегаловірусу (CMV) – 5/07 (позитивний більше 1.1.).

На основі всіх обстежень виставлений діагноз: **Гострий некротизуючий герпетичний ретинит, увеїт на правому оці.**

Проводилось противовірусне лікування: вальтрекс (валацикловір) по 500 мг двічі на день, парабульбарно дексаметазон 0.3 мл, гентаміцин 0.3 мл, мезатон 0.3 мл, інстиляції калій йодид 2% по 1к 4 рази, дексаметазон 0.1% по 1к 6 разів, вігамокс по 1к 6 разів та неванак по 1к 3 рази.

На 4-й день лікування об'єктивно було відмічено позитивну динаміку: око заспокоїлось, ін'єкція очного яблука зменшилась, кількість преципітатів зменшилась, частково розсмоктався ексудат в скловидному тілі, стало значно краще проглядатися очне дно. Але на очному дні картина залишалась не змінною.

Через 2 дні при зменшенні ознак запального процесу хворий поскаржився, що зір різко погіршився. Гострота зору на правому оці – 0.04 не корегує. При тонометрії гіпотонія 14.0 мм рт мт. Ліве око здорове.

При біомікроскопії око слабо подразнене, рогівка прозора, невелика кількість преципітатів, в склистому тілі грубі плаваючі помутніння. На очному дні при бінокулярній офтальмоскопії виявлено: диск зорового нерва ( ДЗН) рожевий, межі чіткі, із скроневого боку в зовнішньому секторі відшарування сітківки і великий розрив (на межі з некротизованою сітківкою), у внутрішній половині сітківка прилежить, проглядаються біло-жовті ексудати по ходу ретинальних судин, великі біло-жовті вогнища некрозу сітківки.

Дані обстеження виявили часткове відшарування сітківки з гігантським розривом на правому оці.

Ультразвукова діагностика (УЗД) заднього від-різку правого ока – підтвердила грубі плаваючі помутніння в склистому тілі та підтвердила відшарування сітківки.

На фоні противірусної і протизапальної терапії 16.10.19 проведено оперативне лікування - закрита вітректомія, видалення задньої гіалоїдної мембрани (ЗГМ), релаксуюча ретинотомія, розправлення сітківки ПДФ, лазеркоагуляція сітківки, тампонада вітреальної порожнини силіконовою олією 570 сСт. Після операції призначено місцево азаргу, бруксінак, офтагель.

Операція виконана без ускладнень. Вже в перший день після операції гострота зору на правому оці 0,1 не корегує. При біомікроскопії праве око – заспокоюється, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, вміст прозорий, кришталік прозорий, в вітреальній порожнині силіконова олія, кругова ретинотомія, сітківка прилежить, лазеркоагуляти, ДЗН рожевий, межі чіткі.

Через 2 тижня після оперативного лікування гострота зору у хворого на правому оці 0,2 не корегує, внутрішньоочний тиск 23 мм.рт. ст. При біомікроскопії – око спокійне, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, вміст прозорий, кришталік прозорий, в вітреальній порожнині

ні силіконова олія, кругова ретинотомія, сітківка прилежить, лазеркоагуляти, ДЗН рожевий, межі чіткі.

Через 6 тижнів після оперативного лікування гострота зору на правому оці 0,5 не корегує. При біомікроскопії праве око спокійне, рогівка прозора, передня камера середньої глибини, вміст прозорий, кришталік прозорий, авітрія, силіконова олія, кругова ретинотомія, сітківка прилежить, лазеркоагуляти, ДЗН рожевий, межі чіткі.

**Висновки.** Рідкісна патологія сітківки виникла на фоні увеїта, етіологія якого своєчасно не була встановлена і етіотропне лікування не проводилось.

Важкий перебіг захворювання привів до некрозу та відшарування сітківки. В результаті вітректомії з ендолазеркоагуляцією, ретинотомією та тампонадою силіконовою олією було досягнуто повного прилягання сітківки, що забезпечило збереження зорової функції.

Ефект оперативного лікування забезпечився комбінацією протизапальної та противірусної терапії.

Вчасна діагностика, сучасні медикаментозні та хірургічні засоби дали змогу досягти повної ремісії захворювання та зберегти і покращити зорові функції.

#### Список використаної літератури

1. Dakera S.Dzhej, Vehid N.K., Goldman D.R. Opticheskaja kogerentnaja tomografija setchatki., Moskva, 2019.;P.190. [In Russian]
2. Denisova E.V., Katargina L.A., Krichevskaja G.I., Gvozdjuk N.A., Starikova A.V. Ostryj retinal'nyj nekroz u detej: klinicheskie projavlenijai rezul'taty lechenija.//Rossijskaja pediatricheskaja oftal'mologija. 2015.;2.P.53-54. [In Russian]
3. Holland G.N. and the Executive Committee of the American Uveitis Society: Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Am. J. Ophthal. 1994; 117: 663-7.
4. Krichevskaja G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A. i dr. Reaktivacija persistentnyh herpesvirusnyh infekcij kak faktor patogeneza jendogennyh uveitov. Vestnik oftal'mologii. 2005; 2: 22-4. [In Russian]
5. Lucenko N.S., Rudicheva O.A., Isakova O.A., Kirilova T.S., Ungurjany N.V. Makula suchasna diagnostika. Optichna kogerentna tomografija ta optichna kogerentna tomografija angiografi. Navchal'nij posibnik.zaporizhzhja. 2019.; P.142.[In Ukrainian]
6. Neroev V.V., Iljuhin P.A., Tankovskij V.Je., Fedotov R.A. Hirurgicheskoe lechenie ostrogo nekroza setchatki.//Sovremennye tehnologii v oftal'mologii. 2018.;3. 3.125-127. [In Russian]
7. Sdobnikova S.V., Marchenko N.R., Troickaja N.A., Surnina Z.V., Patejuk L.S.// Osobnosti kliniki, diagnostiki i lechenija pacientov s otslojkoj setchatki pri ostrom retinal'nom nekroze.-. Oftal'mologija. 2017;14(3):233-239. [In Russian]
8. Kychenthal A., Coombes A., Greenwood J. et al. Bilateral acute retinal necrosis and herpes simplex virus type 2 encephalitis in a neonate. Br. J. Ophthal. 2001; 85: 629-30.
9. Muthiah M.N., Michaelides M., Child C.S., Mitchell S.M. Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. Br. J. Ophthal. 2007; 91: 1452-5.
10. Palay D.A., Sternberg P., Davis G. et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. Am. J. Ophthal. 1991; 112:250-5.
11. Tan J.C.H., Byles D., Stranford M.R. et al. Acute retinal necrosis in children caused by herpes simplex virus. Retina. 2001; 21: 344-7.
12. Urayama A., Yamada N., Sasaki T. et al. Unilateral acute uveitis with retinal periarteritis and detachment. Jpn. J. Clin. Ophthal. 1971; 21: 607-19.

Стаття надійшла до редакції: 21.10.2019 р.

**Роль венозного колектору у виборі показів до хірургічного лікування тромбозів глибоких вен системи нижньої порожнистої вени**

В.І. Русин, Я.М. Попович

[angiosurgery@i.ua](mailto:angiosurgery@i.ua)*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, Ужгород***Реферат**

**Мета дослідження:** визначити покази до хірургічного лікування тромбозів глибоких вен системи нижньої порожнистої вени залежно від стану колатерального та магістрального венозного кровоплину у венозному колекторі.

**Матеріали та методи.** В роботі проведено аналіз результатів обстеження та лікування 790 пацієнтів із тромбозами глибоких вен системи нижньої порожнистої вени, що знаходилися на лікуванні у Закарпатській обласній клінічній лікарні ім. А. Новака та Закарпатському обласному клінічному онкологічному диспансері з 2006 по 2016 рік. Для обстеження хворих застосували лабораторні методи дослідження, а також інструментальні: ультразвукову дуплексографію, ультразвукове дуплексне сканування, рентгеноконтрастну флебографію, мультиспіральну комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням, радіоізотопну флебосцинтиграфію та ехокардіоскопію. Під час радіоізотопної флебосцинтиграфії у пацієнтів оцінювали функцію м'язово-венозної помпи гомілки в спокої і з навантаженням, визначаючи середній час транспорту, лінійну швидкість кровоплину й індекс навантаження.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Формування тромбу у 89,2% випадків починається у дрібних м'язових гілках гомілки, що дають початок медіальній групі суральних вен і прогресують знизу вверх, поширюючись на гомілкові та підколінну вену, а далі на стегнові вени і вище. За характером тромботичних мас виділили пухкі, сформовані (організовані) та пухлині імплантаційні тромби. Пухкі тромботичні маси виявили у 417 (52,8%) пацієнтів, сформовані – у 344 (43,5%) та імплантаційні – у 29 (3,7%) хворих. У більшій частини хворих (408 (73,5%)) основної групи виявили оклюзійний варіант тромботичного ураження, у 129 (23,2%) хворих – пристінковий та у 18 (3,3%) – фрагментарний, у тому числі в 403 (72,6%) пацієнтів основної групи проксимальна частина тромботичних мас мала флотуючий характер. У пацієнтів контрольної групи оклюзійний варіант тромботичного ураження виявили у 162 (68,9%), а пристінковий – у 73 (31,1%) хворих. Флотуючу верхівку тромботичних мас у пацієнтів контрольної групи спостерігали у 34 (14,5%) випадках.

Наявність фрагментарних тромбів, які втратили точку фіксації, вважали абсолютним показом до операційного лікування. Найбільш небезпечними у плані ТЕЛА вважали також свіжі пухкі тромботичні маси, які не фіксовані до венозної стінки. Сформовані тромби, особливо при їх оклюзійному характері несли меншу небезпеку ТЕЛА. При наявності флотуючої верхівки тромботичних мас оцінювали довжину вільної проксимальної частини тромбу. При протяжності вільної проксимальної частини тромбу до 4 см обирали очікувальну тактику, за винятком булавоподібної форми флотуючої верхівки у 8,7% пролікованих пацієнтів, яку розцінювали як емболонебезпечну та вважали абсолютним показом до операції.

Наявність пухлиних тромбів, внаслідок відсутності ефекту від антикоагулянтної терапії, вважали прямим показом до операційного лікування. При необхідності резекції стінки НПВ при пухлиному тромбозі, з метою попередження стенозування останньої, виконували алопластику (дефект НПВ більше 1/3 окружності) або алопротезування (дефект – більше 2/3 окружності) останньої.

**Висновки.** При сегментарній тромботичній оклюзії магістралі операційне лікування тромбозів глибоких вен показано лише при наявності флотуючої верхівки. При оклюзії приносної магістралі та венозного колектора перевагу слід надавати тромбектомії, а при наявності флотуючої верхівки покази до операційного лікування стають абсолютними. При ураженні двох венозних колекторів і їх магістралей лише операційне втручання здатне відновити магістральний кровоплин.

**Ключові слова:** тромбоз глибоких вен, тромбектомія, флотуючий тромб, колатеральний кровоплин, венозний колектор.

**The role of the venous collector to the determinate indications of a surgical treatment of deep vein thrombosis of the vena cava inferior system**

Rusyn V.I., Popovych Ya. M.

*Uzhhorod National University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Diseases, Uzhhorod***Abstract**

The aim of research was to determine the indications of a surgical treatment of deep vein thrombosis of the vena cava inferior system depending on the state of the collateral and magistral venous blood flow in the venous collector.

**Methods.** The analysis is made of results examination and treatment of 790 patients with acute thrombosis in the vena cava inferior system and being treated at departments of angiosurgery and urology of the Transcarpathian Regional Clinical Hospital A. Novak and the surgical department of the Transcarpathian Regional Clinical Oncology Center during 2006 – 2016. For investigation of patients were used the laboratory methods of examination, also the instrumental: ultrasound duplex scanning, X-ray phlebography, computer tomography, radionuclide flebosцинтиграфія and ultrasound scanning of heart. During the radionuclide flebosцинтиграфія of patients at rest and during physical activity, the function of the muscle-venous pump of the tibial was evaluated: the average transport time, the linear speed of blood flow and the loading index.



**Results of research.** 89,2% of cases the formation of the thrombus begins in the shallow muscle branches of the tibial, giving outset the medial group of the sural veins, and progresses from the bottom upwards, extending to the tibial and popliteal veins, and then to the femoral veins and above. By the nature of thrombotic masses were isolated the loose formed (organized) and the implantation tumor thrombs. 417 (52,8%) of patients revealed the loose thrombotic masses, 344 (43,5%) – the formed ones, and 29 (3,7%) – the implantation tumor thrombs. The most of patients (408 (73,5%)) the main group the occlusive nature of thrombotic lesion were detected, 129 (23,2%) of patients – parietal and 18 (3,3%) – fragmentary, including 403 (72,6%) of patients the main group with the proximal part of thrombotic masses having a floating nature. 162 (68,9%) of patients in control group the occlusive nature of thrombotic lesion was detected, 73 (31,1%) of patients – parietal. 34 (14,5%) of patients in control group a floating top of thrombotic masses was observed.

The presence of fragmentary thrombus, which lost the fixation point, was considered as an absolute indication for the surgical treatment. The fresh, loose thrombotic masses that aren't fixed to venous wall were considered as the most dangerous at pulmonary thromboembolism. The formed thrombus, especially with their occlusive nature, carried the less risk of pulmonary thromboembolism. Having the floating top of thrombotic mass, the length of free proximal thrombus part was estimated. With the length of free proximal thrombus part up to 4 cm, waiting tactics were selected, except the tip-shaped form of floating top in 8,7% of treated patients, which was considered as embolus and assumed as absolute indication for surgery.

Due to the lack of anticoagulation therapy effect, the presence of tumour thrombus was considered as a direct indication to surgical treatment. If necessary the resection of the wall of vena cava inferior with tumour thrombosis in order to prevent the stenosis the latter, it was performed the alopasty (defect of the vena cava inferior more than 1/3 of the circle) or alopasty (defect more than 2/3 of the circle) of the latter.

**Conclusions.** At the segmental thrombotic occlusion of the main magistral the surgical treatment of the deep vein thrombosis showed only at the presence a floating top. At occlusion of the abduction magistral and venous collector the preference be given to thrombectomy. And at the presence of the floating top, the indications for surgical treatment become absolute. At affected of two venous collectors and their magistral only the surgical intervention is able to restore the main magistral blood flow.

**Key words:** deep vein thrombosis, thrombectomy, floating thrombus, collateral blood flow, venous collector.

**Вступ.** На даний час опубліковані численні рекомендації, що узагальнюють досвід, і оригінальні авторські статті на позиціях доказової медицини, які присвячені питанням діагностики, факторам ризику, вибору методів лікування пацієнтів із тромбозами глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) [6, 7]. Досягнення поставлених завдань можливо шляхом антикоагулянтної терапії, тромболізу або операційного втручання (тромбектомія, перев'язка магістральних вен, плікація нижньої порожнистої вени (НПВ), ендovasкулярні втручання) [5]. Але, незважаючи на широкий діапазон антикоагулянтних засобів – адекватне консервативне лікування при ТГВ отримують, за різними даними, від 1–5% до 25–58,8% пацієнтів [1, 3]. В той же час, широкий перелік протипоказів, часті геморагічні ускладнення, важкий підбір оптимальної дози тромболітика, тривалості його застосування, необхідність імплантації кава-фільтра (КФ) внаслідок небезпеки фрагментації тромбу, часті випадки неефективного тромболізу призвели до обмеженого використання даного методу лікування венозних тромбоемболічних ускладнень (ВТЕУ) [2, 8, 9].

Частота хірургічного лікування ТГВ, незважаючи на постійне зростання частоти ТЕЛА, залишається низькою, так частота тромбектомій з магістральних вен сягає лише 20–25% [3, 4], що пов'язано головним чином з кваліфікацією лікаря та традиціями клініки [2].

Не переконують авторів у неефективності антикоагулянтної терапії навіть результати консервативного лікування ТГВ: через 5 років у 95%

пацієнтів спостерігають венозну гіпертензію, у 90% – виражений венозний рефлюкс, у 50% – порушення функції м'язово-венозної помпи голімки, у 15% – трофічні виразки та у 15 – 50% – переміжну венозну кульгавість [11, 12]. Хоча В. Geier і співавтори (2009) наводять дані про збереження прохідності реканалізованих ділянок глибоких вен через 5 років після відкритої тромбектомії у 75% пацієнтів та наявність ознак посттромбофлебітичного синдрому (ПТФС) лише у 20% випадків [10].

Таким чином, лікування тромбозів у системі НПВ досі не стандартизовано, відсутній єдиний погляд як на різні схеми консервативної терапії (терапія низькомолекулярними гепаринами, системний і регіонарний тромболізис), так і на численні хірургічні методи лікування (плікація НПВ, тромбектомія на тлі прискороного кровотоку або без нього, імплантація кава-фільтрів та ін.) Показання та протипоказання до них часто суперечать один одному. Це спонукає до спроб стандартизувати лікування даної патології, зменшення кількості ВТЕУ і поліпшення якості життя пацієнтів.

**Мета дослідження.** Покращити результати лікування хворих на тромбози глибоких вен системи нижньої порожнистої вени шляхом обґрунтування методики хірургічної тромбектомії для профілактики тромбоемболії легеневої артерії в залежності від кількості та рівня ураження венозного колектора та виду тромбу.

**Матеріали та методи дослідження.** У роботі проведено аналіз результатів обстеження та лікування 790 пацієнтів із ТГВ системи НПВ, що

знаходилися на лікуванні у Закарпатській обласній клінічній лікарні ім. А. Новака та Закарпатському обласному клінічному онкологічному диспансері з 2006 по 2016 рік. Залежно від проведеного лікування пацієнти були поділені таким чином: I група – 555 хворих, яким проводили операційне лікування з наступним консервативним лікуванням, та II група – 235 пацієнтів, яким призначали лише консервативну антикоагулянтну терапію. I групу залежно від хірургічного способу лікування поділили на такі підгрупи: I А – 380 пацієнтів, яким виконували повну або парціальну тромбектомію з наступною хірургічною профілактикою ТЕЛА або без неї; I Б – 50 хворих, яким виконували комбіноване лікування з наступною хірургічною профілактикою ТЕЛА; I В – 125 пацієнтів, яких оперували з приводу трансфасціального тромбозу.

Вік хворих коливався у широких межах від 17 до 83 років, середній вік –  $46 \pm 2,3$  року. Серед них чоловіків було 334 (42,3%), а жінок – 456 (57,7%). Переважна кількість пролікованих пацієнтів були працездатного віку – 735 (93,0%) осіб. При цьому половину всіх обстежених та пролікованих хворих склали особи молодого та середнього віку (до 40 років) – 395 (50%).

Для обстеження хворих застосували лабораторні методи дослідження, а також інструментальні: ультразвукову доплерографію, ультразвукове дуплексне сканування («ULTIMA PRO-30, z.one Ultra», ZONARE Medical Systems Inc., США); рентгеноконтрастну флебографію (DSA, Integris-2000, Philips), мультиспіральну комп'ютерну томографію з внутрішньовенним контрастуванням (Somatom CRX «Siemens», Німеччина, 1994) та ехокардіоскопію. Також проводили радіоізотопну флебо-

сцинтиграфію на емісійному комп'ютерному томографі «Тамара» (ГКС-301Т) виробництва ГПФ СКТБ «Оризон» Україна, НІО ЩГК НТК «Інститут монокристалів» НАН України, СП «Амкрис-Ейч». Під час радіоізотопної флебосцинтиграфії визначали середній час транспорту (СЧТ) ізотопу та індекс навантаження (ІН).

#### Результати досліджень та їх обговорення.

Для практичних цілей ми розділили венозну систему нижніх кінцівок на 4 сегменти: гомілково-підколінний (м'язово-венозна помпа гомілки), підколінно-стегновий, стегново-клубовий і клубово-кавальний венозні сегменти. Під терміном венозний сегмент розуміємо сукупність усіх судин, що здійснюють доцентровий кровоплин. При цьому функціональна активність сегмента – це сумарна пропускна спроможність всіх його складових. Компетентність венозного сегмента визначається можливістю забезпечення фізіологічно необхідного відтоку з дистальних відділів кінцівки.

Уявлення про будову венозного сегмента виглядає таким чином. У формуванні кожного з них беруть участь: «приносні магістралі» (глибокі вени гомілки, проксимальний відділ підколінної (ПВ), поверхнева стегнова (ПСВ), зовнішня клубова (ЗоКВ), нижня порожниста вени), венозні колектори (їх є чотири: підколінний, стегновий, клубовий і кавальний) і їх шунти (мала (МПВ) і велика (ВПВ) підшкірні, глибока стегнова (ГСВ), статева, внутрішні клубові, хребетні, висхідна поперекова вени), а також «виносні магістралі» (ПСВ, ЗоКВ, НПВ). Одна і та ж магістраль може бути приносячою для одного і виносною для іншого сегмента (рис. 1).

### Схема будови венозного сегменту

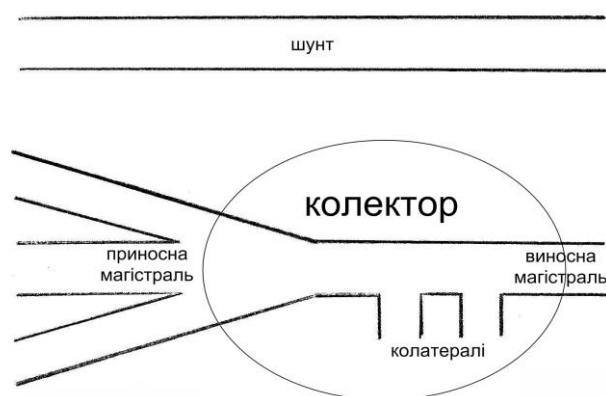


Рис. 1. Схема будови венозного колектора.

Запропонований принцип будови венозного сегмента відповідає загальним уявленням про функціональну анатомію венозного русла. Найбільше значення в порушенні відтоку має

венозний колектор. У колектор завжди впадають декілька приносячих вен, а виходить одна виносна, яка є приносячою для вищерозміщеного сегмента.

Кожен колектор має обхідний шлях – природний шунт, від функціональної можливості якого залежить ступінь порушення відтоку при оклюзії колектора. Для підколінного – це ВПВ, ГСВ і колатералі – мережа колінного суглоба, а також вена Джакоміні; для стегового сегмента – це стегові вени і крижове сплетення; для клубового – внутрішня клубова вена (ВнКВ) і вени передньої черевної стінки; для клубового – непарна та напівнепарна вени, поперекові вени та їх венозні сплетення, міжхребцеві та нижні діафрагмальні вени, печінкові вени, гонадні вени, венозні сплетення малого тазу та гілки ВнКВ.

Виходом із колектора завжди є магістраль, яка не має великої кількості приток, зокрема: ПСВ, загальна стегова вена (ЗСВ), загальна клубова вена (ЗКВ) і НПВ. Найменший вплив на кровоплин має оклюзія ПВ і ПСВ (наявні шунти здатні повністю компенсувати його непрохідність). Головним шунтом є ВПВ, яка здатна в умовах оклюзії глибоких вен майже повністю взяти на себе «фізіологічну» норму глибокої венозної системи. Крім того, велике значення в компенсації кровоплину мають глибока і огинаюча стегову кістку вени. Основні шунти – ВПВ і ГСВ здатні взяти на себе функцію і колектора, і виносної магістралі. На цьому етапі захворювання неспроможність комунікантів відіграє позитивну роль. Кровоплин цілком компенсований і немає необхідності його покращувати.

Значної уваги ми надавали визначенню варіанта тромботичного ураження та характеру тромботичних мас. Так, у більшій частині хворих (408 (73,5%)) основної групи виявили оклюзійний варіант тромботичного ураження, у 129 (23,2%) хворих – пристінковий та у 18 (3,3%) – фрагментарний, у тому числі у 403 (72,6%) пацієнтів основної групи проксимальна частина тромботичних мас мала флотуючий характер. У пацієнтів контрольної групи оклюзійний варіант тромботичного ураження виявили у 162 (68,9%), а пристінковий – у 73 (31,1%) хворих. Флотуючу верхівку тромботичних мас у пацієнтів контрольної групи спостерігали у 34 (14,5%) випадках. Пацієнтів із фрагментарним варіантом тромботичного ураження в контрольну групу не включали.

За характером тромботичних мас виділили пухкі, сформовані (організовані) та пухлинні імплантаційні тромби. Пухкі тромботичні маси виявили у 417 (52,8%) пацієнтів, сформовані – у 344 (43,5%) та імплантаційні – у 29 (3,7%) хворих. У пацієнтів основної групи найчастіше виявляли пухкі тромботичні маси – у 380 (68,5%), сформовані – у 146 (26,3%) та пухлинні – у 29

(5,2%) хворих. У контрольній групі у переважній більшості пацієнтів – 198 (84,3%) спостережень – виявили сформовані тромботичні маси. Пухкий характер тромботичних мас виявили у 37 (15,7%) хворих. Пацієнтів з імплантаційним тромбозом у контрольну групу не включали, оскільки останні взагалі не піддаються антикоагулянтній терапії.

Встановлено, що формування тромбу у 89,2% випадків починається у дрібних м'язових гілках гомілки, що дають початок медіальній групі суральних вен і прогресують знизу вверх, поширюючись на гомілкові та підколінну вену, а далі на стегові вени і вище.

Під час дослідження регіонарної гемодинаміки визначали середній час транспорту (СЧТ) радіофармпрепарату (РФП) під час радіоізотопної флебосцинтиграфії (РФСГ), лінійну швидкість кровоплину (ЛШК). Для об'єктивізації оцінки, ми ввели відносну величину – індекс навантаження (ІН), тобто відношення СЧТ при навантаженні до цього ж показника в спокої. У нормі ІН складає – від 3 одиниць і вище.

Встановлено, що СЧТ РФП по венах гомілки та стегна при ТГВ зростає в середньому до  $59,4 \pm 4,02$  с ( $p \leq 0,01$ ) в спокої та  $28,6 \pm 3,97$  с ( $p \leq 0,01$ ) при фізичному навантаженні (при нормі до 15 – 20 с в спокої та до 8–12 с при фізичному навантаженні). ЛШК при ТГВ знижується в середньому до  $2,1 \pm 0,61$  см/с ( $p \leq 0,05$ ) у спокої та до  $3,8 \pm 0,84$  см/с ( $p \leq 0,05$ ) при фізичному навантаженні (при нормі 5–8 см/с в спокої та 6–14 см/с при фізичному навантаженні). ІН при ТГВ складає в середньому  $1,6 \pm 0,49$  од. при нормі 3 од. і вище.

При тромботичній оклюзії НПВ дистальніше місця тромбозу ЛШК зменшується до  $9,9 \pm 1,02$  см/с ( $p \leq 0,05$ ), пульсовий тиск зростає до  $54,6 \pm 2,63$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,01$ ), а тиск у НПВ досягає  $8,35 \pm 0,99$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,001$ ). Вище місця тромботичної оклюзії кровоплин прискорюється – ЛШК підвищується до  $15,1 \pm 1,49$  см/с ( $p \leq 0,05$ ), рівень пульсового тиску та тиску в НПВ знижуються до  $45,4 \pm 1,85$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,01$ ) та  $6,73 \pm 1,06$  мм рт. ст. ( $p \leq 0,001$ ) відповідно.

СЧТ РФП у НПВ при її тромбозі зростає в середньому до  $43,6 \pm 2,2$  с ( $p \leq 0,05$ ) в спокої та  $24,0 \pm 1,8$  с ( $p \leq 0,05$ ) при фізичному навантаженні, ЛШК знижується в середньому до  $4,3 \pm 0,07$  см/с ( $p \leq 0,01$ ) у спокої та до  $6,0 \pm 0,07$  см/с ( $p \leq 0,01$ ) при фізичному навантаженні, а ІН складає у середньому  $1,43 \pm 0,5$  од.

Операційні втручання, спрямовані на лікування ТГВ та профілактику ТЕЛА, у вищезгаданих пацієнтів представлені в таблицях 1–3.

Операційні втручання при тромбозі глибоких вен у пацієнтів І А групи

Вид операційного втручання	Кількість
Тромбоектомія із ПВ і литкових пазух, лігування литкових пазух у місці впадіння в ПВ	70 (18,4%)
Тромбоектомія із ПВ, лігування тромбованих стовбурів гомілкових вен у місці впадіння в ПВ	35 (9,2%)
Тромбектомія із ПСВ, лігування ПСВ нижче впадіння ГСВ	67 (17,6%)
Тромбектомія із ЗСВ, лігування ПСВ нижче впадіння ГСВ	55 (14,5%)
Тромбектомія із ЗСВ, лігування ГСВ у місці впадіння у ЗСВ	21 (5,5%)
Тромбектомія із ЗСВ і ЗоКВ, лігування ПСВ нижче впадіння ГСВ	58 (15,3%)
Тромбектомія із ЗСВ і ЗоКВ, лігування ЗСВ нижче впадіння ВПВ	3 (0,8%)
Тромбектомія із ЗСВ і ЗоКВ з формуванням дистальної АВФ	13 (3,4%)
Тромбектомія із ЗоКВ і ЗКВ, лігування ЗоКВ нижче впадіння ВнКВ	7 (1,8%)
Тромбектомія з інфра- і/або інтратренального відділу НПВ	11 (2,9%)
Тромбектомія з інфра- і/або інтратренального відділу НПВ + апаратна каваплікація НПВ	5 (1,3%)
Тромбектомія з супратренального відділу НПВ	9 (2,4%)
Тромбектомія з супратренального відділу НПВ + апаратна каваплікація НПВ	12 (3,2%)
Тромбектомія з піддіафрагмального відділу НПВ та правого передсердя	1 (0,3%)
Тромбектомія з піддіафрагмального відділу НПВ і правого передсердя + апаратна каваплікація НПВ	13 (3,4%)
<b>Всього</b>	<b>380 (100%)</b>

Таблиця 2

Комбіноване лікування пацієнтів І Б групи

Комбіноване лікування		Верхівка тромботичних мас		Гомілкові вени		Підколінна вена		Стегнові вени		Клубові вени		Всього		
		Імплантація кавофільтра	Хірургічна тромбектомія	3	4	2	3	7	12	19	-	19	19	31
Регіонарна тромболітична терапія														

Наявність фрагментарних тромбів, які втратили точку фіксації, вважали абсолютним показом до операційного лікування. Найбільш небезпечними у плані ТЕЛА вважали також свіжі пухкі тромботичні маси, які не фіксовані до венозної стінки. Сформовані тромби, особливо при їх оклюзійному характері несли меншу небезпеку ТЕЛА. При наявності флотуючої верхівки тромботичних мас оцінювали довжину вільної проксимальної частини тромбу. При протяжності вільної проксимальної частини тромбу до 4 см обирали очікувальну тактику, за винятком булавоподібної форми флотуючої верхівки у 8,7% пролікованих пацієнтів, яку розцінювали як емболонебезпечну та вважали абсолютним показом до операції.

Наявність флотуючої верхівки при трансфасціальному тромбозі вважали абсолютним пока-

зом до операційного лікування, яке передбачало не лише тромбектомію із глибокої венозної системи, а й наступне видалення тромботично уражених поверхневих вен.

При сегментарній тромботичній оклюзії магістралі без ураження венозного колектора і колатералей операційне втручання виконували лише при наявності емболонебезпечного флотуючого тромбу. При поширенні тромбозу з приносної магістралі на венозний колектор та виключенні з кровоплину основних колатералей, які впадають в уражений колектор, перевагу надавали операційному лікуванню. А при тромботичній оклюзії двох венозних колекторів із магістралями й колатералами та/або наявності флотуючої проксимальної частини тромбу покази до операційного лікування вважали абсолютними.

Операційні втручання, які виконані у пацієнтів I В групи

Оперативне втручання	Кількість
Напіввідкрита тромбектомія з ЗСВ, кросектомія, флебектомія	54 (43,2%)
Відкрита тромбектомія з ЗСВ (з венотомією ЗСВ), кросектомія, флебектомія	8 (6,4%)
Напіввідкрита тромбектомія із ППВ, кросектомія, флебектомія МПВ та /або ВПВ	15 (12,0%)
Відкрита тромбектомія з ППВ (із венотомією ППВ), кросектомія, флебектомія ВПВ та МПВ	5 (4,0%)
Відкрита тромбектомія з ППВ (із венотомією ППВ) та/або суральних синусів, кросектомія, флебектомія ВПВ і МПВ, лігування тромбованих суральних синусів	26 (20,8%)
Лігування ПСВ нижче впадіння ГСВ, кросектомія, флебектомія	3 (2,4%)
Кросектомія, флебектомія ВПВ, лігування ППВ нижче впадіння МПВ	7 (5,6%)
Відкрита тромбектомія з пронизних вен, кросектомія, флебектомія	7 (5,6%)
Всього	125 (100%)

Примітка: ВПВ – велика підшкірна вена, МПВ – мала підшкірна вена.

Наявність пухлинних тромбів внаслідок відсутності ефекту від антикоагулянтної терапії вважали прямим показом до операційного лікування. При необхідності резекції стінки НПВ при пухлинному тромбозі, з метою попередження стенозування останньої, виконували алопластику (дефект НПВ більше  $\frac{1}{3}$  окружності) або алопротезування (дефект – більше  $\frac{2}{3}$  окружності) останньої.

У 91,1% пацієнтів I А групи хірургічне лікування ТГВ поєднували з операційним втручанням, спрямованим на профілактику ТЕЛА (лігування та плікація). При цьому у 58,8% пацієнтів з тромбозом НПВ внаслідок протяжних або фіксованих тромбів НПВ та масивного низхідного тромбозу клубових вен операцію завершували неповною апаратною кавалікацією.

У 16,0% пацієнтів після тромбектомії із загальної стегнової вени (ЗСВ) і ЗоКВ, із метою зменшення частоти післяопераційних ретромбозів і покращення результатів тромбектомії, втручання завершували формуванням артеріовенозної фістули (АВФ) діаметром до 4 мм по типу «кінець вен у бік артерії».

У 31,4% пацієнтів із тромбозами НПВ тромботичні маси не поширювалися вище ниркових вен, у 68,6% хворих тромботичні рани поширювалися вище ниркових вен, в тому числі у 9,8% хворих процес локалізувався вище діафрагми.

При довжині флотуючого тромбу більше 3 см або його частковій фіксації, з метою адекватної тромбектомії при трансфасціальному тромбозі, виконували венотомію ЗСВ або ППВ.

При виконанні регіонарної тромболітичної терапії використовували поєднання декількох методів введення тромболітика, із метою досягнення найкращого результату та зменшення дози введеного препарату. Тромболітичну терапію поєднали з ендovasкулярною імплантацією каваліфільтра (n=31) та відкритою тромбектомією

(n=19). Після тромбектомії інтраопераційно проводили регіонарну інфузію тромболітичного препарату в дистальне венозне русло. При цьому тромболітичну терапію найчастіше проводили під час тромбектомії зі стегнових вен – у 63,2% пацієнтів.

При оцінці венозного кровоплину залежно від способу хірургічного лікування ТГВ встановлено ефективність хірургічного втручання. Так, СЧТ по глибоких венах гомілки та стегна зменшився з  $59,4 \pm 4,02$  с ( $p \leq 0,01$ ) до  $9,17 \pm 1,41$  с ( $p \leq 0,01$ ) при радикальній і до  $13,83 \pm 1,95$  с ( $p \leq 0,01$ ) при парціальній тромбектомії. ЛШК зростала з  $2,1 \pm 0,61$  см/с ( $p \leq 0,05$ ) до  $13,27 \pm 2,36$  см/с ( $p \leq 0,05$ ) та до  $6,73 \pm 1,47$  см/с ( $p \leq 0,05$ ) при радикальній та парціальній тромбектоміях відповідно. ІН зріс із  $1,6 \pm 0,49$  од. ( $p \leq 0,05$ ) до  $3,35 \pm 0,46$  од. ( $p \leq 0,05$ ) та  $2,58 \pm 0,32$  од. ( $p \leq 0,05$ ) при радикальній та парціальній тромбектоміях відповідно.

У II групі пацієнтів СЧТ після лікування склав  $27,63 \pm 2,78$  с ( $p \leq 0,01$ ), а ЛШК та ІН –  $3,68 \pm 1,15$  см/с ( $p \leq 0,05$ ) та  $1,75 \pm 0,27$  од. ( $p \leq 0,05$ ) відповідно. Результати відновлення кровоплину після комбінованого лікування у пацієнтів I Б групи зайняли проміжне становище між радикальною та парціальною тромбектомією: СЧТ –  $11,38 \pm 1,28$  с ( $p \leq 0,01$ ), ЛШК –  $8,82 \pm 1,21$  см/с ( $p \leq 0,05$ ) та ІН –  $3,02 \pm 0,29$  од. ( $p \leq 0,05$ ).

У віддаленому періоді у пацієнтів I А групи після повної тромбектомії у жодного пацієнта не спостерігали ознак хронічної венозної недостатності (ХВН), а після парціальної тромбектомії – у 9,2% хворих. Ознаки хронічної венозної недостатності (ХВН) упродовж 3 років спостереження виявили у 27,3% та 5,9% хворих I Б та I В груп відповідно. При цьому у хворих II групи клінічні прояви ХВН у віддаленому періоді спостерігали у 51,0% випадків.

Добрий та задовільний результат після тромбектомії при ТГВ нижніх кінцівок протягом

3 років спостереження, за даними кумуляційного аналізу, спостерігали у 89,3% пацієнтів. Ретромбоз у віддаленому періоді виявлено у 3,4% хворих. При цьому, жодного випадку ТЕЛА не спостерігали.

Після накладання АВФ, за методикою, запропонованою у клініці, у жодного пацієнта не виявили ознак «периферичного обкрадання», перевантаження правих відділів серця та рецидиву тромбозу. Всі АВФ закрилися самостійно протягом 3–10 тижнів після операції.

Упродовж 1 року після плікації НПВ показники центральної та периферичної гемодинаміки знаходилися у межах фізіологічної норми, а колатеральні шляхи під час РСФГ не визначалися. При цьому, просвіт НПВ повністю відновлювався, через 12–18 місяців, у всіх випадках після плікації.

Добрий та задовільний результат комбінованого лікування ТГВ нижніх кінцівок протягом 3 років спостереження, за даними кумуляційного аналізу, простежувався у 87,1% пацієнтів. Летальні випадки у цій групі пацієнтів були

пов'язані з фатальною ТЕЛА внаслідок проксимальної міграції кава-фільтра.

Добрий та задовільний результат хірургічного лікування трансфасціального тромбозу, за даними кумуляційного аналізу, спостерігали у 88,4% пацієнтів. Жодного випадку ТЕЛА не виявлено.

Добрий та задовільний результат консервативного лікування ТГВ нижніх кінцівок протягом 3 років спостереження, за даними кумуляційного аналізу, простежували у 35,3% пацієнтів. При цьому у 22,6% хворих з ознаками ХВН спостерігали трофічні виразки.

При кількісній оцінці результатів лікування ТГВ та оцінці якості життя у всіх без винятку параметрах показники у пацієнтів основної групи були значно вищі від хворих контрольної групи.

Залежно від захоплення в тромботичний процес анатомічних структур венозного колектора ми виділили такі покази до хірургічного лікування (таблиця 4).

Таблиця 4

Вибір методу хірургічного лікування тромбозів глибоких вен у системі нижньої порожнистої вени залежно від локалізації тромботичного ураження

Сегмент НПВ		Межі тромботичного ураження		Вид лікування
		Магістраль (+/-)	Колектор (+/-)	
Гомілково-підколінний		+	-	медикаментозне / лігування тромбованої судини
		+	+	тромболізис
Підколінно-стегновий		+	-	медикаментозне / лігування
		+	+	тромболізис
Стегново-клубовий		+	-	тромбектомія
		+	+	тромбектомія + АВФ*
Клубово-кавальний		+	-	тромбектомія + АВФ*
		+	+	каваплікація
Кавальний	інфраренальний	+	-	тромбектомія
		+	+	тромбектомія
	інтратренальний	+	-	тромбектомія
		+	+	тромбектомія + каваплікація
	супраренальний	+	-	тромбектомія + каваплікація
		+	+	тромбектомія з ниркових вен і НПВ + каваплікація
Піддіафрагмальний		+	-	тромбектомія з НПВ / ниркових вен + каваплікація
		+	+	тромбектомія з НПВ / печінкових вен / передсердя

\*АВФ – артеріовенозна нориця.

Покращити параметри венозного відтоку не тільки в спокої, а й при фізичному навантаженні, можна лише включивши в кровоплин весь колектор, а не лише одну магістраль. Результатом такого лікування є толерантність пацієнта до фізичного навантаження, яку виражає ІН (адекватність відтоку при фізичному навантаженні).

Таким чином, при порівнянні результатів лікування основної та контрольної груп виявили

значне покращення стану пацієнтів основної групи за всіма параметрами. Отримані ранні та віддалені результати переконливо демонструють високу ефективність і доцільність застосування операційного лікування тромбозів глибоких вен порівняно з ізольованим консервативним лікуванням. Крім того, відновлення просвіту глибоких вен операційним шляхом дозволяє зберегти клапанний апарат вен, попередити розвиток пост-

тромбофлебітичного синдрому з наступним виникненням хронічної венозної недостатності, значно покращити результати лікування пацієнтів із тромбозами глибоких вен. Крім того, операційні методи лікування тромбозів глибоких вен нижніх кінцівок ефективно попереджують тромбоемболію легеневої артерії.

**Висновки:** 1. При сегментарній тромботичній оклюзії магістралі, без ураження венозного колектора та колатералей, операційне лікування тромбозів глибоких вен показано лише при наявності флотуючої верхівки, яка трапляється у 64,6% пацієнтів. При оклюзії приносячої магістралі та венозного колектора перевагу слід надавати тромбектомії, а при наявності флотуючої верхівки покази до операційного лікування стають абсолют-

ними. При ураженні двох венозних колекторів і їх магістралей лише операційне втручання здатне відновити магістральний кровоцилин.

2. Після консервативного лікування тромбозів глибоких вен ознаки хронічної венозної недостатності виявили у 51,0% випадків, комбінованого лікування – у 27,3%, парціальної тромбектомії – у 9,2%, хірургічного лікування трансфасціального тромбозу – у 5,9% пацієнтів і були відсутні повністю після радикальної тромбектомії.

3. Кумуляційний аналіз виявив добрі та задовільні результати протягом 3 років спостереження при тромбектоміях у 89,3% пацієнтів, комбінованому лікуванні – у 87,1%, хірургічному лікуванні трансфасціального тромбозу – у 88,4% та у 35,3% після консервативного лікування.

### Список використаної літератури

1. Березницький Я.С. Оптимизация профилактики тромбоэмболических послеоперационных осложнений. Возможности и реальность / Я.С. Березницький, Е.Н. Клигуненко, С.Н. Курьяк. Хірургія України. 2008. № 2 (26). С. 57–62.
2. Гудз І.М. Діагностика та лікування гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок і тазу. Рекомендації Товариства судинних хірургів Німеччини / І.М. Гудз. Серце і судини. 2006. № 2 (14). С. 34–36.
3. Лікування флеботромбозів системи нижньої порожнистої вени, ускладнених флотацією верхівки тромбу / І.І. Кобза, Б.М. Гаврилів, Ю.Г. Орел [та ін.]. Наук. вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». Випуск 2 (44). 2012. С. 52–53.
4. Скупий О.М. Комбіновані методи лікування тромбозів глибоких вен системи нижньої порожнистої вени. О.М. Скупий, О.І. Мітюк, Я.В. Хребтій. Наук. вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». Випуск 28. 2006. С. 152–154.
5. Сосудистая хирургия. Национальное руководство. Краткое издание / под. ред. В.С. Савельева, А.И. Кириенко. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 464 с.
6. «MOPETT» Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the 'MOPETT' Trial) / M. Sharii, C. Bay, L. Skrocki [et al.]. Am. J. Cardiol. 2013. № 111. P. 273–277.
7. Derivation and Validation of Multimarker Prognostication for Normotensive Patients with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism / D. Jiménez, D. Kopečna, V. Tapson [et al.]. Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. 2014. № 189 (6). P. 718–726.
8. Fixed low-dose ultrasound-fssisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep-vein thrombosis / R.P. Engelberger, J. Fahrni, T. Willenberg [et al.]. Thromb. Haemost. 2014. № 1. P. 111–116.
9. Lippi G. Novel and emerging therapies: thrombus-targeted fibrinolysis / G. Lippi, C. Mattiuzzi, E.J. Favalaro. Semin. Thromb. Hemost. 2012. Vol. 39. P. 48–58.
10. Long-term Results after Transfemoral Venous Thrombectomy for Iliofemoral Deep Venous Thrombosis / B. Geier, G. Ascuitto, B. Strohmman [et al.]. Abstracts XXIII Annual Meeting European Society for Vascular Surgery (3–6 September 2009, Oslo, Norway). P. 148.
11. Rosales A. Stenting for Chronic Postthrombotic Cava and Iliofemoral Occlusions. Clinical Outcome and Midterm Patency / A. Rosales, G. Sanbæk, J.J. Jørgensen. Abstracts XXIII Annual Meeting European Society for Vascular Surgery (3–6 September 2009, Oslo, Norway). P. 59.
12. The Vein Book: monograph / Edited by: John J. Bergan. London-Oxford: Elsevier Academic Press. 2007. 617 p.

Стаття надійшла до редакції: 6.11.2019 р.

## Патогенез порушення цілісності анастомозу та програма профілактики при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки

В.І. Русин, С.М. Чобей, О.О. Дутко

[dutko.sasha93@gmail.com](mailto:dutko.sasha93@gmail.com)

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра хірургічних хвороб, м. Ужгород*

### Реферат

**Вступ.** Провідна роль у порушенні загоєння кишкового шву належить внутрішньокішкковій гіпертензії (ВКГ), яка виникає в результаті порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ у післяопераційному періоді. Доведено, що внутрішньокішкковий тиск (ВКТ) (P) призводить до локального порушення капілярного кровотоку, змін взаємодії симпатичної та парасимпатичної іннервації, гіпоксії слизової оболонки стінки кишки.

**Мета дослідження.** Встановити взаємовідношення ВКТ з цілісністю кишкового анастомозу та запропонувати способи їх профілактики при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки.

**Матеріали та методи.** У групі з 30 пацієнтів вимірювали ВКТ у післяопераційному періоді. Вимірювання тиску проводили методом Вальдмана протягом 72 год з моменту операції, кожні 4 години. При цьому виконували 2 вимірювання – до і після промивання трансанального дренажу. Первинною операцією у всіх хворих була резекція сигмовидної кишки з формуванням одноствольної колостоми. Відновне втручання провели через 3 місяці після первинної операції. При виконанні відновного втручання товстокишковий анастомоз (ТКА) за розробленою методикою виконали 17, ручний дворядний ТКА – 3, апаратний ТКА – 10 хворим.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що в післяопераційному періоді в ободовій кишці спостерігається зростання ВКТ протягом перших 24–36 год. в середньому до  $5,3 \pm 0,1$  мм рт. ст., з подальшим зниженням цього рівня протягом наступних 12–20 год. до  $2,1 \pm 0,3$  мм рт. ст. Через 20 хв після промивання трансанального дренажу рівень ВКТ знижується в середньому на  $3,0 \pm 1,3$  мм рт. ст. Це зниження утримувалося протягом 3–5 год, після чого відзначено поступове зростання рівня ВКТ. При застосуванні традиційного дворядного анастомозу у 2 хворих виявлено ускладнений перебіг післяопераційного періоду – у одного пацієнта – неспроможність ТКА, у другого – анастомозит. ТКА розробленим способом виконано 17 хворим. Апаратний ТКА застосували у 10 хворих, анастомозит розвинувся у 1 пацієнта. Було встановлено, що у всіх хворих з розвиненими порушеннями загоєння кишкового шва (при анастомозиті, неспроможності ТКА) спостерігалася підвищення ВКТ через 16–60 год. до  $11,4 \pm 0,2$  мм рт. ст., з піком рівня ВКТ  $16,3$ – $17,1$  мм рт. ст. Подібна динаміка тиску спостерігалася аж до розвитку неспроможності кишкового шва, після чого відзначено різке зниження ВКТ. При анастомозиті подібного різкого зниження ВКТ не було. Мало значення не тільки підвищення ВКТ з критичним рівнем до  $16,3$ – $17,1$  мм рт. ст., а й тривалість впливу протягом 12–18 год. Враховуючи, що визначним чинником є ВКГ, обґрунтованими будуть заходи, спрямовані на зниження або усунення цього фактора в післяопераційному періоді. Профілактичні заходи щодо порушення загоєння складаються з заходів, спрямованих на внутрішньопросвітну гіпертензію та заходів, спрямованих на усунення або зниження впливу сприяючих місцевих і загальних факторів.

**Висновки.** Некорогована ВКГ у межах  $16,3$ – $17,1$  мм рт. ст. протягом 12–18 годин призводить до ускладненого перебігу післяопераційного періоду у хворих при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки. У основі програми профілактичних заходів при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки лежать прямі та непрямі методи декомпресії міжкишкового анастомозу.

**Ключові слова:** внутрішньокішкковий тиск, товстокишковий анастомоз, реконструктивна операція, стома.

### Pathogenesis of anastomotic integrity disorder and prevention program for surgical treatment of colon diseases

V.I. Rusyn, S.M. Chobei, O.O. Dutko.

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Surgical Diseases chair, Uzhhorod*

### Abstract

**Introduction.** The leading role in impaired healing of intestinal suture belongs to intestinal hypertension (IH), which occurs as a result of disorders of the motor-evacuation function of the gastrointestinal tract in the postoperative period. It has been proved that intestinal pressure (IP) (P) leads to local disturbance of capillary blood flow, changes in the interaction of sympathetic and parasympathetic innervation, hypoxia of the mucous membrane of the intestinal wall.

**The aim of the study.** To establish the relationship of IP with the integrity of intestinal anastomosis and to suggest ways of their prevention in the surgical treatment of diseases of the colon.

**Materials and methods.** In a group of 30 patients, IP was measured in the postoperative period. Pressure measurements were performed by the Waldman method for 72 h. from the time of surgery, every 4 hours. At the same time were performed 2 measurements – before and after lavage of transanal drainage. The primary operation in all patients was resection of the sigmoid colon with the formation of an end-colostomy. The re-intervention was performed 3 months after the initial operation. When performing reoperation, colon anastomosis (CA) according to the developed method was performed in 17, manual two-row CA – 3, machine CA – 10 patients.



**Results of the study and their discussion.** It was established that in the postoperative period in the colon there was an increase of IP during the first 24-36 h. to an average of  $5.3 \pm 0.1$  mm Hg., with a further decrease in this level over the next 12-20 h. to  $2.1 \pm 0.3$  mm Hg. After 20 minutes after transanal drainage lavage, the IP level decreased by an average of  $3.0 \pm 1.3$  mm Hg. This decrease was maintained for 3-5 h., after which a gradual increase in the level of IP was noted. When using a traditional two-row anastomosis, 2 patients noted a complicated course of the postoperative period – one patient noted the failure of CA, the other – anastomosis. CA by developed method was made in 17 patients. Machine CA was applied in 10 patients, anastomosis developed in 1 patient. It was found that in all patients with advanced disorders of the healing of the intestinal suture (with anastomosis, failure of CA) increased IP was after 16-60 h. to  $11.4 \pm 0.2$  mm Hg. with the peak of it's level 16.3-17.1 mm Hg. Similar dynamics of pressure were observed up to the development of intestinal suture failure, after which there was a sharp decrease in IP. With anastomosis such a sharp decrease in IP wasn't noticed. It was not only important the increase of the IPT with a critical level up to 16.3-17.1 mm Hg. but also the duration of exposure for 12-18 hours. Considering that a significant factor is the IP, measures aimed at reducing or eliminating this factor in the postoperative period will be justified. Preventive measures for impaired healing consist of measures aimed at intraluminal hypertension and measures aimed at eliminating or reducing the effects of contributing local and general factors.

**Conclusions.** Uncorrected intestinal hypertension within 16.3-17.1 mm Hg. within 12-18 hours leads to a complicated course of the postoperative period in patients with surgical treatment of diseases of the colon. The program of preventive measures for surgical treatment of diseases of the colon are direct and indirect methods of decompression of intestinal anastomosis.

**Key words:** intestinal pressure, colon anastomosis, reconstructive operation, stoma.

**Вступ.** Закономірним наслідком хірургічного втручання на черевній порожнині є підвищення тиску в усіх відділах травного тракту, рівень якого залежить від вихідного захворювання та його ускладнень, підготовки до операції, об'єму хірургічного втручання, хірургічної техніки і технічного забезпечення, раціональної антибіотикопрофілактики та антибіотикотерапії, характеру перебігу післяопераційного періоду та заходів по профілактиці ускладнень у післяопераційному періоді і низкою інших факторів [1, 6].

Провідна роль у порушенні загоєння кишкового шву належить внутрішньокішкковій гіпертензії (ВКГ), яка виникає в результаті порушень моторно-евакуаторної функції ШКТ у післяопераційному періоді. Доведено, що внутрішньокішкковий тиск (ВКТ) (P) призводить до локального порушення капілярного кровотоку, змін взаємодії симпатичної та парасимпатичної інервації, гіпоксії слизової оболонки стінки кишки [2, 3, 6].

**Мета дослідження.** Встановити взаємовідношення ВКТ із цілісністю кишкового анастомозу та запропонувати способи їх профілактики при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки.

**Матеріали та методи.** Нами проведено вивчення впливу ВКТ на процес загоєння рани залежно від виду товстокишкового анастомозу (ТКА) і дана оцінка ефективності трансанального дренажу. Для цього в групі з 30 пацієнтів вимірювали ВКТ в післяопераційному періоді. Під час операції крім трансанального дренажу, який заводили вище анастомозу на 5–10 см, проводили трубку діаметром 0,5 см, кінець якої встановлювали на рівні ТКА. Вимірювання тиску проводили методом Вальдмана протягом 72 год з моменту операції, тобто до видалення дренажу, кожні 4 години. При цьому виконували 2 вимірювання – до і після промивання трансанального дренажу.

Для достовірності результатів, дослідження виконано серед ідентичних за низкою ознак стомованих хворих після виконання відновних операцій. Первинною операцією у всіх хворих була резекція сигмовидної кишки з формуванням одностовольної колостоми: при перфорації дивертикулу сигмовидної кишки – у 10 (33,3%), завороті доліхосигми – у 8 (26,7%), раку сигмовидної кишки – у 12 (40%). Відновне втручання провели через 3 місяці після первинної операції. При виконанні відновного втручання ТКА за розробленою методикою виконали 17, ручний дворядний ТКА – 3, апаратний ТКА – 10 хворим.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Було встановлено, що в післяопераційному періоді в ободовій кишці спостерігається зростання ВКТ (P) протягом перших 24–36 год. (t) в середньому до  $5,3 \pm 0,1$  мм рт. ст., з подальшим зниженням цього рівня протягом наступних 12–20 год. до  $2,1 \pm 0,3$  мм рт. ст. (рис. 1). Через 20 хв після промивання трансанального дренажу і відходження «промивних вод» рівень ВКТ знижується в середньому на  $3,0 \pm 1,3$  мм рт. ст. Це зниження утримувалося протягом 3–5 год, після чого простежувалося поступове зростання рівня ВКТ. Тому для підтримки декомпресійного ефекту потрібно промивання дренажу кожні 4 години.

Таким чином, було встановлено, що в ранньому післяопераційному періоді ВКТ має тенденцію до підвищення до рівня  $5,3 \pm 0,1$  мм рт. ст., для корекції якого ефективним заходом є промивання трансанального дренажу не рідше, ніж 1 раз в 4 години.

Наступний розділ клінічного дослідження дозволив визначити кореляційний зв'язок між рівнем ВКТ та ускладненнями загоєння анастомозу.

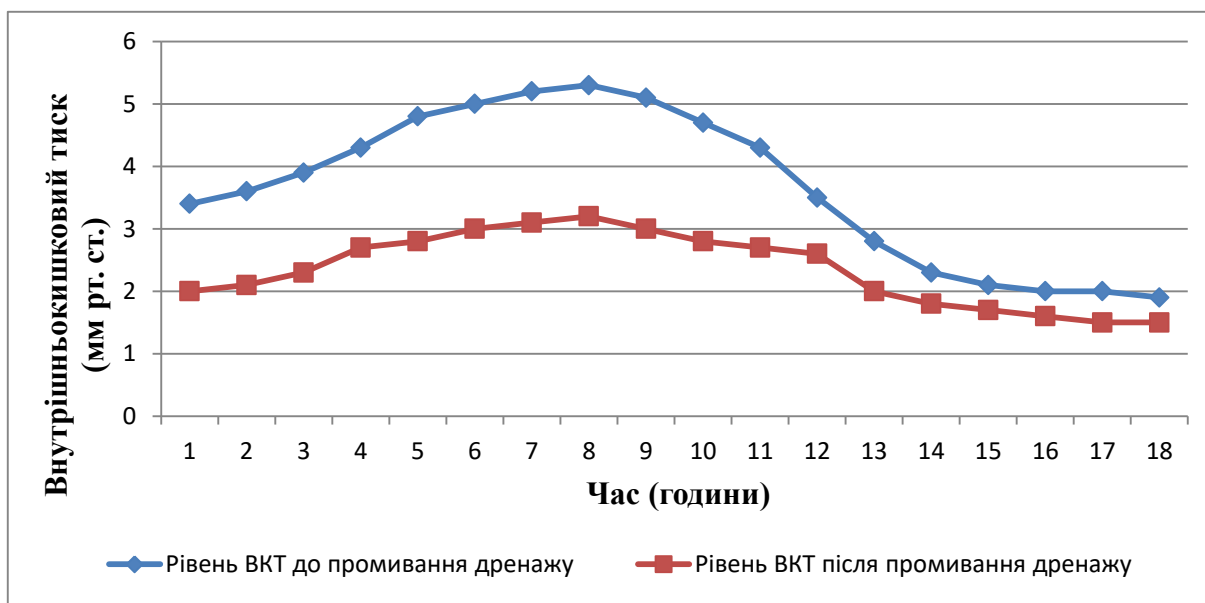


Рис. 1. Динаміка внутрішньокишкового тиску після промивання дренажу.

При застосуванні традиційного дворядного анастомозу у 2 хворих виявлено ускладнений перебіг післяопераційного періоду. В одному спостереженні відзначена неспроможність ТКА, у другого пацієнта – анастомозит. ТКА розробленим способом виконано 17 хворим. Спосіб створення анастомозу у власній модифікації полягає в тому, що більш широка проксимальна частина товстої кишки інвагінується в дистальну (більш звужену) шляхом створення співгирла по типу «кінець в бік», чим нівелюється різниця діаметрів. Перед цим на проксимальну куксу товстої кишки накладають кисетний шов, що спрощує проведення кишки в кишку, який утримують під натягом, а голку з двома кінцями лігатури від кисетного шва проводять через середину *tenia liebera* на відстані 5–7 см дистальніше отвору товстої кишки, утримуючи під натягом проксимальну частину. Формують анастомоз «кінець в бік» однорядним серозно-м'язевим внутрішньовузловим швом атравматичною ниткою 4/0, 5/0 без захоплення слизової, вузликами досередини швів, після чого один кінець лігатури від кисетного шва зрізають, а другий витягують, що призводить до розкриття отвору інвагінаційної частини. Апаратний ТКА застосували у 10 хворих, при цьому анастомозит розвинувся у 1 пацієнта. Отже, переважна більшість ускладнень траплялися при застосуванні ручного традиційного шва.

Було встановлено, що у всіх хворих із розвиненими порушеннями загоєння кишкового шва (при анастомозиті, неспроможності ТКА) спостерігається підвищення ВКТ через 16–60 год. до  $11,4 \pm 0,2$  мм рт. ст., з піком рівня ВКТ 16,3–17,1 мм рт. ст. Необхідно відзначити, що протягом всього аналізованого періоду рівень ВКТ був вище в 2–3 рази в порівнянні з відповідним

сегментом у хворих, у яких зазначено неускладнений перебіг післяопераційного періоду. Подібна динаміка тиску спостерігалася аж до розвитку неспроможності кишкового шва, після чого відзначено зниження ВКТ. При анастомозиті подібного різкого зниження ВКТ не було.

Мало значення не тільки власне стійке підвищення ВКТ з критичним рівнем до 16,3–17,1 мм рт. ст., а й тривалість впливу його протягом 12–18 год. (рис. 2).

Отже, було встановлено, що критичний рівень ВКТ, яка призводить до розвитку ускладненого перебігу післяопераційного періоду, становить 16,3–17,1 мм рт.ст. протягом 12–18 год.

Таким чином, ВКТ достовірно негативно впливає на умови загоєння ран товстої кишки в післяопераційному періоді, особливо на 3–5 добу, призводячи до різкого зниження механічної міцності, створюючи умови для розвитку порушень загоєння кишкового шва. При розвитку в сегменті товстої кишки критичної за рівнем і часом ВКТ формується крайній ступінь порушення загоєння ран – їх неспроможність. Критичним для товстої кишки слід вважати рівень ВКТ – 16,3–17,1 мм рт. ст. при тривалості впливу протягом 12–18 год.

Отже, вирішальним патогенетичним фактором у розвитку порушення загоєння кишкового шва є ступінь коливань внутрішньокишкового тиску з формуванням стійкої ВКТ і розвитком критичного її рівня (рис. 3).

Саме ця послідовність у патогенезі визначає розвиток неспроможності кишкового анастомозу. Сприятливими факторами для порушення загоєння кишкового шва, який реалізується внаслідок формування стійкої ВКТ і розвитку критичного рівня ВКТ, є як загальні, так і місцеві фактори [2-5, 8].

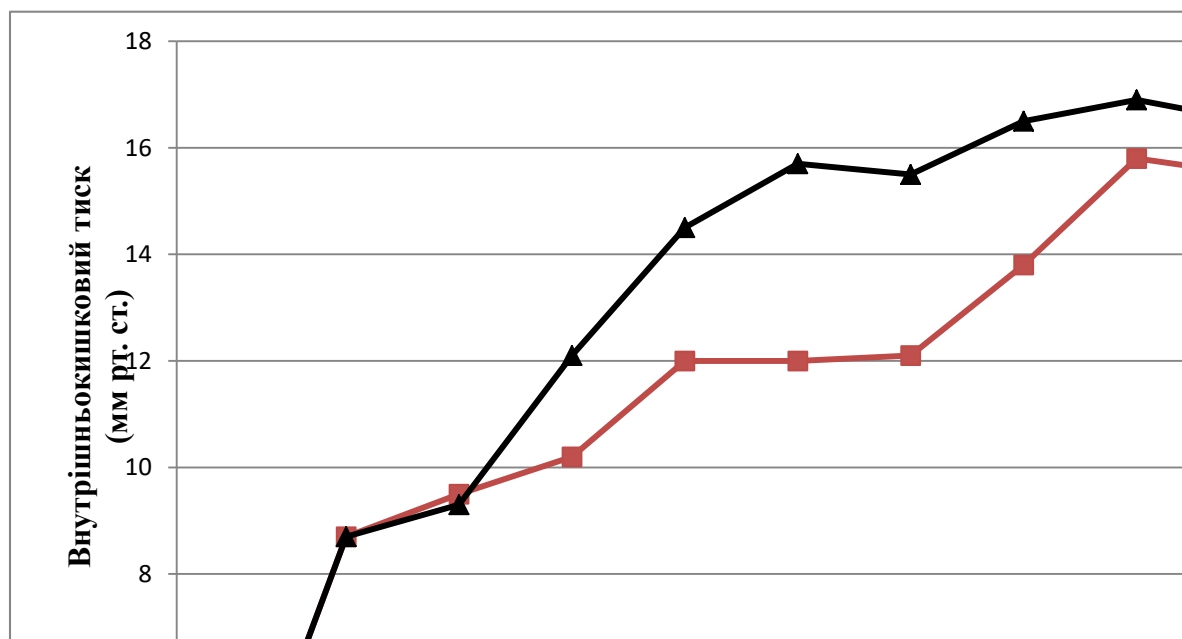


Рис. 2. Зміни внутрішньокішкового тиску при різних видах загоєння ТКА.

Загальні фактори пов'язані з основним захворюванням, ступенем компенсації органів і систем, порушенням гомеостазу, імунітету, репаративними можливостями та іншим [2, 3]. Місцеві відносяться безпосередньо до зони анастомозу та характеризуються видом анастомозу, виразністю запалення, ступенем порушення мікроциркуляції, підготовленістю кишечника до операції. Проте роль ВКТ, динаміка зміни його рівня і розвиток ВКГ, що визначає прогноз перебігу процесу загоєння рани, найбільш значима, що показано проведеними клінічними дослідженнями. При цьому зниження реальної механічної міцності і біологічної герметичності відбувається з плином часу ( $t$ ) від моменту операції –  $P(t)$ . На характер і темп цього процесу впливає рівень ВКТ, що підвищується при несприятливому поєднанні сприятливих факторів: прогресуючому запаленні, погіршенні мікроциркуляції, інфікуванні лінії анастомозу, зниженні місцевого імунітету. При неефективності профілактичних заходів ВКТ досягає критичного рівня і призводить до неспроможності анастомозу та інших ускладнень [3–5, 7].

Розробка комплексної програми профілактичних заходів будується відповідно до концепції патогенезу порушення загоєння кишкового шва (рис. 4).

Враховуючи, що визначним чинником є ВКГ, обґрунтованими будуть заходи, спрямовані на

зниження або усунення цього фактора в післяопераційному періоді. Профілактичні заходи щодо порушення загоєння складаються з: 1) заходів, спрямованих на *вирішальний фактор* – внутрішньопросвітну гіпертензію (зниження ВПГ); 2) заходів, спрямованих на усунення або зниження впливу *сприяючих* місцевих і загальних факторів (поліпшення якісних характеристик кишкового шва, порушення мікроциркуляції, порушення процесів репарації, корекція важкого преморбідного фону).

Заходи, що забезпечують зниження ВКТ, включають в себе прямі (інтубація кишечника, трансанальне зондування) і непрямі методи (блокади, застосування лікарських препаратів, фізіолікування) декомпресії. Заходи, що підвищують якісні характеристики кишкового шва, полягають у розробці способу формування товстокишкового анастомозу, який забезпечує високий рівень механічної міцності і біологічної герметичності. Це досягається застосуванням прецизійної техніки операції і сучасного електрообладнання при мобілізації сегментів кишки, що анастомозуються, використанням атравматичного шовного матеріалу, формуванням анастомозу однорядним внутрішньовузловим швом, створенням локального депо антибіотика або використанням апаратного шва.



Рис. 3. Схема концепції патогенезу порушення загоєння кишкового анастомозу.

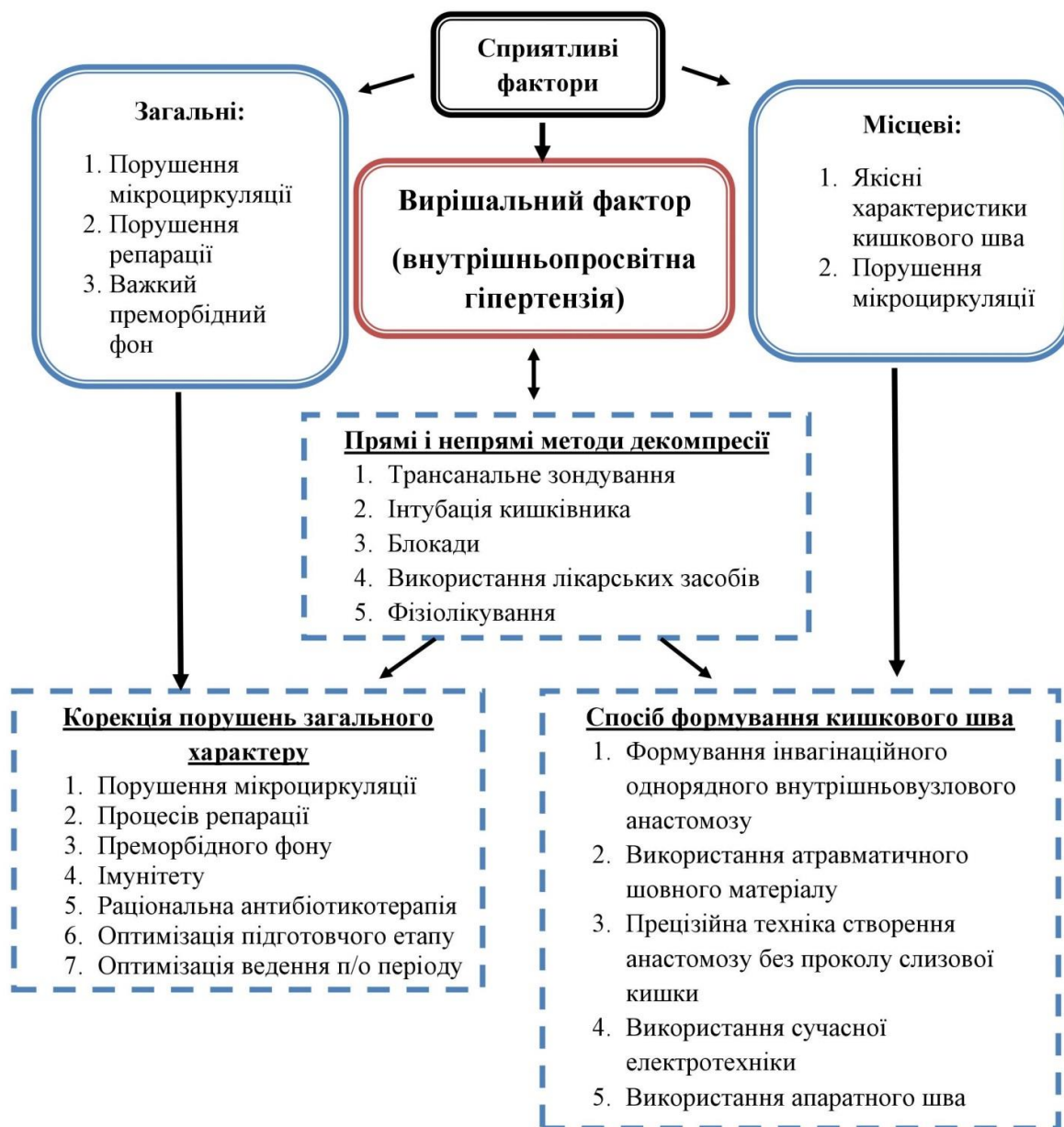


Рис. 4. Програма профілактики цілісності кишкового шва.

Згідно з розробленою концепцією патогенезу, порушення загоєння кишкового шва, основні елементи комплексної програми профілактики представлені в такий спосіб:

1. Профілактика розвитку в післяопераційному періоді критичної ВКГ. Застосування прямих і непрямих методів декомпресії.

2. Досягнення високої механічної міцності і низької біологічної проникності швів товстокишкового анастомозу. Оптимальним є розроблений спосіб формування товстокишкового шва або апаратний шов.

3. Створення локальної концентрації антибіотика в зоні анастомозу, що дозволяє досягти терапевтичної дії препарату в прилеглих тканинах.

4. Включення в програму профілактики ускладнень принципу раціональної антибіотико-профілактики і антибіотикотерапії.

5. Застосування сучасного обладнання при оперативному втручанні.

6. Уніфікація програми підготовки до операції і тактики ведення хворих у післяопераційному періоді.

7. Створення лікувально-діагностичних алгоритмів при лікуванні хворих із захворюваннями і ускладненнями захворювань ободової кишки на різних її сегментах.

У цілому раціональне забезпечення підготовчого етапу до операції, оптимізація ведення післяопераційного періоду – ті складові програми профілактики ускладнень, які роблять вагомий внесок у кінцевий результат лікування.

**Висновки.** 1. Некорегована ВКГ у межах 16,3–17,1 мм рт. ст. протягом 12-18 годин призводить до ускладненого перебігу післяопераційного періоду у хворих при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки.

2. В основі програми профілактичних заходів при хірургічному лікуванні захворювань ободової кишки лежать прямі та непрямі методи декомпресії міжкишкового анастомозу.

**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 у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

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

**Русин В.І.** – ідея, розпрацювання мети, контроль процесу дослідження.

**Чобей С.М.** – збір та аналіз даних, корекція помилок.

**Дутко О.О.** – створення діаграм, дизайну статті, оформлення за вимогами редакції.

#### **Список використаної літератури**

1. Bereznytskyi Ya.S., Haponov A.V., Turchyn V.M. Obhruntuvannia vykonannia pervynno-vidnovnykh operatyvnykh vtruchan pry obstruktyvni neprokhidnosti obodovoi kyshky. *Ukrainskyi Zhurnal Khirurhii*. 2009; 5:11-13. [In Ukrainian].
2. Melnyk V. M., Poida O. I. Khirurhichna taktyka pry nespromozhnosti shviv mizhkyshkovykh anastomoziv. *Klinichna khirurhii*. 2012; 6:8-12. [In Ukrainian].
3. Totikov Z.V., Totikov V.Z., Kachmazov A.K., Medoev V.V., Kalicova M.V., Mal'sagov R.Ju. Sposob profilaktiki nesostojatel'nosti anastomoza posle perednih rezekcij prjamoj kishki i rekonstruktivno-vosstanovitel'nyh operacij. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2013; 4(139):109-111. [In Russian].
4. Albatanony, Ayman A., Mahmoud A. Shahin, and Mohamed M. Balpoush. Early detection of anastomotic leakage after hand-sewn colorectal anastomoses. *International Surgery Journal*. 2019; 6(4):1068-1073.
5. Chadi, Sami A., et al. Emerging trends in the etiology, prevention, and treatment of gastrointestinal anastomotic leakage. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016; 20(12):2035-2051.
6. Chen, Ji-Hong, et al. Intraluminal pressure patterns in the human colon assessed by high-resolution manometry. *Scientific reports*. 2017; 7:414-436.
7. Dinning, P. G., Carrington E. V., Scott S. M. The use of colonic and anorectal high-resolution manometry and its place in clinical work and in research. *Neurogastroenterol Motil*. 2015; 27(12):1693-1708.
8. Shogan B. D. et al. Do we really know why colorectal anastomoses leak? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2013; 17(9):1698-1707.

**Стаття надійшла до редакції: 6.11.2019 р.**

© Т.І. Тамм, В.В. Непомнящий, Е.А. Шакалова, Д.П. Полянський, І.В. Івахно, 2019

УДК 616.34-007.272-036.1-085.281.9

## Обґрунтування раціональної антибактеріальної терапії при гострій непрохідності кишечника (експериментальне дослідження)

Т.І. Тамм, В.В. Непомнящий, Е.А. Шакалова, Д.П. Полянський, І.В. Івахно  
[proctology@med.edu.ua](mailto:proctology@med.edu.ua)

*Харківська медична академія післядипломної освіти, факультет загальної практики – сімейної медицини, кафедра хірургії та проктології, м. Харків*

### Реферат

**Вступ.** Гостра кишкова непрохідність (ГКН) займає, за даними як вітчизняної, так і зарубіжної літератури, – 3-5 місце серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини. Багато авторів відзначають, що в післяопераційному періоді розвивається велика кількість ускладнень: нагноєння ран, неспроможність анастомозів, перитоніт, пієлонефрит, пневмонії.

**Мета дослідження:** вивчити ступінь накопичення антибактеріальних препаратів у стінці кишки вище місця перешкоди на моделі експериментального обтураційного ілеусу.

**Матеріали та методи.** Експеримент проведено на 28 лабораторних тваринах (щури), у яких сформована модель обтураційного ілеусу. Контрольну групу склали 4 тварини, у яких не проводили антибактеріальну терапію. У 8 тварин антибактеріальну терапію проводили метронідазолом, у 8 – цефтріаксоном і 8 – ципрофлоксацином. Тварин виводили з експерименту через 12, 24, 36 і 48 год. У ці терміни виконували забір двох біоптатів кишки, які розташовані на 1 см вище місця перешкоди. Перший фрагмент відправляли для гістологічного дослідження, другий – для визначення кількості антибактеріального препарату в стінці кишки методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Згідно з хроматограмою, протягом доби відбувається кумуляція метронідазолу в стінці кишки вище місця перешкоди, досягаючи піку через 24 год експериментального обтураційного ілеусу, в подальшому концентрація метронідазолу в стінці кишки, незважаючи на продовження введення, знижується і до 36 год. на хроматограмі препарат не визначається. Вивчення кількості цефтріаксону і ципрофлоксацину в стінці кишки на моделі обтураційного ілеусу показало так само зниження здатності запаленої стінки до кумуляції цих препаратів у міру прогресування ілеусу. Слід зазначити, що в стінці запаленої кишки ці препарати знаходили навіть через 48 год в бактеріцидних концентраціях. Встановлено, що через 12 год. існування обтураційного ілеусу у тварин, лікування яких здійснювали метронідазолом, стінка кишки була стоншена, і розміри її не перевищували 0,5 мм. Через 24 год. зміни в порівнянні з попередніми були незначні: товщина стінки залишалася 0,5 мм. Значні мікроскопічні зміни виникли через 48 год. Істотно збільшився набряк стінки, що зумовило її потовщення до 1 мм. Зміни відповідали флегмоні кишкової стінки, що підтверджено лейкоцитарною інфільтрацією у всіх її шарах. Через 48 годин в стінці кишки тварин, які отримували ципрофлоксацин і цефтріаксон, деструктивні зміни виявлялися однотипно у вигляді гнійного запалення.

**Висновки.** У міру прогресування гнійного запалення в стінці кишки при обтураційному ілеусі відбувається поступове зниження її здатності накопичувати цефтріаксон і ципрофлоксацин. Однак ці антибактеріальні препарати виявлені в бактеріцидних концентраціях в стінці кишки через 48 год. Накопичення метронідазолу при обтураційному ілеусі в лікувальній концентрації відбувається в малозміненій стінці кишки протягом перших 24 годин і носить короточасний характер, що підтверджено результатами експерименту.

**Ключові слова:** обтураційний ілеус, метронідазол, цефтріаксон, ципрофлоксацин, антибактеріальна терапія.

### Reasoning of rational antibacterial therapy for acute bowel obstruction (experimental study)

T.I. Tamm, V.V. Nepomniashchy E.A., Shakalova, D.P. Polianskyi, I.V. Ivakhno

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Faculty of General Practice – Family Medicine, surgery and proctology chair, Kharkiv*

### Abstract

**Introduction.** Acute intestinal obstruction (GCN) according to the data of both domestic and foreign literature is on the 3-5 place among acute surgical diseases of the abdominal organs. Many authors note that in the postoperative period a large number of complications develops: suppuration of wounds, failure of anastomoses, peritonitis, pyelonephritis, pneumonia.

**Aim of the study:** To study the degree of accumulation of antibacterial drugs in the intestinal wall above the obstacle on the model of experimental obstructive ileus.

**Materials and methods.** The experiment was conducted on 28 laboratory animals (rats) in which a model of obstructive ileus was formed. The control group consisted of 4 animals that did not have antibacterial therapy. In 8 animals, antibacterial therapy was performed with metronidazole; in 8 – ceftriaxone and 8 – ciprofloxacin. Animals were removed from the experiment after 12, 24, 36, and 48 h. At this time, they performed abdominal biopsies, which were located 1 cm above the obstacle. The first fragment was sent for histological examination, the second

for the determination of the amount of antibacterial drug in the intestinal wall by high performance liquid chromatography (HPLC).

**Results of the study and their discussion.** According to the chromatogram, metronidazole was accumulated in the intestinal wall above the obstruction site for 24 hours, reaching a peak after 24 h of experimental obstructive ileus, and subsequently, the metronidazole concentration in the intestinal wall continues to decrease up, and to 36 h on the chromatogram the drug is not determined. The study of the amount of ceftriaxone and ciprofloxacin in the intestinal wall in the model of obstructive ileus showed a similar decrease in the ability of the inflamed wall to cumulate these drugs as ileus progresses. It should be noted that in the wall of the inflamed gut, these drugs were found even after 48 hours in bactericidal concentrations. It is established that after 12 hours the existence of obstructive ileus in animals treated with metronidazole, the intestinal wall was thinned, and its size did not exceed 0.5 mm. After 24 hours, changes from the previous ones were slight: the wall thickness remained 0.5 mm. Significant microscopic changes occurred after 48 hours. The swelling of the wall increased significantly, which caused it to thicken to 1 mm. The changes corresponded to the phlegmon of the intestinal wall, which was confirmed by leukocyte infiltration in all its layers. After 48 hours in the intestinal wall of animals treated with ciprofloxacin and ceftriaxone, destructive changes were manifested in the same manner as purulent inflammation.

**Conclusions.** As the purulent inflammation progresses in the intestinal wall with obstructive ileus, there is a gradual decrease in its ability to accumulate ceftriaxone and ciprofloxacin. However, these antibacterial drugs were detected in bactericidal concentrations in the intestinal wall after 48 h. The accumulation of metronidazole at obstructive ileus at therapeutic concentration occurs in the unmodified intestinal wall during the first 24 hours and is of short duration, which is confirmed by the results of the experiment.

**Key words:** obstructive ileus, metronidazole, ceftriaxone, ciprofloxacin, antibacterial therapy.

**Вступ.** Гостра кишкова непрохідність (ГКН) займає, за даними як вітчизняної, так і зарубіжної літератури, 3–5 місце серед гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини [2-5, 9]. Багато авторів відзначають, що в післяопераційному періоді розвивається велика кількість ускладнень: нагноєння ран (11,1-77,8%), неспроможність анастомозів (6,2–17,5%), перитоніт (3,5%), пієлонефрит (2, 2%), пневмонії (3,2%) [8, 11]. Як наслідок цього залишаються незадовільними результати лікування хворих з високими показниками післяопераційної летальності, яка досягає, за даними літератури, 4–32% [6, 10]. Такий діапазон післяопераційної летальності пов'язаний з особливістю даної патології.

Так, за даними статистики, в 80% випадків ГКН буває непухлинної етіології і летальність в цій групі хворих не перевищує (2,6–15,9%) [5, 9]. При пухлинах товстої кишки, які ускладнюються обтураційним ілеусом, у 42–85% випадків післяопераційна летальність досягає 40% [4]. Такі цифри обумовлені двома причинами: обтураційний ілеус – повільно розвивається з невираженою клінікою і в зв'язку з цим хворі поступають в стаціонар пізніше 2–3 доби [1]; крім того ці хворі представлені старшими віковими групами та страждають на одне, а частіше і більше, хронічних захворювань [2, 5, 8].

У даний час в невідкладній хірургії існує кілька варіантів профілактики гнійно-септичних ускладнень. Ще в 1941 р. W.O. Abbot запропонував інтубацію кишечника з евакуацією вмісту з просвіту кишки. Крім цього запропоновані: субопераційний лаваж кишечника [7, 8], череззондове введення антибактеріальних препаратів [10]. Усі вищевказані способи профілактики гнійно-септичних ускладнень недосконалі, тому що не знижують число гнійно-септичних ускладнень [8].

**Мета дослідження:** вивчити ступінь накопичення антибактеріальних препаратів у стінці кишки вище місця перешкоди на моделі експериментального обтураційного ілеусу.

**Матеріали та методи.** Експеримент проведено на 28 лабораторних тваринах (щури), у яких сформована модель обтураційного ілеусу. Контрольну групу склали 4 тварини, у яких не проводили антибактеріальну терапію. У 8 тварин антибактеріальну терапію проводили метронідазолом; у 8 – цефтріаксоном і 8 – антибактеріальну терапію проводили ципрофлоксацином. Кількість антибактеріальних препаратів вводили у дозі з перерахунком на масу тіла тварини, а шлях і кратність введення здійснювали згідно з інструкцією. Тварин виводили з експерименту через 12, 24, 36 і 48 год. У ці терміни виконували забір двох біопатів кишки, розташованих на 1 см вище місця перешкоди. Перший фрагмент відправляли для гістологічного дослідження, другий – для визначення кількості антибактеріального препарату в стінці кишки методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Визначення концентрації метронідазолу здійснювали за даними хроматограм (рис. 1-3).

Згідно з хроматограмами, протягом доби відбувається кумуляція метронідазолу в стінці кишки вище місця перешкоди, досягаючи піку через 24 год існування експериментального обтураційного ілеусу в кількості 2,715 мкг / г запаленої тканини. В подальшому концентрація метронідазолу в стінці кишки, незважаючи на продовження введення, знижується і до 36 год. на хроматограмі (рис. 3) препарат не визначається. Дані хроматограм у кількісному вираженні представлені в таблиці 1.



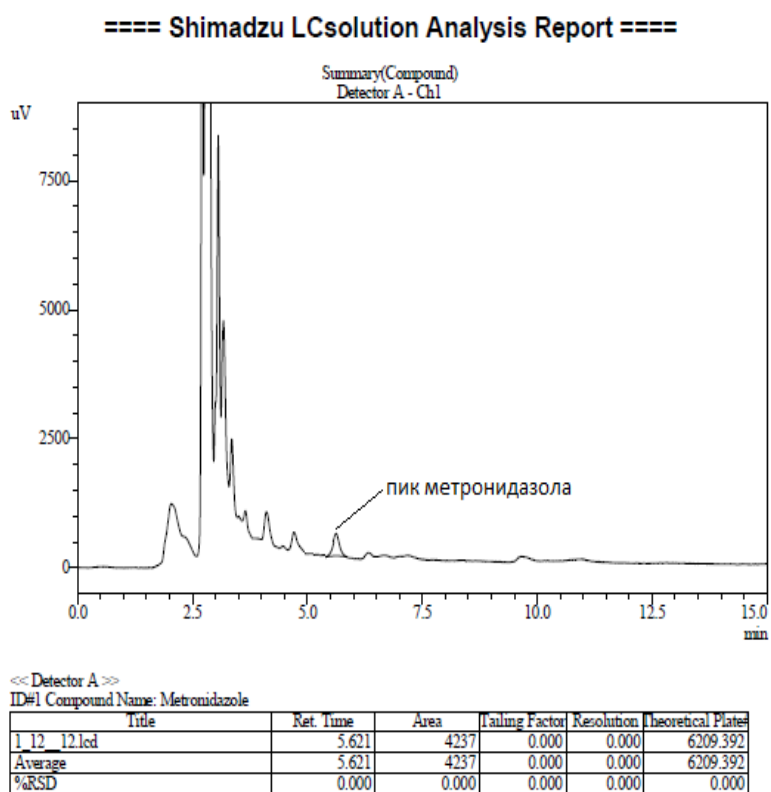


Рис. 1. Хроматограма розчину, отримана з проби через 12 год. експериментального ілеусу.

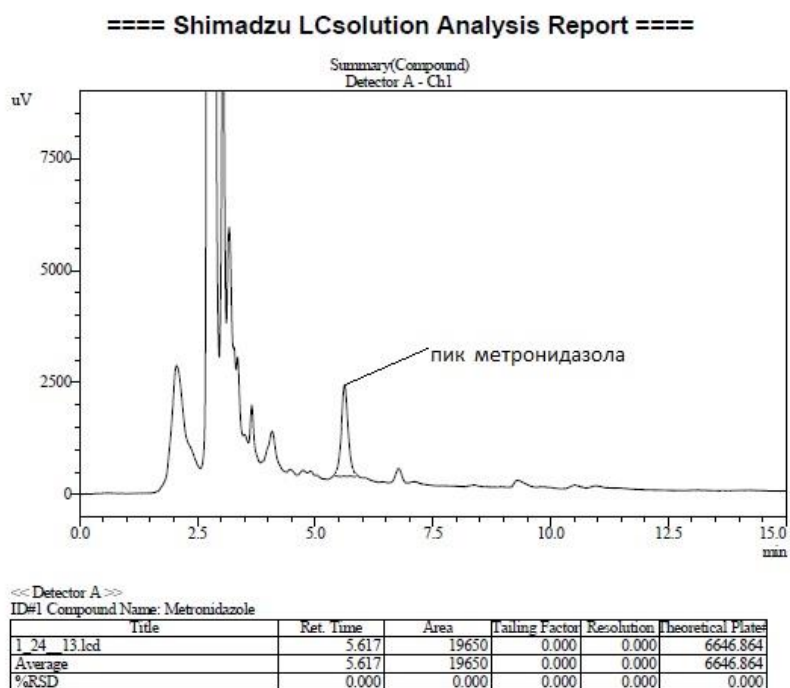


Рис. 2. Хроматограма розчину, отримана з проби через 24 год. експериментального ілеусу.



Рис. 3. Хроматограма розчину, отримана з проби через 36 год. експериментального ілеусу: відсутність метронідазолу в розчині.

Таблиця 1

Концентрація метронідазолу в тканинах кишки при obturacійному ілеусі

Зразок	Площа піку метронідазолу	Маса тканини, г	Об'єм розчину, мл	Концентрація, мкг/мл	Концентрація, мкг/г
Контроль	–	1,61	7,0	–	–
12 год	4237	1,46	7,0	0,119	0,570
24 год	19650	1,42	7,0	0,551	2,714
36 год	–	1,64	7,0	–	–
Розчин порівняння	4014	–	–	0,11248	–

Вивчення кількості цефтріаксона і ципрофлоксацина в стінці кишки на моделі obturacійного ілеусу показало так само зниження здатності запаленої стінки до кумуляції цих пре-

паратів у міру прогресування ілеусу. Динаміка зниження кількості цих антибактеріальних препаратів у тканинах представлена на рисунку 4.

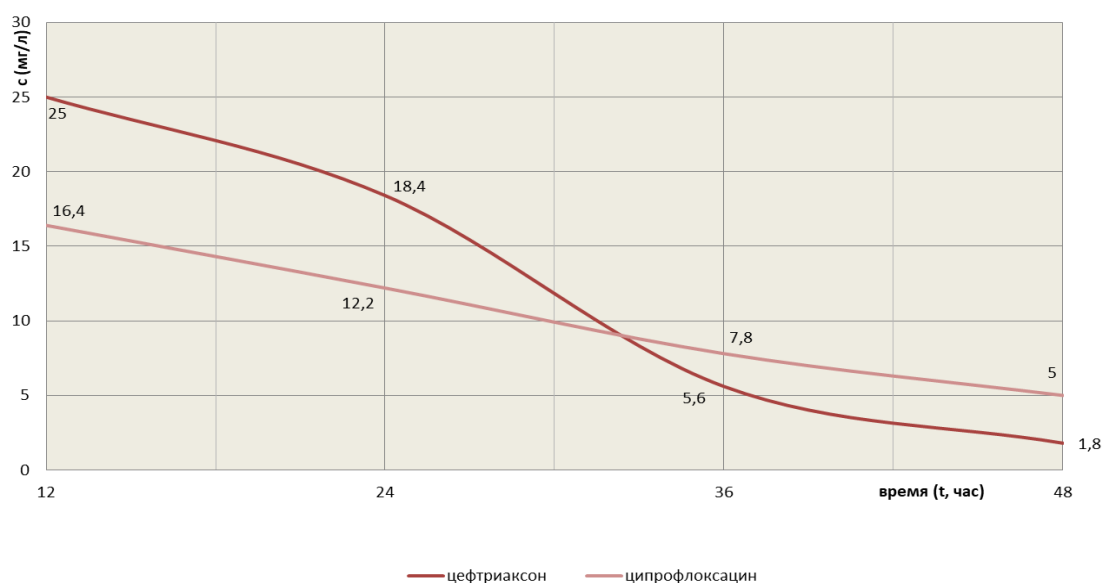


Рис. 4. Динаміка антибактеріальних препаратів у тканинах при obturacійному ілеусі.

Слід зазначити, що в стінці запаленої кишки ці препарати знаходили навіть через 48 год. у бактерицидних концентраціях.

Другий фрагмент стінки кишки віддавали на гістологічне дослідження для визначення динаміки морфологічного процесу під впливом перерахованих антибактеріальних препаратів.

Встановлено, що через 12 год. існування обтураційного ілеусу у тварин, лікування яких здійснювали метронідазолом, стінка кишки була стоншена, і розміри її не перевищували 0,5 мм. Товщина слизової оболонки – 0,2–0,42 мм; під-

слизовий шар був ледь помітний, а товщина м'язового шару була 0,07–0,13 мм. Відзначена десквамація ентероцитів із поверхні ворсинок і оголення власної пластинки слизової оболонки. Це відповідало гострій запальній реакції з набряком слизової і розширенням судин мікроциркуляції. Виявлено присутність поліморфноядерних клітин, лейкоцитів і плазматичних клітин. Імунокомпетентні клітини виявлені в судинах підслизового шару. М'язовий шар кишкової стінки витончений, але без вагомих патологічних змін (рис. 5).



Рис. 5. Гістограма тонкої кишки (12 год.): десквамація ентероцитів поверхні ворсинок з оголенням власної пластинки слизової. 36. × 100. Г + Е.

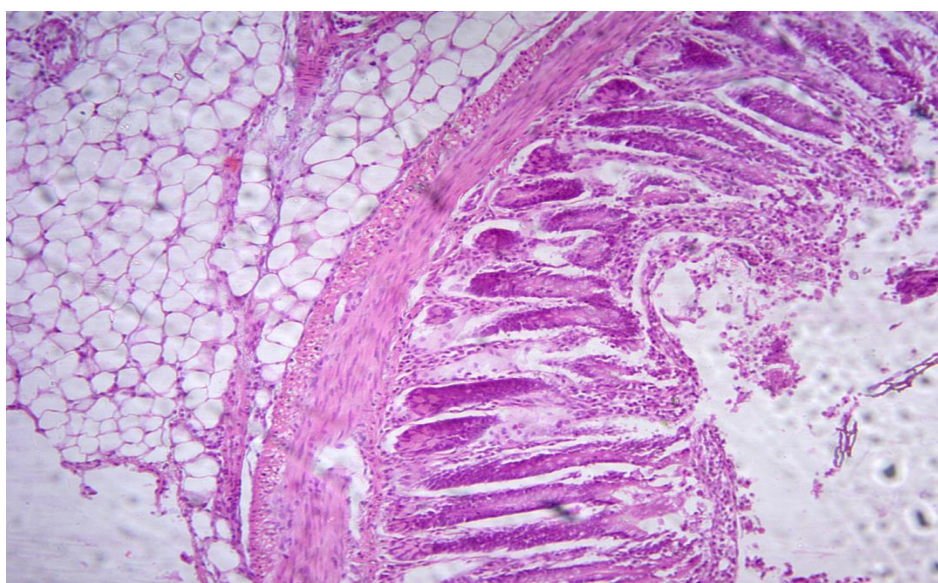


Рис. 6. Гістограма стінки кишки (24 год.): виражена десквамація епітелію слизової оболонки. Запальна реакція представлена нейтрофілами і макрофагами. 36. × 100. Г + Е.

Через 24 год. зміни порівняно з попередніми були незначні: товщина стінки залишалася 0,5 мм. Зберігалися явища десквамації епітелію слизової оболонки. Виразність запальної реакції – без суттєвої динаміки. У клітинному складі периваскулярних інфільтратів переважали плазматичні клітини, нейтрофільні лейкоцити і макрофаги (рис. 6).

Значні мікроскопічні зміни виникли через 48 год. Істотно збільшився набряк стінки, що зумовило її потовщення до 1 мм. При цьому м'язовий

шар був значно витончений, а потовщення стінки визначалося переважно через виражений набряк підслизового шару. Ці зміни відповідали флегмоні кишкової стінки, що підтверджено лейкоцитарною інфільтрацією у всіх її шарах (рис. 7).

У групах тварин, які отримували цефтріаксон і ципрофлоксацин через 24 год. при гістологічному дослідженні виявлено, що мікрофлора масивно інфільтрувала слизову оболонку без інвазії в нижчележачі шари.



Рис. 7. Гістограма стінки кишки (36 год.): лейкоцитарна інфільтрація всіх шарів стінки і виражений набряк (36. x 100. Г + Е).

Якісний склад клітин характеризувався наявністю в однаковій кількості лімфоцитів і сегментоядерних лейкоцитів, але лейкоцити в ці

терміни існування обтураційного ілеусу не проникають в епітеліальний покрив ворсинок (рис. 8).

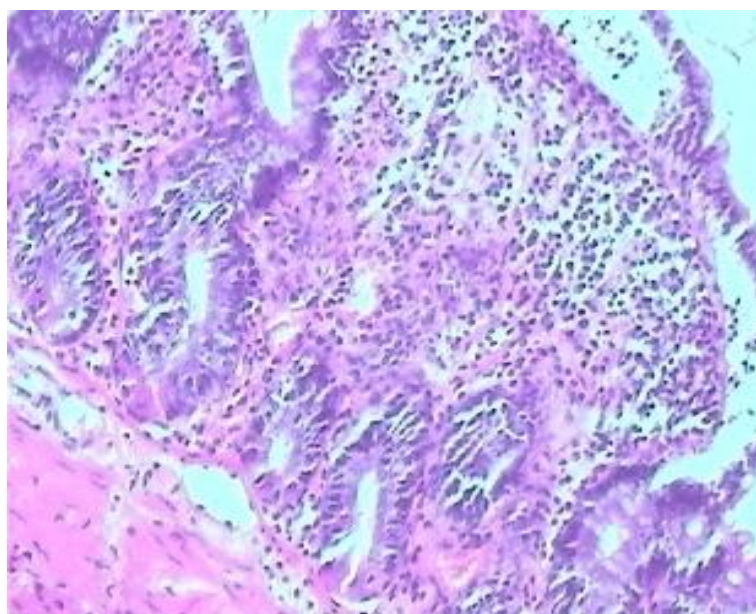


Рис. 8. Гістоструктура стінки кишки у тварини через 24 год.: рівне співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів у запальному інфільтраті слизової оболонки. Забарвлення Г + Е. 36. × 200.

Через 48 годин у стінці кишки тварин, які отримували ципрофлоксацин і цефтріаксон, деструктивні зміни виявлялися однотипно у вигляді гнійного запалення: слизова оболонка поз-

бавлена епітеліального вистилання, тотальна десквамація ворсинок, строма колабована і на поверхні слизової оболонки велика кількість бактерій (рис. 9).

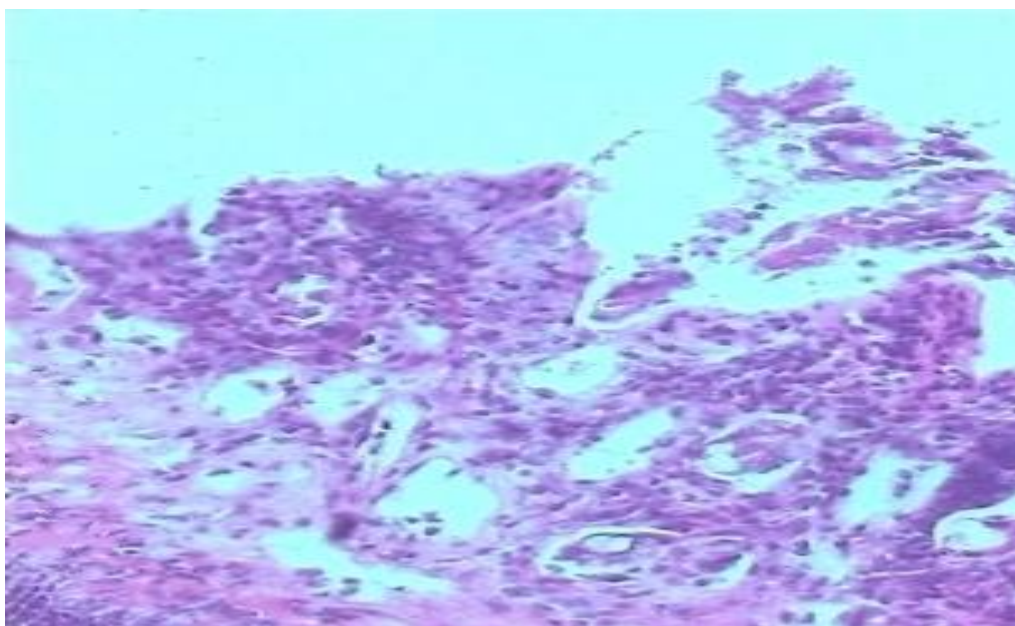


Рис. 9. Гістоструктура слизової оболонки кишки на моделі обтураційного ілеусу (48 год.): виявлена ерозія слизової оболонки з наявністю колоній бактерій. Забарвлення Г + Е. 3б. × 200.

Таким чином, на моделі експериментального обтураційного ілеусу було встановлено, що в відповідній кишці вище місця перешкоди в силу закономірності процесів розвивається гнійне запалення, яке є джерелом багатьох гнійно-септичних ускладнень у післяопераційному періоді. На моделі експериментального ілеусу встановлено, що флегмонозно змінена стінка кишки здатна на короткий час накопичувати і утримувати метронідазол, який уповільнює процес розвитку гнійного запалення. Триваліше в стінці кишки знаходяться ципрофлоксацин і цефтріаксон, що стримують процеси деструкції на тлі прогресуючого запалення.

**Висновки.** 1. У міру прогресування гнійного запалення в стінці кишки при обтураційному ілеусі відбувається поступове зниження її здатності накопичувати цефтріаксон і ципрофлоксацин. Однак ці антибактеріальні препарати виявлені в бактерицидних концентраціях у стінці кишки через 48 год.

2. Накопичення метронідазолу при обтураційному ілеусі в лікувальній концентрації відбувається в малозміненій стінці кишки протягом перших 24 годин і має короточасний характер, що підтверджено результатами експерименту.

**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 у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

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

**Тамм Т.І.** – ідея та контроль дослідження.

**Непомнящий В.В.** – розпрацювання мети, набір матеріалу.

**Шакалова Е.А.** – огляд літератури.

**Полянський Д.П.** – проведення експерименту на тваринах.

**Івахно І.В.** – оформлення дизайну статті згідно з вимогами.

#### Список використаної літератури

1. Aliev S.A. Osobennosti diagnostiki i hirurgicheskoy taktiki pri spaechnoj kishhechnoj neprohodimosti. *Hirurgija*. 2005; 2:13-17. [In Russian].
2. Benedykt V. V. Patohenetychni aspekty porushen rukhvoi funktsii tonkoi kyshky u khvorykh na hostru neprokhidnist kyshky ta yikh korektsiiu. *Nauk. visn. Uzhhorod. un–tu. Serii: Medytsyna*. 2015; 1:48-52. [In Ukrainian].

3. Benedykt V. V. Intubatsiia tonkoi kyshky. Spirni pytannia i mozhlyvi shliakhy yikh vyrishennia. Khark. khirurg. Shkola. 2014; 2:51-56. [In Ukrainian].
4. Benedykt V. V. Kliniko-patohenetychne obhruntuvannia likuvalnoi taktyky na etapakh khirurgichnoho likuvannia khvorykh na hostru neprokhidnist tonkoi kyshky (kliniko-eksperymentalne doslidzhennia). [avtoreferat dysertatsii]. Ternopil. 2017; 43p.
5. Bojko V.V., Timchenko N.V., Bojchuk I.P., Beljavskij A.V.. Faktori riska vozniknovenija posleoperacionnogo parezu kishechnika u pacientov, operirovannyh na tolstoj kishke. Harkyvs'ka hyrurgychna shkola. 2014; 2:47-51. [In Russian].
6. Lurin I.A., Titomir I.A., Hladyshchenko O.I. et al. Pryntsypy nadannia khirurgichnoi dopomohy khvorym na hostru spaikovu neprokhidnist. Khark. khirurg. shkola. 2013; 4:114-116. [In Ukrainian].
7. Radzihovskij A.P., Beljaeva O.A., Kolesnikov E.B. et al. editors. Neprohodimost' kishechnika: rukovodstvo dlja vrachej. Kyiv: Feniks; 2012. 504 p. [In Russian].
8. Bohun O.A. Profilaktyka hniino-septychnykh uskladnen u khvorykh na hostru neprokhidnist kyshechnyku [avtoreferat dysertatsii]. Kharkiv; 2010. 24 p. [In Ukrainian].
9. Ermolov A.S., Jarcev P.A., Lebedev A.G. et al. editors. Diagnostika i lechenie ostryh hirurgicheskikh zabolevanij organov brjushnoj polosti. Opyt moskovskogo zdravohranenija 1992-2014 gg. Moskva: Izd. dom Vidar; 2015. 640 p. [In Russian].
10. Shaprynskyi V.O., Kaminskyi O.A. et al. Kompleksne likuvannia hostroi kyshkovoi neprokhidnosti ne pukhlynnoho henezu. Khark. khirurg. shkola. 2014; 2:62-65. [In Ukrainian].
11. Todurov I.M., Beljanskij L.S., Manojlo N.V., Perehrestenko A.V. Sovremennye principy i vozmozhnosti hirurgicheskogo lechenija bol'nyh ostroj neprohodimost'ju tolstoj kishki. Aktual'ni pytannja nevidkladnoi hirurgii. 2008; 2:290-295. [In Russian].
12. European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 9th Edition (EP 9.0, 2017).
13. Kovalenko V.N. editor. Spravochnik "Kompendum 2013 – lekarstvennye preparaty". Kyiv: Morion; 2013. 2360 p. [In Russian].

**Стаття надійшла до редакції: 28.10.2019 р.**

## Вплив рівня свідомості та неврологічного дефіциту в дебюті субарахноїдально-го крововиливу на ранній вихід пацієнта

Є.І. Цьома, В.І. Смоланка  
[eugenia.tsoma@gmail.com](mailto:eugenia.tsoma@gmail.com)

*КНП «Обласний клінічний центр нейрохірургії та неврології м.Ужгорода»;  
Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра неврології, нейро-хірургії та психіатрії, Ужгород*

### Реферат

**Вступ.** У структурі цереброваскулярних захворювань геморагічний інсульт займає 20%, з яких 6–8% – це частка, що припадає на субарахноїдальний крововилив, внаслідок розриву артеріальних аневризм [1,3]. 10–15% субарахноїдальних крововиливів є фатальними, тобто пацієнти помирають ще до поступлення в медичний стаціонар [5]. Виявлення факторів, які впливають на перебіг цього захворювання та розвиток ускладнень дозволить покращити надання допомоги цим пацієнтам, створить можливість ідентифікувати групи пацієнтів для раннього чи відтермінованого оперативного втручання (кліпування аневризми) чи ендovasкулярного її закриття.

**Мета.** Проаналізувати всі випадки нетравматичного САК, у пацієнтів що перебували на лікуванні в ОКЦНН із січня 2013 р. по грудень 2016 р. та з'ясувати вплив рівня свідомості та фокального неврологічного дефіциту в дебюті захворювання, оціненого за валідизованими шкалами на ранній вихід пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Проведено оцінку за валідизованими шкалами (Hunt-Hess, WFNS та шкалою коми Глазго (GCS) та аналіз цих даних у 127 пацієнтів із субарахноїдальним крововиливом внаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, що перебували на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м. Ужгород за період з січня 2013 по грудень 2016 рік (включно).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Провівши статистичний аналіз у досліджуваних групах, ми виявили, що вищий бал за шкалами Hunt-Hess, WFNS та шкалою коми Глазго (GCS) в дебюті САК є достовірним предиктором доброго раннього виходу, тоді як рівень III–V асоціювався з високою смертністю ( $p < 0.001$ ). Достовірної різниці між чутливістю шкал щодо прогнозу при САК нами не знайдено. Дані, визначені за допомогою всіх цих шкал мали тісний кореляційний зв'язок зі шкалою GOS, що свідчить про їх прямий вплив на показник раннього виходу після САК.

**Висновки.** Таким чином, аналізуючи наші дані, можемо стверджувати, що клінічні шкали, є високочутливим інструментом у прогнозуванні раннього перебігу САК, що співпадає з даними літератури і внесено в рекомендації ведення пацієнтів такого профілю. Рівень IV за Hunt-Hess та IV–V за WFNS, а також нижчий рівень свідомості при поступленні в стаціонар за Glasgow Coma Scale – мають вкрай несприятливий прогноз.

**Ключові слова:** субарахноїдальний крововилив (САК), мішковидна аневризма, комп'ютерна томографія, World Federation Neurosurgical Society Scale (WFNS), Glasgow Coma Scale (GCS), Hunt-Hess Scale, Glasgow Outcome Scale (GOS).

### The impact of neurological statement severity in subarachnoid hemorrhage onset on early patient's outcome

Eugenia Tsoma, MD; Volodymyr Smolanka, MD, PhD, DSc

*Regional Clinical Center of Neurosurgery and Neurology, Uzhhorod*

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*

### Abstract

**Introduction.** The hemorrhagic stroke takes 20% in the structure of cerebrovascular diseases. Near 6-8% belongs to subarachnoid hemorrhage, caused by arterial aneurysms rupture[1,3]. 10-15% of subarachnoid hemorrhages are fatal, it means that patients die before they were admitted to a hospital[5]. Investigation and identification of this factors could improve medical support to these patients and determine groups of patients for early or delayed surgical intervention (clipping or endovascular coiling).

**Aim.** To analyze all cases of non-traumatic SAH that have been treated at our clinic since January 2013 to December 2016 and to determine the impact of the level of consciousness and focal neurological deficits in SAH onset on the early patient's outcome (evaluated by known SAH-scales).

**Materials and methods.** 127 patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage were evaluated by validated scales (Hunt-Hess, WFNS and Glasgow Coma Scale (GCS)) at our clinic since January 2013 till December 2016. The statistical analysis of this data was performed.

**Results and discussion.** We have found that a higher evaluation level in Hunt-Hess Scale, WFNS and Glasgow Coma Scale in the SAH onset was a reliable predictor of good early outcome. Conversely, level III–V evaluated by this scales was associated with high mortality ( $p < 0.001$ ). We did not find a significant difference between the sensitivity of the scales. The data identified by all of this scales had a high correlation with the GOS scale, indicating that they had a direct effect on the early outcome after SAH.

**Conclusions.** Due to our data all clinical scales are a highly sensitive tool in predicting the early SAH outcome. This conclusions are consistent with the literature data. Hunt-Hess Scale level IV and WFNS level IV–V, as well as lower level of consciousness due to Glasgow Coma Scale have a very unfavorable prognosis.

**Key words:** Subarachnoid hemorrhage (SAH), saccular aneurysm, computed tomography, World Federation Neurosurgical Society Scale (WFNS), Glasgow Coma Scale (GCS), Hunt-Hess Scale, Glasgow Outcome Scale (GOS).

**Вступ.** Велика кількість наукових робіт присвячена розвитку уніфікованого клінічного оцінювання пацієнтів із САК. У даний час найчастіше використовуються дві клінічні градаційні шкали оцінки пацієнта в дебюті САК та при динамічному спостереженні за ним: шкала Ханта-Хесса (Hunt-Hess Scale) та шкала Всесвітньої федерації нейрохірургів (the World Federation of Neurological Surgeons Scale – WFNS) [3,13,14]. У першу чергу ці шкали дають змогу обрати строки проведення оперативного втручання. Згідно з рекомендаціями Американської асоціації серця та інсульту, використання шкал Hunt-Hess та WFNS в дебюті захворювання є найбільш простим індикатором виходу після САК (Class I; Level of Evidence B) [2]. Так, 60–70% пацієнтів з рівнем Hunt-Hess I–II мають хороший прогноз, тоді як у хворих з рівнем Hunt-Hess III – смертність складає 50%, а з Hunt-Hess V – аж 90%. Вважається, що пацієнти з рівнем за Hunt-Hess I–III – це кандидати для раннього хірургічного втручання (<72 год від дебюту). Тоді як пацієнти з Hunt-Hess IV–V мають поганий прогноз щодо перебігу та виходу з САК та потребують стабілізації стану до рівня II–III для подальшого оперативного лікування [3,5]. Проте деякі автори рекомендують більш агресивну тактику щодо таких пацієнтів, а саме – раннє кліпування та ендovasкулярне виключення аневризми [7]. Ця думка виникла на основі того, що по-перше, за даними ряду досліджень, кількість пацієнтів з рівнем Hunt-Hess IV–V є досить великою і складає 20–30% усіх САК [7,10]. По-друге, ці ж дослідження показали, що незважаючи на низький рівень за Hunt-Hess в дебюті захворювання, аж 40% з них мають хороший прогноз при оцінці через рік після крововиливу.

За основу Шкали Всесвітньої федерації нейрохірургів (the World Federation of Neurological Surgeons Scale, WFNS) взято не лише рівень чи наявність неврологічного дефіциту у пацієнта з САК, але й рівень свідомості на момент огляду за шкалою коми Глазго [13,14]. Однак вона не враховує деталі неврологічного дефіциту, інтенсивність головного болю та ригідність м'язів потилиці, втрату свідомості в дебюті захворювання, парези черепних нервів. Проте у великому подвійному сліпому рандомізованому мультицентровому дослідженні, що включало 3567 пацієнтів, було доведено хороший віддалений вихід у пацієнтів із WFNS I–II, оцінений через 3 місяці після САК; дещо гірший прогноз був у

пацієнтів WFNS III–IV; та несприятливий – з WFNS V [10].

Проте питання предикторів виходу після САК залишається відкритим і дослідження з цього приводу постійно тривають. А розробка нових оцінюючих шкал чи удосконалення вже існуючих є одним з основних завдань сучасних досліджень. Врахування мультифакторних критеріїв дасть змогу оцінити прогноз для пацієнта та стратифікувати ризики, пов'язані з даним захворюванням, а також розробити алгоритм ведення пацієнтів із САК, як в до- так і в післяопераційному періодах.

**Мета дослідження.** Проаналізувати всі випадки нетравматичного САК, що перебували на лікуванні в ОКЦНН з січня 2013р. по грудень 2016р. та з'ясувати вплив рівня свідомості та фокального неврологічного дефіциту в дебюті захворювання, оціненого за валідизованими шкалами на ранній вихід пацієнтів.

**Матеріали та методи.** Проведено оцінку за валідизованими шкалами (Hunt-Hess, WFNS та шкалою коми Глазго (GCS) та аналіз цих даних у 127 пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом внаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, що перебували на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м.Ужгород за період з січня 2013 по грудень 2016 рік (включно).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Було проведено аналіз цих даних у 127 пацієнтів з субарахноїдальним крововиливом внаслідок розриву аневризми переднього півкільця артеріального кола головного мозку, що перебували на лікуванні в Обласному клінічному центрі нейрохірургії та неврології м. Ужгород за період із січня 2013 по грудень 2016 рік (включно).

Усі пацієнти були розподілені на три основні групи згідно з даними Glasgow Outcome Scale (GOS):

Група 1 – GOS 1 (смерть).

Група 2 – GOS 2-3 (глибока інвалідизація/вегетативний стан).

Група 3 – GOS 4-5 (помірна інвалідизація/добре відновлення).

При поступленні в стаціонар пацієнти оцінювались за валідизованими шкалами для стандартизації клінічних показників. У таблиці 1, наведено розподіл пацієнтів, оцінених за шкалами Hunt-Hess, WFNS, GCS у дебюті захворювання.



Таблиця 1

Оцінка пацієнтів за основними шкалами (127 осіб)

Hunt-Hess Scale		WFNS		GCS	
I	53	I	77	15 балів	84
II	34	II	21	13-14 балів	30
III	24	III	15	10-12 балів	7
IV	15	IV	13	7-9 балів	5
V	1	V	1	3-6 балів	1

Провівши статистичний аналіз у досліджуваних групах, ми виявили, що вищий бал за шкалами Hunt-Hess, WFNS та шкалою коми Глазго (GCS) у

дебюті САК є достовірним предиктором доброго раннього виходу (рис. 1, табл. 2). Тоді як рівень III–V асоціювався з високою смертністю ( $p < 0,001$ ).

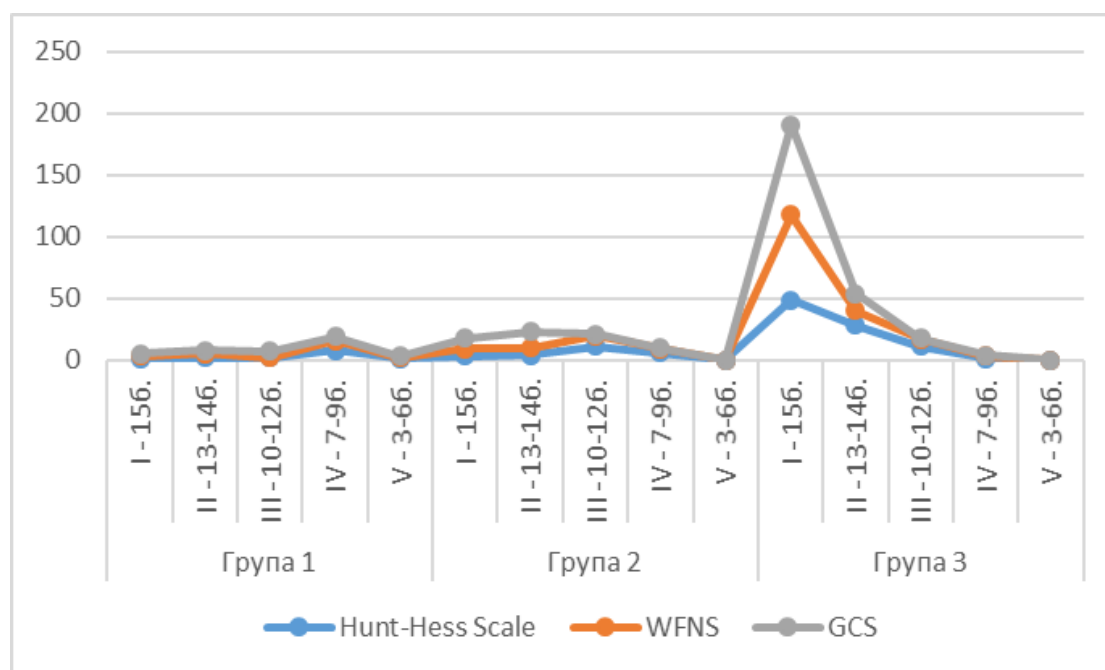


Рис. 1. Співвідношення пацієнтів згідно зі шкалою у досліджуваних групах.

Достовірної різниці між чутливістю шкал щодо прогнозу при САК нами не знайдено. Дані, визначені за допомогою всіх цих шкал мали

тісний кореляційний зв'язок зі шкалою GOS, що свідчить про їх прямий вплив на показник раннього виходу після САК (Табл. 2).

Таблиця 2

Кореляційний зв'язок між показниками клінічних шкал та виходом за GOS

	Кореляційний зв'язок (за Спірменом) між показниками клінічних шкал та виходом за GOS, при $p < 0,001$ .		
	WFNS	Hunt-Hess Scale	GCS
Glasgow Outcome Scale 1-3	-0,611638	-0,590913	0,579740

Проте, згідно з нашими розрахунками, найбільш виражений кореляційний зв'язок

виявлено між показником виходу GOS та шкалою WFNS (рис. 2).

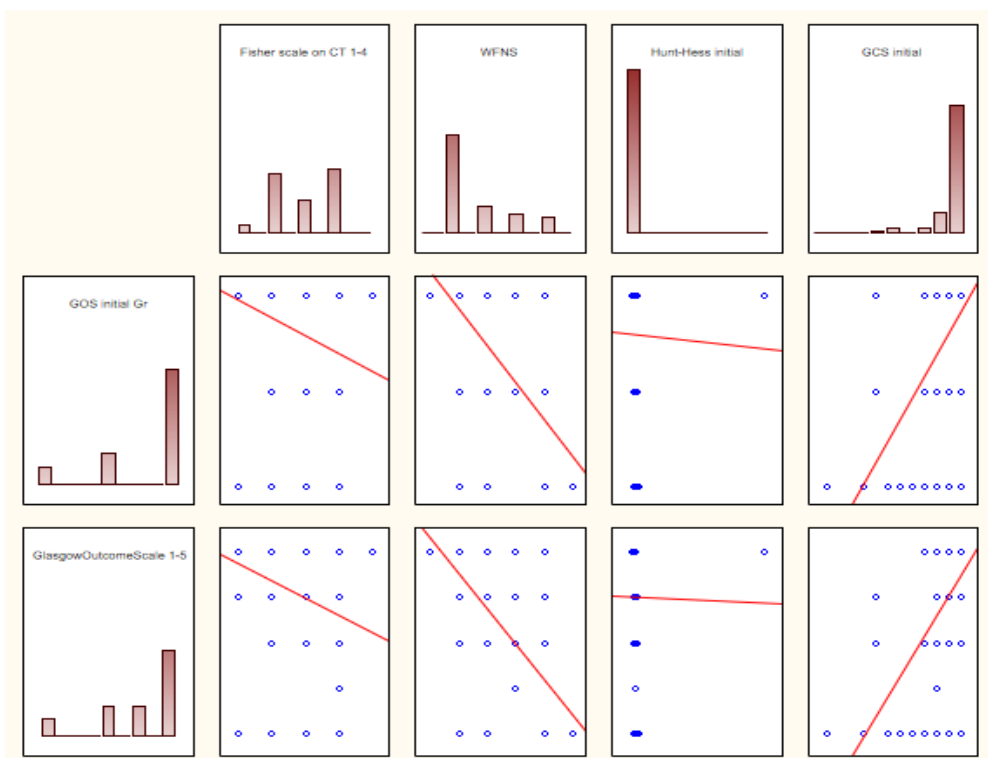


Рис. 2. Графічне зображення сили кореляційного зв'язку між клінічними шкалами та показником GOS

Для наочності наведемо приклад кількох клінічних випадків:

1. Пацієнт П., 53 роки. Доставлений каретою ШМД. Скарги на раптове виникнення вираженого головного болю вранці, кількаразове блювання. З анамнезу життя: хронічні захворювання та підвищений артеріальний тиск заперечує, алкоголем не зловживає, курить багато років. Під час огляду: артеріальний тиск 150/90 мм рт.ст., пульс 92 уд/хв, ритмічний, дихання везикулярне, ЧД 17/хв, сатурація – 98%. Неврологічний статус: свідомість 15 балів за GCS, позитивні менінгеальні знаки: ригідність

потиличних м'язів, світло- та звукобоязнь. Черепно-мозкові нерви – без патології, м'язова сила та тонус – у нормі, патологічних знаків – немає. На ургентній КТ головного мозку – ознаки субарахноїдального крововиливу в лівій сільвієвій борозні (рис. 3 А). Додатково виконано комп'ютерну ангіографію судин головного мозку (КТА), на якій виявлено мішководну аневризму лівої СМА (рис. 3 Б). Отже, встановлено діагноз: спонтанний субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву мішководної аневризми лівої СМА, Hunt-Hess I, WFNS I.

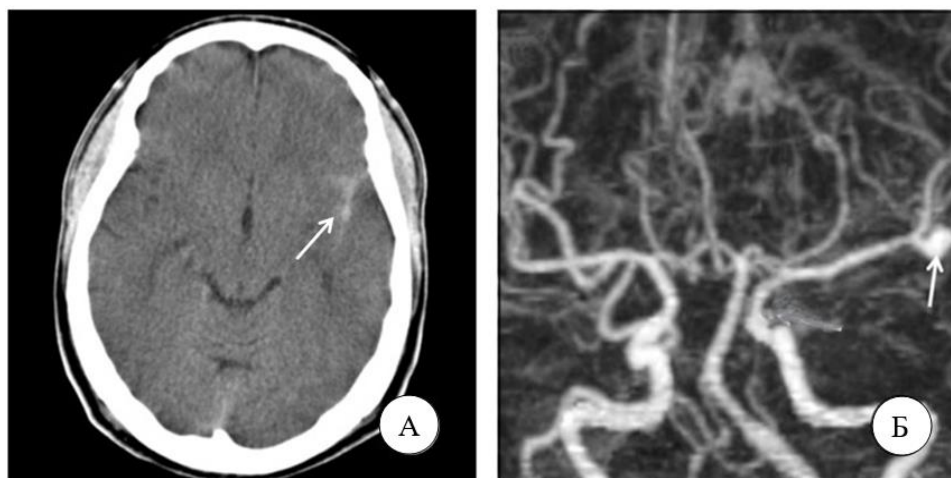


Рис. 3. Спіральна комп'ютерна томографія/комп'ютерна ангіографія пацієнта. А. Спонтанний субарахноїдальний крововилив у ділянці сільвієвої борозни зліва; Б. Мішководна аневризма сереньомозкової артерії зліва.

Пацієнта госпіталізовано у відділення ВАІТ, призначено німодипін у дозі 60 мг кожні 4 години, знеболення, інфузію кристалоїдних розчинів. Моніторинг швидкості церебрального кровотоку за допомогою транскраніальної доплерографії протягом доби не виявив ознак вазоспазму – швидкість кровотоку по СМА справа та зліва – 125–130 см/сек. Загальноклінічні обстеження – відхилень не виявлено. Враховуючи дані обстежень та стан пацієнта, протягом перших 48 годин після дебюту САК проведено оперативне втручання – кліпування мішковидної аневризми лівої СМА. У післяопераційному періоді стан хворого задовільний, швидкість церебрального кровотоку в межах норми, ускладнень не спостерігалось. На момент виписки зі стаціонару (10 доба) – без неврологічного дефіциту, не потребує сторонньої допомоги в самообслуговуванні – GOS 5.

2. Пацієнт Б., 63 р., на момент поступлення у стаціонар свідомість 12 балів за GCS (очі відкриває на біль, відповідає односкладно, виконує команди). Зі слів рідних, вранці виник

сильний головний біль, кількаразове блювання, після чого втратив свідомість та виник судомний напад. З анамнезу життя: хронічні захворювання та підвищений артеріальний тиск заперечує, алкоголем не зловживає, не курить. Під час огляду: артеріальний тиск 170/100 мм рт. ст., пульс 86 уд/хв, ритмічний, дихання везикулярне, ЧД 20/хв, сатурація – 98%. Неврологічний статус: ригідність потиличних м'язів 4 поперечні пальці, позитивний симптом Керніга. Черепно-мозкові нерви – парез погляду вліво, ізокорія, правобічний виражений геміпарез. На ургентній МСКТ головного мозку – ознаки субарахноїдального крововиливу в лівій сільвієвій борозні, піжпівкульних борознах, препонтінній та базальній цистернах, а також – наявність внутрішньомозкової гематоми в лівій гемісфері головного мозку, зміщення серединних структур головного мозку – 5 мм (рис. 4 А, Б). За даними КТА – мішковидна аневризма лівої ВнСА (рис. 4 В). Встановлено діагноз: спонтанний субарахноїдальний крововилив внаслідок розриву мішковидної аневризми лівої ВнСА, Hunt-Hess IV, WFNS IV.

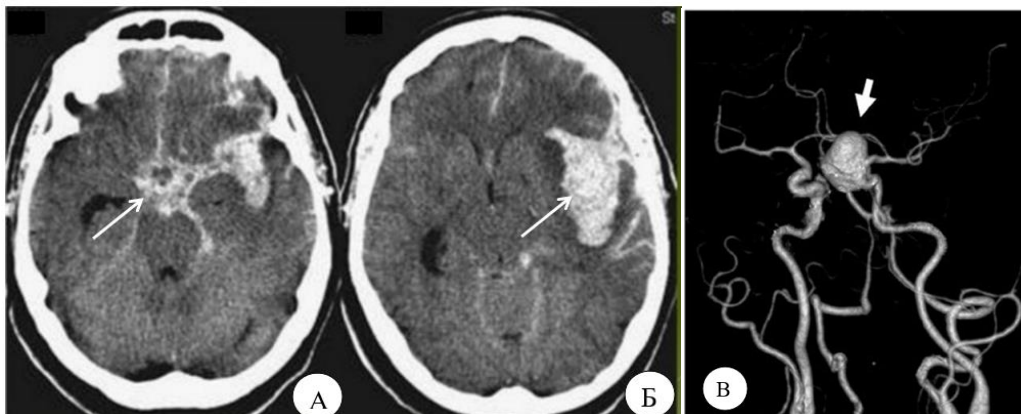


Рис. 4. Спіральна комп'ютерна томографія/комп'ютерна ангиографія пацієнта. А, Б. Спонтанний субарахноїдальний крововилив у ділянці лівій сільвієвій борозні, міжпівкульних борознах, препонтінній та базальній цистернах, внутрішньомозкова гематома в лівій гемісфері головного мозку; В. Мішковидна аневризма внутрішньої сонної артерії зліва

Моніторинг швидкості церебрального кровотоку у відділенні ВАІТ – ознаки вираженого вазоспазму – швидкість кровотоку по СМА справа та зліва – 195–210 см/сек. Оперативне втручання відстрочено до стабілізації стану та регресу вазоспазму. Призначено стандартну ЗН-терапію, динамічний нагляд. Стан пацієнта раптово погіршився на третю добу перебування в стаціонарі, рівень свідомості – 6б за GCS, порушення дихання. На повторній КТ головного мозку – ознаки повторного субарахноїдального крововиливу. Через з важкість стану пацієнта переведено на ШВЛ. Інших ускладнень САК (вторинної ішемії головного мозку, гідроцефалії, інфекційних ускладнень) не виявлено. На 17 добу перебування в стаціонарі пацієнт помер

внаслідок зупинки серцевої діяльності, не зважаючи на проведені реанімаційні заходи.

Отже, порівнюючи вищеописані клінічні випадки, можемо прослідкувати чітку залежність між важкістю стану пацієнта в дебюті захворювання, оцінену за валідизованими шкалами та виходом пацієнта.

**Висновки.** Таким чином, аналізуючи наші дані, можемо стверджувати, що клінічні шкали, є високочутливим інструментом у прогнозуванні раннього перебігу САК, що співпадає з даними літератури і внесено в рекомендації ведення пацієнтів такого профілю [3,13,14]. Рівень IV за Hunt-Hess та IV–V за WFNS, а також нижчий рівень свідомості при поступленні в стаціонар за Glasgow Coma Scale – мають вкрай несприятливий прогноз.

## Список використаної літератури

1. Chiang VL, Claus EB, Awad IA. Toward more rational prediction of outcome in patients with high-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2000 Jan; 46(1):28-35; discussion 35-6.
2. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun; 43(6):1711-37. doi: 10.1161/STR.0b013e3182587839.
3. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968 Jan; 28(1):14-20.
4. Jaja BNR, Schweizer TA, Claassen J, Le Roux P, Mayer SA, Macdonald RL; SAHIT Collaborators. The SAFARI Score to Assess the Risk of Convulsive Seizure during Admission for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2017 Jun 27. doi:10.1093/neuros/nyx334.
5. Komotar RJ, Schmidt JM, Starke RM, Claassen J, Wartenberg KE, Lee K, Badjatia N, Connolly ES Jr, Mayer SA. Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Mar; 64(3):397-410; discussion 410-1. doi: 10.1227/01.NEU.0000338946.42939.C7.
6. Lanzino G, D'Urso PI. Modern management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2011 Nov; 76(5):392-3. doi:10.1016/j.wneu.2011.09.001.
7. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg*. 2013 Feb; 79(2):307-12. doi:10.1016/j.wneu.2012.06.023.
8. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017 Jul 20; 377(3):257-266. doi: 10.1056/NEJMc1605827.
9. Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. *J Neurosurg*. 1996 Jul; 85(1):39-49.
10. McNamara D. Glasgow Coma Scale Gets an Eye-Opening Update. *J Neurosurg*. 2018; 10(3):26-30.
11. Milinis K, Thapar A, O'Neill K, Davies AH. History of Aneurysmal Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017 Oct; 48(10):e280-e283. doi:10.1161/STROKEAHA.117.017282
12. Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA, Connolly ES Jr. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006 Sep; 59(3):529-38; discussion 529-38.
13. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. 1988 Jun; 68(6):985-6.
14. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, Kassell N, Sano K, Pertuiset B, De Villiers JC. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Nov; 51(11):1457.

Стаття надійшла до редакції: 13.11.2019 р.

© В.М. Шимон, С.П. Алфелдїй, В.В. Стойка, А.А. Шерегїй, М.В. Шимон, 2019

УДК: 616.71.018.4:615.464:549.753.1]-07:621.385.833

## Фотоспектрометричне дослідження структури поверхневого шару матеріалів АСЗ-5 та FAR 5 після витримки *in vivo*

В.М. Шимон, С.П. Алфелдїй, В.В. Стойка, А.А. Шерегїй, М.В. Шимон  
[Kaftravm@rambler.ru](mailto:Kaftravm@rambler.ru)

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра загальної хірургії з курсами травматології, оперативної хірургії та судової медицини, Ужгород*

### Реферат

Механізм скріплення кісткової тканини з матеріалом аналогічний механізму природного ремоделювання кістки. Після імплантації біоактивних матеріалів жива кістка формує міцний фізико-хімічний зв'язок з імплантатом, який повинен характеризуватися значною стабільністю проти хімічного і біологічного руйнування під дією рідкого середовища людського організму, оскільки призначений для постійного знаходження усередині людського тіла.

**Мета дослідження:** на основі експериментальних і теоретичних досліджень електронної будови апатитів природного походження встановити механізм взаємодії АСЗ-3 та FAR 5 з органічним матриксом нативної кістки і зародкоутворення апатиту *in vivo*.

**Матеріали та методи.** Хімічний склад поверхневих шарів та їх структуру визначали кількісним методом електронного зондового мікроаналізу на скануючому електронному мікроскопі РЕМ Tescan Mira 3LMU з використанням енергодисперсійного спектрометра Oxford X-max 80mm.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Результати дослідження поперечного перерізу склокристалічного матеріалу FAR 5, який було імплантовано в кісткову тканину, дозволили встановити таке: після 14 та 28 витримки *in vivo* в умовах статичних та динамічних навантажень імплантат щільно прилягає до кісткової тканини, що свідчить про цілісність формування зв'язку імплантат – кісткова тканина. Структура імплантату після динамічних навантажень не втрачає міцності: не містить тріщин і зломів та наявності дебрису. Це вказує на відповідність пружних та механічних властивостей до таких як у кісткової тканини.

При поперечному перерізі зразку АСЗ-5, який імплантовано у кісткову тканину, через 14 діб *in vivo* спостерігається його міцна фіксація у зоні контакту. Після 28 діб *in vivo* зразок АСЗ-5 характеризується незначними зламами поверхні, що свідчить про його крихкість. Це може обумовити складність вилучення імплантату при повторних операціях. Однак завдяки тому, що даний зразок характеризується здатністю до прискореного формування апатитоподібного шару впродовж одного місяця, процес мінералізації даного імплантату дозволить забезпечити його міцність впродовж експлуатації.

**Висновки.** Встановлено, що природні апатити характеризуються наявністю великої кількості дефектів у їх структурі. Мінералізація нанодисперсних кристалів кістки у відсутності умов формування апатиту з перебігом тривалого часу супроводжується деградацією кісткового мінералу.

Встановлені умови осадження кристалічних фаз АМФ та ОГА як прекурсорів для формування апатитового шару ГАП на поверхні імплантату *in vivo*, що є запорукою успішної адаптації імплантату в середовищі організму.

**Ключові слова:** кісткова тканина, біоскло, природні апатити.

### Photo-spectrometric study of the structure of the surface layer of ASZ-5 and FAR 5 materials after *in vivo* exposure

V. Shymon, S. Alfeldii, V. Stoika, A. Sheregii, M. Shymon

*Uzhhorod National University, Higher Educational Institution, Faculty of Medicine, Department of General Surgery with courses in traumatology, surgery and forensic medicine, Uzhhorod*

### Abstract

The mechanism of attachment of bone tissue to the material is similar to the mechanism of natural bone remodeling. After implantation of bioactive materials, living bone forms a strong physico-chemical bond with the implant, which should be characterized by considerable stability against chemical and biological destruction under the action of the liquid environment of the human body, since it is intended for permanent residence within the human body.

**Objective.** Based on experimental and theoretical studies of the electronic structure of natural apatites to establish the mechanism of interaction of ASZ-3 and FAR 5 with the organic matrix of native bone and germination of apatite *in vivo*.

**Materials and methods of study.** The chemical composition of the surface layers and their structure was determined by quantitative electron probe microanalysis on a Tescan Mira 3LMU SEM using an Oxford X-max 80mm energy dispersion spectrometer.

**Research results.** The results of a cross-sectional study of a fiberglass material FAR 5 implanted in bone tissue allowed us to establish the following: after 14 and 28 *in vivo* exposure under static and dynamic loads, the implant is tightly attached to the bone tissue, which indicates the integrity of the bond-forming integrity. bone tissue. The struc-

ture of the implant after dynamic loading does not lose strength: it does not contain fracture fracture and the presence of debris. This indicates that elastic and mechanical properties are consistent with those of bone tissue.

A cross section of the ASZ-5 sample implanted into the bone tissue after 14 days in vivo shows its firm fixation in the contact area. After 28 days in vivo, the ASZ-5 sample is characterized by slight fractures of the surface, indicating its fragility. This can make it difficult to remove the implant during repeated operations. However, due to the fact that this specimen is characterized by the ability to accelerate the formation of the apatite layer within one month, the process of mineralization of the implant will allow to ensure its durability during operation.

**Conclusions.** It is established that natural apatites are characterized by a large number of defects in their structure. The mineralization of nanodispersed bone crystals in the absence of conditions of apatite formation over a long time is accompanied by bone mineral degradation.

The conditions of deposition of crystalline phases of AMP and YEA as precursors for the formation of the apatite layer of GAP on the surface of the implant in vivo have been established, which is the key to successful adaptation of the implant in the environment of the body.

**Key words:** bone tissue, bioglass, natural apatites.

**Вступ.** Механізм скріплення кісткової тканини з матеріалом аналогічний механізму природного ремоделювання кістки [1]. На початковому етапі відбувається резорбція матеріалу, що здійснюють остеокласти, яка може продовжуватися у дорослої людини до 6 тижнів. Далі настає фаза реверсії, яка характеризується переходом від процесів резорбції до формування кісткової тканини за рахунок сполучення діяльності остеокластів. Фаза формування остеогенезу починається з локальної диференціації преостеобластів в остеобласти і їх міграціях у ділянку резорбційної лагуни. Преостеобласти розташовуються в надкісниці, тому імплантацийний матеріал прагнуть вкрити надкісницею. Прикріплення клітки остеобласта здійснюється рецепторами білкових молекул клітинної мембрани [2].

Після імплантації біоактивних матеріалів жива кістка формує міцний фізико-хімічний зв'язок з імплантатом, який повинен характеризуватися значною стабільністю проти хімічного і біологічного руйнування під дією рідкого середовища людського організму, оскільки призначений для постійного знаходження усередині людського тіла [3].

Паралельно з фізико-хімічними процесами, які можна спостерігати в експериментах "in vitro", у живому організмі на поверхні біоматеріалу проходять біохімічні процеси за участі органічних сполук та живих клітин. У присутності макрофагів завдяки захопленню ними окремих елементів імплантату координуючий вплив фізіологічного середовища на поверхню біоматеріалу посилюється. Колагенові волокна беруть участь у процесі утворення апатитоподібного шару, структурно інтегруючи з апатитовими агломератами. При цьому зона, що виникає, збагачена органічними сполуками, протягом часу мінералізується і становить основу нової зростаючої кістки [4].

Завдяки високій синтетичній і секреторній активності остеобластів лагуна поступово заповнюється органічною міжклітинною речовиною і надалі починається мінералізація, середня тривалість процесу всього 20 тижнів. Згодом активні остеобласти втрачають здатність до сек-

реції і мінералізації кісткового матриксу і перетворюються на неактивні остеобласти [5].

У роботі Lin D. J. 2016 р. вказано, що завдяки підвищенню концентрації кальцію і супутнім чинникам у довкіллі «запускається» процес появи навколо імплантату кристалів гідроксиапатиту (остеоіндукція). Поява нової кісткової тканини, як і її розростання (остеоіндукція), на поверхні імплантата виявляється можливою, коли забезпечується велика площа поверхні контакту біологічних рідин і імплантату, тобто при достатній пористості останньої [6].

Матеріал повинен мати розмір пор, близький до розміру остеонів – структурно-функціональних одиниць природної кістки [7]. При розмірах пор менше 80 мкм остеоіндуктивні властивості не виявляються, а при розмірах більше 300 мкм остеоіндуктивні властивості помітно погіршуються. Це має велике значення для імплантатів, які виконують функцію заміни кістки, з метою забезпечення швидкого і міцного зв'язку з живою кісткою.

Наявність такої складноорганізованої структури слід враховувати при розробці біоматеріалів, які повинні позитивно впливати на всі рівні організації кісткової тканини, починаючи від мінеральної складової, біополімерів, білків і закінчуючи остеогенними клітинами. Такий підхід є більш раціональним, оскільки спрямований на створення єдиної функціональної системи імплантат – кістка [8].

**Мета дослідження:** на основі експериментальних і теоретичних досліджень електронної будови апатитів природного походження встановити механізм взаємодії AC3-3 та FAR 5 з органічним матриксом нативної кістки і зародкування апатиту in vivo.

**Матеріали та методи.** Дослідження на тваринах. Експерименти виконано з дотриманням вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [9] та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26, 31) [10] і схвалено позитивним рішенням комітету з біоетики при ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН» (протокол № 184 від 10.09.2018).

Дослідження проведено на 28 білих лабораторних щурах-самцях (на початок експерименту вік 4 міс., маса тіла 200–260 г), яких утримували на стандартному раціоні харчування та споживання води в умовах експериментально-біологічної клініки ДУ «ПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН».

Хірургічні втручання виконано в умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін, 50 мг/кг живої маси, внутрішньом'язово). Після вистриження шерсті на лівому коліні й оброблення ділянки антисептиком Бетадин® передньолатеральним доступом відкривали ділянку дистального метафіза стегнової кістки та за допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект, розміри якого відповідали розмірам імплантата, — діаметром 1 мм, глибиною 3 мм. Циліндричні зразки зі СКМ розміщували в ділянці дефекту з використанням press-fit техніки. Після місцевої обробки антибіотиком пошарово зашивали м'язи та шкірну рану, ділянку хірургічного втручання обробляли антисептиком. Через 7, 14, 28 і 90 діб після операції по 7 тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом.

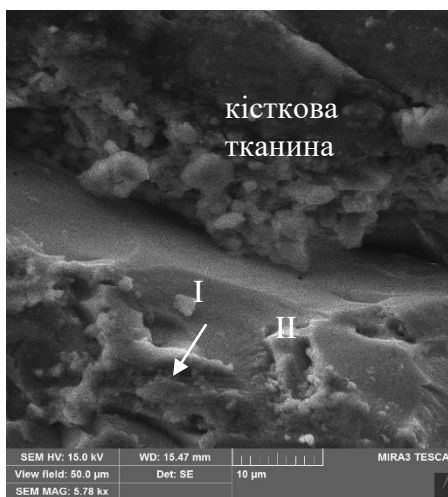
Фотоспектрометричний аналіз. Хімічний склад поверхневих шарів та їх структуру визначали кількісним методом електронного зондового мікроаналізу на скануючому електронному мікроскопі РЕМ Tescan Mira 3LMU з використанням енергодисперсійного спектрометру Oxford X-max 80 mm.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Після 14 діб імплантації FAR 5 представляє собою багатофазну систему, яка складається з окремих сферичних та пластинчастих кристалів розміром від 0,5 до 5 мкм (рис. 1 а I), та їх скупчень близько 10 мкм, які формують єдиний кристалічний блок. Наявність значної кількості сферолітів є свідченням утворення аморфного фосфату кальцію (рис. 2 а II), який є попередниками формування нативної кістки.

Для АСЗ-5 неоднорідності представлені сферолітами, які формують гребні та сколи (рис. 1 б I). Даний процес супроводжується фазовим перебудуванням АФК, із наступним вирівнюванням поверхні та формуванням пошарової структури матеріалу з наявністю пластинчастих кристалів ГАП (рис. 1 б II).



а



б



в

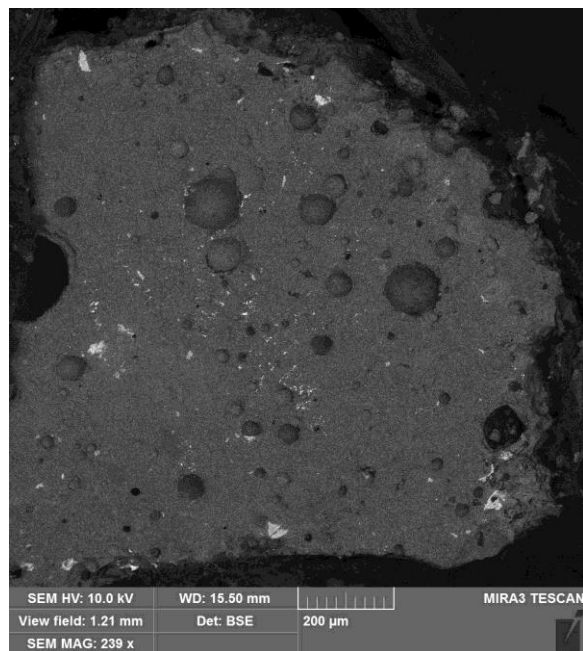


г

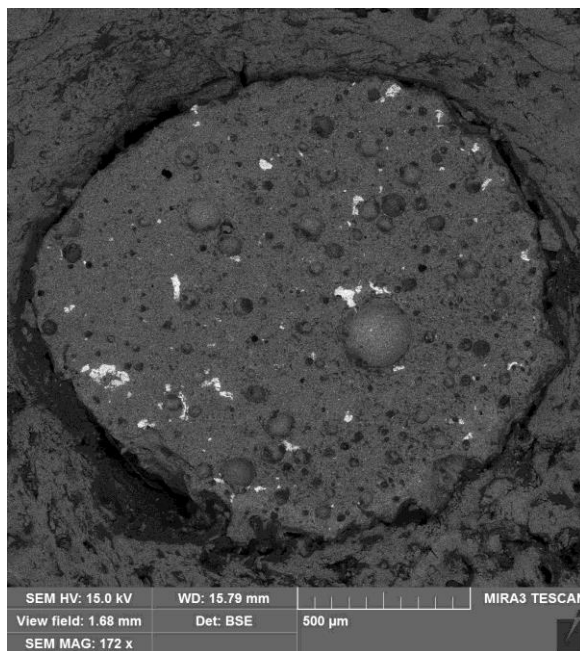
Рис. 1. Структура поверхні біоактивних ситалів FAR 5(а), АСЗ-5 (б) після 14 діб витримки та після 28 діб витримки FAR 5(в), АСЗ-5 (г).

Після 28 днів імплантації у структурі СКМ FAR 5 та АСЗ-5 імплантату спостерігається формування агрегатів гідроксиапатиту (рис. 1 в, г I), які є подібними до кристалів для зрілої пластинчастої кістки (рис. 1 в, г II). На межі імплантат-кістка спостерігається формування пе-

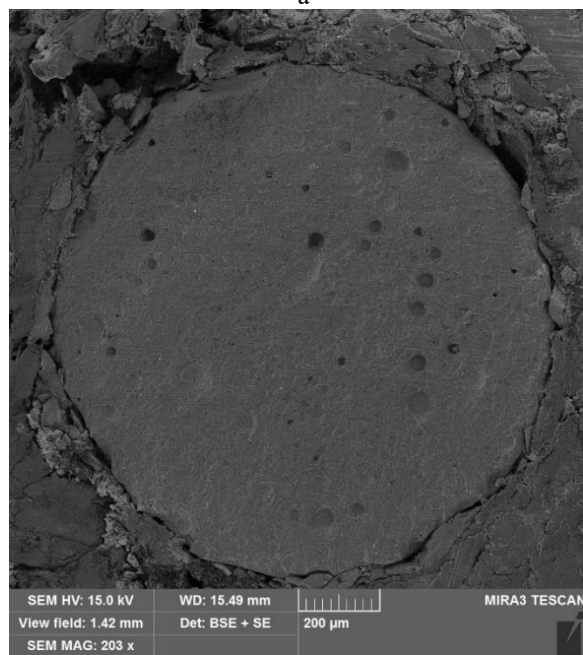
рехідного шару, який вміщує подібно до матеріалу імплантату кристали пластинчастої структури карбонатгідроксиапатиту (КГАП). Це пов'язано з інкорпорацією карбонатних іонів у решітку апатиту, що впливає на процес мінералізації.



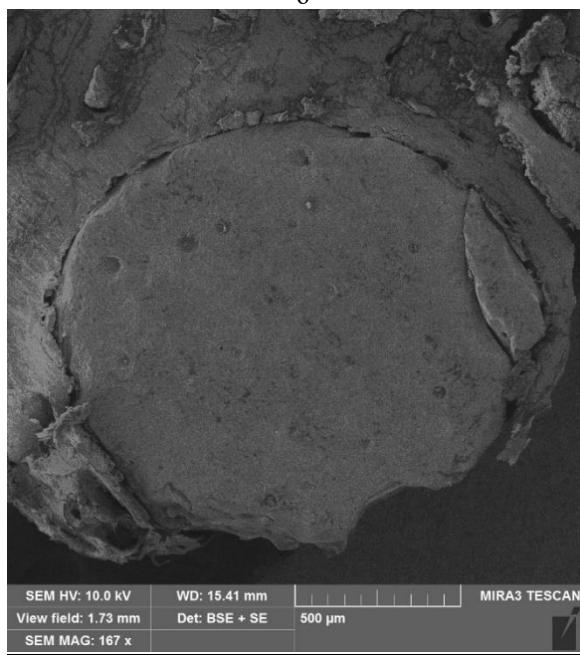
а



б



в



г

Рис. 2. Поперечний переріз розроблених склокристалічних матеріалів, які імплантовано в кісткову тканину після 14 та 28 днів витримки *in vivo*: FAR 5 (а,б); АСЗ-5 (в, г).

Інтенсифікація зародкоутворення для СКМ АСЗ-5 дозволяє вже на їх поверхні на 28 добу *in vivo* сформувати КГАП, який представляє собою кристали гексагональної сингонії призматичних до голковидних, зібраних у агрегати (рис. 1 в, г I). Кристали карбонатгідроксиапатиту присутні у

формі пластин розміром  $50 \times 20 \div 25 \times 2 \div 5$  нм, які орієнтовані певним чином по відношенню до осі колагенових волокон.

При застосуванні розроблених матеріалів як імплантів регенерація має більш сприятливий перебіг, про що свідчить відновлення структури



кістки на 28 добу спостереження, коли частину регенерату (50÷70 %) у дефекті представлено зрілою пластинчастою кісткою.

Результати дослідження поперечного перерізу склокристалічного матеріалу (СКМ) FAR 5 (далі імплантату), який було імплантовано в кісткову тканину, дозволили встановити таке: після 14 та 28 витримки *in vivo* в умовах статичних та динамічних навантажень імплантат щільно прилягає до кісткової тканини, що свідчить про цілісність формування зв'язку імплантат-кісткова тканина. Структура імплантату після динамічних навантажень не втрачає міцності: не містить тріщин, зломів та наявності дебрису. Це вказує на відповідність пружних та механічних властивостей до таких як у кісткової тканини. Це є важливим фактором при формуванні єдиної конструкції в системі імплантат-кісткова тканина та дозволить тривалий час успішно експлуатувати імплантат при змінних навантаженнях на кісткову тканину.

При поперечному перерізі зразку СКМ АС3-5, який імплантовано у кісткову тканину через 14 днів *in vivo* спостерігається його міцна фікса-

ція у зоні контакту (рис. 2 а, б II). Після 28 днів *in vivo* зразок СКМ АС3-5 характеризується незначними зламами поверхні (рис. 2 а, б II), що свідчить про його крихкість. Це може обумовити складність вилучення імплантату при повторних операціях. Однак завдяки тому, що даний зразок характеризується здатністю до прискореного формування апатитоподібного шару впродовж одного місяця, процес мінералізації даного імплантату дозволить забезпечити його міцність впродовж експлуатації.

При поперечному перерізі зразків вглиб  $\approx 200$  мкм спостерігається скупчення напівсфер розміром (рис. 3 а, б, в, г I) та зерен кристалів КГАП (рис. 3 а, б, в, г II), як після 14, так і після 28 днів їх витримки *in vivo*. Однак інтенсивність механізму та зародкоутворення кристалів є відмінними для дослідних зразків. Структури поверхні СКМ FAR 5 при поперечному перерізі характеризуються незначною кількістю зародків та кристалів КГАП, яка збільшується на 28 добу (рис. 3 а, б). Для СКМ АС3-5 спостерігається значна наявність як сферичних неоднорідностей, так і КГАП.

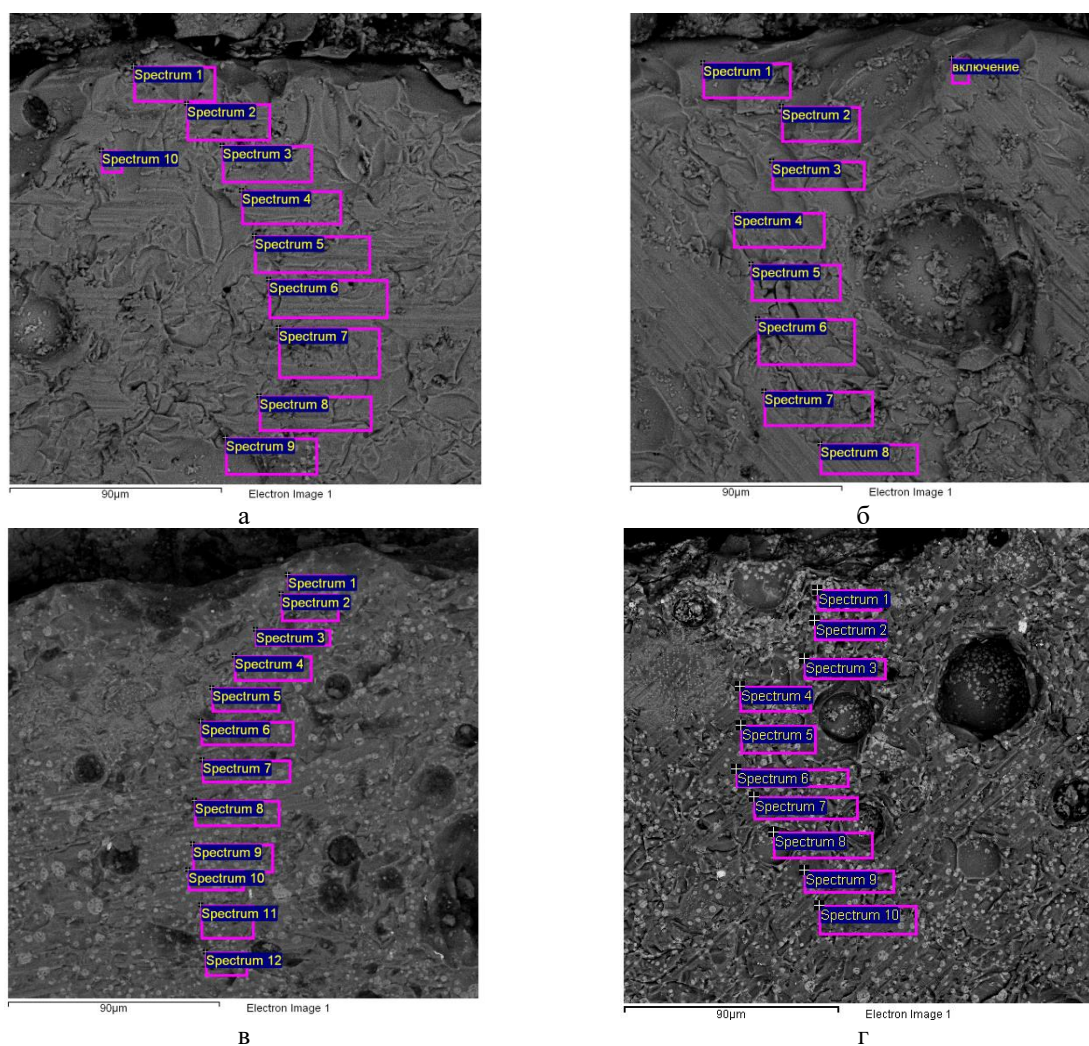


Рис. 3. Поперечний переріз перехідного шару в зоні контакту імплантат-кістка після 14 та 28 днів витримки *in vivo*: BC-11 (а, б); АС3-5 (в, г).

Концентрація та співвідношення кальцію та фосфору на поверхні дослідних СКМ *in vitro* є визначальним при формуванні апатитоподібного шару на поверхні імплантату *in vivo*. Встановлено, що значення співвідношення Ca / P для дослідних СКМ, яке було визначено із застосування методу растрової електронної мікроскопії та енергодисперсійного електронноозондового мікроаналізу (ЕЗМ), змінюється в залежності від механізму зародкоутворення та росту кристалів, які, в свою чергу залежать від біологічної активності поверхні, яка визначається здатністю їх до резорбції, кристалізаційною здатністю та характеристиками поверхні (вільна енергія поверхні (ВЕР), параметр шорсткості  $R_a$ ). При цьому вказані характеристики визначаються ступенем зв'язаності силіційкисневого каркасу  $f_{Si}$  та відмінностями хімічного складу.

Для забезпечення біоактивних властивостей склокристалічних матеріалів та покриттів однією з умов є перебіг об'ємної тонкодисперсної кристалізації ГАП при забезпеченні співвідношення  $CaO:P_2O_5=1,67\div 4,0$ . Поряд з цим у структурі скла, окрім наявності фосфатів кальцію, також важливим є формування сиботаксичних угруповань майбутніх кристалічних фаз, які є

потенційними нуклеаторами при формуванні апатитоподібного шару в умовах *in vivo* на поверхні імплантату в умовах живого організму.

Наявність силіцію на поверхні дослідних матеріалів є необхідною для утворення груп Si–ОН, які є нуклеаторами при гетерогенному зародкоутворенні ГАП. Відомо, що в МРО кристали діоксиду титану можуть заряджатися негативно і електростатично адсорбувати іони  $Ca^{2+}$  на поверхні матеріалу. Останні притягують гідроксильні та фосфатні групи, створюючи умови для пересичення фосфатом кальцію у приповерхневому шарі, який при визначених умовах може мінералізуватися з розчину з утворенням ОГА.

**Висновки.** Встановлено, що природні апатити характеризуються наявністю великої кількості дефектів у їх структурі. Мінералізація нанодисперсних кристалів кістки у відсутності умов формування апатиту з перебігом тривалого часу супроводжується деградацією кісткового мінералу.

Встановлені умови осадження кристалічних фаз АМФ та ОГА як прекурсорів для формування апатитового шару ГАП на поверхні імплантату *in vivo*, що є запорукою успішної адаптації імплантату в середовищі організму.

**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 у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

#### Список використаної літератури

1. Serbin M. Ye., Timchenko D. S., Korobov A. M., Lahuta T. I., Shydlovska O. A. Biosumisni implantaty ta zasoby pidvyshchennia yakosti yikh vykorystannia (ohliad). Fotobiologia ta fotomedytsyna. 2017; (14, № 1-2), 95-104. [in Ukrainian]
2. Petrovskaja T. S. Silikolfosfatnye stekla kak komponent bioaktivnyh pokrytij. Steklo i keramika. 2002; 3(12):34–37. [in Russian]
3. Kokubo, T., & Yamaguchi, S. (2016). Novel bioactive materials developed by simulated body fluid evaluation: Surface-modified Ti metal and its alloys. *Acta biomaterialia*, 44, 16-30.
4. García-Gareta, E., Coathup, M. J., & Blunn, G. W. (2015). Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. *Bone*, 81, 112-121.
5. Reid, R., Hall, B., Marriott, I., & El-Ghannam, A. (2015). Early osteoblast responses to orthopedic implants: Synergy of surface roughness and chemistry of bioactive ceramic coating. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103(6), 1961-1973.
6. Lin, D. J., Hung, F. Y., Jakfar, S., & Yeh, M. L. (2016). Tailored coating chemistry and interfacial properties for construction of bioactive ceramic coatings on magnesium biomaterial. *Materials & Design*, 89, 235-244.
7. Gorbik, P. P. Magnitochuvstvitel'nye nanokompozity s funkcijami nanorobotov dlja primenenij v medicine i biologii. *Poverhnost'*. 2015; (7): 297-310. [in Russian]
8. Pisareva E.V., Vlasov M.Ju., Volova L.T. Struktura i svojstva biomaterialov na osnove mineral'nogo komponenta kostnoj tkani. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2015; (5); 710-710. [in Russian]
9. Yevropeiska konventsiiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei. Strasburh, 18 bereznia 1986 roku : ofitsiyni pereklad [Elektronnyi resurs] / Verkhovna Rada Ukrainy. Ofits. veb-sait. (Mizhnarodnyi dokument Rady Yevropy). — Rezhym dostupu do dokumenta : [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994\\_137](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137).
10. Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokoho povodzhennia : Zakon Ukrainy № 3447-IV vid 21.02.2006 r. [Elektronnyi resurs] /Verkhovna Rada Ukrainy. Ofits. veb-sait. Rezhym dostupu do dokumenta: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=3447-15>. [in Ukrainian]

Стаття надійшла до редакції: 4.11.2019 р.

© В.М. Шимон, Ю.Ю. Меклеш, 2019

УДК 616.71-001-089.84-74:615.464

## Хірургічне лікування переломів довгих кісток із використанням керамічних імплантів (огляд літератури)

В.М. Шимон, Ю.Ю. Меклеш

[Kaftravm@rambler.ru](mailto:Kaftravm@rambler.ru)

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра загальної хірургії із курсами травматології, оперативної хірургії та судової медицини, Ужгород*

### Реферат

У статті розглянуто історичний аспект та сучасний стан проблеми розробки та використання імплантів для заміщення дефектів кісткової тканини. Істотний сегмент сучасного ринку науковомисних технологій становить розробка і виробництво біоматеріалів. Створення «штучної кістки» є першочерговим завданням медичного матеріалознавства, яке може бути вирішене вченими шляхом розробки біоактивних склоподібних та керамічних матеріалів з високою резорбційною здатністю, не токсичністю та біосумісністю. Характер регенеративних процесів у значній мірі визначається властивостями матеріалів, які використовуються для заповнення дефектів кістки. Сучасний рівень медицини важко уявити без біологічних імплантів, за допомогою яких виконуються реконструктивні хірургічні втручання в травматології-ортопедії, щелепно-лицевій хірургії.

Найбільш широкомасштабні дослідження виконані в галузі отримання та клінічного застосування матеріалів на основі гідроксиапатиту. Для підвищення здатності до тимчасової механічної функції необхідні більш щільні кісткові замітники. Серед представників кераміки перевагу у міцності має гідроксиапатит (ГА). Для підвищення остеointegratивних властивостей, здатності до переносу та поступового вивільнення стимуляторів остеогенезу потрібен високопористий кістковий замітник. У цьому випадку переваги має біфосфатна кераміка (БФ) на основі ГА, здатність якої до біодеградації вище, ніж ГА, але показники міцності недостатні для використання у навантажених ділянках скелета. Незважаючи на існування значної різноманітності зразків ГА чи кераміки, що відрізняються за складом, пористістю та, відповідно, міцністю, до теперішнього часу не існує диференційованого підходу до вибору кісткового замітника в залежності від характеру та локалізації порожнинного кісткового дефекту, його розмірів та умов навантаження. На основі виконаного аналітичного аналізу літературних даних щодо проблеми використання імплантаційних матеріалів для пластики кісткових порожнин в ортопедії та травматології можна зробити висновки щодо актуальності та значущості вибраного напрямку наукового дослідження та окреслити деякі аспекти розвитку цієї проблеми, а також визначити питання, котрі потребують подальшого вирішення.

**Ключові слова:** кісткова тканина, дефект, гідроксиапатитна кераміка, біфосфатна кераміка, імплантат.

### Surgical treatment of long bone fractures using ceramic implants (literature review)

V.M. Shymon, Yu. Meklesh

*Uzhhorod National University, Higher Educational Institution, Faculty of Medicine, Department of General Surgery (with courses in traumatology, surgery and forensic medicine), Uzhhorod*

### Abstract

The article deals with the historical aspect and current state of the problem of the development and use of implants for bone defect replacement. An important segment of the modern market for science-intensive technologies is the development and production of biomaterials. Creating an "artificial bone" is a primary task of medical materials science, which can be solved by scientists by developing bioactive vitreous and ceramic materials with high resorption capacity, non-toxicity and biocompatibility. The nature of regenerative processes is largely determined by the properties of the materials used to fill bone defects. It is difficult to imagine the current level of medicine without biological implants, by means of which reconstructive surgical interventions in traumatology-orthopedics, maxillofacial surgery are performed.

The most extensive studies have been performed in the field of production and clinical application of hydroxyapatite-based materials. More dense bone substitutes are needed to increase the ability to perform temporary mechanical function. Among the representatives of ceramics, the advantage in strength is hydroxyapatite (HA). A highly porous bone substitute is required to enhance osteointegrative properties, the ability to tolerate, and the gradual release of osteogenesis stimulators. In this case, bisphosphate ceramics (BF) is based on HA, whose biodegradability is higher than HA, but strength indicators are not sufficient for use in loaded areas of the skeleton. Despite the existence of a significant variety of samples of HA or ceramics, differing in composition and, accordingly, durability, to date, there is no differentiated approach to the choice of bone substitute, depending on the nature and localization of the cavity bone defect, its size and loading conditions. Based on the analytical analysis of the literature on the problem of the use of implant materials for bone plastic cavities in orthopedics and traumatology, we can conclude on the relevance and importance of the chosen direction of scientific research and outline some aspects of the development of this problem, as well as identify issues that need further resolution.

**Key words:** bone tissue, defect, hydroxyapatite ceramics, bisphosphate ceramics, implant.

Сучасне покоління людей живе у вік науково-технічного, соціального прогресу, які формують напрямки розвитку людської цивілізації.

Для людства одним із засобів успішного функціонування соціально-економічних систем та інститутів культури є розвиток медицини. Істотний сегмент сучасного ринку науковоємних технологій становить розробка і виробництво біоматеріалів, таким чином, дослідження в галузі матеріалів медичного призначення є одним із актуальних напрямків молекулярної біології, біофізики, хімії та медицини. Йдуть довгі пошуки створення «штучної кістки», що є першочерговим завданням медичного матеріалознавства, що може бути вирішене вченими шляхом розробки біоактивних склоподібних та керамічних матеріалів з високою резорбційною здатністю, не токсичністю та біосумісністю.

Проблеми відновлення анатомічної активності і функції кістки до сьогодні залишаються актуальними і їх пошуки тривають [1,2,3,4].

Кісткові дефекти, які утворилися після травми, хірургічних втручань, пухлин кісток, потребують використання повноцінних пластичних матеріалів. За останні десятиліття особливо практична медицина має дефіцит біопластичного матеріалу – це зумовлено як ростом кількості і важкості травм, так і неблагоприятними екологічними факторами, а також широким впровадженням у практику нових технологій, ускладненням техніки об'єму, реконструктивно-відновлювальних втручань, яка виконується на кістковій системі, при цьому тривалість лікування хворих і їх непрацездатність приблизно 8–10 місяців, а інколи до 2–3 років, а в 8–10% закінчується стійкою інвалідністю, це веде за собою великі економічні затрати. Дана проблема має не тільки важливу медичну, але і соціальну значимість, тому вчені нашої країни і зарубіжних держав направлені на пошуки [5,6,7].

Вишукування можливостей управління репаративними процесами вивчення закономірностей новоутвореної кісткової тканини при пластиці дефектів кістково-пластичними матеріалами, скорочення термінів перебудови, за рахунок адекватного матеріалу і використання матеріалів із заданим набором якості є актуальним матеріалом як анатомії, так і для травматології та ортопедії [8,9].

Характер регенеративних процесів у значній мірі визначається якістю матеріалів, які використовуються для заміщення дефектів кістки. Сучасний рівень медицини важко уявити без біологічних матеріалів, із допомогою яких використовуються реконструктивні хірургічні втручання в травматології та ортопедії, хірургії, а також велика частка в онкологічній практиці [10,11,12,13].

Пошкодження і захворювання кісткової тканини займають одне із перших місць серед причин інвалідності та тимчасової непрацездатності. Для відновлення функції кісткової тканини необхідно використовувати імплантати з різних матеріалів, тому що в ідеальному випадку замітник повинен бути біологічно сумісний із тканинами, тобто не мати токсичної дії, не викликати небезпечну реакцію з організмом і бути біологічно активним, тобто вступати у взаємодію з тканинами в ділянці імплантації, а в разі імплантації в кістку мати остеointегративні якості. За даними, лише в США хірургічного лікування з використанням біоматеріалів потребували більш ніж 2 млн кісткових дефектів, що обумовлює актуальність розробки та дослідження матеріалів перспективних для сучасної травматології та ортопедії.

У класифікації матеріалів визначають трансплантат та імплантат. Тлумачення термінів взято із Великого Оксфордського Медичного Тлумачного Словника (Oxford Concise Medical Dictionary).

Імплантат (Implant, graft): 1) лікарський засіб, протез чи джерело радіоактивних речовин, які вводяться в тіло.

Трансплантат (transplant, graft) – будь-який орган, тканина чи частина тіла, які використовуються для пересадки з метою заміщення пошкодженої частини тіла.

Трансплантація (від латинського trans – пере і plantation – посадка) – пересадка органа або тканини.

Велика путанина виникає при перекладі англійського слова «graft», що означає як трансплантат, так і імплантат. Вибір терміна повністю залежить від змісту, хоча саме імплантат має найближче значення. Терміном «трансплантат» може називатися тільки жива тканина, клітковий елемент, який зберіг здатність до активного росту та поділу.

Кісткові трансплантати в клінічній практиці використовуються для заміщення і відновлення структурної цілісності тканини і підвищення остеогенного потенціалу кісткової тканини. В останній рік значно збільшилося використання кісткових трансплантатів для реконструкції скелета, у зв'язку з успіхами в розумінні біологічних процесів при трансплантації кістки [5,14].

«Золотим стандартом» для заміщення кісткових дефектів вважається ауто трансплантат. Із біологічної та клінічної точки зору цей матеріал є ідеальним для кісткової пластики. Однак слід зазначити, що можливості отримання їх в достатній кількості для заміщення великих кісткових дефектів обмежена. Крім того, взяття ауто трансплантата пов'язано з серйозними ускладненнями: хворобливість донорського ділянки в 49%, виражений хронічний біль на рівні забору

трансплантата в 29%, косметичний дефект у 40% випадків, 10% гематоми, від 1,2 до 1,7 % інфекція, переломи клубової кістки, і рідко пошкодження нервів або артерій. Із цих міркувань триває пошук заміників, які здатні скласти альтернативу аутотрансплантатам [15].

Ідеальний кістковопластичний матеріал повинен виконувати не тільки замісну функцію, а й поступово інтегруватися в навколишню кістка, підтримувати фізіологічний рівень остеобластичної і остеокластичної активності, сприяючи формуванню і ремоделюванню кісткової тканини. Трансплантат може виконувати функції остеоіндуктивної матриці, яка, будучи каркасом або ґратами, підтримуватиме вrostання нової кістки з боку ложа: алогенна губчаста або кортикальна кістка, трансплантати замітники. Зв'язок біоматеріалів з навколишніми тканинами, характер остеогенеза і стійкість імплантату в кістковому ложі залежить від фізико-хімічних властивостей матеріалу, що визначають його біоінертність та біоактивність. Біоінертність-здатність матеріалу протягом тривалого часу зберігати сталість свого складу і структури. До біоінертних матеріалів відносяться метали, їх сплави, полімери, кераміка, вуглець. Навколо біоінертних матеріалів, особливо з гладкою поверхнею, утворюється фіброзна капсула, за допомогою якої організм захищається від стороннього тіла (аутогенна, алогенна, губчаста або кортикальна кістка, демінералізований кістковий матрикс, трансплантати-замінники на основі кальцію фосфату, аутологічний кістковий мозок) [16,17,18].

Трансплантати повинні заповнювати кістковий дефект на певний період часу, не викликати реакції імунологічного відторгнення, володіти здатністю до біодеградації з поступовим заміщенням кісткою. Крім цих класичних вимог, висловлюється побажання про надання трансплантатам біологічної активності.

Існуючі матеріали, які в тій чи іншій мірі відповідають вказаним вимогам, діляться на чотири групи:

- біоорганічні: ембріональна кісткова тканина, демінералізований кістковий матрикс, колаген, фібриновий клей, фібрин-колагенова паста;
- керамічні: 3-трікальційфосфатна кераміка, корал, паризький пластрин і ін.;
- синтетичні полімери: полімолочна кислота, поліактид-полігліколід сополімер, поліангідрид і поліортоестер;
- композиційні: поєднують властивості різних груп, представлених вище.

Ці групи матеріалів по дії на навколишню тканину можна розділити на токсичні матеріали – призводять до загибелі тканин, нетоксичні біодеградуючі матеріали – заміщуються кістковою або фіброзною тканиною, нетоксичні

біоінертні матеріали – викликають утворення фіброзної капсули на їх поверхні, нетоксичні біологічно активні матеріали – утворюють прямий зв'язок із кістковою тканиною.

Таким чином, ідеальний імплантат повинен мати такі характеристики: висока остеогенна потенція і відсутність антигенної активності, простотою отримання і постійною доступністю, зручною для клінічного застосування геометричною формою і здатністю до біодеградації, не перешкоджати косетеоутворенню [19,20].

Використання для пластики дефектів кістки штучних матеріалів, ідентичних до мінеральної складової кісткової речовини, привертає увагу дослідників. Особливе місце серед біоактивних керамік займають трикальційфосфат і гідроксиапатит, які володіють не тільки високою спорідненістю з кістковою тканиною, але і здатністю до біодеградації. Препарати синтетичного гідроксиапатиту для медичного використання відомі з кінця 60-х років, а дослідження в сфері технологій і синтезу не припиняються до тепер [21].

Гідроксиапатит (ГАП) – повний хімічний і кристалохімічний аналог мінеральних речовин ссавців, що зумовлює його унікальні біологічні властивості: імунну сумісність та біоактивність – здатність стимулювати остеогенез, зростатися з кісткою, слугувати будівельним матеріалом для синтезу кістки і входити в склад кісткової тканини, що заміщує імплантат із ГАП.

Гідроксиапатит – біологічно сумісна мінеральна речовина, склад його в середньому зображається як  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ .

Матеріали на основі гідроксиапатита умовно можна поділити на три основні типи, залежно від умов отримання:

1. Невідпалений (резорбуючий) гідроксиапатит, який поділяється на дрібнодисперсні порошки, наприклад «Остим», і порошки резорбуючого гідроксиапатита, наприклад ГА-100.
2. Високотемпературна кераміка (нерезорбуюча), в свою чергу включає в себе порошки («Гідроксиапол»), грануляти і блокові кераміки.
3. Дрібнодисперсний гідроксиапатит, який отримують при включенні криогенного етапу в процес виготовлення.

Відмінність цих типів матеріалів полягає в тому, що вони отримуються в різних умовах. Резорбуючий гідроксиапатит синтезується в рідкофазній реакції при кімнатній температурі, характеризується низькою кристалічністю, високою здатністю до сорбції, відносно високою резорбцією в біологічному середовищі. Нерезорбуючий гідроксиапатит отримують після нагрівання при 800–1000°C, внаслідок чого відбувається фазовий перехід у конденсаційно-кристалічну форму, хімічно стабільну, практично нерозчинну у воді. Дрібнодисперсний гідроксиапатит, який отримують при включенні крио-

генного етапу в процес виготовлення, висококристалічний і має низьку розчинність у воді [22,23].

Більш стабільний високотемпературний гідроксиапатит володіє меншою остеопротекторною здатністю, слугує основою, на якій відбувається відтворення власних кісткових структур. Його рекомендують використовувати при закритті невеликих кісткових дефектів. Резорбуючий гідроксиапатит володіє більшим остеопродуктивним ефектом, який може доповнюватися остеоіндуктивною дією кісткового морфогенетичного білка, який сорбується частинками гідроксиапатиту.

На процес біодеградації кераміки також впливають: структура пористості (величина пор та їх архітектоніка), топографія і площа поверхні, фактори мікрооточення – рН середовища, клітковий склад, структура матрикса, який оточує кераміку кісткової тканини. Встановлено що площа поверхні однакових за розміром щільного і пористого зразків відрізняються в десятки разів. При цьому деградація щільних зразків ГАП в основному пов'язана тільки з їх розчинністю [24,25]. На міжнародному з'їзді імплантологів у 1997 році гідроксиапатит названий «кращим медичним матеріалом всіх часів». Практично, без цього матеріалу вже не можна уявити собі сучасну ортопедію, стоматологію, щелепно-лицеву хірургію.

Кераміка природного походження, яка містить близько 98% карбонату кальцію, як замітника, була успішно застосована в спінальній хірургії. Також досліджена фосфорно-кальцієва кераміка, головним чином штучна, і фосфорно-кальцієві цементи. Фосфорно-кальцієві цементи не викликають загальної або місцевої токсичності, не зважаючи на певну кислотність в ділянці імплантації. Цементи поступово резорбуються і прогресивно замінюються кісткою, вони зникають, не сповільнюючи звичайне утворення кісткової мозолі [ 26,27].

Остеоінтеграція кераміки в людській кістці, без волокнистої прослойки між кісткою реципієнта і замітника, а також між замітником і відновленою кісткою, доведена на основі переконливих гістологічних результатів. Однак кераміка не має остеоіндуктивного ефекту в людини, всупереч доведеному у собак.

Із 1996 року кераміка стала використовуватися у випадках значного дефекту кісткової субстанції в травматології, отримані успішні результати. Відсутність ускладнень, характерне для цих заміників, пояснює, що показання швидко розширилися на псевдоартрози і доброякісні пухлини [28].

Oonishi H. (1997) відкрив шлях використання чистого гідроксиапатиту в гранулах, щоб заповнити ним вертлюгові впадини.

Двофазна кальцій-фосфатна кераміка, сформована з суміші гідроксиапатиту і 5-трикальцій-

фосфату, вважається більш біоактивною і більш ефективною ніж ГА для відновлення кісткових дефектів [29,30,31].

Однак крім очевидних плюсів гідроксиапатитна кераміка має і певні недоліки. Вона не має прямої остеоіндуктивної дії, однак для керамік характерна вторинна індукція, а саме – сорбція активних факторів росту на поверхні, що обумовлює вторинну остеогенну активність.

Використання колагену як сполучної ланки може викликати автоімунні реакції, можливий прояв імунної реакції відторгнення транспланта-та.

Кількість лікарської речовини (антисептиків) в гідроксиапатитній кераміці становить до 30% від маси, що перевищує мінімально необхідну кількість у декілька разів і навряд чи виправдано.

Кістка – це тканина, яка складається із органічного компонента що забезпечує можливість його розвитку і адаптації до змін в навколишньому середовищі неорганічного матеріалу, рідина якого визначається з його структурою і неправильним складом, який є в основному кальцієм, фтором у вигляді багатофазних кальційфосфатних з'єднань, які мають магній, натрій і інші мікроелементи (Sr, Sn, CO, Fe, Cu і більше). Вони знаходяться в динамічній рівновазі внаслідок сумісного перебігу процесів утворення і резорбції кісткової тканини.

Традиційно в медичній практиці, в основному, використовують матеріали з високотемпературних ортофосфатів, що пов'язано з процесами спікання кераміки. Найбільший інтерес для застосування представляють ГА, В-ТКФ і біфазні матеріали на основі цих сполук [32,33].

Монокальцієвий фосфат не вважають біосумісним через кислотні реакції. Обидві модифікації  $\alpha$  і  $\beta$ - ТКФ біосумісні і виявляють біорезорбуючі властивості більшою мірою, ніж ГА. Останній є найбільш стійким до розчинення (при  $\text{pH} > 4,7$ ) з ортофосфатів, він кристалізується при нагріванні ОДА стехіометричного складу і переходить в оксиапатит у результаті часткового розкладання при температурах вище  $900^\circ\text{C}$  в середовищі, що не містить водяної пари. При високих температурах, вище  $1300^\circ\text{C}$ , ГА розкладається на  $\alpha$ -ТКФ і тетракальційфосфат (ТеКФ). Тетракальційфосфат синтезують твердофазною взаємодією ДКФ з карбонатом кальцію, він характеризується високою розчинністю у водних розчинах при  $\text{pH} < 5$ . Його часто використовують як компонент кісткових цементів у поєднанні з більш кислими фосфатами.

ТКФ існує в двох кристалічних модифікаціях: високотемпературній –  $\alpha$ -ТКФ і низькотемпературній –  $\beta$ -ТКФ. Рентгенівська щільність  $\beta$ -ТКФ становить  $3,067\text{ г/см}^3$ , температура розкладання  $1380^\circ\text{C}$ , для  $\alpha$ -ТКФ ці параметри мають значення  $2,18\text{ г/см}^3$  і  $1720^\circ\text{C}$ , відповідно. Фазове перетворення  $\beta$ -ТКФ в  $\alpha$ -

ТКФ відбувається в температурному інтервалі 1200-1400° С і супроводжується збільшенням обсягу матеріалу. Оскільки дане перетворення протікає повільно, то обидві форми ТКФ можна виявити при кімнатній температурі, причому  $\alpha$ -форма метастабільна [34,35].

Серед всіх існуючих біоактивних матеріалів на сьогоднішній день набули найбільшого поширення матеріали на основі кристалічних фосфатів кальцію (біокераміка). Пов'язано це насамперед із тим, що сама мінеральна фаза кісткової тканини представлена фосфатами кальцію, і таким чином зазначені матеріали найбільш близькі за властивостями до природної кістки. Біокераміку отримують спіканням порошків фосфатів кальцію при різних температурах, що лежать в діапазоні 1000–1300° С.

Існують три основні методи синтезу фосфатів кальцію: осадження з розчинів (мокрый метод), твердофазовий синтез (сухий метод) і гідротермальний синтез [3]. Залежно від методу синтезу може бути отриманий порошок необхідного фосфату кальцію з різною морфологією, питомою поверхнею, стехіометрією і ступенем кристалічності. На практиці переважає синтез фосфатів кальцію з водних розчинів (мокрый метод). Для даного способу характерно безліч несприятливих чинників, які не завжди дають можливість досягти хорошу відтворюваність, зберегти стехіометричне співвідношення Ca / P в процесі синтезу, тобто отримати порошок із заданими хімічними і фізичними властивостями. Серед таких факторів найбільш критичними є рН розчину, температура реакції і тривалість процесу. Твердофазовий (сухий) синтез фосфатів є найбільш тривалим і енергоємним. Крім того, цим способом отримання порошків важко досягти гомогенності кінцевого продукту. Тому даний метод не знайшов широкого застосування в практичних цілях [36,37,38].

Найбільш широкомасштабні дослідження виконані в галузі отримання та клінічного застосування матеріалів на основі гідроксиапатиту. Гідроксиапатитова кераміка добре зростається з живою кісткою, міцність зв'язку може досягати до 23 МПа. Дослідники ще з початку ХХ століття почали вивчати можливість використання цього матеріалу як потенційного замітника кістки, однак систематичне дослідження можливості його застосування в медицині було розпочато тільки в 70-х роках ХХ століття, перші результати отримані колективами дослідників під керівництвом Аокі і Ярчо. На сьогоднішній день широке медичне застосування вже знайшли матеріали на

основі гідроксиапатиту: «Interpore 200» і «Interpore 500», що випускаються в блоках і гранулах. Склад матеріалу: 94% ГА; 6%  $\alpha$ -ТКФ [39].

До недоліків гідроксиапатитової кераміки як імплантаційного матеріалу відноситься її низька резорбційна здатність, що визначає тривалі терміни зрощення з живою кістковою тканиною, а також сильна залежність хімічного складу від умов синтезу. Останнє призводить до суттєвої нестабільності медико-біологічних властивостей матеріалу.

Трикальційфосфат (ТКФ)  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]$  існує в двох формах, які називаються  $\alpha$ -і  $\beta$ -трикальційфосфат,  $\alpha$ -форма має меншу стійкість до розчинення, ніж  $\beta$ -форма. Біоатеріли на основі  $\alpha$ -трикальцій фосфату відносяться до резорбуючих матеріалів. Ідеальний штучний імплантат, створений з  $\alpha$ -ТКФ, повинен повністю розсмоктатися і замінитися новою кістковою тканиною, оскільки в цьому випадку проблеми міцності зв'язку та біосумісності не виникають взагалі. Складність полягає в тому, що поки імплантат не «розсмоктався» і не виростає нова кістка, будь-які навантаження протипоказані. А отже, пацієнт повинен провести в ліжку багато місяців і навіть роки, оскільки кістки (особливо великі) ростуть повільно [40,41,42].

Невдалим є використання кальційфосфатної біокераміки для умов важких навантажень (кістки опорно-рухового апарату) через її низьку міцність, особливо у вологих навколишніх середовищах. На сьогоднішній день сферою застосування матеріалів на основі спечених кальційфосфатних матеріалів є невеликі навантажені імплантати, порошки і гранули. Однак проводиться безліч досліджень з метою отримати механічно більш надійну біоактивну кераміку, включаючи і матеріали на основі ГА.

Останнім часом увагу розробників і практикуючих хірургів залучають імплантаційні матеріали на основі силікатних і кальційфосфатних систем – біоскла і біометалів. Їх істотною перевагою є можливість широкого варіювання інтенсивності взаємодії з живими тканинами організму – від повного розчинення в фізіологічному середовищі протягом короткого проміжку часу (біодеградація) до високої стійкості в цьому середовищі (біорезистентність). Такий широкий діапазон властивостей створює передумови для розробки біоактивних матеріалів різного призначення – від лікувальних препаратів, що інтенсифікують процеси остеогенезу в організмі, до кісткових імплантатів та ендопротезів тривалого терміну служби [4, 11].

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

#### Список використаної літератури

1. Барінов, С. М., & Комлев, В. С. (2005). Біокераміка на основі фосфатів кальція. Наука. 205 с.

2. Безсмертний, Ю. О. (2013). Структурно-функціональний стан кісткової тканини при порушеннях репаративного остеогенезу на фоні гіпергомоцистеїнемії. Український медичний альманах. (16. № 1). 126-128.
3. Бережной, Е. П. (2010). Гистологическое строение диафиза при имплантации в большеберцовые кости керамического гидроксилатапата и деминерализованного костного матрикса. Український морфологічний альманах, 8(3), 13-16.
4. Бруско, А. Т., & Гайко, Г. В. (2014). Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах. Вісник ортопедії, травматології та протезування, (2), 5-8.
5. Берченко, Г. Н. (2008). Костные трансплантаты в травматологии и ортопедии. В сборнике работ: «Применение искусственного имплантата Коллапан в травматологии и ортопедии». М. 3-8.
6. Климовицкий, В. Г., Пастернак, В. Н., Оксимец, В. М., Верещагин, С. И., Дмитренко, А. А., & Пастернак, Д. В. (2007). Влияние этиологического фактора травмы на течение репаративного остеогенеза. Часть 1. Сращение диафизарных переломов голени при непрямом механизме травмы. Травма, 8(1), 7-11.
7. Hasan, M. S., Ahmed, I., Parsons, A. J., Rudd, C. D., Walker, G. S., & Scotchford, C. A. (2013). Investigating the use of coupling agents to improve the interfacial properties between a resorbable phosphate glass and polylactic acid matrix. Journal of biomaterials applications, 28(3), 354-366.
8. Климовицкий, В. Г., Оксимец, В. М., Черныш, В. Ю., Попандопуло, А. Г., & Оберемко, А. В. (2008). Влияние механизма травмы на состояние периостальных источников остеорепарации. Травма, 9(4), 390-395.
9. Klymovytskyi, V. H., Sheviakin, D. V., Lobanov, H. V., Zarytskyi, A. B., & Zoloto, M. S. (2016). Anatomical and Surgical Features of Blood Supply to the Femoral Shaft. TRAUMA, 17(1), 24-27.
10. Гайко, Г. В., & Бруско, А. Т. (2013). Теоретические аспекты физиологической и репаративной регенерации костей с позиций системных представлений. Журнал Національної академії медичних наук України, (19, № 4), 471-481.
11. Дедух, Н. В., & Побел, Е. А. (2013). Регенерация кости: основные тенденции развития проблемы. Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник, 1, 09.
12. Eliaz, N., & Metoki, N. (2017). Calcium phosphate bioceramics: a review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications. Materials, 10(4), 334.
13. Кирилова, И. А. (2011). Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления костной структуры. Хирургия позвоночника, (1), 68-74.
14. Корж, Н. А., Радченко, В. А., Кладченко, Л. А., & Малышкина, С. В. (2003). Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе. Ортопед., травматол. и протезир, (2), 150-157.
15. Омеляненко, Н. П., Малахов, О. А., & Сухих, Г. Т. (2000). Исследование влияния эмбриональной костной ткани на репаративную регенерацию кости. Бюл. эксперимент. биологии и медицины, 10, 469-74.
16. Корж, М. О., & Безсмертний, Ю. О. (2013). Особливості лікування хворих з несправжніми суглобами довгих кісток за умов гіпергомоцистеїнемії та асоційованих станів. Ортопедія, травматологія і протезування, (2), 5-14.
17. Корж, Н. А., Кладченко, Л. А., & Малышкина, С. В. (2008). Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости. Ортопедия, травматология и протезирование, (4), 5-14.
18. Корж, Н. А., Дедух, Н. В., & Никольченко, О. А. (2006). Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации. Ортопедия, травматология и протезирование, 1, 77-84.
19. Мироманов, А. М., Гусев, К. А., & Усков, С. А. (2013). Значение маркеров резорбции костной ткани в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей. Acta Biomedica Scientifica, (2-1 (90)).
20. Попсуйшапка, А. К., Ужигова, О. Е., & Литвишко, В. А. (2013). Частота несращения и замедленного сращения отломков при изолированных диафизарных переломах длинных костей конечностей. Ортопедия, травматология и протезирование, (1), 39-43.
21. Резник, Л. Б., Рожков, К. Ю., Ерофеев, С. А., Дзюба, Г. Г., & Котов, Д. В. (2015). Применение физических факторов для оптимизации костной регенерации (обзор литературы). Гений ортопедии, (1), 89-95.
22. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphates. J.Mater.Sci.2007;42: 1061-95.
23. Dorozhkin S.V. Calcium orthophosphate-based bioceramics. Materials 2013; 6:3840-942.
24. Zyman, Z. Z., Tkachenko, M. V., & Polevodin, D. V. (2008). Preparation and characterization of biphasic calcium phosphate ceramics of desired composition. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 19(8), 2819-2825.
25. Salinas, A. J., & Vallet-Regí, M. (2013). Bioactive ceramics: from bone grafts to tissue engineering. RSC Advances, 3(28), 11116-11131.



26. Yasukawa, A., Gotoh, K., Tanaka, H., & Kandori, K. (2012). Preparation and structure of calcium hydroxyapatite substituted with light rare earth ions. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 393, 53-59.
27. Mestres, G., Le Van, C., & Ginebra, M. P. (2012). Silicon-stabilized  $\alpha$ -tricalcium phosphate and its use in a calcium phosphate cement: characterization and cell response. *Acta biomaterialia*, 8(3), 1169-1179.
28. Гумінський, Ю. Й., Кореньков, О. В., & Кореньков, А. В. (2009). Сучасні аспекти екоморфології репаративного остеогенезу, (1), 17-23.
29. Dorozhkin, S. (2013). Self-setting calcium orthophosphate formulations. *Journal of functional biomaterials*, 4(4), 209-311.
30. Wang, M. C., Shih, W. J., Hung, I. M., Chen, H. T., Hon, M. H., & Huang, H. H. (2015). Characterization of calcium phosphate apatite with variable Ca/P ratios sintered at low temperature. *Ceramics International*, 41(1), 1223-1233.
31. Филиппенко, В.А., Дедух, Н.В., Зыман, З.З., Малышкина, С.В., & Мезенцев В.А. (2004). Клинико-экспериментальные аспекты использования бифазной кальцийфосфатной керамики для пластики костных полостей. *Проблеми остеології*, 7(3-4), 53-59.
32. Petrakova, N. V., Lysenkov, A. S., Ashmarin, A. A., Egorov, A. A., Fedotov, A. Y., Shvorneva, L. I.,... & Barinov, S. M. (2013). Effect of hot pressing temperature on the microstructure and strength of hydroxyapatite ceramic. *Inorganic Materials: Applied Research*, 4(4), 362-367.
33. Tomoaia, G., Mocanu, A., Vida-Simiti, I., Jumate, N., Bobos, L. D., Soritau, O., & Tomoaia-Cotisel, M. (2014). Silicon effect on the composition and structure of nanocalcium phosphates: in vitro biocompatibility to human osteoblasts. *Materials Science and Engineering: C*, 37, 37-47.
34. Habraken, W., Habibovic, P., Epple, M., & Bohner, M. (2016). Calcium phosphates in biomedical applications: materials for the future?. *Materials Today*, 19(2), 69-87.
35. Zanotto, A., Saladino, M. L., Martino, D. C., & Caponetti, E. (2012). Influence of temperature on calcium hydroxyapatite nanopowders. *Advances in Nanoparticles*, 1(3), 21-28.
36. Wang, C. G., Liao, J. W., Gou, B. D., Huang, J., Tang, R. K., Tao, J. H.,... & Wang, K. (2009). Crystallization at multiple sites inside particles of amorphous calcium phosphate. *Crystal Growth and Design*, 9(6), 2620-2626.
37. Dorozhkin, S. (2015). Calcium orthophosphate-containing biocomposites and hybrid biomaterials for biomedical applications. *Journal of functional biomaterials*, 6(3), 708-832.
38. Boanini, E., Gazzano, M., & Bigi, A. (2010). Ionic substitutions in calcium phosphates synthesized at low temperature. *Acta biomaterialia*, 6(6), 1882-1894.
39. Duan, R., Barbieri, D., Luo, X., Weng, J., Bao, C., De Bruijn, J. D., & Yuan, H. (2018). Variation of the bone forming ability with the physicochemical properties of calcium phosphate bone substitutes. *Biomaterials science*, 6(1), 136-145.
40. Peters, F., & Reif, D. (2004). Functional materials for bone regeneration from beta-tricalcium phosphate. *Materialwissenschaft und Werkstofftechnik: Entwicklung, Fertigung, Prüfung, Eigenschaften und Anwendungen technischer Werkstoffe*, 35(4), 203-207.
41. Tanaka, T., Komaki, H., Chazono, M., Kitasato, S., Kakuta, A., Akiyama, S., & Marumo, K. (2017). Basic research and clinical application of beta-tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP). *Morphologie*, 101(334), 164-172.
42. Davison, N. L., ten Harkel, B., Schoenmaker, T., Luo, X., Yuan, H., Everts, V.,... & de Bruijn, J. D. (2014). Osteoclast resorption of beta-tricalcium phosphate controlled by surface architecture. *Biomaterials*, 35(26), 7441-7451.

Стаття надійшла до редакції: 10.10.2019 р.

# СТОМАТОЛОГІЯ

© Є.Ю. Локота, С.І. Оплетта, Ю.Є. Локота, 2019

УДК: 616.314-089.23-053.67(477.87):005.584.1

## **Моніторинг ортопедичних конструкцій для лікування осіб молодого віку м. Ужгород із наявністю малих включених дефектів зубних рядів**

Є.Ю. Локота, С.І. Оплетта, Ю.Є. Локота  
[sofiaopleta@gmail.com](mailto:sofiaopleta@gmail.com)

*Ужгородський національний університет, стоматологічний факультет, кафедра ортопедичної стоматології, Ужгород*

### **Реферат**

**Вступ.** Серед питань сучасної ортопедичної стоматології набирає актуальності проблема наявності малих дефектів зубних рядів в осіб молодого віку. Такі пацієнти рідко звертаються за стоматологічною допомогою. Дані дефекти не викликають значного порушення жувальної функції, однак протягом часу це спричинює не лише порушення морфологічної єдності зубних рядів, але й деформацію прикусу та складну органічну перебуудову в ділянці дефекту, що згодом може поширитися на весь зубний ряд. Отже, вивчення особливостей протезування таких пацієнтів сприятиме покращенню заходів лікування, спрямованих на усунення дефектів, що передбачає зниження рівня захворюваності населення.

**Мета дослідження:** комплексно обстежити ортопедичні захворювання в осіб молодого віку міста Ужгород; підвищити ефективність протезування хворих із малими дефектами зубних рядів для профілактики вторинних дентоальвеолярних деформацій; обґрунтувати вибір оптимального виду ортопедичної допомоги для результативного лікування.

**Матеріали та методи.** Проведено стоматологічні огляди 975 пацієнтів віком 15–29 років на базі Університетської стоматологічної поліклініки міста Ужгород. Об'єктом дослідження були малі включені дефекти бічних ділянок зубних рядів та їх ускладнення у осіб молодого віку.

**Результати досліджень та їх обговорення.** За допомогою комплексних досліджень отримані дані щодо поширення малих дефектів зубних рядів серед молодих осіб віком 15–29 років міста Ужгород; проаналізовано динаміку захворюваності в цілому. Практичне значення одержаних результатів полягає у наданні об'єктивної стоматологічної допомоги пацієнтам даної вікової категорії, що включає в себе розробку ефективних методів ортопедичного лікування та профілактики зубощелепних деформацій.

**Висновки.** На підставі дослідження поширеності, інтенсивності, тенденції розвитку малих включених дефектів зубних рядів серед осіб молодого віку м. Ужгород, проаналізовано динаміку захворюваності в цілому, визначено спрямованість і силу впливу негативних патогенетичних чинників на перебіг і формування різноманітних порушень із боку зубощелепної системи.

**Ключові слова:** стоматологічний огляд, особи молодого віку, малі включені дефекти зубного ряду, ортопедична захворюваність, ортопедична конструкція.

## **Monitoring of prosthetic constructions structures for treatment of young people of Uzhhorod with the small included defects of the dentitions dental**

Ye.Yu. Lokota, S.I. Opleta, Yu.Ye Lokota

*Uzhhorod National University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthetic Dentistry, Uzhhorod*

### **Abstract**

**Introduction.** Among the issues of modern orthopedic dentistry, the problem of the presence of small defects in the dentition in young people is becoming more urgent. Such patients rarely seek for dental care. These defects do not cause significant impairment of masticatory function, but over the time, this causes not only the violation of the morphological unity of dentitions, but also deformation of the bite and complex organic adjustment in the defect area, which may subsequently extend to all dentition. Therefore, the study of the features of prosthetics of such patients will improve the treatment of defects, which reduces the incidence of the population.

**Aim of research.** Comprehensive to examine of orthopedic diseases of young people of Uzhhorod; to increase the efficiency of prosthetics of patients with small defects of dentitions for the prevention of secondary dentoalveolar deformities; to justify the choice of the optimal type of prosthetic care for effective treatment.

**Materials and methods.** Dental examinations of 975 patients aged 15-29 years were conducted on the basis of the Uzhgorod University Dental Clinic. The object of the study was small included defects in the lateral areas of the dentition and their complications in young adults.

**Results and discussion.** Through comprehensive research data were obtained on the spread of small defects in the dentition among young people aged 15-29 years in Uzhhorod; the dynamics of morbidity as a whole is analyzed. The practical value of the results consists in rendering objective dental care to patients of this age category, which includes the development of effective methods of prosthetic treatment.

**Conclusion.** On the basis of the study of prevalence, intensity, tendency of development of small included defects of dentitions among young people of Uzhhorod, the dynamics of morbidity as a whole is analyzed, the direction and power of influence of negative pathogenetic factors on the course and formation of various abnormalities by the system are determined.

**Key words:** dental exploring, young persons, small included dentition defects, prosthetic morbidity, prosthetic construction.

**Вступ.** Останнім часом в Україні все більше приділяється увага питанням стоматологічної ортопедичної захворюваності серед осіб молодого віку [1]. Серед питань сучасної ортопедичної стоматології також набирає актуальності проблема наявності малих дефектів зубних рядів в осіб молодого віку [2]. За даними вітчизняних та закордонних епідеміологічних досліджень високий рівень поширеності такої патології в бічних відділах саме у молодих осіб може бути зумовлений раннім видаленням, найчастіше перших молярів. Їх рання втрата пов'язана із несвоєчасним лікуванням, ушкодженнями каріозного та некаріозного походження [3]. Пацієнти з невеликими дентоальвеолярними деформаціями, особливо в молодому віці, рідко звертаються за стоматологічною допомогою. Такі деформації не викликають значного порушення жувальної функції, однак протягом часу це спричинює не лише порушення морфологічної єдності зубних рядів, але й деформацію прикусу та складну органічну перебудову в ділянці дефекту, що згодом може поширитись на весь зубний ряд. Це, у свою чергу, сприяє функціональному переважанню тканин пародонта зубів, що обмежують дефект, і відсутності відповідного функціонального навантаження на пародонт зубів-антагоністів; порушенню функції жувальних м'язів і провокує розлади скронево-нижньощелепного суглоба [4, 5, 6]. У період молодого віку будь-які зміни в зубощелепній системі призводять до виникнення і швидких темпів прогресування оклюзійних деформацій. Отже, можна передбачити, що несвоєчасність втручання, спрямованих на відновлення малих дефектів зубних рядів, спонукає до породження цілого комплексу вельми тяжких і складних клінічних ускладнень, що утруднює ортопедичне лікування [7, 5]. Важливе соціальне і медичне значення представляють питання розвитку даної патології в часовому діапазоні, як у віковому аспекті, так і динаміка її розвитку в часі [8]. Встановлено кореляційну залежність виникнення деформацій. Частота зубощелепних аномалій має прямий кореляційний зв'язок зі ступенем деформації зубощелепної системи, яка зростає зі збільшенням часу наявності дефекту зубного

ряду [3, 9]. Тому проблема часткових включених дефектів малої протяжності залишається актуальною в теперішній час, що, зі свого боку, визначає необхідність невідкладного відновлення цілісності зубного ряду за допомогою використання різноманітних ортопедичних конструкцій. Отже, вивчення особливостей протезування таких пацієнтів сприятиме покращенню заходів лікування, спрямованих на усунення дефектів, що, у свою чергу, передбачає зниження рівня захворюваності населення.

**Мета дослідження.** Визначення загального комплексного стану стоматологічної ортопедичної захворюваності у осіб молодого віку міста Ужгород. Підвищення ефективності протезування хворих із малими дефектами зубних рядів для профілактики вторинних дентоальвеолярних деформацій. Обґрунтування вибору оптимального виду ортопедичної допомоги для результативного лікування.

**Матеріали та методи.** Проведено стоматологічні огляди 2830 пацієнтів віком 15–29 років на базі Університетської стоматологічної поліклініки міста Ужгород. Об'єктом дослідження були малі включені дефекти бічних ділянок зубних рядів та їх ускладнення у осіб молодого віку. На діагностичних моделях проведено аналіз та визначення параметрів дефектів зубних рядів. Проаналізовано дані раніше проведених досліджень О.В. Лабунець осіб 15–29 років в Одесі, Тернополі та Івано-Франківську. Визначення вікових груп проводилося згідно з методичними рекомендаціями Комітету експертів ВОЗ (1980 р.). Основною характеристикою статистичної обробки було обчислення середньоарифметичних величин.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У ході дослідження протягом 2019 року на базі Університетської стоматологічної поліклініки було оглянуто 975 осіб віком 15–29 років. В 419 пацієнтів, що складає 43% обстежених, було виявлено малі включені дефекти бічних відділів зубних рядів. Їх було поділено на три вікових групи: 15–19 років – 54 особи; 20–24 роки – 101 особа; 25–29 років – 264 особи. У відсотковому співвідношенні ці значення становили відповідно: 13%, 24% і 63% (рис. 1).

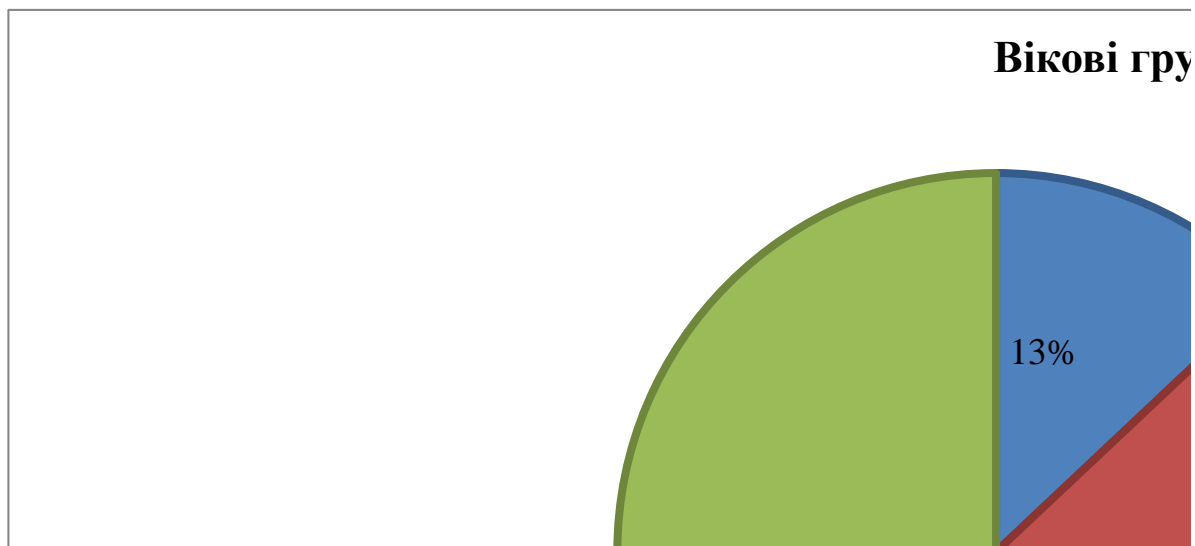


Рис. 1. Кількість осіб із малими включеними дефектами бічних ділянок зубних рядів у м.Ужгород.

Аналізуючи проведені обстеження, відзначимо помітне зростання показника осіб з дефектами зубних рядів із віком, що свідчить про їх пряму залежність. Це, у свою чергу, говорить про те, що чим більший вік пацієнта, тим більшою стає необхідність ортопедичної допомоги.

Схожі результати спостерігаємо й у дослідженнях, проведених О.В. Лабунець у найбільш характерних медико-географічних регіонах України зі стоматологічної захворюваності,

а саме – у Одесі, Тернополі та Івано-Франківську в 2012 році. Відповідно до значень з таблиці 1 про ортопедичну захворюваність у цих містах та отриманих показників серед молодого населення м. Ужгород, можемо говорити про регіонарну залежність виникнення даної патології. Характерним для Одеси, Тернополя й Івано-Франківська залишається вікова залежність.

Таблиця 1

Частота виникнення та динаміка розвитку малих включених дефектів зубних рядів у осіб молодого віку на 1000 обстежених

Вікові групи						
Місто	15–19		20–24		25–29	
	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%
Одеса	250,0	25,0	358,7	35,9	618,2	61,8
Тернопіль і Івано-Франківськ	404,3	40,4	579,5	58,0	842,1	84,2

Згідно з отриманими даними гендерного розподілу, більшу частину пацієнтів із наявними дефектами зубних рядів становили чоловіки. Проте статистично значущої різниці між кількістю осіб чоловічої та жіночої статі не виявлено: 189 жінок (45%) та 230 чоловіків (55%). Згідно з

наведеними в таблиці 2 даними, поділ за статтю відповідно до вікових груп відбувся таким чином: 15–19 років – 24 особи жіночої статі і 30 осіб чоловічої статі; 20–24 роки – 45 осіб жіночої статі і 56 осіб чоловічої статі; 25–29 років – 119 осіб жіночої статі і 145 осіб чоловічої статі.

Таблиця 2

Характеристика гендерного розподілу пацієнтів

Вікові групи						
Стать	15–19		20–24		25–29	
	к-сть	%	к-сть	%	к-сть	%
Жіноча	24	5,7	45	10,7	119	28,4
Чоловіча	30	7,2	56	13,3	145	34,6

Беручи до уваги всі дані, слід звернути увагу на велику кількість пацієнтів молодого віку, що терміново потребують ортопедичну допомогу. Тому актуальним залишається питання заміщення малих включених дефектів. Раніше така проблема вирішувалася за допомогою встановлення класичних мостоподібних протезів. Але такий метод лікування передбачав зішліфовування близько 40–70% твердих тканин опорних зубів, які часто депульповувалися. Проте сучасна стоматологія пропонує сьогодні безліч альтернативних варіантів, що допоможуть замістити відсутні зуби. Під час проведеного нами дослідження використовувалися такі методи лікування: імплантація, частковий знімний пластинчастий протез, адгезивні мостоподібні протези на волоконних і цільнолитих основах. Усе залежало від вигляду дефекту, його форми, величини, розміру та ступеня прояву, що ми визначали за допомогою діагностичних моделей. У процесі лікування усунення дефекту відбулося таким чином: 54 пацієнтам було встановлено імпланти, 67 пацієнтам зафіксовано мостоподібні кон-

струкції, 113 пацієнтів отримали часткові знімні пластинчасті протези, 86 пацієнтам виготовлено адгезивні мостоподібні протези на волоконних основах та 99 – на цільнолитих основах.

Це свідчить про індивідуальність вибору підходящого виду протезування, що допоможе реконструювати зубний ряд, відновити естетичний вигляд і жувальну функцію, покращити мовлення та попередити виникнення зубоальвеолярних деформацій. Виходячи з цього, можна заявити, що протезування в даній групі осіб є ще недостатньо вивченим і потребує подальшої розробки методів ортопедичного лікування.

**Висновки.** Перспективами подальших наукових досліджень буде аналіз і оцінка результатів проведеного ортопедичного лікування, стану зубощелепної системи. На їх основі буде аргументовано всі переваги та недоліки кожної ортопедичної конструкції. На підставі отриманих результатів дослідження запропоновано заходи ортопедичної допомоги молодому населенню з малими дефектами зубних рядів.

**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 у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

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

**Локота Є.Ю.** – розробка концепції дослідження, проведення прийому пацієнтів, статистична обробка даних.

**Оплета С.І.** – аналіз літератури та отриманих результатів, написання тексту.

**Локота Ю.Є.** – проведення прийому пацієнтів, збір матеріалів дослідження.

#### Список використаної літератури

1. Labunec VA, Dieva TV, Kulikov MS, Labunec OV, Lenskij VV, Rozhkova NV. Sostojanie i tendencii razvitija stomatologicheskoi ortopedicheskoi pomoshhi u lic molodogo vozrasta. Ukrainskiy stomatologicheskij almanakh. 2013; 5-85.
2. Ozhohan ZR, Vdovenko LP. Osoblyvosti klinichnoi kartyny defektiv zubnykh riadiv u osib molodoho viku. Dental'nye tehnologii. 2006; 3-6(28-31)-19.
3. Beliaiev EV. Osoblyvosti diahnozyky, likuvannia i reabilitatsii vtorynykh deformatsii zuboshchelepevoi systemy. Svit medytsyny ta biolohii. 2015; 4(53)-151.
4. Vdovenko LP. Osoblyvosti vyhotovlennia i zastosuvannia naboru adhezyvnykh mostopodibnykh proteziv u khvorykh iz malymy defektamy zubnoho riadu. Ukrainskiy stomatologicheskij almanakh. 2008; 1-14.
5. Sydorenko LP, Ozhohan ZR. Klinichna otsinka ortopedychnoho likuvannia khvorykh iz malymy defektamy zubnykh riadiv iz zastosuvanniam naboru adhezyvnykh proteziv. 2008
6. Chernjanskij JuP, Kaveckij VP. Sovremennye podhody k ustraneniju malih defektov zubnogo rjada. Vestnik VGMU. 2011; 1.
7. Labunets OV. Kompleksna kharakterystyka stanu stomatologichnoi ortopedychnoi zakhvoriuvanosti ta dopomohy u osib molodoho viku. Innovatsii v stomatolohii. 2014; 4-131.
8. Labunec VA, Dieva TV, Semenov EI, Diev EV, Kulikov MS, Lepsikij VV, et al. Rasprostranennost', intensivnost', struktura, tendencii razvitija malyh vkljuchennykh defektov zubnykh rjadov u lic molodogo vozrasta i ih oslozhnenij. Visnyk stomatolohii. 2013;1-93.
9. Muntian LM, Yur AM. Chastota vynyknennia, poshyrenist vtorynykh chastkovykh adentii ta zuboshchelepykh deformatsii u osib molodoho viku. Український Українскій stomatologicheskij almanakh. 2010;5-25.

Стаття надійшла до редакції: 30.10.2019 р.

**Довготривалий вплив малих доз іонізуючого випромінювання на ліпідний комплекс мембран еритроцитів**А.В. Юрженко<sup>1</sup>, Є.Я. Костенко<sup>2</sup>, С.Б. Костенко<sup>3</sup>, М.О. Стецик<sup>4</sup>*Ужгородський національний університет, стоматологічний факультет, <sup>1</sup>кафедра фундаментальних медичних дисциплін, <sup>2</sup>кафедра ортопедичної стоматології, Ужгород***Реферат**

Сучасні умови життя неможливі без науково-технічного прогресу. При цьому в останні роки значно зросла ймовірність масштабних техногенних катастроф. Опосередкована дія іонізуючого випромінювання зводиться до радіолізу води, до утворення вільних водневих, гідроксильних радикалів, пероксиду водню, супероксидного аніон-радикалу. У осіб, котрі проживають у зоні радіаційного забруднення значно інтенсифікувались вільнорадикальні процеси пероксидації ліпідного комплексу еритроцитів, що в свою чергу призводило до модифікації і дестабілізації біомембран клітин. Активація процесів ліпопероксидації є одним із чинників формування запальних і дистрофічних процесів пародонта, які виявлено у осіб обстежених груп.

**Ключові слова:** радіація, пародонт, зубоальвеолярний комплекс, перекисне окислення ліпідів, еритроцити.

**Long-term influence of small doses of ionizing emission on the lipid complex of erythrocytic membrane**A.V. Yurzenko<sup>1</sup>, Ye.Ya. Kostenko<sup>2</sup>, S.B. Kostenko<sup>3</sup>, M.O. Stetsyk<sup>4</sup>*Uzhhorod National University, Dental Faculty, <sup>1</sup>Department of Fundamental Medical Disciplines, <sup>2,3,4</sup>Department of Prosthetic Dentistry, Uzhhorod***Abstract**

Modern living conditions are impossible without scientific and technological progress. However, in recent years, the likelihood of large-scale man-made disasters has increased. The indirect action of ionizing radiation is reduced to water radiolysis, to the formation of free hydrogen, hydroxyl radicals, hydrogen peroxide, superoxide anion radical. Free radical processes of peroxidation of erythrocyte lipid complex peroxidation were intensified significantly in the area of radiation contamination, which in turn led to the modification and destabilization of cell biomembranes. Activation of the processes of lipoperoxidation is one of the factors of formation of inflammatory and dystrophic periodontal processes, the presence of which was noted in the persons of the examined groups.

**Key words:** radiation, periodontium, dental alveolar complex, lipid peroxidation, erythrocytes.

**Вступ.** Сучасні умови життя неможливі без науково-технічного прогресу. При цьому в останні роки значно зросла ймовірність масштабних техногенних катастроф [5]. МАГАТЕ розроблена міжнародна шкала аварій на АЕС, які розподіляються за характером та масштабом наслідків. Згідно з даною шкалою використання атомної енергетики призвело до глобальної аварії на Чорнобильській АЕС (1986 р.), до тяжкої аварії в Японії (Фукусіма, 2011 р.), у Великобританії (Уіндскейп, 1957 р.), в Іспанії (Ванделлос, 1989 р.). При вказаних аваріях можлива довготривала дія радіоактивних продуктів на здоров'я населення, що проживає на великій території, та на навколишнє середовище [6,7]. Оцінка медико-біологічних наслідків іонізуючого випромінювання на людину є актуальною проблемою медичного контролю здоров'я населення і соціального захисту людини. На теперішній час медичну спільноту в більшій мірі цікавлять опосередковані й віддалені ефекти іонізуючого опромінення.

**Мета дослідження.** Вивчити стоматологічний статус і біохімічні показники ліпідного обміну еритроцитів в осіб, які постійно проживають на радіаційно забрудненій території.

**Матеріали та методи.** Біохімічні показники еритроцитів крові, стоматологічний статус осіб, які постійно проживають на радіаційно-забрудненій території, ліпідний комплекс мембран еритроцитів, який вивчався за допомогою газової хроматографії.

**Результати досліджень та їх обговорення.** При довготривалій дії випромінювання у пацієнтів розвиваються важкі форми пародонтиту і множинний карієс. У ліпідному комплексі еритроцитів крові виявлена тенденція до порушення структури біомембран при активації процесів пероксидного окислення ліпідів.

Опосередкована дія іонізуючого випромінювання зводиться до радіолізу води, до утворення вільних водневих, гідроксильних радикалів, пероксиду водню, супероксидного аніон-радикалу. Ці реакції найбільш небезпечні в ліпідному середовищі клітинної мембрани, оскільки кількість активних продуктів кисню швидко зростає, ініціюється процес пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) [1]. Вільнорадикальні реакції активно протікають у фосfolіпідному шарі біомембран. Ненасичені жирні кислоти, які є структурними компонентами клітинних мембран, стають першими мішенями впливу вільних радикалів. Істотне значення для забезпечення функціональ-

ного стану клітин має співвідношення насичених і ненасичених вищих жирних кислот (ВЖК) у біологічних мембранах. Вільнорадикальні реакції є одним із ланцюгів тригерних механізмів при розвитку патологічних процесів запального і дистрофічного генезу під впливом малих доз іонізуючого випромінювання. Безсумнівний науковий інтерес викликає вивчення довготривалого впливу радіоактивного випромінювання на зубо-щелепний апарат (ЗЩА) осіб, які проживають у радіаційно забрудненій зоні. Особливо тому, що на таких територіях України мешкає постійно близько 320 тис. населення. Не зважаючи на чисельність даних із різних аспектів впливу іонізуючого опромінення на організм людини, існує небагато робіт, які відображають сучасні уявлення про стан ЗЩА осіб, які постійно проживають у радіаційно забрудненій зоні [2,3,4].

За даними літератури, поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) впливають на клітинний метаболізм та процеси пероксидного окиснення [1]. ПНЖК зв'язують процеси ПОЛ та стан клітинних мембран, тому визначення складу жирних кислот еритроцитів крові дає можливість дослідити особливості патогенезу стоматологічних захворювань на мембранно-клітинному рівні. Ліпіди мембран еритроцитів проявляють високу реактивність до активації ПОЛ, швидко і різко змінюють свої властивості, що зумовило необхідність вивчення спектра жирних кислот мембран еритроцитів крові. Мета даного дослідження вивчити стоматологічний статус та біохімічні

показники ліпідного комплексу мембран еритроцитів в осіб, які постійно проживають у радіаційно-забрудненій зоні під дією малих доз іонізуючого випромінювання. Для вирішення поставленої задачі було проведено обстеження групи осіб вказаного регіону (n=18), віком 45–55 років. У обстежених спостерігалось значне поширення головних стоматологічних захворювань, була виявлена потреба проведення санації: терапевтичної – у 100% осіб, хірургічної – у 30,3% (6 осіб), зубного протезування – 67%; у 100% випадків виявлено патологічні зміни пародонта. Хронічний генералізований пародонтит середнього і тяжкого ступенів важкості зареєстрований у 56% (10 осіб), наявність каріозних порожнин спостерігалася у 78% (14 осіб). Контрольна група складалась із практично здорових людей, які не піддавалися дії малих доз радіації (n=7). У осіб досліджуваних і контрольних груп виділяли еритроцити венозної крові. Методом газової хроматографії в мембранах еритроцитів визначали спектр вищих жирних кислот, в основі метода лежить екстракція ліпідів, метилювання і газохроматографічний аналіз жирних кислот за допомогою газового хроматографа серії «Цвет – 500» з плазмоіонізаційним детектором в ізотермічному режимі. Кількісну оцінку складу жирних кислот ліпідів здійснювали за методом нормування площ і визначення частки жирних кислот ліпідів у відсотках. Отримані дані вмісту вищих жирних кислот в еритроцитах крові оброблялися статистично із використанням t-критерію Стьюдента та представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Жирнокислотний спектр ліпідів еритроцитів крові (M±m, %)  
\*p<0,05 щодо до контролю

Жирні кислоти	Досліджувані особи n=18	Контрольна група n=7
Міристинова C <sub>14:0</sub>	1,±0,1	1,2±0,3
Пентадеканова C <sub>15:0</sub>	0,4±0,1	6,5±0,5
Пальмітинова C <sub>16:0</sub>	49,5±1,5*	36,9±0,7
Маргаринова C <sub>17:0</sub>	0,3±0,1	-
Стеаринова C <sub>18:0</sub>	11,8±1,0	10,5±1,2
Олеїнова C <sub>18:1</sub>	18,0±0,9	15,8±1,0
Лінолева C <sub>18:2</sub>	13,5±1,0*	19,4±0,7
Ліноленова C <sub>18:3</sub>	0,3±0,1	0,4±0,1
Арахідонова C <sub>20:4</sub>	4,9±0,5*	15,8±0,9
Σ НЖК	63,3±1,6*	48,6±1,3
Σ ННЖК	36,7±1,4*	51,4±1,2
Σ ПНЖК	18,7±1,3*	34,2±1,2

Із результатів, поданих у таблиці, видно, що в еритроцитах крові осіб, які проживають на радіаційно-забрудненій території, під дією малих доз іонізуючого випромінювання простежується зміна співвідношення насиченості і ненасиченості жирнокислотного складу ліпідів мембран еритроцитів внаслідок зниження рівня

ПНЖК, які є субстратами для синтезу фізіологічно-активних сполук: ейкозаноїдів, простагландинів, тромбоксанів, простациклінів, лейкотриєнів. У цей же час ПНЖК у процесах вільнорадикального окислення (ВРО) є субстратами пероксидного окислення ліпідів. Насиченість мембран еритроцитів зростає внаслідок збільшення част-

ки пальмітинової кислоти на 35% (контроль  $36,9 \pm 0,7\%$ ; дослід  $49,5 \pm 1,5\%$ ;  $p < 0,05$ ).

У ліпідному комплексі еритроцитів спостерігається значне зниження вмісту арахідонової кислоти (ейкозотетраєнової,  $C_{20:4}$ ) – зменшення на 31% (контроль  $15,8 \pm 0,9\%$ ; дослід  $4,9 \pm 0,5\%$ ;  $p < 0,05$ ), також знижується на 30 % вміст лінолевої ЖК, що обумовлює зниження вмісту ПНЖК на 54,7% та достовірне збільшення насиченості ліпідного комплексу еритроцитів крові на 29% порівняно з групою здорових осіб.

**Висновки.** Із проведених досліджень видно, що у осіб, котрі проживають у зоні радіаційного

забруднення значно інтенсифікувались вільно-радикальні процеси пероксидації ліпідного комплексу еритроцитів, що в свою чергу призводило до модифікації і дестабілізації біомембран клітин. Активація процесів ліпопероксидації є одним із чинників формування запальних і дистрофічних процесів пародонта, наявність яких виявлена в осіб обстежених груп.

Причиною активації ПОЛ у ліпідному комплексі мембран еритроцитів може бути збільшення вмісту ініціаторів пероксидного окислення, яке обумовлене довготривалою дією малих доз іонізуючого випромінювання.

#### Список використаної літератури

1. Барабой В.О. Ліки / В.О. Барабой. Ліки. 1996. №2. С.12-21.
2. Куцевляк В.Ф. Клинико-лабораторные показатели в патогенезе формирования стоматологической патологии у лиц Чернобыльского контингента/В.Ф. Куцевляк, С.М. Волков та ін. Український радіологічний журнал. 2016. т. XXIV, в 4. С. 14-22.
3. Маторова Н.І. Здоровье населения в условиях воздействия радиационного фактора малой интенсивности / Н.І. Маторова, Л.І. Колесникова та ін. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. №3. С.152-156.
4. Медведев М.С. Состояние органов полости рта и костной ткани челюстей у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС /М.С. Медведев. Терапевтическая стоматология. 2006. №1. С. 29-30.
5. Медицинские последствия Чернобыльской аварии и специальные программы здравоохранения/ Доклад экспертной группы «Здоровье» Чернобыльского форума ООН. Женева, 2006. 182 с.
6. Онищенко Г.Г. Анализ радиационно-гигиенических и медицинских последствий Чернобыльской аварии / Г.Г. Онищенко. Гигиена и санитария. 2013. №4. С. 12-18.
7. Сканцев В.І. Чернобыль-Фукусима-1 / В.І. Сканцев. Технологии гражданской безопасности. 2011. т.8. №2. С. 10-13.

**Стаття надійшла до редакції: 3.12.2019 р.**



# ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

© П.Я. Боднар, 2019

УДК 616.74 – 091.8 – 02:616.147.23 – 005.6 – 06:616 – 006.6

## Структурні зміни скелетних м'язів при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок у хворих на рак

П.Я. Боднар  
[bodnarpi@tdmu.edu.ua](mailto:bodnarpi@tdmu.edu.ua)

*Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Тернопіль*

### Реферат

**Вступ.** У більшості онкологічних пацієнтів тромбоемболія легеневої артерії виникає через тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок або ж тазу. Серед найбільш вірогідних його причин виділяють: тривалу іммобілізацію пацієнтів, ендотеліальну дисфункцію, гіперкоагуляцію, зумовлену прокоагулятивною активністю пухлинних клітин, хіміотерапію, операційні втручання тощо. Водночас залишається відкритим питання участі в патогенезі гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок у онкологічних хворих структурних змін скелетних м'язів.

**Мета дослідження.** Оцінити структурні зміни скелетних м'язів при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок хворих на рак.

**Матеріали та методи.** Проведено світлооптичне гістологічне і поляризаційне дослідження, за стандартною методикою виготовлених і забарвлених гематоксиліном і еозином 54 некропсій скелетних м'язів, померлих від кардіопульмонального шоку хворих на рак ободової кишки. Окрім аналізу некропсій проведено гістологічне і поляризаційне дослідження біопсій скелетних м'язів та електронномікроскопічне ендотеліоцитів, отриманих із різних топографічних ділянок нижньої кінцівки при 12 операціях з приводу гострого висхідного тромбофлебиту у хворих на рак ободової кишки. Одночасно усім пацієнтам визначали кількість вільноциркулюючих у цитратній крові ендотеліоцитів за методикою J. Hladovez, в модифікації Сівак В.В. і співавт. [7].

**Результати досліджень та їх обговорення.** При гістологічному дослідженні некропсій і біопсій м'язової тканини нижніх кінцівок при раку ободової кишки виявлені дегенеративні зміни ендотеліоцитів, їх десквамація із «оголенням базальної мембрани», що вважаємо першопричиною гемодинамічних порушень: повнокров'я артерій і венул, дистонія венул, периваскулярний та інтерстиціальний набряк. На цьому фоні спостерігалися гетерогенні прояви ремоделювання посмугованих м'язових волокон, які в основному проявлялися різним ступенем атрофічно-гіпертрофічних змін, гомогенізацією саркоплазми з міоцитолізом та контрактурних ушкоджень. Отже, враховуючи, що м'язам нижніх кінцівок через їх скоротливу здатність належить суттєва роль у забезпеченні венозної гемодинаміки, комплекс виявлених змін можна вважати важливою додатковою ланкою патогенезу венозної недостатності у хворих на рак та розвитку у них тромботичних ускладнень.

**Висновки.** При раку ободової кишки на фоні гемодинамічних порушень, що виражаються дегенеративними ушкодженнями ендотеліоцитів із їх десквамацією, повнокров'ям венул із дистонією їх просвіту, інтерстиціальним та периваскулярним набряком наявні гетерогенні прояви ремоделювання посмугованих м'язових волокон, які в основному характеризуються різним ступенем атрофічно-гіпертрофічних і контрактурних змін, гомогенізацією саркоплазми з міоцитолізом.

**Ключові слова:** глибока вена стегна, рак, скелетні м'язи.

### Structural changes of the skeletal muscles in phlebotrombosis in cancer patients

Bodnar P. Ya.

*Ternopil National Medical University I. Horbachevsky, Ternopil*

### Abstract

**Introduction.** In most cancer patients, pulmonary embolism occurs as a result of deep vein thrombosis or pelvis. Among its most probable causes are: prolonged immobilization of patients, endothelial dysfunction, hypercoagulation caused by the procoagulative activity of tumor cells, chemotherapy, surgery and the like. It is now an open question to participate in the pathogenesis of acute lower extremity deep vein thrombosis in cancer patients with structural changes in skeletal muscle.

**The aim of the study.** To evaluate the structural changes of skeletal muscle in deep vein thrombosis of cancer patients.

**Material and methods.** Optical histological and polarization studies were performed using the standard technique for the production and staining of hematoxylin and eosin 54 necropsies of skeletal muscle, which died from cardiopulmonary shock of patients with colon cancer. In addition to necropsy analysis, histologic and polarization studies of skeletal muscle biopsies and electron microscopic endothelial cells were obtained from various topographic areas of the lower extremity in 12 operations for acute ascending thrombophlebitis in patients with colon cancer. In parallel, all patients were determined to determine the number of free-circulating endothelial cells in the citrate blood by J. Hladovez method, in modification Sivak V.V. et al.

**Research results.** Histological examination of necropsies and biopsies of the muscular tissue of the lower extremities in colon cancer revealed degenerative changes of endothelial cells, their desquamation with the “exposure of the basement membrane”, which we consider to be the root cause of hemodynamic disorders: full-blooded arteriolar and interiostricular dystocia. Heterogeneous manifestations of remodeling of striated muscle fibers were observed, mainly manifested by varying degrees of atrophic-hypertrophic changes, homogenization of sarcoplasm with myocytolysis, and contracture lesions. Therefore, given that the muscles of the lower extremities, because of their contractile capacity, play an essential role in providing venous hemodynamics, the complex of detected changes can be considered as an important complementary link in the pathogenesis of venous insufficiency in cancer patients and the development of their thrombotic complications.

**Conclusions.** In colon cancer against a background of hemodynamic disorders, expressed by degenerative lesions of endothelial cells with their desquamation, plethora of venules with dystonia of their lumen, interstitial and perivascular edema, heterogeneous manifestations of remodeling, and contracture changes, homogenization of sarcoplasm with myocytolysis.

**Key words:** deep thigh vein, cancer, skeletal muscle.

**Вступ.** Перебіг онкологічних хвороб у більшості випадків ускладнюється розвитком тромбоемболії легеневої артерії. Встановлено, що серед хворих, які померли від раку, тромбоз діагностується у 50 %, а летальність, що обумовлена кардіопульмональним шоком через масивної тромбоемболію легеневої артерії, в 30 раз більша, ніж у померлих без тромбоемболії [9,11]. Причини гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок точно не встановлені [5]. Припускається, що висока частота тромбоемболій у онкологічних хворих залежить від чисельних взаємодоповнюючих причин. Перш за все від гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок, морфологічної характеристики пухлини, особливостей консервативного і хірургічного лікування, порушення імунітету і геморагічних ускладнень, лікування цитостатичними препаратами, порушення як біохімічних, так і гемостазіологічних процесів [1,3,4,12,14] ініціальним фактором активації гіперкоагуляції у таких хворих вважається експресія тканинного фактора [15] і ракового прокоагулянта, який активує X і XIII фактори [10,13]. Особливе значення при цьому надається ендогенній інтоксикації організму, оскільки цитокіни, ФНП і ІЛ-1 суттєво збільшують продукцію тканинного фактора, що також сприяє активації тромбоутворення [10]. Окрім цього, цитокіни ушкоджують ендотелій, що зумовлює посилення прокоагулянтної і пригнічення антикоагулянтної і фібринолітичної їх функції і сприяє тромбоутворенню [13]. У результаті ушкодження ендотелію тромбоцити затримуються волокнами субендотеліального колагену і під впливом фактора Вілдебранта піддаються деградуляції із виділення коагулянтів.

Морфологічними дослідженнями встановлено, що придикторами гострого тромбозу, окрім ушкодження ендотеліоцитів, є ремоделювання венозної стінки, а саме: осередкове потовщення інтими, адаптивна і фібропроліферативна перебудова клапанів, субінтимальної та середньої її оболонки ілейоміоцитів [2]. Водночас залишається відкритим питання участі в патогенезі гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок структурних змін скелетних м'язів у онкологічних хворих.

**Мета дослідження.** Оцінити структурні зміни посмугованих м'язів і ендотеліоцитів гемомікроциркуляторного русла при тромбозі глибоких вен нижніх кінцівок хворих на рак.

**Матеріали та методи дослідження.** Проведено ретроспективний аналіз 54 некропсій скелетних м'язів померлих від кардіопульмонального шоку, зумовленого тромбоемболією легеневої артерії за 2014–2018 роки в Тернопільському обласному клінічному онкологічному диспансері. Окрім даних некропсій, проведено морфологічне дослідження біоптатів скелетних м'язів, отриманих із різних топографічних ділянок нижньої кінцівки при 12 операціях з приводу гострого висхідного тромбофлебиту у хворих на рак ободової кишки. Для виготовлення мікропрепаратів використано стандартні протоколи уцілювання і зневоднення попередньо фіксованих в 10 % розчині нейтрального формаліну тканин, із наступною заливкою в парафін і приготуванням зрізів. Депарафінізовані зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, трихромом за Малорі, резорцин-фуксином за Вейгертом, альціановим синім та ЩІК-реакцією. Якщо в науковій літературі гістологічну структуру достатньо висвітлено, то при дослідженні у поляризованому світлі у онкологічних хворих потребує уточнення. Враховуючи, що цей метод дає більш чітке відображення морфофункціональних змін ніж при використанні барвників [6]. З цієї метою у нашій роботі використано для дослідження депарафінованих зрізів тринокуляр із поляризатором і аналізатором SEOSCAN. Субмікроскопічне дослідження проводили лише на біопсійному матеріалі. Біоптати попередньо фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,2-7,4, приготованому на фосфатному буфері Міллоніга. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили дегідратацію матеріалу в спиртах і ацетоні та заливали в епоксидні смоли, згідно з загальноприйнятою методикою. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікромомі УМПТ-7, фарбували 1% водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю згідно з методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи фарбували

метиленовим синім. Паралельно у всіх пацієнтів визначали кількість вільноциркулюючих у цитратній крові ендотеліоцитів за методикою J. Hladovez, в модифікації Сівак В.В. і співавт. [7]. У роботі з гістологічними препаратами та напівтонкими зрізами використовували мікроскопи SEOSCAN, Люам Р-8, МБИ-15. Зображення з мікроскопів виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISIONColor CCD Camera і програми Inter Video Win DVR.

#### Результати досліджень та їх обговорення.

У померлих від кардіопульмонального шоку при тромбоемболії легеневої артерії на перший план в гистоархітектоніці м'язів, поряд із дистрофічними змінами м'язових волокон, виступали геодинамічні розлади. Порушення гемодинаміки виражалось спазмом артеріол і дистонічним розширенням просвіту венул, вираженим інтерстиціальним іперваскулярним набряком. Ендотеліоцити венул овальної форми, на значному відрізку зазнавали десквамації (рис. 1). Кількісним аналізом вільноциркулюючих ендотеліоци-

тів крові встановлено, що рівень їх  $(6,5 \pm 0,2) \times 10^4/\text{л}$ .

Глибокі гетерогенні структурні зміни стосувалися м'язових волокон. Перш за все звертало увагу нерівномірне забарвлення, що надавало своєрідної мозаїчності гістологічної картини. Посмугованість нечітка, нерівномірно виражена. Цитоплазма гетерогенно забарвлена – одні ділянки пофарбовані в більш насичений колір, базофільні, сусідні – більш блідо забарвлені. На поздовжніх зрізах виявлялися широкі поля неупорядкованого розміщення волокон, хвилеподібної деформації ходу та їх фрагментації. Поряд із більшістю стоншених із них наявні потовщені, що створює картину атрофії, поєднаної із компенсаторною гіпертрофією. При дослідженні в поляризованому світлі, навіть за довжиною одного волокна спостерігалися ділянки посилення анізотропії А-дисків і ділянки зближення анізотропних дисків через стоншення ізотропних, також осередки суцільної анізотропії та фрагментації (рис. 2).

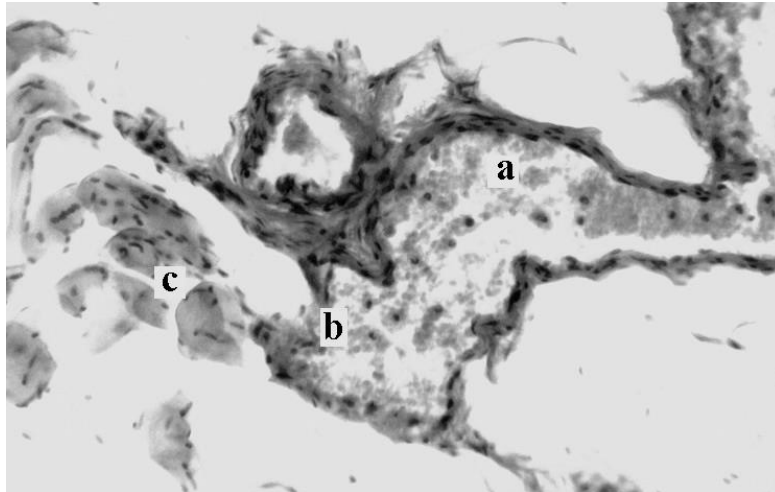


Рис. 1. А – повнокрів'я венули, б – десквамація ендотеліоцитів, с – периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 240.

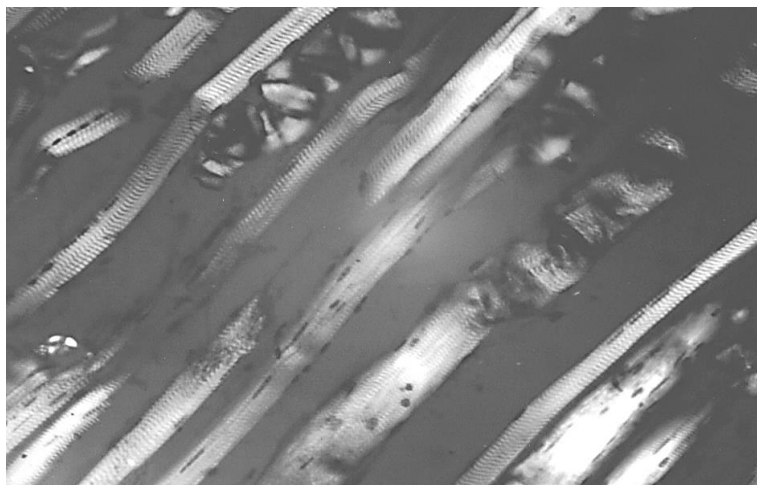


Рис. 2. Ділянки посилення анізотропії дисків і ділянки зближення анізотропних дисків через стоншення ізотропних, також осередки суцільної анізотропії та фрагментації. Поляризаційна мікроскопія. х120

Отже, дані поляризаційної мікроскопії свідчать про різні типи змін посмугованих м'язових волокон у померлих на рак ободової кишки, що відтворюють метаболічний характер їх пошкодження [8].

При дослідженні біоптатів м'язів хворих на рак ободової кишки, оперованих із приводу висхідного тромбофлебиту, виявлено осередкові зближення анізотропних дисків внаслідок вкорочення ізотропних у поєднанні з фрагментами суцільної анізотропії, що є морфологічним виразом II і III ступенів контрактурного пошкодження

няміофібрил. Поряд із зазначеними проявами ремоделювання м'язових волокон, траплялися осередки ослаблення або відсутності світіння А-дисків. У поодиноких волокнах наявні прояви міоцитолізу і розпад м'язових волокон на фрагменти, що розцінюється як IV ступінь контрактурного ушкодження (рис. 3). Таким чином зазначені структурні зміни в сукупності свідчать про гетерогенність і більш суттєве морфофункціональне ремоделювання посмугованих м'язів при раку ободової кишки, ускладненого флеботромбозом.

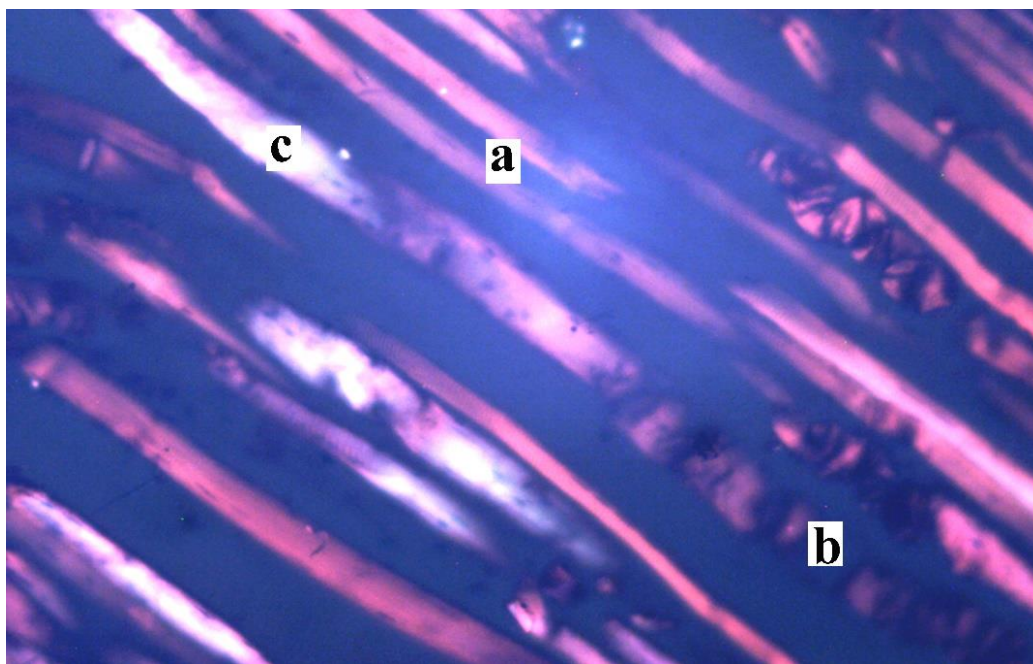


Рис. 3. а – нерівномірність товщини м'язових волокон, б – фрагментація та с – міоцитоліз. Поляризаційна мікроскопія. х120.

Стромальні зміни, головним чином, проявлялись розвитком периваскулярного й інтерстиціального набряку, набряку колагенових волокон. Поряд із цим виявлялись дрібні осередки геморагій та дифузної нейтрофільно-лімфоцитарної

інфільтрації у поєднанні з реологічними порушеннями. Характерним було дифузне виражене венозне і капілярне повнокрів'я і стази. Нерідко спостерігалася дистонія судин із проявами відсепарування рідкої частини крові (рис. 4).

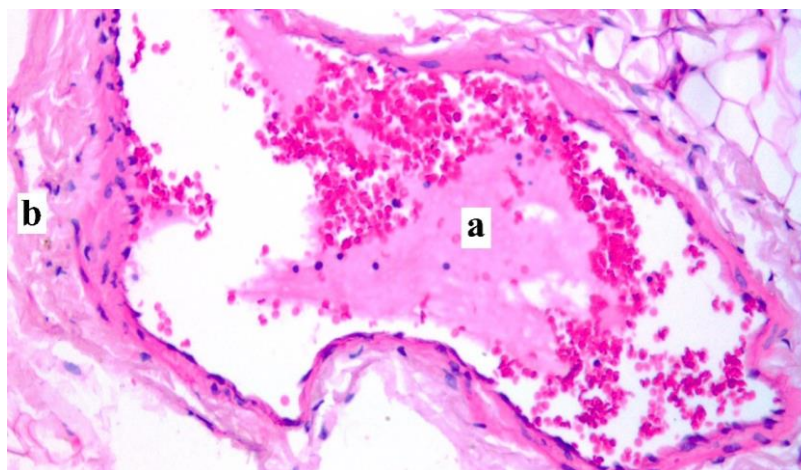


Рис. 4. Дистонія венул: а – відсепарування рідкої частини крові еритроцитів, б – периваскулярний набряк. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 240.

Такі дистонічні прояви свідчили не тільки про сповільнення току крові, але й про активну трансудацію рідкої частини крові в перивазальний простір. Найімовірніше підвищенню судинної проникливості сприяли зміни судинної стінки, зумовлені «оголенням» субендотеліального шару внаслідок десквамації ендотеліальної вистілки. Кількісним аналізом вільноцирку-

люючих ендотеліоцитів крові встановлено, що при гострих тромбозах рівень їх був вищим ніж у попередній групі спостереження ( $p < 0,001$ ) і становив  $9,4 \pm 0,5 \times 10^4/\text{л}$ .

Електронна мікроскопія біоптатів виявила ендотеліоцити витягнутої форми. У набряклій, провітленій цитоплазмі наявні деструктивно змінені органели (рис. 5).

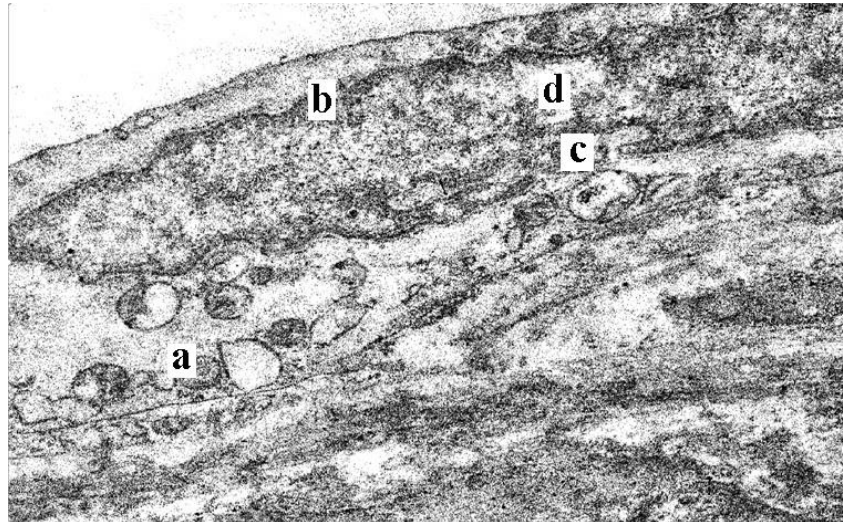


Рис. 5. а – деструкція мітохондрій, b – конденсація хроматину, с – інвагінації ядерної мембрани, d – провітлення нуклеоплазми. Ультраструктура ендотеліоцита.  $\times 30000$ .

Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені і деформовані, із утворенням порожнин неправильної форми. Пошкодження мітохондрій супроводжується значним провітленням матриксу та деструкцією крист. Наявні первинні і вторинні лізосоми, які вільно розташовані як в цитоплазмі, так і поблизу комплексу Гольджі. Ядра зірчастої форми, з нерівними контурами, через глибокі впинання каріолеми. У центрі нуклеоплазми наявна електронно-прозора каріоплазма. Широкі ділянки конденсованої осміофільної каріоплазми, що розташовується під каріоплазмою.

Таким чином, морфологічне дослідження по-смугованих м'язів нижньої кінцівки із застосуванням поляризаційної мікроскопії при раку ободової кишки свідчить про суттєві їх контрактурні зміни на фоні дисциркуляторних змін. Враховуючи, що м'язам нижніх кінцівок належить суттєва роль у забезпеченні венозної гемодинаміки через їх скоротливу здатність зазна-

чені зміни можна вважати важливою доповнюючою ланкою патогенезу венозної недостатності у хворих на рак та розвитку у них тромботичних ускладнень. Слід відзначити, що у цьому процесі важлива роль належить ендотеліальній дисфункції. Саме ушкодження ендотеліоцитів і «оголення багальної мембрани» є ініціальною фазою у порушенні мікроциркуляції із розвитком дистонії венул, інтерстиціального і периваскулярного набряку.

**Висновки.** При раку ободової кишки на фоні гемодинамічних порушень, що виражаються дегенеративними ушкодженнями ендотеліоцитів із їх десквамацією, повнокрів'ям венул із дистонією їх просвіту, інтерстиціальним та периваскулярним набряком наявні гетерогенні прояви ремоделювання посмугованих м'язових волокон, які в основному характеризуються різним ступенем атрофічно-гіпертрофічних і контрактурних змін, гомогенізацією саркоплазми з міоцитолізмом.

**Інформація про конфлікт інтересів:** відсутній.

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

#### Список використаної літератури

1. Baeshko A. A. Faktoryi riska tromboza glubokih ven niznih konechnostey. A.A. Baeshko. *Angiologiya segodnya*. 2002. #9. S. 9-14. [In Russian].
2. Bodnar P.Ya. Patomorfologichni zminy velykoi pidshkirnoi veny pry khronichnii krytychnii ishemii nyzhnikh kintsivok. Bodnar P.Ia., Bodnar Ya.Ia., Bodnar R.Ia. ta in. *Morfologhiia na suchasnomu etapi rozvytku*

- nauky . Zbirnyk materialiv naukovo-praktychnoi konferentsii 5-6 zhovtnia 2012. Ternopil: TDMU, 1012. S. 20-23. [in Ukrainian]
3. Goryainova, N. V. Znachenie komorbidnosti dlya stratifikatsii lecheniya ostryykh mieloidnykh leykozov u vzroslykh. N. V. Goryainova. MedichnI nauki Scientific Journal «ScienceRise». 2015. №6/4(11). S. 68–72. [In Russian].
  4. Kamalov I.A. Vyyavlenie prokoagulyantnoy aktivnosti zlokachestvennykh novobrazovaniy. I.A.Kamalov, R.S. Kuratanov. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal. 2016. T. 97. №2. S. 212-215. [In Russian].
  5. Mishenina H.B Morfolohichne obgruntuvannya vynyknennia hostrykh venoznykh tromboziv. H.B. Mishenina, V.P. Nevrozov, D.V. Oklei. Kharkivska khirurhichna shkola. 2015. №3(72). S.122-127. [in Ukrainian]
  6. Nepomnyaschih L.M. Morfogenez metabolicheskikh povrezhdeniy skeletnykh myishts. L.M. Nepomnyaschih, M. A. Bakarev. M.: Izdatelstvo RAMN, 2005.– 352 s. [In Russian].
  7. Patent 25012 U, Ukraina. Sposib vyznachennia vilnotsyrkuliuiuchykh endotelialnykh klityn u krovi. V.V. Sivak, N. V. Tymofieva, O. B. Donnyk ta in. № 200702080; Zaiavl. 27.02.07; Opubl. 25.07.07., Biul 6. [in Ukrainian]
  8. Tselarius Yu.G. Rannie stadii eksperimentalnogo infarkta miokarda pri issledovanii opticheskimi metodami. Yu.G. Tselarius, L.A. Semenova, R.H. Gismov. Arhiv patologii 1976.,# 8. S. 47-52 [In Russian].
  9. Shilova A. N. Metodyi medikamentoznoy profilaktiki i lecheniya trombozov u onkologicheskikh bolnykh, ih vliyanie na rost i metastazirovanie opuholey, na vyzhivaemost bolnykh (obzor literaturyi). A. N. Shilova. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2012. # 2 (50). S. 79–83. [In Russian].
  10. Hillen, H.F. Thrombosis in cancer patients / H.F. Hillen // Ann. Oncol. – 2000. – Vol. 11, Suppl. 3. – P.273–276
  11. Kobayashi T. Prophylaxis and treatment of venous thromboembolism based on Japanese clinical guides. T. Kobayashi. Rinsho Ketsueki. 2017. Vol. 58, №. 7. P. 875–882
  12. Khorana, A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. A.A. Khorana. Thromb. Res. 2010. Vol. 125, №6. P. 490–493.
  13. Loreto, M.F. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. M.F. Loreto, M. De Martinis, M.P. Corsi et al. Pathol. Oncol. Res. 2000. Vol 6. №4. P. 301–312
  14. Pabinger I. Biomarkers for prediction of venous thromboembolism in cancer. I. Pabinger, J. Thaler, C. Ay. Blood. 2013. Vol. 122, №12. P. 2011–2018.
  15. Rickles, F.R. The role of the hemostatic system in tumor growth, metastasis, and angiogenesis: tissue factor is a bifunctional molecule capable of inducing both fibrin deposition and angiogenesis in cancer. F.R. Rickles, M. Shoji, K. Abe. Int. J. Hematol. 2001. Vol. 73, №2. P.145–50

**Стаття надійшла до редакції: 31.10.2019 р.**

© С.С. Сірчак, В.Є. Барані, В.Ю. Коваль, З.Й. Фабрі, 2019

УДК 616.379-002.2:616.379-008.64]-02-036

## Клінічні особливості ураження підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит

С.С. Сірчак<sup>1</sup>, В.Є. Барані<sup>1</sup>, В.Ю. Коваль<sup>1</sup>, З.Й. Фабрі<sup>2</sup>  
e-mail: [sirchakliza777@gmail.com](mailto:sirchakliza777@gmail.com)

Ужгородський національний університет, медичний факультет, <sup>1</sup>кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб; <sup>2</sup>кафедра біохімії, фармакології та фізичних методів дослідження, Ужгород

### Реферат

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) – найнебезпечніший виклик людству в ХХІ столітті. Патології підшлункової залози, у тому числі хронічний панкреатит (ХП), за темпами розповсюдження, відсотком хворих, котрі тимчасово, а то й постійно втратили працездатність, без перебільшення також можна віднести до вагомих медико-соціальних проблем сучасності.

**Мета дослідження:** визначити клінічні особливості ураження підшлункової залози при хронічному панкреатиті у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів.

**Матеріали та методи.** Обстежено 84 хворих на ЦД та ХП. Хворих розподілено на 2 групи: в I групу увійшло 40 хворих на ЦД 1 типу, а II груп склали 44 пацієнти на ЦД 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.

**Результати досліджень та їх обговорення.** У всіх хворих на ЦД клінічно спостерігаються зміни з боку органів травлення. У пацієнтів I групи переважали прояви кишкової диспепсії, а у хворих II групи – скарги, характерні для біліарної диспепсії. У 57,5 % хворих I та у 63,6 % хворих II групи визначали больовий синдром. У групі хворих з ЦД 1 типу переважали пацієнти з нормальною вагою тіла та дефіцитом маси тіла (45,0 % та 35,0 % обстежених відповідно –  $p < 0,01$ ), тоді як серед пацієнтів з ЦД 2 типу – особи з ожирінням I ст. та надмірною вагою тіла (38,6 % ( $p < 0,01$ ) та 31,5 % ( $p < 0,05$ ) обстежених відповідно).

**Висновки.** 1. Клінічні ураження ПЗ у хворих на ЦД 1 типу та ХП проявляється ознаками кишкової диспепсії (проноси, поліфекалія, метеоризм) та вираженими спастичними болями періодичного характеру. 2. У хворих на ЦД 2 типу та ХП ураження підшлункової залози у переважній більшості випадків проявляється диспептичними розладами (нудота, блювання, гіркота у роті) на фоні постійного, ниючого болу у верхніх відділах черева. 3. При оцінці вгодованості в групі хворих на ЦД 1 типу та ХП переважають пацієнти з нормальною вагою та дефіцитом маси тіла, тоді як серед хворих з ЦД 2 типу та ХП – особи з ожирінням I ст. та надмірною вагою тіла.

**Ключові слова:** цукровий діабет, хронічний панкреатит, підшлункова залоза.

### Clinical features of pancreatic lesions in patients with diabetes mellitus and chronic pancreatitis

Ye.S. Sirchak<sup>1</sup>, V.Ye. Barani<sup>1</sup>, V.Yu. Koval<sup>1</sup>, Z.Yo. Fabri<sup>2</sup>  
Uzhhorod National University, <sup>1</sup>Department of Propedeutics of Internal Diseases; <sup>2</sup>Department of Biochemistry, Pharmacology and Physical Methods of Research, Uzhhorod

### Abstract

**Introduction.** Diabetes mellitus (DM) is the most dangerous challenge for humanity in the 21st century. Pathologies of the pancreas, including chronic pancreatitis (CP), the rate of distribution, the percentage of patients who are temporarily and permanently lost their capacity to work, without exaggeration can also be attributed to major medical and social problems of modern world.

**The purpose of the study** – to determine the clinical features of pancreatic lesions in chronic pancreatitis in patients with diabetes mellitus types 1 and 2.

**Materials and methods of research.** 84 patients with diabetes and CP were examined. The patients were divided into 2 groups: group I included 40 patients with type 1 diabetes mellitus, and group II comprised 44 patients with type 2 diabetes. All surveyed patients underwent general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory methods of investigation.

**Results and Discussion.** All patients with diabetes clinically have changes in the digestive system. In patients of group I were predominant manifestations of intestinal dyspepsia and in patients of group II these were – complaints characteristic of biliary dyspepsia. In 57.5% of patients of I and 63.6% of patients of group II the pain was defined. In the group of patients with type 1 diabetes, patients with normal body weight and body weight deficiency were predominant (45.0% and 35.0%, respectively,  $p < 0.01$ ), whereas among patients with type 2 diabetes, persons with obesity first grade and overweight (38.6% ( $p < 0.01$ ) and 31.5% ( $p < 0.05$ ), respectively).

**Conclusions.** 1. Clinical defeat of the pancreas in patients with type 1 diabetes and CP is manifested by signs of intestinal dyspepsia (diarrhea, polyfecal disease, flatulence) and severe spastic pain of periodic nature. 2. In patients with type 2 diabetes and CP, pancreatic lesions in the vast majority of cases manifest dyspeptic disorders (nausea, vomiting, bitterness in the mouth) at the background of constant, aching pain in the upper abdomen. 3. Patients with normal weight and deficiency of body weight predominate in the assessment of fatness in the group of patients with type 1 diabetes and CP, while among the patients with type 2 diabetes and CP there are persons with obesity first grade and overweight.

**Key words:** diabetes mellitus, chronic pancreatitis, pancreas.

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) – найнебезпечніший виклик людству в XXI столітті. ЦД належить до числа найбільш поширених захворювань людини, саме тому визначений Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) як неінфекційна епідемія, а в 2006 році ухвалено резолюцію ООН про боротьбу з ЦД. У різних країнах світу кількість хворих на цукровий діабет складає 4–7% загальної популяції [1,2,3,4].

Патології підшлункової залози, у тому числі хронічний панкреатит (ХП), за темпами розповсюдження, відсотком хворих, котрі тимчасово, а то й постійно втратили працездатність, без перебільшення також можна віднести до вагомих медико-соціальних проблем сучасності [5]. Часто ми зустрічаємося з гіпер- або гіподіагностикою ХП, а іноді він має маски інших гастроентерологічних захворювань [6], особливо на фоні поліморбідної патології, куди можна віднести й ЦД, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу [7, 8]. Визначення особливостей перебігу ХП у хворих з різними формами ЦД вимагає подальшого дослідження для диференційованого підходу корекції ураження підшлункової залози (ПЗ) у даного контингенту пацієнтів.

**Мета дослідження:** визначити клінічні особливості ураження підшлункової залози при хронічному панкреатиті у хворих на цукровий діабет 1 та 2 типів.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції (номер державної реєстрації 0118U004365).

**Матеріали та методи.** Під нашим спостереженням знаходилося 84 хворих на ЦД та ХП, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях ЗОКЛ ім. А. Новака м. Ужгород, та хворі, які знаходились на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря за місцем проживання.

Хворих розподілено на дві групи: в I групу увійшло 40 хворих на ЦД 1 типу, а II групу склали 44 пацієнти на ЦД 2 типу. Серед обстежених I групи чоловіків було 22 (55,0%), жінок – 18 (45,0 %). Середній вік становив  $39,3 \pm 4,7$  року. Серед обстежених II групи чоловіків було 26 (59,1 %), жінок – 18 (40,9 %). Середній вік становив  $48,4 \pm 6,2$  року. У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків

(55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав  $45,2 \pm 5,1$  року.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, 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.

Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).

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 дефіциту маси тіла; 16,0–18,5 – недостатній масі тіла; 18,5–24,9 – 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 [9].

Надання медичної допомоги хворим на ЦД 1 та 2 типів проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Діагноз ЦД 1 типу встановили згідно з критеріями ВООЗ (1999 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021), а саме – концентрація глюкози, виміряна натще (не менше 8-ми годин після останнього прийому їжі), складала в венозній або капілярній крові більше 6,1 ммоль/л, в венозній плазмі крові – більше 7,0 ммоль/л; концентрація глюкози, виміряна через 2 години після тесту на порушення толерантності до глюкози (або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі), складала у венозній крові більше 10,0 ммоль/л, або в капілярній крові або венозній плазмі крові більше 11,1 ммоль/л [10].

Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [11, 12]. Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) із доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення зовнішньосекреторної функції (ЗСН) ПЗ проводилось копрологіч-



не дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові, а також використовували  $^{13}\text{C}$ -змішаний тригліцеридний ( $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ) та  $^{13}\text{C}$ -амілазний дихальні тести ( $^{13}\text{C}$ -АДТ).

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 досліджень та їх обговорення.** У всіх обстежених нами хворих I групи встановлено ЦД I типу легкого ступеня важкості (відсутність кетоацидозу та ком, мікро- та макросудинних ускладнень ЦД), а також середнього ступеня важкості (в анамнезі кетоацидоз, а також наявність проявів діабетичної ретинопатії, нефропатії чи ангіопатія). У обстежених хворих II групи також діагностовано ЦД 2 типу переважно легкого та середнього ступеня важкості, що

характеризувалося відсутністю гіпоглікемічних реакцій, рівнем глюкози в крові натще до 8,5 ммоль/л, після їди – до 10 ммоль/л, HbA1c – не перевищував 7 %.

У обстежених обох груп встановлено хронічне ураження ПЗ за даними УЗД ОЧП, що проявлялося порушенням зовнішньосекреторної недостатності ПЗ за результатами копрологічного дослідження, змін рівня амілази у сироватці крові, а також даних  $^{13}\text{C}$ -ЗТДТ та  $^{13}\text{C}$ -АДТ.

Аналіз проведених обстежень встановив, що у всіх хворих на ЦД клінічно спостерігаються зміни з боку органів травлення, серед яких у пацієнтів I групи (ЦД I типу) переважали прояви кишкової диспепсії (схильність до проносів, поліфекалія), а хворих II групи (ЦД 2 типу) частіше турбували симптоми біліарної диспепсії (відрижка гірким, нудота, що часто супроводжувалась блювотою, а також гіркота у роті).

Таблиця 1

Частота і характер проявів диспептичного синдрому у хворих на ЦД та ХП

Клінічні прояви	Обстежені хворі			
	I група (n=40) хворі із ЦД 1 типу		II група (n=44) хворі із ЦД 2 типу	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Прояви кишкової диспепсії:</b>				
Скарги на порушення стільця				
- проноси	27	67,5 % **	12	27,3 %
- закрепи	3	7,5 %	8	18,2 %
- закрепи, які змінювалися проносами	10	25,0 %	24	54,5 % *
- поліфекалія	29	72,5 % **	17	42,5 %
- відчуття неповного випорожнення	18	45,0 %	22	50,0 %
Метеоризм	16	40,0 %	31	70,5 % *
<b>Прояви біліарної диспепсії:</b>				
Нудота	12	30,0 %	26	65,0 % **
Бльовота	5	12,5 %	12	27,3 %
Відрижка гірким	5	12,5 %	31	70,5 % **
Гіркота у роті	7	17,5 %	24	54,5 % **
Відчуття «переповнення» після прийому їжі	10	25,0 %	27	61,4 % **

Примітка: різниця між показниками у хворих I та II груп достовірна:

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

У всіх обстежених хворих на ЦД виявляли прояви диспептичного синдрому (табл.1). У пацієнтів I групи переважали прояви кишкової диспепсії, а у хворих II групи – скарги, характерні для біліарної диспепсії. При цьому у хворих I групи (ЦД I типу) кишкові розлади проявлялись із поліфекалією (у 75,2 % пацієнтів,  $p < 0,01$ ) схильністю до проносів (у 67,5 % хворих,  $p < 0,01$ ), відчуттям неповного випорожнення після акту дефекації (у 45,0 % хворих).

У хворих на ЦД 2 типу провідними клінічними проявами диспептичного синдрому

були відрижка гірким (у 70,5 % пацієнтів,  $p < 0,01$ ), гіркота у роті (у 54,5 % пацієнтів,  $p < 0,01$ ), нудота (у 65,0 % пацієнтів,  $p < 0,01$ ) та відчуття «переповнення» після прийому їжі (особливо жирної, смаженої). Метеоризм також частіше визначали у хворих із ЦД 2 типу (у 70,5 % випадків,  $p < 0,01$ ), ніж у пацієнтів із ЦД I типу.

Обстежені хворі на ХП та ЦД скаржились на біль різного характеру та інтенсивності, а також важкість у верхніх відділах живота (табл. 2).

Частота і характер больового синдрому в обстежених хворих на ЦД та ХП

Клінічні прояви	Обстежені хворі			
	І група (n=40) хворі з ЦД 1 типу		ІІ група (n=44) хворі з ЦД 2 типу	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Больовий синдром:</b>	23	57,5 %	28	63,6 %
<b>Локалізація</b>				
- у правому підребер'ї	4	17,4 %	16	57,2 %* *
- у лівому підребер'ї	10	43,5 %**	2	7,1 %
- в епігастрії	6	26,1 %	6	21,4 %
- без чіткої локалізації, частіше по ходу товстої кишки	3	13,0 %	4	14,3 %
<b>Характер</b>				
- ниючий	8	34,8 %	21	75,0 %* *
- спастичний	15	65,2 %**	7	25 %*
<b>Тривалість</b>				
- періодична	19	82,6 %**	5	17,9 %
- постійна	4	17,4 %	23	82,1 %* *

Примітка: різниця між показниками у хворих І та ІІ груп достовірною:

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Як наведено у таблиці 3, у 57,5 % хворих І та у 63,6 % хворих ІІ групи визначали больовий синдром. У хворих І групи біль локалізувався частіше у лівому підребер'ї (у 43,5 % випадків,  $p < 0,01$ ) та в епігастрії (у 26,1% випадків), тоді як у хворих ІІ групи, частіше у правому підребер'ї (у 57,2 % випадків обстежених,  $p < 0,01$ ). У хворих з ЦД 1 типу частіше визначали біль спа-

стичного, періодичного характеру (у 65,2 % та у 82,6 % випадків відповідно –  $p < 0,01$ ), тоді як у хворих на ЦД 2 типу частіше спостерігали постійний, ниючий біль у правому підребер'ї (у 82,1 % та у 75,0 % випадків відповідно –  $p < 0,01$ ). Отже, у хворих ІІ групи частіше діагностували біль постійного характеру, тоді як у хворих І групи симптоми виникали 2-3 рази на місяць.

Таблиця 3

Розподіл обстежених хворих на ХП та ЦД 1 та 2 типів залежно від ІМТ

Показник	Обстежені хворі	
	І група (n=40) хворі з ЦД 1 типу	ІІ група (n=44) хворі з ЦД 1 типу
<b>Виражений дефіцит маси тіла</b> (ІМТ: менше 16,0)	10,0 % *	–
<b>Дефіцит маси тіла</b> (ІМТ: 16,0–18,5)	35,0 % **	–
<b>Нормальна вага</b> (ІМС: 18,5 – 24,9)	45,0 % **	11,4 %
<b>Надмірна вага</b> (ІМС: 25,0 – 29,9)	7,5 %	31,8 % *
<b>Ожиріння І ступеня</b> (ІМС: 30,0 – 34,9)	2,5 %	38,6 % **
<b>Ожиріння ІІ ступеня</b> (ІМС: 35,0 – 39,9)	–	18,2 % *

Примітка: показник у хворих до та після лікування достовірний:

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Аналіз показників ІМТ вказує на відмінності між обстеженими хворими на ЦД 1 та 2 типів, а саме – в групі хворих із ЦД 1 типу переважали

пацієнти з нормальною вагою тіла та дефіцитом маси тіла (45,0 % та 35,0 % обстежених відповідно –  $p < 0,01$ ), тоді як серед пацієнтів із ЦД 2

типу – особи з ожирінням I ст. та надмірною вагою тіла (38,6 % ( $p < 0,01$ ) та 31,5 % ( $p < 0,05$ ) обстежених відповідно). Слід зазначити, що серед хворих на ЦД 1 типу та ХП не виявлено пацієнтів з ожирінням II ст., а серед обстежених із ЦД 2 типу та ХП, навпаки, не визначали осіб з дефіцитом маси тіла (табл. 3).

Таким чином, перебіг ХП має свої особливості залежно від форми ЦД, а саме – ЗСН ПЗ при ЦД 1 типу проявляється проносом, поліфекалією, що, в свою чергу, призводить до формування дефіциту маси тіла у даних пацієнтів. У хворих на ЦД 2 типу ХП проявляється проявами біліарною симптоматикою, частіше у осіб з надмірною вагою та ожирінням різного ступеня вираженості. Своєчасне виявлення особливостей клінічного перебігу ХП має лежати в основі проведення

диференційованого підходу до лікування у хворих на ЦД 1 та 2 типів.

**Висновки.** 1. Клінічне ураження ПЗ у хворих на ЦД 1 типу та ХП проявляється ознаками кишкової диспепсії (проноси, поліфекалія, метеоризм) та вираженим спастичним болем періодичного характеру.

2. У хворих на ЦД 2 типу та ХП ураження підшлункової залози у переважній більшості випадків проявляється диспептичними розладами (нудота, блювання, гіркота у роті) на фоні постійних, ниючих болів у верхніх відділах черева.

3. При оцінці вгодованості в групі хворих на ЦД 1 типу та ХП переважають пацієнти з нормальною вагою та дефіцитом маси тіла, тоді як серед хворих із ЦД 2 типу та ХП – особи з ожирінням I ст. та надмірною вагою тіла.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Інформація про фінансування.** Автори не отримували ніяких винагород ні в якій формі від фірм-виробників лікарських препаратів, медичного обладнання та матеріалів, у тому числі конкурентів, здатних вплинути на результати роботи.

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

Сірчак Є.С. – концепція і дизайн дослідження,

Барані В.Є. – збирання й обробка матеріалів, написання тексту.

Коваль В.Ю. – аналіз отриманих даних.

Фабрі З.Й. – статистична обробка матеріалів.

#### Список використаної літератури

1. Pan'kiv VI Diabetes Mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors. *International Endocrinology Journal*. 2013; 7 (55): 95-104. (in Ukrainian)
2. Fadejenko GD. Factori riska razvitija zbolevanij podzheludochnoj zhelezi i ich korrakcija. *Health of Ukraine. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology*. 2016; 2 (40): 33. (in Russian).
3. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidručna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici. *Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology*. 2016; 2 (40): 54-55. (in Ukrainian).
4. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. Hyperadipocytokemia – marker of remodeling of the pancreas in chronic pancreatitis with type 2 diabetes mellitus. *Suchasna Gastroenterologija*. 2016; 5 (91): 15-20. (in Ukrainian).
5. Raksha NG, Halenova TI, Vovk TB, Sukhodolia SA, Beregova TV, Ostapchenko LI. Proteolytic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. *Visnik problem biologii i medicine*. 2019; 3 (152): 186-191. (in Ukrainian) DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191
6. Hristich TM, Hontsariuk DO. Etiological factors which from the chronical pancreatitis. *Zdobutki klinichnoji I eksperimentalnoji medicine*. 2018; 3: 20-17. (in Ukrainian) DOI 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221
7. Larin AS, Tkach SM. Phatogenetocheskaja rol kisechnogo disbioza v razvitii ozhirenia, insulinorezistentnosti I sacharnogo diabeta 2 tipa. *Health of Ukraine. Thematic number. Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology*. 2016; 2 (40): 20-21. (in Russian).
8. Zhuravlyova LV, Shekhovtsova YuO. The Diabetes Mellitus Type 2 and Chronic Pancreatitis: One Gland – Two Problems. *Drugs of Ukraine*. 2014. 9 (185); 11-14. (in Ukrainian).
9. 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)
10. Hobzej MK, Guljchij MV, Manyjkovskij BM et al. Type 1 Diabetes Mellitus in young people and adults. Unified clinical protocol for primary, emergency, secondary (specialized) and third (highly specialized) medical care. Kijiv; 2014. 71 p. (in Ukrainian). <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>
11. Hobzej MK, Guljchij MV, Stepanenko AV et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care. Kijiv; 2012. 118 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
12. Hobzej MK, Matyuha LF, Netjazhenko VZ et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence. Kijiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>

Стаття надійшла до редакції: 18.10.2019 р.

## Зміна рівнів амінокислот сироватки крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки та цукровий діабет 2 типу

Є.С. Сірчак<sup>1</sup>, В.І. Грига<sup>1</sup>, А.В. Стегура<sup>1</sup>, Й.І. Пічкарь<sup>2</sup>

e-mail: sirchakliza777@gmail.com

Ужгородський національний університет; медичний факультет; <sup>1</sup>кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб; <sup>2</sup>кафедра госпітальної терапії, Ужгород

### Реферат

**Вступ.** Сучасний пацієнт – це хворий із коморбідним, поліморбідним фоном. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із цукровим діабетом (ЦД) 2 типу, серцево-судинними захворюваннями.

**Мета дослідження:** дослідити зміни рівнів амінокислот (АК) сироватки крові у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

**Матеріали та методи.** Обстежено 76 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Пацієнтів поділили на групи, а саме: в I підгрупу увійшло 36 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ); II підгрупу склали 40 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Проведено кількісне визначення рівня вільних АК у сироватці крові, проводили за методом обернено-фазової вискоєфективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Аналіз показників білкового обміну вказує на зменшення кількості загального білка у сироватці крові переважно у хворих II групи, що супроводжувалось диспротеїнемією. Встановлено переважне зменшення рівнів вільних АК сироватки крові у обох груп обстежених пацієнтів. При цьому більш суттєве відхилення від норми встановлено у II групі пацієнтів, а саме – зменшення рівнів триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, аргініну ( $p < 0,01$ ), а також незначне зменшення вмісту аланіну, треоніну, серину, лізину ( $p > 0,05$ ). Ці зміни супроводжувались статистично достовірним збільшенням рівнів цистеїну, а також показників глутаміну, аспарагіну, фенілаланіну, валіну ( $p > 0,05$ ). Ідентичні, але менш виражені зміни встановлено і в групі хворих з НАЖГ та ЦД 2 типу.

**Висновки.** 1. У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу встановлено диспротеїнемія у сироватці крові із переважним збільшенням рівня  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів. 2. Зміни рівнів вільних АК у сироватці крові у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу проявляються зменшенням показників триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, аргініну, а також збільшенням концентрації цистеїну, проліну, валіну, глутаміну. Ці зміни більш виражені у пацієнтів на ЦД 2 типу із ураженням печінки на стадії НАСГ, ніж НАЖГ.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2 типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний жировий гепатоз, неалкогольний стеатогепатит, амінокислоти.

### Changes of amino acid levels in serum in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes

Ye.S. Sirchak<sup>1</sup>, V.I. Griga<sup>1</sup>, A.V. Stegura<sup>1</sup>, Yo.I. Pichkar<sup>2</sup>

Uzhhorod National University, faculty of medicine, <sup>1</sup>Department of propaedeutics of internal diseases, <sup>2</sup>Department of Hospital Therapy, Uzhhorod

### Abstract

**Introduction.** The modern patient is a patient with a comorbid, polymorphic background. Today, the community of pathogenetic mechanisms for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and metabolic syndrome has been proven and their association with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease is becoming apparent.

**The purpose of the study** – to investigate changes in serum amino acid (AK) levels in patients with NAFLD and type 2 diabetes.

**Materials and methods of research.** 76 patients with NAFLD and type 2 diabetes were examined. The patients were divided into groups, namely: in the I subgroup were 36 patients with non-alcoholic fat liver disease (NAFLD); The second subgroup was 40 patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). All patients examined were subjected to general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory testing. Quantitative determination of the level of free AK in serum was performed by the method of reversed-phase high-performance liquid chromatography in isocratic mode of elution with electrochemical detection.

**Results and Discussion.** The analysis of protein metabolism indicates a decrease in the amount of total protein in the serum mainly in patients of group II, accompanied by dysproteinemia. There was a predominant decrease in serum free AK levels in both groups of patients. However, a more significant deviation from the norm was established in the second group of patients, namely a decrease in levels of tryptophan, tyrosine, methionine, leucine, arginine ( $p < 0,01$ ), as well as a slight decrease in the content of alanine, threonine, serine, lysine ( $p > 0,05$ ). These changes were accompanied by statistically significant increases in cysteine levels, as well as glutamine, asparagine, phenylalanine, valine ( $p > 0,05$ ). Identical but less pronounced changes were found in the group of patients with NAFLD and type 2 diabetes.

**Conclusions.** 1. Patients with NAFLD and type 2 diabetes have serum dysproteinemia with a predominant increase in  $\alpha_2$ - and  $\gamma$ -globulin levels. 2. Changes in serum free levels of AK in patients with NAFLD and type 2 diabetes are manifested by a decrease in tryptophan, tyrosine, methionine, leucine, arginine, as well as an increase in cysteine, proline, valine, and glutamine concentrations. These changes are more expressed in patients with type 2 diabetes mellitus with NASH than with NAFLD.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic fatty hepatosis, non-alcoholic steatohepatitis, amino acids.

**Вступ.** Тепер є всесвітня епідемія неінфекційних захворювань, таких як серцево-судинні патології, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) тощо [1]. Сучасний пацієнт – це хворий із коморбідним, поліморбідним фоном.

Поняття НАЖХП включає дві морфологічні форми захворювання: неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) і неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Важкість захворювання при НАСГ досить варіабельна, включно з фіброзом, цирозом ЦП і гепатоцелюлярною карциномою [2, 3, 4]. Незважаючи на маску «нешкідливого» захворювання, у 12–40% хворих із простим стеатозом протягом 8–13 років формується НАСГ, у половини з них розвивається прогресуючий фіброз і у 1/6 – ЦП [5].

НАЖХП охоплює спектр захворювань, тісно пов'язаних із метаболічними факторами ризику. На сьогодні доведено спільність патогенетичних механізмів для НАЖХП та метаболічного синдрому і стає очевидним їх зв'язок із ЦД 2 типу, серцево-судинними захворюваннями тощо [6, 7]. Відомо, що у хворих ЦД порушуються всі види обмінних процесів в організмі, і в тій чи іншій мірі страждають всі органи і системи. Отже, на фоні порушеного обміну речовин при ЦД 2 типу у поєднанні з НАЖХП у пацієнтів виникають глибокі зміни метаболічних реакцій і стає очевидним факт порушення рівнів різних біологічно активних сполук в організмі, в тому числі й амінокислот, що вимагає подальшого дослідження.

**Мета дослідження:** дослідити зміни рівнів амінокислот сироватки крові (АСК) у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу.

Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», номер державної реєстрації: 0115U001103), а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції (номер державної реєстрації 0118U004365).

**Матеріали та методи.** На клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» (гастроентерологічне та ендокринологічне відділення ЗОКЛ ім. А. Новака) за 2016–2019 рр. обстежено 76 хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу. Пацієнтів поділили на групи, а саме: в I підгрупу увійшло 36 хворих на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) (серед них чоловіків було 20 (55,6%), жінок 16 (44,4%), середній вік становив  $48,3 \pm 5,5$  року); II підгрупу склали 40 хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) (серед них чоловіків було 24 (61,6%), жінок 16 (40,0%); середній вік становив  $47,8 \pm 7,2$  років).

У контрольну групу увійшло 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0%), жінок – 8 (40,0%). Середній вік склав  $47,6 \pm 5,8$  року.

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 законодавства 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). Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження.

Кількісне визначення рівня вільних амінокислот (АК) у сироватці крові проводили за методом обернено-фазової високоефективної рідинної хроматографії в ізократичному режимі елюювання з електрохімічним детектуванням (І. Н. Краснова та інші, 2000 р.). Для хроматографії використовували рідинний хроматограф («Мілхром», Росія) з електрохімічним детектором [8].

Діагноз НАЖХП встановили 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. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту [2].

Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118). Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0%) [9, 10].

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 досліджень та їх обговорення.** За результатами лабораторно-інструментальних методів дослідження у хворих на ЦД 2 типу встановлено зміни, характерні для стеатозу (I група обстежених) та стеатогепатиту (II група обстежених).

Аналіз показників білкового обміну вказує на зменшення кількості загального білка у сироватці крові переважно у хворих II групи. Диспротеїнемія у хворих ЦД 2 типу на НАСГ проявлялася зменшенням рівня альбуміну (до  $35,1 \pm 1,2\%$  –  $p < 0,05$ ) та

підвищенням показників  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів (до  $11,7 \pm 1,1$  % та до  $23,8 \pm 0,8$  % –  $p < 0,05$ ). У хворих на ЦД 2 типу та НАЖГ також встановлено тенденцію до зниження рівня загального білка та альбуміну в

сироватці крові, що супроводжувалось підвищенням глобулінових фракцій ( $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів), поряд із цим різниця була статистично не достовірна. Результати наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Зміна показників білкового обміну сироватки крові в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі на НАЖХП та ЦД 2 типу	
		I група (n=36) хворі з НАЖГ та ЦД 2 типу	II група (n=40) хворі з НАСГ та ЦД 2 типу
		M ± m	M ± m
Загальний білок (г/л)	73,7 ± 0,9	67,3 ± 1,1	60,1 ± 2,4 *
- альбуміни (%)	46,2 ± 1,1	38,3 ± 0,8	35,1 ± 1,2 *
Глобуліни:			
- $\alpha_1$ (%)	4,4 ± 0,5	4,6 ± 0,8	4,8 ± 0,4
- $\alpha_2$ (%)	6,5 ± 0,7	9,1 ± 0,7	11,7 ± 1,1 *
- $\beta$ (%)	10,2 ± 0,9	11,8 ± 1,2	13,7 ± 1,2
- $\gamma$ (%)	17,9 ± 1,1	18,3 ± 0,5	23,8 ± 0,8 *

Примітка: показники у хворих достовірно відрізняються від таких показників контрольної групи: \* –  $p < 0,05$ .

Диспротеїнемія у сироватці крові супроводжувалася порушенням рівнів вільних АК сироватки крові, особливо у хворих з НАСГ та ЦД 2 типу (II група). Результати наведені у таблиці 2.

ватки крові, особливо у хворих з НАСГ та ЦД 2 типу (II група). Результати наведені у таблиці 2.

Таблиця 2

Рівні вільних АК сироватки крові в обстежених хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу і контрольної групи

Амінокислоти (нмоль/мл)	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі на НАЖХП та ЦД 2 типу	
		I група (n=36) хворі з НАЖГ та ЦД 2 типу	II група (n=40) хворі на НАСГ та ЦД 2 типу
		M ± m	M ± m
Цистеїн (Cys)	177,15 ± 11,15	195,17 ± 8,13	221,41 ± 11,56*
Орнітин (Orn)	243,25 ± 14,22	254,56 ± 10,12	267,20 ± 11,17
Лізин (Lys)	270,01 ± 18,26	263,16 ± 7,99	258,03 ± 7,07
Гістидин (His)	88,30 ± 12,07	86,11 ± 11,14	87,24 ± 7,13
Аргінін (Arg)	93,11 ± 8,77	62,15 ± 4,76 *	40,08 ± 3,15 **, +
Аспарагін (Asp)	8,44 ± 0,76	8,63 ± 0,78	8,99 ± 0,61
Серин (Ser)	118,30 ± 12,75	113,70 ± 10,09	109,56 ± 7,15
Гліцин (Gly)	276,15 ± 14,33	277,15 ± 10,11	275,06 ± 14,10
Глутамін (Gln)	514,35 ± 17,05	522,45 ± 11,03	535,40 ± 7,88
Треонін (Thr)	162,11 ± 10,45	156,23 ± 8,89	146,71 ± 10,23
Аланін (Ala)	410,45 ± 20,03	408,09 ± 13,16	392,15 ± 7,45
Пролін (Pro)	150,07 ± 12,65	156,00 ± 9,67	197,22 ± 10,34 *, +
Тирозин (Tyr)	60,09 ± 2,05	46,13 ± 2,16 *	30,15 ± 3,23 **, +
Триптофан (Trp)	57,66 ± 3,42	41,15 ± 2,28 *	29,05 ± 2,45 **, +
Метіонін (Met)	24,06 ± 3,33	14,01 ± 1,24 *	10,07 ± 1,88 **
Валін (Val)	218,19 ± 15,26	228,50 ± 9,12	244,41 ± 10,13
Фенілаланін (Phe)	84,17 ± 5,11	86,33 ± 4,14	95,16 ± 3,12
Лейцин (Leu)	123,11 ± 7,85	84,23 ± 4,26 *	60,77 ± 2,89 **
Ізолейцин (ILeu)	115,13 ± 5,12	100,08 ± 4,77	96,17 ± 3,26*

Примітка: показники у хворих достовірно відрізняються від таких показників контрольної групи: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; різниця між показниками у хворих I та II груп достовірні: + –  $p < 0,05$ .

Аналіз отриманих даних вказує на переважне зменшення рівнів вільних АК сироватки крові у обох груп обстежених пацієнтів. При цьому більш

суттєве відхилення від норми встановлено у II групі пацієнтів, а саме – зменшення рівнів триптофану (до  $29,05 \pm 2,45$  нмоль/мл –  $p < 0,01$ ), тирозину

(до  $30,15 \pm 3,23$  нмоль/мл –  $p < 0,01$ ), метіоніну (до  $10,07 \pm 1,88$  нмоль/мл –  $p < 0,01$ ), лейцину (до  $60,77 \pm 2,89$  нмоль/мл –  $p < 0,05$ ), аргініну (до  $40,08 \pm 3,15$  нмоль/мл –  $p < 0,01$ ), а також незначне зменшення вмісту аланіну, треоніну, серину, лізину ( $p > 0,05$ ). Ці зміни супроводжувались статистично достовірним збільшенням рівнів цистеїну (до  $256,85 \pm 17,25$  нмоль/мл –  $p < 0,01$ ), проліну (до  $286,12 \pm 16,11$  нмоль/мл –  $p < 0,01$ ), а також показників глутаміну, аспарагіну, фенілаланіну, валіну ( $p > 0,05$ ).

Ідентичні, але менш виражені зміни встановлено і в групі хворих із НАЖГ та ЦД 2 типу – статистично достовірне зменшення рівня триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, аргініну ( $p < 0,05$ ) при незначному збільшенні рівня цистеїну, проліну, валіну, а також глутаміну, фенілаланіну, гліцину, орнітину.

Отже, у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу встановлено порушення синтетичної функції

печінки, що проявляється зниженням рівня загального білка у сироватці крові. Амінокислотний дисбаланс, що виникає при метаболічно індукованих розладах у даних пацієнтів вимагає подальшого дослідження в даному напрямку для розуміння процесів, що відбуваються в організмі у хворих при НАЖХП та ЦД 2 типу.

**Висновки.** 1. У хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу встановлена диспротеїнемія у сироватці крові із переважним збільшенням рівня  $\alpha_2$ - та  $\gamma$ -глобулінів.

2. Зміни рівнів вільних АК у сироватці крові у хворих на НАЖХП та ЦД 2 типу проявляються зменшенням показників триптофану, тирозину, метіоніну, лейцину, аргініну, а також збільшенням концентрації цистеїну, проліну, валіну, глутаміну. Ці зміни більш виражені у пацієнтів на ЦД 2 типу із ураженням печінки на стадії НАСГ, ніж НАЖГ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Інформація про фінансування.** Автори не отримували ніяких винагород ні в якій формі від фірм-виробників лікарських препаратів, медичного обладнання та матеріалів, у тому числі конкурентів, здатних вплинути на результати роботи.

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

Сірчак Є.С. – концепція і дизайн дослідження.

Барані В.Є. – збирання й обробка матеріалів, написання тексту.

Коваль В.Ю. – аналіз отриманих даних.

Фабрі З.Й. – статистична обробка матеріалів.

#### Список використаної літератури

1. Pataia V, Papacleovoulou G, Nikolova V et al. Paternal cholestasis exacerbates obesity-associated hypertension in male offspring but is prevented by paternal ursodeoxycholic acid treatment. *International Journal of Obesity*. 2018; May: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0095-0>
2. 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. doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004.
3. Ivaskin VT Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease: clinical recommendations. Moskva: MED-press-inform; 2015, 32 p. (in Russian)
4. Fadienko GD, Gridnyev AE Efficiency and safety of ademetonine in the correction of liver function in patients with steatohepatitis. The results of an open comparative post-marketing study. *Gastroenterology*. 2018; 52 (2): 27-34. (in Russian)
5. Dragomiretska NV, Zabolotna IB, Izha GM New potential of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014; 2 (52): 42-45. (in Russian)
6. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA, Oshmyanskaya Nyu Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017; 51 (3): 188-195. doi: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635 (in Ukrainian)
7. Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease. *Gastroenterology*. 2018; 52 (1): 13-18. doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772 (in Ukrainian)
8. Krasnova IN, Karpova LA, Cherkas YuV Opredelenije aminokislot v sivorotke krovi cheloveka metodom obrachenno-fazovoj visokoeffektivnoj zhidkostnoj chromatografii v rezhime izokraticeskogo eljuirovanija. *Zhurnal analiticheskoy khimii*. 2000; 55 (1): 66–74.
9. Hobzej MK, Guljchij MV, Stepanenko AV et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care. Kijiv; 2012. 118 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>
10. Hobzej MK, Matyuha LF, Netjazhenko VZ et al. Type 2 Diabetes Mellitus. Adapted clinical guideline based on evidence. Kijiv; 2012. 343 p. (in Ukrainian). <http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/>

**Стаття надійшла до редакції:**

# ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

© О.Г. Лавер, Ю.М. Фатула, К.О. Лавер, 2019

УДК 616.001.4 -057.36 – 08(091). 1914/1918

## Про можливі військові втрати Закарпаття у Першій світовій війні (архівно-статистичне дослідження)

О.Г. Лавер<sup>1</sup>, Ю.М. Фатула<sup>2</sup>, К.О. Лавер<sup>3</sup>  
[y.fatula@gmail.com](mailto:y.fatula@gmail.com)

*Ужгородський національний університет, <sup>1</sup>факультет інформаційних технологій,  
<sup>2</sup>факультет післядипломної освіти, <sup>3</sup>медичний факультет №2, Ужгород*

### Реферат

**Вступ.** Питання військових втрат жителів Закарпаття в лавах австро-угорської армії у Першій світовій війні на сьогоднішній день є практично не вивченим.

**Мета дослідження:** на підставі бібліографічних та архівних матеріалів, використовуючи науково обґрунтовані математичні розрахунки, встановити найбільш імовірні можливі втрати Закарпаття у Першій світовій війні.

**Матеріали та методи.** Аналізується достовірність джерельних баз із підрахунку військових втрат. Авторами на основі достовірних джерел наводяться наближені розрахунки можливих втрат закарпатців за трьома напрямками: 1) базуючись на чисельності населення тодішнього Закарпаття та Австро-Угорщини; 2) аналізуючи територіальний принцип мобілізації в Австро-Угорщини; 3) опираючись на архівні дані чеського військового державного архіву (м. Прага).

**Результати досліджень та їх обговорення.** На підставі введення поняття розмаху військових втрат широкий інтервал втрат коливається в межах 9.775 – 33.204 загиблих австро-угорських вояків, мобілізованих із території нинішнього Закарпаття. Звужений інтервал дає оцінку 13.596 – 17.594 – 23.889, хоча, на думку авторів, реальні втрати, вірогідніше, коливаються у вимірі 17.5000 – 18.000.

**Висновки.** Авторами вперше оприлюднені науково обґрунтовані цифри найбільш імовірних військових втрат закарпатців у Першій світовій війні, яка була драматичною сторінкою в історії нашого краю.

**Ключові слова:** Перша світова війна, австро-угорська армія, військові втрати, Закарпаття.

### Estimation of Transcarpathian losses in the World War I (archival and statistical research)

Laver O.G., Fatula Yu.M., Laver K.O.

*Faculty of Information Technologies, Faculty Of Postgraduate and Pre-University Education, Medical Faculty №2*

### Abstract

**Introduction.** The issue of the military casualties of Transcarpathian citizens in hands of the Austro-Hungarian army in World War I is not explored yet.

**Objective.** To establish the most probable admissible losses of Transcarpathia's population in the World War I on the basis of bibliographic and archival materials, science-based mathematical calculations.

**Materials and methods.** The analysis was carried out on the reliability of source bases with calculation of military losses. The authors, based on reliable sources, provide approximate calculations of admissible losses of Transcarpathians in three directions: 1. based on the population of the Transcarpathia region and Austria-Hungary; 2. analyzing the territorial principle of mobilization in Austria-Hungary; 3. based on the archival data of the Czech State Military Archive (Prague).

**Results and discussions.** Based on the introduction on the concept of scale of military casualties authors obtained a wide range of casualties, namely 9,775 – 33,204 killed Austro-Hungarian soldiers, which were mobilized from the territory of nowadays Transcarpathia region. The narrowed interval estimates 13,596 – 17,594 – 23,889, although, according to the authors, the real losses are more likely to be 17,500 – 18,000.

**Conclusions.** For the first time the authors published scientifically substantiated figures of the most probable military losses of transcarpathians in the World War I, which was a dramatic page in the history of our region.

**Key words:** World War I, Austro-Hungarian army, military losses, Transcarpathia.

**Вступ.** Більше 100 років тому завершилася Перша світова війна, але багато питань, пов'язаних із нею залишаються актуальними і невивченими й до цього часу. Не оминула Велика війна, як її ще називають у світі, і наш Закар-

патський край, значна частина якого стала ареною бойових дій протягом 1914–1916 рр. з великими матеріальними руйнуваннями. Але людські втрати були ще більшими. З кожної родини, яка проживала у нашому краї, чоловіки призовного



віку були мобілізовані до лав австро-угорської армії. Тисячі з них ніколи більше не повернулися додому, десятки тисяч прийшли з фізичними та душевними ранами. Проте, на жаль, інформація, пов'язана з цією війною має в основному описовий характер, цифрові дані, які би характеризували участь та втрати закарпатців у Першій світовій війні, практично відсутні.

Першим українським науковим дослідженням, в якому наводяться достовірні цифри військових втрат закарпатців, стала книга Юрія Фатули «Неси мамці жалість мою... Закарпатці у Першій світовій війні» (видавництво «Патент», Ужгород, 2018) [5]. На підставі опрацювання всіх 180 тисяч карточок полеглих вояків австро-угорської армії (1914 – 1918) з чеського військового державного архіву (м. Прага) автором було встановлено близько 4 тисяч полеглих воїнів, мобілізованих із території нинішнього Закарпаття (повні дані про 1516 з них наведені у мартиролозії книги).

Окрім цього, автори статті мають особисту мотивацію до її написання. Дід Олександра Лавера та прадід Катерини Лавер – **Михайло Лавер**, уродженець с. Зняцьово Мукачівського району, служив угорським гонведом і наприкінці листопада 1914 року під час боїв за словацьке місто Гуменне потрапив до російського полону, який відбував у містах Новосибірськ і Ярославль. Повернувся з полону додому наприкінці 1917 року.

Прадід Юрія Фатули – **Антал (Томаш) Фатула**, уродженець с. Вовкове Ужгородського району, був мобілізований на початку війни і воював у 66-му Унгварському піхотному полку австро-угорської армії. З 1914 р. офіційно вважався зниклим безвісти. Судовим рішенням від 31 грудня 1918 р. (уже по завершенню війни) був визнаний померлим, на підставі чого його

вдова (мати трьох дітей) отримувала пенсію від Чехословацької держави. Точні обставини загибелі досі не відомі.

**Мета дослідження:** на підставі бібліографічних та архівних матеріалів, використовуючи науково обгрунтовані математичні розрахунки, встановити найбільш ймовірні можливі втрати Закарпаття у Першій світовій війні.

**Матеріали та методи.** Джерельні бази та методика підрахунку втрат.

1. Підрахунок бойових втрат за матеріалами бойових звітів безпосередньо з поля бою. Вказані матеріали давно заслужили славу «каламутного», тобто необ'єктивного джерела. Пояснюється це тим, що зниження власних втрат і навпаки, завищення втрат у противника – це поширена практика усіх армій світу.

2. Підрахунок втрат за даними подворового обходу, або подворове опитування.

Дані таких опитувань є більш достовірними. Подворове опитування проводиться через деякий час після завершення війни і має на меті встановити не тільки число убитих і поранених бійців, але в першу чергу тих, хто зник безвісти, або з ким родина втратила зв'язки. Визначення долі цих людей – справа багатьох років, і навіть десятиріччя оскільки військовослужбовець міг зникнути безвісти через такі обставини:

- він міг загинути, але його тіло не вдалося знайти, або ідентифікувати;

- він міг потрапити в полон, де міг померти; міг укорінитися на новому місці і не повернутися додому; міг повернутися додому з полону в різний час після завершення війни.

Як приклад, на основі джерела [2, с.161-162], розглянемо, як уточнювалися втрати німецької армії після завершення Першої світової війни (табл. 1).

Таблиця 1

Уточнення втрат німецької армії після завершення Першої світової війни

Кількість загиблих	Дата і рік
1.621.034	Кінець 1918 р.
1.821.922	31.10.1922 р.
2.030.000	10.05.1924 р.
2.036.897	1934 р.

Як випливає з таблиці, більш-менш точні дані про втрати німецької армії стали відомими через 6–16 років після завершення війни. У багатьох випадках визнання зниклих безвісти такими, що насправді загинули, проводиться за рішенням спеціальних судів.

3. Вивчення і аналіз картотек загиблих військовослужбовців, які зберігаються у військових архівах. Проте тут слід прийняти до уваги ряд обставин: не всі військові архіви є відкритими; картоте-

ки загиблих можуть бути неповними; можливим є дублювання карточок загиблих, а тому при роботі з картотеками слід ретельно вилучати дублерів.

При наближеному обчисленні втрат доцільно вести мову про розмах втрат, а саме – про встановлення нижньої та верхньої оцінки втрат, а також найбільш достовірної, на думку авторів дослідження, середньої оцінки втрат.

Про людські втрати Австро – Угорщини у Першій світовій війні.

Питання визначення людських втрат Австро-Угорщини у роки Першої світової війни є непротриманим завданням. На початку війни в австро-угорській армії чіткої системи обліку втрат не було, не існувало якихось спеціальних стандартних форм документації. Облік загиблих був доручений військовим капеланам, які знаходилися далеко від передової. Тому вони проводили його на підставі усної інформації від свідків загибелі. Звичайно, такий облік не міг бути повним [6]. Наприкінці 1918 року внаслідок військових пора-

зок на фронті й розрухи в тилу ця держава розпалася, більше того – на її території наступного, 1919 року, продовжувалися бойові дії (українсько-польська війна, чесько-угорський та румуно-угорський військові конфлікти), мав місце «білий» та «червоний» терор в Угорщині, почалися міграційні процеси, які зачепили десятки і сотні тисяч людей. Тобто у даному випадку слід вести мову про розмах людських втрат цієї держави. За нашими обчисленнями, вони були такими [1, с.642] (табл. 2):

Таблиця 2

Людські втрати Австро-Угорщини у Першій світовій війні

Види втрат	Нижня оцінка	Середня оцінка	Верхня оцінка
Військові втрати	850.000	1.100.000	1.494.200
Цивільні втрати	347.000	587.000	587.000
Усього загинуло	1.197.000	1.687.000	2.081.200

Найбільш об'єктивні дані можна отримати з метричних книг за період з 1914 по 1939 рр., які велися місцевим священиком у кожному населеному пункті тодішнього Закарпаття. Адже в ці книги навіть через 10–20 років після завершення війни вписувалися судові рішення про визнання пропалого безвісти вояка померлим. На жаль, на даний час, навіть теоретично таке дослідження можна виконати лише частково, тому що багато метричних книг до нашого часу не збереглися.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Обчислення можливих військових втрат закарпатців у

роки Першої світової війни. Здійснювалося нами у трьох напрямках: 1) базуючись на чисельності населення тодішнього Закарпаття та Австро-Угорщини; 2) аналізуючи територіальний принцип мобілізації в Австро-Угорщині; 3) опираючись на архівні дані наукового дослідження військових втрат Закарпаття за матеріалами чеського військового архіву.

Згідно з угорською енциклопедією Revai Nagy Lexicon [3], Австро-Угорщина на 1910 рік характеризувалася такими територіально-демографічними показниками [3, 14 к., 888 о.] (табл. 3).

Таблиця 3

Австро-Угорщина: площа та населення її складових частин

Складові частини держави	Територія (кв.км)	Населення
Австрія	300.005	28.571.934
Угорщина	325.411	20.886.487
Боснія і Герцеговіна	51.027	1.931.802
Загалом	676.443	51.390.223

У 1913 році, саме напередодні війни, було зроблено перерахунок населення держави, яке збільшилося до 52.523.254 чоловік [3, 14 к., 888 о.], або на 2,16%.

Територія сучасного Закарпаття входила до складу чотирьох угорських комітатів (Берег, Мараморош, Унг та Угоча), які станом на 1910 рік характеризувалися такими показниками (табл. 4):

Таблиця 4

Територія та населення чотирьох угорських комітатів історичного Закарпаття

Назва комітату	Площа (кв. км)	Населення	Джерело
Берег	3.783	234.203	[3, 3к., 139 о.]
Мараморош	9.716	357.705	[3, 13 к., 376-377 о.]
Угоча	1.213	91.755	[3, 18 к., 592 о.]
Унг	3.230	162.089	[3, 18 к., 625 о.]
Загалом	17.942	845.752	

Після завершення Першої світової війни, у складі Чехословаччини була утворена адміністративна територія Підкарпатська Русь, площа якої у 1920 році складала 12.600 кв. км [3, с.37]. До Підкарпатської Русі увійшло 70,23% території згадуваних чотирьох комітатів. Водночас 29,77% їх території (5.342 кв. км) до її складу не увійшли. Отже, у 1910 році населення чотирьох комітатів нараховувало 845.752 чоловік. Тоді переніс 2,16% на цю цифру дає нам 863.836 чоловік, які проживали на території чотирьох комітатів у 1913 році. Виникає питання: а скільки чоловік станом на 1913 рік могли бути «майбутніми закарпатцями»?

У згадуваній монографії [3] з цього приводу є дві оцінки.

Перша оцінка. Станом на 1900 рік, із 754,8 тис. чоловік, які на той час проживали на територіях згадуваних комітатів, закарпатцями можна вважати 526,7 тис. чоловік [3, с.15]. Тоді, використовуючи метод прямої пропорції, можна число «закарпатців» у межах згадуваних комітатів оцінити цифрою 602.685 чоловік.

Друга оцінка. Згідно з [3, с.33], станом на 1900 рік з 751,5 тис. жителів 4-х комітатів закарпатцями можна вважати 532,5 тис. чоловік. Тоді, використовуючи наведену вище методику, згідно з другою оцінкою, число закарпатців станом на 1913 рік можемо оцінити цифрою 612.099 чоловік. Отже, станом на 1913 рік число закарпатців складало орієнтовно 602.685 – 612.099 чоловік.

Спробуємо визначити військові втрати закарпатців, відповідно до першого рядка Таблиці 2. Якщо прийняти до уваги нижню оцінку – 850.000 загиблих з 52.523.254 чоловік населення Австро-Угорщини, то за нашою методикою з 602.785 закарпатців могло загинути 9.755 чоловік. Аналогічним чином, цифра 1.100.000 загиблих австро-угорських вояків дає нам цифру 12.624 загиблих закарпатців, а цифра 1.494.200 загиблих вояків дає нам цифру 17.148 загиблих закарпатців (розмах втрат 9.755–12.624–17.148). Якщо виходити з можливої цифри 612.099 закарпатців у 1913 році, то відповідний розмах військових втрат закарпатців складе 9.906–12.819–17.413 загиблих (табл. 5).

Таблиця 5

Розмах військових втрат закарпатців, на підставі чисельності населення у 1913 році

Населення комітатів	Ймовірне населення Підкарпатської Русі	Нижня оцінка втрат	Середня оцінка втрат	Верхня оцінка втрат
863.836	602.785	9.755	12.624	17.148
863.836	612.099	9.906	12.819	17.413

Оцінка ймовірних втрат, відповідно до площ територій, з яких здійснювався призов військовослужбовців. Дійсно, якщо з усієї території Австро-Угорщини (676.443 кв. км) загинуло 850.000 військовослужбовців (нижня оцінка), то у припущенні рівномірного призову до війська з усіх регіонів Австро-Угорщини, з території майбутньої Підкарпатської Русі могло загинути 15.833 чоловік. Аналогічним чином, середня та верхня оцінки військових втрат можуть складати 20.490 та 27.832 загиблих закарпатців.

Ще одну оцінку можливих втрат закарпатців ми можемо зробити, опираючись на дані Ю. Фатули [5]. Із 180.000 карточок загиблих австро-

угорських вояків у чеському військовому державному архіві (м. Прага), ним було виявлено близько 4.000 карток загиблих закарпатців [5, с.173]. Враховуючи військові втрати Австро-Угорщини у 1.100.000 (по середній оцінці), даний архів містить лише 16,4% цих втрат. Опіраючись на ці цифри, математичні розрахунки приводять нас до розмаху втрат у 18.889–24.444–33.204 загиблих закарпатців. Це найбільший розмах порівняно з попередніми обчисленнями.

Підсумуємо дані нашого дослідження у результатуючій таблиці 6, вивівши у останньому її рядку усереднені (середньо-арифметичні) дані.

Таблиця 6

Можливі військові втрати закарпатців у роки Першої світової війни

Методики підрахунків	Нижня оцінка	Середня оцінка	Верхня оцінка
За чисельністю населення I	9.755	12.624	17.148
За чисельністю населення II	9.906	12.819	17.413
За призовом із територій	15.833	20.490	27.832
За даними Ю. Фатули	18.889	24.444	33.204
<b>Усереднені дані</b>	<b>13.596</b>	<b>17.594</b>	<b>23.889</b>

Як випливає з даних останньої таблиці, максимально можливий інтервал втрат [9.755–33.204] загиблих звужується до інтервалу

[13.596–23.889] загиблих, з середньою оцінкою втрат 17.594 загиблих військових – закарпатців. Графічно це виглядає так (рис. 1).

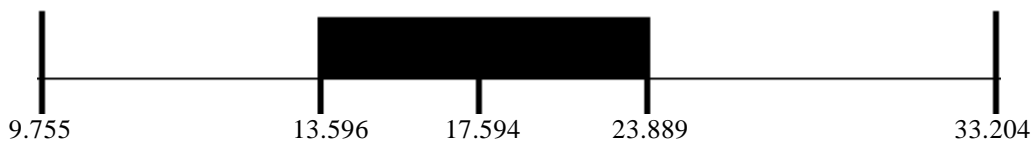


Рис. 1. Розмах можливих військових втрат закарпатців у Першій світовій війні.

Якщо військові втрати (середню оцінку – 17.594) співставити з цифрою всього населення тодішнього Закарпаття, то цей показник становить 2,92%, у той

час як по Австро-Угорщині він був 2,09%. Порівняння з іншими країнами-учасницями Першої світової війни наведено у наступній таблиці 7.

Таблиця 7

Показники мобілізованих, загиблих вояків та військових втрат серед країн-учасниць Першої світової війни

Країна	% військових втрат до чисельності населення	К-ість загиблих вояків	К-ість мобілізованих
Сербія і Чорногорія	5,67%	278.000	750.000
Османська імперія	3,71%	804.000	2.998.000
Франція	3,35%	1.327.000	7.891.000
Румунія	3,29%	250.000	1.000.000
Німеччина	3%	2.037.000	13.200.000
Австро-Угорщина	2,09%	1.100.000	9.000.000
Болгарія	1,87%	88.000	400.000
Італія	1,6%	578.000	5.615.000
Велика Британія	1,55%	715.000	5.704.000
Росія	1,08%	1.811.000	15.798.000
<b>Закарпаття</b>	<b>2,92%</b>	<b>17.594</b>	<b>143.977*</b>

\*Пояснення цифри 143.977 мобілізованих закарпатців, що склало 23,5–28,9% населення краю є таким. Число загиблих австро-угорських вояків (1,1 млн) склало 12,2% від числа мобілізованих (9 млн). Тоді, згідно з середньою цифрою втрат у 17.594 загиблих військовиків-закарпатців, загальна цифра мобілізованих до австро-угорського війська краян можемо оцінити у 143.977 чоловік.

**Висновки.** 1. Найбільш ймовірні можливі військові втрати Закарпаття у Першій світовій війні становлять 17,5–18 тисяч загиблих військовослужбовців, що відповідало 1,6% військових втрат Австро-Угорщини.

2. Рівень військових втрат щодо всього населення тодішнього Закарпаття становив 2,92% і був на третину вищим ніж загалом по Австро-Угорщині (2,09%).

3. Уточнити результати наших досліджень може тільки робота з метричними книгами насе-

лених пунктів або з військовими архівами Австро-Угорщини, які знаходяться зараз на територіях держав, що виникли внаслідок її розпаду. Проте, за нашими прогнозами інтервал можливих втрат значно не зміниться.

4. Перша світова війна стала драматичною сторінкою в історії Закарпаття. За масштабами людських і матеріальних втрат порівняно з Другою світовою війною її можна обґрунтовано вважати однією з головних трагедій ХХ сторіччя в нашій регіональній історії.

**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 у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

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

**Лавер О.Г.** – розробка концепції і дизайну дослідження, аналіз отриманих даних, редагування.

**Фатула Ю.М.** – збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих даних.

**Лавер К.О.** – аналіз отриманих даних, підготовка тексту статті.

**Список використаної літератури**

1. Laver O.G. Vijnny ta narodonaselennja krajiv svitu u XX – XXI stolittjakh (1900 – 2016 rr.): monoghracija /vyd. 2-e dopov. Uzhghorod: RIK-U, 2018. 760 s. – [Elektronnyj resurs]. – Rezhym dostupu: <https://dspace.uznu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/23862/1/> [in Ukrainian].
2. Urlanys B.C. Istoryja vojennikh poterj. M. SpB: POLYGHON – AST, 1998. 558 c. [in Russian].
3. Revai Nagy Lexicona. Budapest. 1910–1926.
4. Kopchak V. P., Kopchak S.Y. Naselenye Zakarpattja za 100 let. Statystyko-demoghracycheskoe issledovanye. Ljvov: Izd-vo «Vyshha shkola», 1977. 198 c. [in Russian].
5. Fatula Yu.M. «Nesy mamci zhalistj moju...». Zakarpattci u Pershij svitovij vijn. Uzhghorod: TDV «Patent», 2018. 352 s. [in Ukrainian].
6. Fatula Yu.M., Petneghazi D.S. Dosvid vijsjkovo-medychnoji sluzhby avstro-ughorsjkoji armiji u Pershij svitovij vijn. Naukovyj visnyk Uzhghorodskoho universytetu. Serija “Medycyna”. 2015. Vyp. 51. S.313-318. [in Ukrainian].

**Стаття надійшла до редакції: 20.11.2019 р.**

## Однорідні групи пацієнтів як передова система уніфікації тарифікації стаціонарної допомоги

І.М. Рогач, М.М. Смірнов, В.В. Жорник  
[kaf-socmed@uzhnu.edu.ua](mailto:kaf-socmed@uzhnu.edu.ua)

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра соціальної медицини та гігієни, м. Ужгород*

### Реферат

Фінансування закладів охорони здоров'я, засноване на конкретних випадках госпіталізації однорідних груп пацієнтів, починаючи з 1990-х років, поступово стало основним засобом реімбурсації витрат лікувально-профілактичних закладів на стаціонарну допомогу в більшості країн світу з високим рівнем доходу. Мотиви, що лежать в основі розробки й імплементації систем ОГП у різних країнах, розрізняються, але в основному до них відносяться підвищення прозорості та ефективності діяльності лікувально-профілактичних установ і оптимізація їх управління.

Метою роботи було вивчення та інтерпретація «case mix» підходу до класифікації випадків госпіталізації пацієнтів для оптимізації єдиної системи тарифікації лікарняних послуг, варіації якого імплементовані в багатьох розвинених країнах світу. Дані сучасної наукової літератури, в яких розкривається питання визначення груп, а також передумов і нормативів їх створення, проаналізовано та інтерпретовано для читача. Використовувався контент-аналіз, метод системного і порівняльного аналізу, а також бібліосемантичний метод вивчення відповідних наукових робіт.

У основній частині статті описано визначення поняття однорідних груп пацієнтів та системи обов'язкових атрибутів, якими вона повинні володіти, наведено загальні причини та етапи імплементації однорідних груп пацієнтів в національні системи охорони здоров'я, а також загальні відмінності в методиці підрахунку фактичної ставки оплати випадку госпіталізації. Відзначено, що країни, в яких імплементовані національні системи класифікацій, можуть у край міру різнитися за кількістю груп.

Дослідження показують, що в більшості країн Європи кількість груп після їх імплементації збільшується з часом. Таким чином між 2005-2011 роками кількість груп у Німеччині збільшилась у 1,36 раза, в Англії більш ніж подвоїлась, а у Франції стала в чотири рази більше. Загальним наслідком запровадження розглянутої моделі відшкодування витрат в Європі є збільшення активності медичних закладів та витрат на охорону здоров'я, і, навпаки, у Сполучених Штатах Америки використання однорідних груп пацієнтів стримує витрати країни на дану галузь.

Клініцистам і національним органам системи охорони здоров'я України рекомендовано розглянути питання впровадження системи однорідних груп пацієнтів і вивчити підхід інших країн до класифікації і розрахунку фактичної ставки оплати випадків госпіталізації для створення сучасної та ефективної національної моделі реімбурсації стаціонарної допомоги в Україні.

**Ключові слова:** фінансування, однорідні групи пацієнтів, ОГП, DRG, відшкодування витрат, стаціонарна допомога.

### Homogeneous patient groups as an advanced system for standardizing inpatient care billing

I.M. Rohach, M.M. Smirnov, V.V. Zhornyk

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Social Medicine and Hygiene, Uzhhorod, Ukraine*

### Abstract

Health-care financing, which is based on hospitalization cases of homogeneous patient groups, has gradually become the primary means of reimbursement of costs of acute inpatient care in most high-income countries in the world since the 1990s. The motives that underlie the development and implementation of homogeneous patient groups systems in different countries differ, but they mainly relate to increasing the transparency and efficiency of treatment in health care institutions and to optimizing their management.

The purpose of the survey was to study and interpret the case mix approach to the classification of patient hospitalization cases in order to optimize a unified pricing system for hospital services, variations of which have been implemented in the variety of developed countries. The modern scientific literature, which addresses the issue of identifying groups, the prerequisites and the standards for their creation, was analyzed and interpreted for the Ukrainian reader. The content analysis, the systematic and comparative analysis, as well as the bibliosemantic method were used.

The main part of the article describes the definition of homogeneous patient groups and the system of mandatory attributes that they must possess, outlines the common causes and stages of implementation of homogeneous patient groups in national health-care systems, as well as the general differences in the methods of calculating the actual rate of payment for the patient hospitalization case. It is noted that the countries in which national classification systems are implemented may vary greatly in the number of groups.

Other studies show that in most European countries the number of groups increases over time after their implementation. Thus, between 2005-2011, the number of groups in Germany increased 1.36 times, in England more than dou-

bled, and in France quadrupled. The overall implication of this cost-reimbursement model in Europe increased the activity of health-care facilities and the national expenditure on health care, and, conversely, the use of homogeneous patient groups in the United States restrained the country's expenditure on the industry.

Clinicians and national health-care authorities in Ukraine are advised to consider the introduction of homogeneous patient groups and to examine the approaches of other countries to classifying and calculating the actual rate of hospitalization case to create a modern and effective national model of inpatient care cost-reimbursement in Ukraine.

**Key words:** financing, homogeneous patient groups, OGP, DRG, reimbursement, inpatient care.

**Вступ.** Фінансування закладів охорони здоров'я, засноване на конкретних випадках госпіталізації однорідних груп пацієнтів (ОГП) (фр. Groupes homogènes de maladies – GHM), починаючи з 1990-х років, поступово стало основним засобом реімбурсації витрат лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ) на стаціонарну допомогу в більшості країн світу з високим рівнем доходу [1]. Таким чином, у більшості європейських країн у даний час імплементовані різні форми або ретроспективної реімбурсації витрат закладів охорони здоров'я на випадки госпіталізації ОГП, або ж проспективного розподілу коштів у вигляді бюджетного асигнування, заснованого на обсягах госпіталізації за попередній звітний період [2]. У більшості країн впровадження даної системи відбувалося поступово: шляхом включення все більшого числа ЛПЗ, додавання більшої кількості ОГП і їх складових частин до реєстру, і поступового переходу від індивідуалізованої тарифікації ОГП до стандартизованої [1].

Мотиви, що лежать в основі розробки й імплементации систем ОГП в різних країнах, розрізняються, але в основному до них відносяться підвищення прозорості та ефективності діяльності лікувально-профілактичних установ і оптимізація їх управління [3, 4]. Сьогодні ОГП в основному сприймаються як механізм фінансування ЛПЗ, однак їх первісне призначення було іншим: вони були спрямовані на забезпечення можливості порівняння продуктивності закладів. Поняття «ОГП» було розроблено в 1970-х роках дослідниками з Єльського університету. Метою їх дослідження було визначення «продукту діяльності ЛПЗ» і розробка методу вимірювання цієї діяльності [5]. Medicare в США незабаром усвідомила потенціал ОГП щодо фінансування ЛПУ і представила першу систему виплат на основі ОГП ще в 1983 році [6].

Реформування системи охорони здоров'я в Україні вже торкнулося первинної медико-санітарної допомоги і служби швидкої медичної допомоги; в свою чергу, планування вторинної ланки досі проходить в розрахунку ліжок, які нерідко використовуються нераціонально [7], і стаціонарна допомога фінансується за їх кількістю. Але стрімкий розвиток складних медичних технологій, регіональні особливості захворюваності [8], поява нових потреб пацієнтів і викликів перед системою охорони здоров'я призводять до необхідності планування на регіональному рівні не тільки ліжкових фондів, але і кон-

кретних сучасних лікарняних послуг, обладнання та витратних матеріалів. Рішення вищезазначених проблем стає можливим в умовах використання ОГП, інформації про які, на нашу думку, у вітчизняній літературі недостатньо.

**Мета дослідження.** Вивчення та інтерпретація «case mix» підходу до класифікації випадків госпіталізації пацієнтів для оптимізації єдиної системи тарифікації лікарняних послуг, варіації якого імплементовані в багатьох розвинених країнах світу.

**Матеріали та методи.** Дані сучасної наукової літератури, в яких розкривається питання визначення груп, а також передумов і нормативів їх створення, проаналізовано та інтерпретовано для читача. Використовувався контент-аналіз, метод системного і порівняльного аналізу, а також бібліосемантичний метод вивчення відповідних наукових робіт. Пошук джерел англійською, французькою, російською та українською мовами проводився в таких інформаційних базах і пошукових системах: PubMed, ResearchGate і Google Scholar – відповідно до ключових слів: case mix, DRG, diagnosis related groups, GHM, клініко-статистичні групи.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Відомо, що в процесі своєї діяльності ЛПЗ надають діагностичні та терапевтичні послуги, що є «замовлені» лікарями своїм пацієнтам. Вважається, що до результатів роботи лікарні як господарюючого суб'єкта відносяться консультації фахівців, медсестринський догляд, забезпечення лікарських препаратів і засобів їх введення, а також лабораторних та інструментальних методів дослідження. Ресурсом даних послуг є праця персоналу, витратні матеріали та обладнання. Також пацієнтам під час перебування в ЛПЗ надаються інші додаткові немедичні послуги. До них можна віднести харчування, адміністративне й юридичне консультування, прибирання, надання ночівлі, послуги пральні тощо. Таким чином, пацієнт отримує певний спектр «продуктів» і послуг: іншими словами, продукт діяльності ЛПЗ. Із огляду на те, що кожен пацієнт отримує різні типи та обсяги послуг, продукт діяльності ЛПЗ у кожному конкретному випадку відрізняється [5].

Безсумнівно, кожен окремий пацієнт, що поступає в ЛПЗ, є унікальним, але, в той же час, він/вона має певні спільні з іншими пацієнтами характеристики: демографічні, діагностичні, терапевтичні тощо. Саме ці характеристики визначають послуги і продукти, які пацієнт отримує, перебуваючи в ЛПЗ [5]. Таким чином, паціє-

ентів, лікування яких вимагає схожих послуг і продуктів, а відповідно і витрат ресурсів, можна об'єднати в певні групи.

Існує загальний термін – «case mix», що об'єднує моделі класифікації випадків госпіталізації і по суті є когортою пацієнтів, пов'язаних певними статистичними ознаками. У різних системах охорони здоров'я розроблені різні національні системи ОГП, такі як DBC (нід. *Diagnosebehandelcombinatie*) в Голландії і GHM (фр. *Groupes homogènes de malades*) у Франції, але найвідомішою є американська DRG (англ. *Diagnosis-related groups*). У даній статті ми прийняли рішення використовувати термін «однорідні групи пацієнтів», або ОГП, оскільки, на нашу думку, він у найбільш повній мірі відображає зміст поняття. У російськомовній літературі також можна зустріти КСГ (рос. *Клинико-статистические группы*) та КЗГ (рос. *Клинико-затратные группы*) [9].

Феттер та ін. сформулювали систему атрибутів, якими має володіти кожна ОГП [5]:

- Групи повинні мати можливість бути інтерпретованими з медичної точки зору, а саме чітко надавати портрет пацієнтів, які відносяться до групи, і визначати конкретний процес ведення пацієнтів.

- Окремі групи повинні визначатися показниками, які зазвичай зустрічаються в лікарняній документації і мають відношення до використання продуктів діяльності ЛПЗ, що забезпечують процес лікування пацієнта і його перебування в стінах установи. До них можна віднести основний діагноз, ускладнення, супутні захворювання, вік, основне хірургічне втручання і додаткові хірургічні процедури.

- Групи повинні містити пацієнтів з аналогічними очікуваними показниками використання продуктів діяльності ЛПЗ.

- Кількість ОГП має бути такою, щоб можливість управління ними була оптимальною: переважно сотні коректних, замість тисяч вичерпних і взаємовиключних.

- Назви груп повинні виходити із різних схем кодування.

Важливо зазначити, що ОГП не визначають схему діагностики та лікування пацієнта. Дані заходи визначаються протоколами, стандартами медичної допомоги та рекомендаціями [9]. А певна ОГП присвоюється *post-factum*, відповідно до з даних медичної документації.

Оплата випадків госпіталізації, об'єднаних в одну ОГП, відбувається за усередненим тарифом. Хоча випадки в групі і схожі між собою з точки зору ресурсовитратності, їх вартість коливається і повинна укладатися в межі 95% довірчого інтервалу [9].

Імплементация ОГП у системи охорони здоров'я має на меті таке [3,9,10]:

- запровадження єдиної системи тарифікації та оплати медичних послуг;

- оптимізація фінансування стаціонарів у вигляді більш високої оплати важких випадків, що вимагають більшого обсягу послуг і ресурсів;

- підвищення ефективності управління стаціонарами за рахунок зсуву в системі стимулів від не виправдано довгих термінів госпіталізації і не виправдано великих неефективно функціонуючих ліжкових фондів до оптимізації кількості і профілю ліжок та покращення маршрутизації пацієнтів, удосконалення послуг, що надаються, і використання сучасних доказових методів діагностики, лікування і реабілітації пацієнтів.

Більшість країн Європи використовують ОГП для фінансування невідкладної стаціонарної допомоги, але ряд країн, за прикладом США, розширюють концепт ОГП щодо фінансування психіатричної допомоги, денних стаціонарів та реабілітації пацієнтів [11].

При імплементации систем ОГП існують два альтернативні варіанти вибору системи класифікації: вона може бути перейнята з-за кордону або може бути розроблена з нуля. Багато країн для початку вибирають перший менш ресурсовитратний шлях, а потім використовують впроваджені системи як основу для подальшої розробки своїх власних національних систем. Наприклад, такі країни, як Франція, Німеччина, Португалія та Ірландія використовують системи ОГП, які віддалено пов'язані із системою в США. Інші ж країни, такі як Англія, Австрія і Нідерланди розробили національні системи з нуля. Польща, в свою чергу, розробила власну систему на основі англійської версії [10, 12].

У літературі описано загальну послідовність дій по впровадженню систем ОГП [1, 6, 10, 13]. В обох вищеперерахованих випадках перед розробкою національної системи необхідно зібрати і проаналізувати певний масив даних: клінічних, демографічних (число і структуру населення), економічних (визначення ресурсів ЛПЗ), географічних тощо. Потім проходить вибір системи класифікації пацієнтів відповідно до змінних, що будуть використовуватися: основний і супутні діагнози, наявність ускладнень, проведені процедури, демографічні характеристики тощо. Надалі спеціальне програмне забезпечення використовується для автоматизації процесу присвоєння груп і полегшення збору статистичної інформації [6].

На наступному етапі проводиться збір інформації про витрати на забезпечення послуг і ресурсів, а також вибір стандартизованої системи обліку цих витрат. При відсутності даної інформації країни нерідко імпортують підігнані під власні реалії дані зарубіжних систем ОГП. Наступним важливим рішенням є вибір порядку реімбурсації: або ретроспективний (ОГП-



засновані платежі за випадок госпіталізації), або проспективний (ОГП-засноване бюджетне асигнування). У першому випадку до загальної суми виплат нерідко додається певна сума з бюджету країни для покриття дорогих інноваційних послуг [10, 13].

У більшості країн фактична ставка оплати випадку ( $O_T$ ) госпіталізації дорівнює добутку значення ОГП ( $Z_T$ ) і його коефіцієнту грошового перетворення (коэф.):

$$O_T = Z_T * \text{коэф.}$$

Розрізняють три основні підходи до вираження значень ОГП (у відносній вазі, вихідних тарифах і балах) і коефіцієнтів грошового перетворення (в базових ставках, поправочних коефіцієнтах і вартості балів). Кожен із цих підходів відповідає певному методу грошового перетворення. В одних країнах відносна вага ОГП, яка співвідносить середні витрати на лікування пацієнтів у межах однієї ОГП до середніх витрат на лікування всіх пацієнтів, включених у систему ОГП, множить на базову ставку, яка має грошове значення і найчастіше єдина для всієї країни (наприклад,  $2,46 \times 15000 \text{ грн.} = 36900 \text{ грн.}$ ). У інших вихідні тарифи ОГП у вигляді грошового значення множать на поправочні коефіцієнти, які можуть враховувати особливості лікарні (наявність статусу клінічної тощо) або регіону в цілому (наприклад,  $12000 \text{ грн.} \times 1,14 = 13680 \text{ грн.}$ ). У третій значення ОГП, виражене в балах, множить на вартість останніх (наприклад,  $120 \text{ балів} \times 100 \text{ грн.} = 12000 \text{ грн.}$ ) [1, 10].

На останньому етапі після розробки й імплементації нової або оновлення наявної системи ОГП важливим є аналіз діяльності системи і виявлення навісних і ненавісних ефектів на якість і ефективність стаціонарної допомоги [10].

У цілому проект системи ОГП залежить від ряду технічних і політичних рішень, прийнятих щодо варіанту системи, програмного забезпечення групувальників ОГП, системи класифікації діагнозів і процедур, методу калькуляції витрат, а також рівнів штрафів за шахрайське кодування і процедури повторної госпіталізації. Крім того, суб'єкти фінансування охорони здоров'я повинні визначити, хто оплачує початкові витрати на впровадження системи ОГП, а потім і поточні, такі як регулярні перегляди системи ОГП і додаткові процедури моніторингу практик кодування і забезпечення якості [1].

Зазвичай країни стверджують, що їх національні системи ОГП адаптовані до внутрішніх потреб, враховуючи національні шаблони лікування і структуру споживання ресурсів. Але в своїх дослідженнях Буссе й ін. не змогли визначити будь-який зв'язок між відмінностями в клінічній практиці і дизайном системи ОГП різних країн [6, 10]. Наприклад, в Англії коморбідні стани не використовуються як класифікаційна змінна для пацієнтів з гострим інфарктом міокарда, хоча

кількість пацієнтів з даними станами є подібною до такої у країнах, де даний показник використовується [6].

Варто відзначити, що країни, в яких імplementовані національні системи класифікацій, можуть у край рідкісності різнитися за кількістю груп. Причому країни з великою кількістю груп якогось одного стану зовсім не обов'язково мають велику кількість груп усіх інших станів. Наприклад, в Англії існують 14 ОГП із заміни кульшового суглоба, а пацієнти з інсультом поділяються всього на дві. Навпаки ж, в Німеччині пацієнти з інсультом поділяються на 10 груп, а в Нідерландах і Швеції існують всього по 2 групи пацієнтів, яким показана заміна кульшового суглоба. Що стосується гострого інфаркту міокарда, то в більшості країн Європи пацієнти поділяються на групи відповідно до певних ускладнень та супутніх захворювань (таких як діабет і серцева недостатність), але в трьох країнах (Австрія, Англія і Нідерланди) цього не відбувається [6, 14].

Дослідження показують, що в більшості країн кількість груп збільшується з часом після їх імплементації. Між 2005-2011 роками кількість груп у Німеччині збільшилась у 1,36 разу, в Англії більш ніж подвоїлась, а у Франції стало в чотири рази більше. В Ірландії та Іспанії число ОГП у ці роки залишалось практично незмінним. У той же час у Нідерландах ситуація кардинально відрізнялась. У 2005 році там налічувалось 100 тис. ОГП, і, як наслідок, ідентичні пацієнти потрапляли в різні групи в залежності від спеціалізації відділень, в яких вони перебували. Така велика кількість груп йшла в розріз із вимогами системи атрибутів ОГП за Феттер і ін. і була некерованою, тому було прийнято рішення зменшити число груп до 4 тис. (у 25 разів) до 2011 року [6, 10].

Імплементація систем ОГП в Європі призвела до збільшення активності ЛПЗ більшості країн. Наприклад, в Англії в період із 2003 по 2007 роки активність денних стаціонарів зросла приблизно на 15%, у той час як загальна активність стаціонарів збільшилась на 10% [12]. Але оскільки більшість країн Європи перейшли на фінансування стаціонарної допомоги на основі ОГП від загальнодержавного бюджетного асигнування, їх досвід відрізняється від досвіду Сполучених Штатів Америки (США), де платежі на основі ОГП замінили оплату за послуги [6]. Таким чином, введення платежів на основі ОГП у США спочатку призвело, навпаки, до зниження активності ЛПЗ, що в результаті допомогло стримати витрати на галузь охорони здоров'я [15].

**Висновки.** Клініцистам і національним органам системи охорони здоров'я України рекомендовано розглянути питання впровадження системи ОГП і вивчити підхід інших країн до класифікації і розрахунку фактичної ставки оплати випадків госпіталізації, щоб оптимізувати майбутню систему ОГП і

забезпечити справедливе і належне відшкодування витрат. У майбутньому необхідно провести кількісні дослідження задля перевірки, чи враховуються найбільш важливі детермінанти витрат у системі класифікації пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень полягають у:

- вивченні досвіду країн світу, особливо країн з низьким і середнім рівнем доходів, по впровадженню систем ОГП;

- аналізі навмисних і ненавмисних наслідків імплементації систем ОГП для розробки ефективної, якісної та інноваційної національної системи ОГП в Україні.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють про відсутність третіх сторін як джерел підтримки даного дослідження.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.** Кожен з авторів займався пошуком та аналізом літературних джерел, написанням рукопису та його редагуванням.

### Список використаної літератури

1. Mathauer I, Wittenbecher F. DRG-based payment systems in low- and middle-income countries: Implementation experiences and challenges. World Health Organization; 2012. Report No.: HSS/HSF/DP. E. 10.2.. 55 p.
2. Paris V, Devaux M, Wei L. Health institutional characteristics: a survey of 29 OECD countries. OECD Health Work Pap. 2010;(50).
3. Scheller-Kreinsen D, Geissler A, Busse R. The ABC of DRGs. Euro Obs. 2009;11(4):1–5.
4. Slabkiy GO, Rogach IM, Smirnov MM, Zhornyk VV. Financing model of healthcare institutions based on the example of France within the T2A system. Economy and Legislation of Health Care. 2018;(2(8)):59–63. [in Ukrainian]
5. Fetter RB, Shin Y, Freeman JL, Averill RF, work(s): JDTR. Case Mix Definition by Diagnosis-Related Groups. Med Care. 1980;18(2.):1–53.
6. Busse R, Geissler A, Aaviksoo A, Cots F, Hakkinen U, Kobel C, et al. Diagnosis related groups in Europe: moving towards transparency, efficiency, and quality in hospitals? BMJ. 2013 Jun 7;346:f3197–f3197.
7. Rogach IM, Smirnov MM, Keretsman AO, Zhornyk VV. Characteristics of the usage of a bed fund for inpatient treatment of adults with diseases of the nervous system in the Transcarpathian region. Ukraine. Health of Nation. 2018;(1(47)):83–9. [in Ukrainian]
8. Rogach IM, Smirnov MM, Zhornyk VV. Epidemiology of neurological disorders in the Transcarpathian region in 2017. Art of Medicine. 2019;(2(10)):93–7. [in Ukrainian]
9. Avksenteva MV, Salahutdinova SK. Kliniko-statisticheskie gruppyi (KSG) kak novyyi metod oplatyi statsionarnoy i stacionarozameschayuschey pomoschi v Rossiyskoy Federatsii. Lekarstvennyiy Vestnik. 2016;10(2):31–6. [in Russian]
10. Busse R, Geissler A, Quentin W, Wiley M. Diagnosis-related Groups in Europe: Moving Towards Transparency, Efficiency and Quality in Hospitals. Open University Press; 2011. 490 p.
11. Moisson J-C. Une histoire de la T2A. J Gest Déconomie Médicales. 2013;31(2):107.
12. Farrar S, Yi D, Sutton M, Chalkley M, Sussex J, Scott A. Has payment by results affected the way that English hospitals provide care? Difference-in-differences analysis. BMJ. 2009 Aug 27;339(aug27 2):b3047–b3047.
13. Lehtonen T. DRG-based prospective pricing and case-mix accounting—Exploring the mechanisms of successful implementation. Manag Account Res. 2007 Sep;18(3):367–95.
14. Peltola M, Quentin W. Diagnosis-Related Groups for Stroke in Europe: Patient Classification and Hospital Reimbursement in 11 Countries. Cerebrovasc Dis. 2013;35(2):113–23.
15. Lave JR. The effect of the Medicare prospective payment system. Annu Rev Public Health. 1989;10(1):141–61.

Стаття надійшла до редакції: 25.10.2019 р.

© І.М. Рогач, М.М. Смірнов, В.В. Жорник, 2020

УДК 614.253.8-025.24-047.44(4)

## Порівняльний аналіз європейських систем однорідних груп пацієнтів

І.М. Рогач, М.М. Смірнов, В.В. Жорник

[kaf-socmed@uzhnu.edu.ua](mailto:kaf-socmed@uzhnu.edu.ua)

*Ужгородський національний університет, медичний факультет, кафедра соціальної медицини та гігієни, м. Ужгород, Україна*

### Реферат

У Європі залежно від способу реімбурсації існують дві базові моделі фінансування лікувально-профілактичних закладів, що надають стаціонарну допомогу в умовах систем однорідних груп пацієнтів: ретроспективні платежі за випадок госпіталізації та проспективне бюджетне асигнування. Кожна модель має свій вплив на діяльність закладів охорони здоров'я. Також існують різні методи розрахунку фактичної ставки оплати кожної групи. Узагальнено дана ставка дорівнює добутку значення групи і коефіцієнта грошового перетворення. Але і значення і коефіцієнт можуть відрізнятися залежно від країни і виражатися в різних величинах, що надалі змінює сукупність і інтенсивність стимулів діяльності закладів.

Метою роботи було вивчення моделей ретроспективних ОВП-заснованих платежів за випадок госпіталізації, їх імплементації та впливу на національні системи охорони здоров'я в п'яти європейських країнах, а саме: у Великій Британії, Франції, Німеччині, Польщі та Угорщині. Дані сучасної наукової літератури, щодо моделі ОВП-заснованих платежів за випадок госпіталізації, проаналізовано з використанням контент-аналізу, методу системного і порівняльного аналізу, а також бібліосемантичного методу вивчення відповідних наукових робіт.

У основній частині статті проаналізовано характеристики національних систем охорони здоров'я вищезазначених країн, а саме: джерела фінансування, особливості методів реімбурсації витрат закладів охорони здоров'я, досвід з імплементації однорідних груп пацієнтів та сучасні методи калькуляції фактичної ставки оплати випадків госпіталізації. Також, для кожної залученої у дослідження країни, було зазначено еволюцію певних показників діяльності національних систем охорони здоров'я в умовах однорідних груп пацієнтів. Окремо наведено розділ, в якому проаналізовано навмисні та ненавмисні наслідки, які необхідно очікувати та заздалегідь попереджувати при імплементації систем однорідних груп пацієнтів.

У результаті було визначено, що в досліджуваних країнах спостерігається послідовне скорочення ліжкових фондів і термінів госпіталізації з одночасним покращенням показників якості медичної допомоги населенню.

**Ключові слова:** фінансування, однорідні групи пацієнтів, ОВП, DRG, відшкодування витрат, стаціонарна допомога.

### Comparative analysis of European systems of homogeneous patient groups

I.M. Rogach, M.M. Smirnov, V.V. Zhornyk

*Uzhhorod National University, Medical Faculty, Department of Social Medicine and Hygiene, Uzhhorod*

### Abstract

In Europe, depending on the method of reimbursement, there are two basic models of financing of health care facilities that provide acute inpatient care under homogeneous patient groups: retrospective payments for hospitalization cases and prospective budgetary allocations. Each model has its own impact on activities of health care facilities. Also, different methods of calculating the actual rate of payment for each group exist. Generally, this rate is equal to the product of the value of the group and the rate of conversion. But both the values and the coefficients may differ depending on the country and be expressed in different quantities. This further changes the totality and the intensity of the institution incentives.

The purpose was to study models of retrospective DRG-based payments for hospitalization cases, their implementation and impact on national health systems in five European countries, namely in the United Kingdom, France, Germany, Poland and Hungary. Data from current scientific literature about the model of DRG-based payments have been analyzed using the content analysis, the method of systematic and comparative analysis, and the bibliosemantic method.

The main part of the article analyzes characteristics of national healthcare systems of the countries mentioned above: the sources of funding, the features of reimbursement methods for healthcare facilities, the experience of implementation of homogeneous patient groups, and current methods of calculating the actual rate of hospitalization case. Also, for each country of this study, the evolution of certain indices of national health care systems under homogeneous patient groups was noted. A separate section is provided to analyze the intended and unintended consequences that should be anticipated and prevented during the implementation of homogeneous patient group systems.

As a result, it was determined that in the countries studied there was a consistent reduction in bed funds and length of stay, while improving the quality of health care.

**Key words:** financing, homogeneous patient groups, OGP, DRG, reimbursement, inpatient care.

**Вступ.** У Європі залежно від способу реімбурсації існують дві базові моделі фінансування лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), що надають стаціонарну допомогу в умовах систем однорідних груп пацієнтів (ОГП): ретроспективні ОГП-засновані платежі за випадок госпіталізації і проспективне ОГП-засноване бюджетне асигнування.

Теоретично, порівняно з ОГП-заснованим бюджетним асигнуванням ОГП-засновані платежі за випадок госпіталізації забезпечують більш сильні стимули для ЛПЗ за рахунок того, що зв'язок між наданням лікарняних послуг і відшкодуванням витрат є більш прямим і прозорим. У такій моделі керівництво ЛПЗ точно знає, які обсяги фінансування воно може очікувати, надаючи певний набір послуг конкретному пацієнту. І навпаки, в системах ОГП-заснованого бюджетного асигнування керівництво ЛПЗ знає тільки те, що надання певного набору послуг конкретним пацієнтам протягом року збільшить бюджет на наступний рік, але точний загальний розмір виплат за конкретну ОГП залишається невідомим [1].

Саму ж фактичну ставку оплати випадку госпіталізації європейські країни з різними національними системами ОГП обчислюють різними способами. Узагальнено, дана ставка дорівнює добутку значення ОГП і коефіцієнта грошового перетворення (КГП) [2]. Але і значення ОГП і КГП можуть відрізнятися в залежності від країни і виражатися в різних величинах, що надалі змінює сукупність і інтенсивність стимулів ЛПЗ, що мають безпосередній вплив на стан національних систем охорони здоров'я.

Приймаючи до уваги той факт, що фінансування стаціонарної допомоги на основі систем ОГП має світове визнання і на даний момент імплементоване в багатьох європейських країнах, неможливо не розглядати можливість впровадження даної моделі як майбутньої моделі фінансування вторинної і третинної ланок медичної допомоги реформованої української системи охорони здоров'я. Тому з огляду на існування різних класифікацій, способів реімбурсації та

визначення фактичної ставки оплати, ми вважаємо необхідним вивчення національних систем ОГП певних країн. Але у вітчизняній літературі досі, на нашу думку, питання фінансування стаціонарної допомоги на основі систем ОГП залишається "*terra incognita*".

**Мета дослідження.** Вивчення моделі ОГП-заснованих платежів за випадок госпіталізації в європейських країнах, її імплементації та впливу на національні системи охорони здоров'я.

**Матеріали та методи.** Дані сучасної наукової літератури щодо моделі ОГП-заснованих платежів за випадок госпіталізації проаналізовано з використанням контент-аналізу, методу системного і порівняльного аналізу, а також бібліосемантичного методу вивчення відповідних наукових робіт. Пошук джерел англійською, французькою, російською, українською, польською та німецькою мовами проводився в наступних інформаційних базах і пошукових системах: PubMed, ResearchGate і Google Scholar – відповідно до ключових слів: DRG, diagnosis related groups, implementation, reimbursement, КСГ.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Для аналізу нами були обрані нижчепераховані країни, з огляду на такі міркування:

- Великобританія, Франція і Німеччина є класичними прикладами провідних європейських країн із високим рівнем доходів, що мають тривалу історію функціонування в умовах систем ОГП;
- Польща та Угорщина, межуючи з Україною, входили до складу країн Варшавського договору і на момент імплементації ОГП були країнами із середнім рівнем доходів, якою на даний момент є Україна.

Також, з огляду на те, що країни імплементували системи ОГП у різний час, і вартість медичних послуг неодмінно зросла в порівнянні з 1990-ми роками, ми вважаємо за доцільне надати показники діяльності систем охорони здоров'я за більш сучасний відрізок часу, коли всі країни або вже функціонували в умовах систем ОГП, або перебували в процесі їх впровадження.

Таблиця 1

Порівняння систем ОГП

Країна	Велика Британія	Франція	Німеччина	Польща	Угорщина
Назва ОГП	HRG	GHM	G-DRG	JGP	HBC
Основа ОГП	нема	HCFA-DRG	AR-DRG	HRG	HCFA-DRG
Рік введення	1993	2004	2003	2009	1993
Значення ОГП	Вихідні тарифи	Вихідні тарифи	Відносна вага	Бали	Відносна вага
КГП	Коефіцієнт поправки	Коефіцієнт поправки	Базова ставка	Вартість бала	Базова ставка

**Велика Британія і HRG.**

Велика Британія витрачає близько 8% валового внутрішнього продукту (ВВП) на охорону здоров'я: 87% витрат припадає на державний сектор, і всього 13% на приватний. Для порівняння, в Євросоюзі середня питома вага витрат на приватний сектор дорівнює 23%. Приблизно 60% доходів ЛПЗ Англії – ОГП-засновані платежі за випадок госпіталізації, інша частина надходить із загальнодержавного бюджету і додаткових джерел [1]. Національна служба здоров'я (англ. *National Health Service – NHS*) фінансується за рахунок загального оподаткування (80,3%), внесків у національне страхування (18,4%) і безпосередніх платежів пацієнтів за лікарські призначення, стоматологічні та оптометричні послуги (1,3%) [3]. NHS знаходиться в юрисдикції Міністерства Здоров'я (англ. *Department of Health*), головою якого є Держсекретар з питань здоров'я (англ. *Secretary of State for Health*) [4].

Більшість послуг NHS надаються населенню державними провайдерами. У секторі первинної медичної допомоги, незважаючи на те, що фінансування надходить із державних фондів, лікарі загальної практики зазвичай об'єднуються в групові практики, де кожен лікар є приватним підприємцем. У сфері спеціалізованої медичної допомоги ЛПЗ об'єднуються в юридичні особи, відомі як трасти NHS [4].

Англійська версія ОГП називається HRG (англ. *Healthcare Resource Groups*, «Ресурсні групи охорони здоров'я») [5] і була імплементована в 1993 році для:

- еталонного тестування, забезпечуючи основу для порівняльної оцінки ефективності ЛПЗ;
- оптимізації управління внутрішніми ресурсами ЛПЗ;
- стандартизації методів розподілу витрат, які в підсумку мали призвести до еволюції договірних відносин між ЛПЗ і NHS.

За час свого існування HRG була кілька разів змінена. Поточною версією є HRG4, яка щорічно оновлюється і для кодування використовує діагнози з МКХ-10, а також процедури з OPCS4.8. У 2002–2003 роках була представлена модель ОГП-заснованих платежів за випадок госпіталізації – PbR, яка замінила проспективне бюджетне асигнування [6].

Велика Британія використовує вихідні тарифи в якості значення HRG для визначення фактичної ставки оплати випадку госпіталізації. Вихідні тарифи мають грошове вираження і розраховуються безпосередньо з середніх витрат на лікування пацієнтів у рамках однієї HRG з урахуванням інфляції. Також існують різні вихідні тарифи однієї HRG для різних спеціальностей: невідкладної допомоги, педіатричної та ортопедичної служби. Надалі вихідні тарифи помно-

жуються на КГП – коефіцієнт поправки, або фактор ринкових сил (англ. *Market Forces Factor*), який враховує певні характеристики ЛПЗ (такі як вищий рівень заробітної плати в регіоні або наявність у лікарні статусу клінічної) [4, 7].

У Великій Британії згідно з бюджетом обмежуються виплати тільки за ургентну госпіталізацію: в поточному році оплачується повна вартість за кожен випадок до досягнення порогу, заснованого на активності ЛПЗ у попередньому році, і 50% вартості за випадки вище даного порогу. Для планової госпіталізації порогове значення не встановлено, і ЛПЗ можуть підвищувати активність без попереднього схвалення у вищих інстанціях [8].

У період із 2006 по 2012 рік (табл. 1, 2) у Великій Британії кількість стаціонарних ліжок зменшилася на 20%, терміни госпіталізації незначно зменшилися на 7,8%, дитяча смертність знизилася на 18%, смертність від раку знизилася на 4,2%, кількість консультацій спеціалістів на душу населення практично не відхилялась від значення 5,0, загальні витрати на охорону здоров'я на душу населення збільшилися з \$2936 до \$3289, очікувана тривалість життя при народженні збільшилася на 1 рік [9].

**Франція і GHM.**

Франція виділяє близько 11% ВВП на сектор охорони здоров'я, що є заснований на соціальному страхуванні, фонд якого поповнюється внесками, що вилучаються безпосередньо з заробітної плати у вигляді податків. Більшість внесків надходить у Національні каси медичного страхування (фр. *Caisse nationale d'assurance maladie*). Із загального обсягу фінансування ЛПЗ 91% витрат забезпечують каси соціального медичного страхування, 5% – додаткове приватне медичне страхування (фр. *Mutuelle santé*) і ще 4% – інші джерела (Міністерство освіти і т.д.). Щодо методу фінансування, 80% доходів ЛПЗ Франції – ОГП-засновані платежі за випадок госпіталізації, інша частина надходить із додаткових джерел і загальнодержавного бюджету [1].

Первинна ланка часто представлена приватною і, як правило, на відміну від Великої Британії, індивідуальною практикою. Стаціонарна і спеціалізована амбулаторна допомога надається як у державних ЛПЗ, так і в приватних комерційних і некомерційних ЛПЗ. Державні ЛПЗ складають 60% всіх лікарень і вміщують 65% всіх стаціонарних ліжок. Варто відзначити, що до впровадження систем ОГП у Франції державний і некомерційний приватний сектори фінансувалися за рахунок бюджетного асигнування, а комерційний сектор – на основі діяльності [10].

Перша французька система класифікації пацієнтів, GHM (фр. *Groupes homogènes des malades*, «Однорідні групи пацієнтів»), була за-

пропонована в 1986 році вибірці державних ЛПЗ для оптимізації опису діяльності ЛПЗ. У 1991 році збір та подання даних про діяльність ЛПЗ із використанням GHM стали обов'язковими для всіх державних ЛПЗ. Ці дані використовувалися для порівняння продуктивності ЛПЗ і внесення коригувань у загальнодержавні бюджети. Дані зміни впровадили в приватний сектор тільки в 1998 році. В кінцевому підсумку, модель фінансування ЛПЗ на основі GHM було поступово імплементовано в період з 2004 по 2008 рк [10, 11].

Цілями імплементації GHM у Франції стали підвищення ефективності, створення рівних умов для платежів державним і приватним ЛПЗ, підвищення прозорості діяльності та управління ЛПЗ і поліпшення якості медичної допомоги [10].

Спочатку французька GHM була заснована на американській версії (HCFA-DRG). Пізніше вона була кардинально модифікована. На даний момент використовується версія GHM11b, яка включає 2300 груп. Для класифікації пацієнтів використовується національна база даних – Програма медикалізації інформаційних систем (фр. *Programme de médicalisation des systèmes d'information*), а для розрахунку значень GHM – Національне вивчення витрат (фр. *Étude nationale de coûts à méthodologie commune*) [11, 12].

Для визначення фактичної ставки оплати випадку госпіталізації, як і в Великій Британії, використовуються вихідні тарифи, які встановлюються на національному рівні для державних і приватних ЛПЗ. Державні тарифи включають усі послуги, приватні ж, навпаки, позбавлені деяких медичних послуг, які оплачуються окремо безпосередньо пацієнтом. Таким чином, приватні лікарні можуть стягувати додаткову плату за більш комфортне розміщення і додаткові послуги. Лікарі з приватною практикою в державних лікарнях також можуть стягувати додаткову плату з пацієнтів [8].

На відміну від Сполученого королівства, у Франції вихідні тарифи коригуються з урахуванням особливостей загальнодержавного бюджету. КГП є також коефіцієнт поправки, який відображає історичні шаблони витрат ЛПЗ [1, 8].

У Франції в період із 2006 по 2012 рік (табл. 1, 2) кількість стаціонарних ліжок зменшилася на 11,3%, терміни госпіталізації зменшилися на 10,5%, дитяча смертність знизилася на 7,9%, смертність від раку знизилася на 6,5%, кількість консультацій фахівців на душу населення практично не відхилилася від значення 6,7, загальні витрати на охорону здоров'я на душу населення збільшилися з \$3411 до \$4288, очікувана тривалість життя при народженні збільшилася на 1,2 року [9].

### Німеччина і G-DRG.

Близько 10,4% ВВП Німеччини витрачається на охорону здоров'я. Трьома основними джерелами є національне медичне страхування (57,5% від загальних витрат на охорону здоров'я), приватне медичне страхування (9,3%) і безпосередні платежі пацієнтів (13,5%). Приблизно 80% доходів ЛПУ Німеччини – ОГП-засновані платежі за випадок госпіталізації, інша частина надходить із загальнодержавного бюджету і додаткових джерел [13].

Із 2009 року медичне страхування є обов'язковим у Німеччині. Близько 86% населення Німеччини охоплено національним медичним страхуванням (нім. *Gesetzliche Krankensicherung – GKV*), 10% – приватним медичним страхуванням (нім. *Private Krankenversicherung – PKV*), 4% відносяться до спеціальних станів. Система GKV заснована на внесках, що вилучаються безпосередньо з заробітної плати у вигляді податків, і складається з лікарняних кас. Доступ до PKV з'являється при наявності протягом трьох років поспіль доходу, що перевищує певний поріг (наприклад, €49950 на рік, або €4162,5 на місяць в 2010 році) [8, 13].

Цікавим є те, що в Німеччині на законодавчому рівні чітко розділені амбулаторна і стаціонарна допомога. Планування, розподіл ресурсів і фінансування здійснюються окремо в кожному секторі. Відшкодування витрат ЛПЗ на вторинному етапі надходить із двох різних джерел: державний бюджет підтримує функціонування інфраструктури в той час, як поточні витрати відшкодовуються лікарняними касами та PKV через систему ОГП. 49% ліжкових фондів Німеччини належать державним ЛПЗ, 35% – некомерційним і 16% – комерційним приватним ЛПЗ [7, 13].

Імплементация національної системи G-DRG (англ. *German diagnosis related groups*, «Німецькі зв'язані діагнозами групи») почалася в 2003 році на основі австралійської системи версії 4.1 (англ. *Australian refined diagnosis related groups – AR-DRG*). G-DRG використовує кодування захворювань за німецькою версією МКХ-10 і процедур за німецькою версією OPS. Від часу впровадження системи число груп збільшилося з 664 у 2003 році до 1200 у 2010 році [7, 13, 14]. Цілями впровадження системи G-DRG в Німеччині були:

- заміна старої системи реімбурсації для більш придатного та справедливого розподілу ресурсів;
- полегшення точного та прозорого вимірювання кількості випадків госпіталізації і якості послуг, що надаються лікарнями;
- покращення документообігу та підвищення управління потенціалу.

У Німеччині використовується відносна вага як значення G-DRG і базові ставки як КПП для визначення фактичної ставки оплати випадку госпіталізації. Відносна вага кожної G-DRG і єдина базова ставка на федеральному рівні розраховуються Інститутом системи оплати лікарняних послуг (нім. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus). Але до недавнього часу референтні значення базових ставок визначалися місцевими органами самоврядування і були унікальними для кожної федеративної одиниці Німеччини – Землі (нім. Länder). На території цих Земель кожний ЛПЗ мав, зі свого боку, власну ставку, що до 2010 року повинна була прийняти загальноземельне значення. Дана стратегія забезпечила поступовий перехід до стандартизованих значень. Загальний бюджет на G-DRG лімітований, і в умовах перевищення встановленого порогу більше, ніж на 35%, базова ставка може бути знижена [8, 13, 15].

Система G-DRG застосовується до всіх ЛПЗ, незалежно від форм власності, і майже до всіх пацієнтів, незалежно від того, чи є вони членами GKV або PKV системи. PKV може включати доплати за індивідуальні палати й інші додаткові послуги ЛПЗ [14].

У період із 2006 по 2012 роки (табл. 1, 2) кількість стаціонарних ліжок у Німеччині залишалась незмінною, терміни госпіталізації зменшилися на 10,3%, дитяча смертність знизилася на 13,2%, смертність від раку знизилася на 5,6%, кількість консультацій фахівців на душу населення трохи збільшилась, загальні витрати на охорону здоров'я на душу населення збільшилися з \$3572 до \$4811, очікувана тривалість життя при народженні збільшилась на 1 рік [9].

### Польща і JGP.

У Польщі загальні витрати на галузь охорони здоров'я становлять 6,6% ВВП. Державні витрати становлять приблизно 72% і засновані на внесках на обов'язкове соціальне медичне страхування, що стягуються з заробітної плати. Витрати приватного сектора становлять 24% і в основному складаються з безпосередніх платежів пацієнтів [16]. З точки зору реімбурсації, понад 60% доходів ЛПЗ Польщі – ОГП-засновані платежі за випадок госпіталізації, інша частина надходить із загальнодержавного бюджету і додаткових джерел [1].

Основним покупцем медичних послуг для всіх членів системи соціального медичного страхування є Національний фонд здоров'я (пол. Narodowy Fundusz Zdrowia – NFZ). Зі свого боку, Міністерство охорони здоров'я розробляє національну політику в галузі охорони здоров'я та займається її регулюванням, а територіальні органи влади керують державними ЛПЗ і розроб-

ляють стратегії зміцнення здоров'я на місцевому рівні [17].

У 1990-х роках система охорони здоров'я в посткомуністичній Польщі, як і в пострадянській Україні, зіткнулася з різким скороченням державного фінансування в умовах розвиненої інфраструктури охорони здоров'я і великої пільгової програми, що були створені попередньою владою. І хоча *de jure* в той час більшість функцій уряду залишилися без змін, *de facto* ці функції були нездійсненні, що призвело до появи неофіційного ринку послуг і корупції [18].

Для створення «здорових» ринкових умов у 1999 році була введена страхова медицина і оплата на основі діяльності, визначеної «Каталогом продуктів охорони здоров'я». Але проблемою даної моделі була недостатня прозорість. У цей же час було проведено кілька регіональних пілотних проєктів впровадження адаптованої австрійської системи LFK (нім. Leistungsorientierte Krankenanstaltenfinanzierung) [16].

Тільки в 2007 році була представлена польська система JGP (пол. Jednolodne Grupy Pacjentów, «Однорідні групи пацієнтів»), яка була заснована на британській HRG3.5. Для кодування діагнозів використовувалася МКХ-10, а процедур – польська версія МКБ-9. У 2008 році почалася її імплементація для класифікації пацієнтів, а з січня 2009 року JGP почала використовуватись для реімбурсації витрат державних і приватних ЛПЗ, які підписали контракти з NFZ. JGP була введена для оптимізації розподілу коштів та ресурсів, а також для забезпечення більш прозорих умов надання послуг [2, 16, 19].

Польща є однією з небагатьох країн, у яких значення JGP виражаються у вигляді балів, які помножуються на їх вартість (КПП), однакову для всієї країни. NFZ разом із Міністерством охорони здоров'я визначають вартість балу в залежності від доступного національного лікарняного бюджету [1,8]. Польська система JGP постійно оновлюється, і з часом були додані реабілітаційні групи неврологічних і кардіологічних пацієнтів.

У період із 2006 по 2012 роки (табл. 1, 2) кількість стаціонарних ліжок лишилась незмінною – 6,5 на 1 тис. населення, терміни перебування в стаціонарі зменшилися на 10,5%, дитяча смертність знизилася на 23,3%, смертність від раку знизилася на 8,1%, кількість консультацій фахівців на душу населення трохи збільшилась з 6,6 до 7,0, загальні витрати на охорону здоров'я на душу населення збільшилися з \$935 до \$1540, очікувана тривалість життя при народженні збільшилась на 1,2 року [9].

**Угорщина і НВС.**

Угорщина домоглася успішного переходу від централізованої інтегрованої системи охорони здоров'я – радянської моделі Семашко – до ринкової моделі «постачальника-покупця», що передбачає методи оплати, засновані на результатах діяльності ЛПЗ [20].

Охорона здоров'я Угорщини в значній мірі фінансується (65%) за рахунок соціального медичного страхування. Внески виходять з податків, об'єднуються на національному рівні і регулюються Адміністрацією національного фонду медичного страхування (угор. Országos Egészségbiztosítási Pénztár – ОЕР), яка в свою чергу знаходиться в юрисдикції Державного секретаріату з охорони здоров'я (угор. Egészségügyért Felelős Államtitkárság), який входить до складу Міністерства національних ресурсів (угор. Emberi Erőforrások Minisztériuma). ОЕР укладає контракти з державними ЛПЗ, які надають більшість стаціонарних послуг. Що ж стосується приватних джерел, то їх більша частина припадає на безпосередні платежі пацієнтів, значну частину яких можна віднести до неформальних платежів із «власної кишені» [21], які є глибоко вкоріненою характеристикою посткомуністичної системи охорони здоров'я [20].

У останній роки в середньому 7-8% ВВП витрачається на галузь охорони здоров'я, при цьому витрати на державний сектор становлять в середньому 70% від загальних витрат. Історично, обсяги фінансування були нестабільними протягом багатьох років із кількома хвилями зростання, за якими слідували більш тривалі періоди стримування витрат і скорочення бюджету [20].

Угорщина, як і Польща, будучи посткомуністичною країною, зіткнулася зі схожими проблемами на початку 1990-х років. Для їх вирішення перший пілотний проект ОГП в Угорщині було здійснено ще в 1987 році, але загальнодержавна імплементація почалася тільки в 1993 році. Спочатку система ОГП в Угорщині була заснована на американській версії HCFA-DRG, але в пода-

льшому була відкоригована і названа НВС (угор. Homogén Betegségcsoporthok, «Групи однорідних захворювань»). Система НВС була розроблена і управляється Інформаційним центром охорони здоров'я. Основними цілями, пов'язаними із впровадженням системи НВС в Угорщині, були політика стримування витрат на охорону здоров'я і підвищення ефективності ЛПЗ [2].

У середині 1990-х років кодування було змінено на МКХ-10, а ще пізніше були додані хірургічні групи і групи стаціонарної психіатричної допомоги [22].

Як значення НВС в Угорщині використовується відносна вага, що координується Комітетом з оновлення платіжних кодів. Базові ставки НВС спочатку були специфічними для конкретних ЛПЗ, але поступово до 1998 року були введені національні базові ставки, які тепер встановлюються проспективно щороку [23, 24].

У 2004 році в Угорщині були введені «контракти за обсягом роботи». Кількість випадків госпіталізації 2003 року було встановлено як еталон, і 98% від зазначеного обсягу відшкодовувалися ЛПУ за повною ставкою до 2006 року. Додаткові ж випадки відшкодовувалися за зниженою ставкою (від 60% до 10%). Із 2006 року всього 95% обсягу 2003-го року відшкодовувалися повністю, а додаткові випадки більше не підлягали реімбурсації [2], що призвело до збільшення часу очікування пацієнтів [23]. Дана політика обмеження бюджету ведеться і до цього дня.

У період із 2006 по 2012 рік (табл. 1, 2) кількість стаціонарних ліжок зменшилася на 12,5%, терміни госпіталізації зменшилися на 14,8%, дитяча смертність знизилася на 15%, смертність від раку змінилася незначно, кількість консультацій фахівців на душу населення зменшилася на 7,8%, загальні витрати на охорону здоров'я на душу населення збільшилися з \$1513 до \$1803, очікувана тривалість життя при народженні збільшилася на 1,7 року [9].

Таблиця 2

Показники діяльності систем охорони здоров'я (частина 1) [9]

Показник	Кількість ліжок, на 1 тис. нас.		Сроки госпіталізації, ліжко-днів		Кількість консультацій спеціалістів <i>per capita</i>	
	2006	2012	2006	2012	2006	2012
Рік	2006	2012	2006	2012	2006	2012
Велика Британія	3,5	2,8	6,4	5,9	5,1	5,0*
Франція	7,1	6,3	7,6	6,8	6,8	6,7
Німеччина	8,3	8,3	8,7	7,8	7,9	9,7
Польща	6,5	6,5	7,6	6,8	6,6	7,0
Угорщина	8,0	7,0	6,1	5,2	12,8	11,8

\* у 2009 році



Показники діяльності систем охорони здоров'я (частина 2) [9]

Показник	Смертність новонароджених, на 1 тис. живих новонароджених		Смертність від раку, на 100 тис. нас.		Витрати на охорону здоров'я <i>per capita</i> , \$		Очікувана тривалість життя при народженні, років	
	2006	2012	2006	2012	2006	2012	2006	2012
Рік								
Велика Британія	5,0	4,1	236,2	226,3*	2936	3289	77,8	78,7
Франція	3,8	3,5	219,1	204,8§	3411	4288	80,9	82,1
Німеччина	3,8	3,3	213,5	201,6	3572	4811	77,7	78,7
Польща	6,0	4,6	261,5	240,3	935	1540	79,8	81,0
Угорщина	5,7	4,9	291,9	293,3	1513	1803	73,5	75,2

\* у 2010 році, § у 2011 році

### Наслідки впровадження систем ОГП.

Поряд з очікуваними навмисними наслідками імплементації систем ОГП, такими як збільшення ефективності і якості стаціонарної допомоги населенню, забезпечення прозорості діяльності ЛПЗ, стандартизація документообігу та стимуляція управлінського потенціалу, існують і ненавмисні наслідки, про які не варто забувати. До них відносяться «відбір вишеньок» (англ. «Cherry picking»), відсіювання пацієнтів, надлишкове кодування, надмірні призначення і часті повторні госпіталізації.

«Відбір вишеньок» і відсіювання можливі в тому випадку, коли в одній ОГП присутній великий розкид у витратах на різних пацієнтів. З огляду на те, що оплата всіх випадків госпіталізації однієї групи однакова, ЛПЗ вигідно вибрати більш високооплачуваних (БВО) пацієнтів і, як наслідок, уникати решту.

Надмірне кодування передбачає збільшення доходу ЛПЗ за рахунок переміщення пацієнтів у БВО групи шляхом кодування додаткових діагнозів. Також ЛПЗ можуть змінювати внутрішні шаблони і протоколи лікування пацієнтів, надаючи послуги, які переміщують пацієнтів у БВО групи. І на останок, ЛПЗ можуть повторно гос-

піталізувати пацієнтів для надання послуг, що можна забезпечити в амбулаторних умовах.

Але необхідно розуміти, що при правильній гармонійній організації груп і умов відшкодування витрат, належному контролі діяльності ЛПЗ і якості наданої допомоги, а також наявності зовнішнього аудиту можливість виникнення вищевказаних небажаних наслідків зводиться до мінімуму [25].

**Висновки.** Більшість країн даного дослідження вирішило не створювати національну систему ОГП з нуля, а перетворити під свої потреби вже існуючу. Також в країнах спостерігається послідовне скорочення ліжкових фондів і термінів госпіталізації без негативного ефекту на якість наданої медичної допомоги, оскільки значення показників дитячої смертності та очікуваної тривалості життя при народженні, як індикаторів якості системи охорони здоров'я, поліпшуються.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні вивчення даної теми, розробці ефективної, якісної та інноваційної національної системи ОГП в Україні та створенні інтегрованої моделі фінансування стаціонарної допомоги, заснованої на даній системі.

**Інформація про конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Інформація про фінансування.** Автори заявляють про відсутність третіх сторін як джерел підтримки даного дослідження.

**Особистий внесок кожного автора у виконання роботи.** Кожен з авторів займався пошуком та аналізом літературних джерел, написанням рукопису та його редагуванням.

### Список використаної літератури

1. Busse R, Geissler A, Quentin W, Wiley M. Diagnosis-related Groups in Europe: Moving Towards Transparency, Efficiency and Quality in Hospitals. Glasgow: Open University Press; 2011. 490 p.
2. Mathauer I, Wittenbecher F. DRG-based payments systems in low-and middle-income countries: Implementation experiences and challenges. World Health Organization; 2012. Report No.: HSS/HSF/DP. E. 10.2.
3. Hawe E. Compendium of health statistics [Internet]. Office of Health Economics; 2009. 289 p. (000235). Available from: <https://ideas.repec.org/b/ohe/monogr/000235.html>
4. Mason A, Ward P, Street A. England: the healthcare resource group system. In: Diagnosis-related groups in Europe: moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals. Glasgow: Open University Press; 2011. p. 197–220.

5. Anthony P. Healthcare resource groups in the NHS: a measure of success. *Public Finance Account*. 1993;(23):8–10.
6. Health D of. Reforming NHS financial flows: Introducing payment by results. Department of Health London; 2002.
7. O'Reilly J, Busse R, Häkkinen U, Or Z, Street A, Wiley M. Paying for hospital care: the experience with implementing activity-based funding in five European countries. *Health Econ Policy Law*. 2012 Jan 5;7(1):73–101.
8. Health Systems Institutional Characteristics: A Survey of 29 OECD Countries [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Aug 29]. Report No.: 50. Available from: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-systems-institutional-characteristics\\_5kmfxfq9qbnr-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-systems-institutional-characteristics_5kmfxfq9qbnr-en)
9. OECD. OECD iLibrary | Health: Key Tables from OECD [Internet]. 2014 [cited 2019 Sep 16]. Available from: <https://doi.org/10.1787/20758480>.
10. Or Z, Bellanger M. France: Implementing homogeneous patient groups in a mixed market. In: *Diagnosis-related groups in Europe Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals*. Glasgow: Cambridge University Press; 2011. p. 221–41.
11. Slabkiy GO, Rogach IM, Smirnov MM, Zhornyk VV. Financing model of healthcare institutions based on the example of France within the T2A system. *Economy and legislation of health care*. 2018;(2(8)):59–63. [in Ukrainian]
12. Geri-Trial C, Mas C, Guibon O. Programme de médicalisation des systèmes d'information : valoriser les séjours des patients porteurs de plaies. *Rev Francoph Cicatrisation*. 2017 Apr;1(2):61–4.
13. Geissler A, Scheller-Kreinsen D, Quentin W, Busse R. Germany: Understanding G-DRGs. In: *Diagnosis-related Groups in Europe: Moving Towards Transparency, Efficiency and Quality in Hospitals*. Glasgow: Open University Press; 2011. p. 243–71.
14. Tuschen KH, Trefz U. *Krankenhausentgeltgesetz. Komment Mit Einer Umfassenden Einführ Vergüt Station Krankenhausleistungen Stuttg Kohlhammer*. 2004;
15. Neubauer G, Pfister F. DRGs in Germany: Introduction of a comprehensive prospective DRG payment system by 2009. In: *The Globalization of Managerial Innovation in Health Care*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
16. Czach K, Klonowska K, Swiderek M, Wiktorza K. Poland: the Jednorodne Grupy Pacjentów – Polish experiences with DRGs. In: *Diagnosis-Related Groups in Europe: Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals*. Glasgow: Cambridge University Press; 2011. p. 359–80.
17. Kuszewski K, Gericke C. Health care systems in transition: Poland. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies; 2005 p. 130.
18. Stepurko T, Pavlova M, Gryga I, Murauskiene L, Groot W. Informal payments for health care services: The case of Lithuania, Poland and Ukraine. *J Eurasian Stud*. 2015 Jan;6(1):46–58.
19. Koziarkiewicz A. Jednorodne grupy pacjentów. Przewodnik po systemie. *Nar Fundusz Zdrowia-Cent Publ House Wars*. 2009.
20. Gaal P, Szigeti S, Csere M, Gaskins M, Panteli D. Hungary health system review. *Health Syst Transit*. 2011;13(5):1–266.
21. Health Consumer Powerhouse. Euro health consumer index. 2015. Health Consumer Powerhouse; 2015.
22. Maylath E. DRGs in der psychiatrischen Krankenhausfinanzierung am Beispiel Ungarns. *Gesundhe.-tswesen*. 2000;62(12):633–45.
23. Evetovits T. Paying hospitals by DRGs: case-study from Hungary Bangkok: Joint Learning Network; 2010.
24. Gaal P, Stefka N, Nagy J. Cost accounting methodologies in price setting of acute inpatient services in Hungary. *Health Care Manag Sci*. 2006 Aug 1;9(3):243–50.
25. Cots F, Chiarello P, Salvador X, Castells X, Quentin W. DRG-based hospital payment: Intended and unintended consequences. In: *Diagnosis-related Groups in Europe: Moving Towards Transparency, Efficiency and Quality in Hospitals*. Glasgow: Cambridge University Press; 2011. p. 75–92.

**Стаття надійшла до редакції: 25.10.2019 р.**

# ЗМІСТ

## ХІРУРГІЯ

Бора К.В., Фальбуш О.О., Стойка А.В. ГОСТРИЙ НЕКРОТИЗУЮЧИЙ ГЕРПЕТИЧНИЙ РЕТИНИТ (клінічний випадок) .....	5
В.І. Русин, Я.М. Попович РОЛЬ ВЕНОЗНОГО КОЛЕКТОРА У ВИБОРІ ПОКАЗІВ ДО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ТРОМБОЗІВ ГЛИБОКИХ ВЕН СИСТЕМИ НИЖНЬОЇ ПОРОЖНИСТОЇ ВЕНИ .....	8
В.І. Русин, С.М. Чобей, О.О. Дутко ПАТОГЕНЕЗ ПОРУШЕННЯ ЦІЛІСНОСТІ АНАСТОМОЗУ ТА ПРОГРАМА ПРОФІЛАКТИКИ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ ОБОДОВОЇ КИШКИ .....	16
Т.І. Тамм, В.В. Непомнящий, Е.А. Шакалова, Д.П. Полянський, І.В. Івахно ОБҐРУНТУВАННЯ РАЦІОНАЛЬНОЇ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ГОСТРІЙ НЕПРОХІДНОСТІ КИШЕЧНИКА (експериментальне дослідження) .....	23
Є.І. Цьома, В.І. Смоланка ВПЛИВ РІВНЯ СВІДОМОСТІ ТА НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФЦИТУ В ДЕБЮТІ СУБАРАХНОЇДАЛЬНОГО КРОВОВИЛИВУ НА РАННІЙ ВИХІД ПАЦІЄНТА .....	31
В.М. Шимон, С.П. Алфелдй, В.В. Стойка, А.А. Шерегій, М.В. Шимон ФОТОСПЕТРОМЕНТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СТРУКТУРИ ПОВЕРХНЕВОГО ШАРУ МАТЕРІАЛІВ АС3-5 ТА FAR 5 ПІСЛЯ ВИТРИМКИ IN VIVO.....	37
В.М. Шимон, Ю.Ю. Меклеш ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕЛОМІВ ДОВГИХ КІСТОК ІЗ ВИКОРИСТАННЯМ КЕРАМІЧНИХ ІМПЛАНТІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	43

## СТОМАТОЛОГІЯ

Є.Ю. Локота, С.І. Оплетта, Ю.Є. Локота МОНІТОРИНГ ОРТОПЕДИЧНИХ КОНСТРУКЦІЙ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ м. УЖГОРОД ІЗ НАЯВНІСТЮ МАЛИХ ВКЛЮЧЕНИХ ДЕФЕКТІВ ЗУБНИХ РЯДІВ .....	50
А.В. Юрженко, Є.Я. Костенко, С.Б. Костенко, М.О. Стецик ДОВГОТРИВАЛИЙ ВПЛИВ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ НА ЛІПІДНИЙ КОМПЛЕКС МЕМБРАН ЕРИТРОЦИТІВ .....	54

## ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

П.Я. Боднар СТРУКТУРНІ ЗМІНИ СКЕЛЕЇНИХ М'ЯЗІВ ПРИ ТРОМБОЗІ ГЛИБОКИХ ВЕН НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА РАК .....	57
Є.С. Сірчак, В.Є. Барані, В.Ю. Коваль, З.Й. Фабрі КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ .....	63
Є.С. Сірчак, В.І. Грига, А.В. Стегура, Й.І. Пічкач ЗМІНА РІВНІВ АМІНОКИСЛОТ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ .....	68

## ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

О.Г. Лавер, Ю.М. Фатула, К.О. Лавер ПРО МОЖЛИВІ ВІЙСЬКОВІ ВТРАТИ ЗАКАРПАТТЯ У ПЕРШІЙ СВІТОВІЙ ВІЙНІ (архівно-статистичне дослідження) .....	72
І.М. Рогач, М.М. Смірнов, В.В. Жорник ОДНОРІДНІ ГРУПИ ПАЦІЄНТІВ ЯК ПЕРЕДОВА СИСТЕМА УНІФІКАЦІЇ ТАРИФІКАЦІЇ СТАЦІОНАРНОЇ ДОПОМОГИ .....	78
І.М. Рогач, М.М. Смірнов, В.В. Жорник ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЄВРОПЕЙСЬКИХ СИСТЕМ ОДНОРІДНИХ ГРУП ПАЦІЄНТІВ.....	83

# CONTENTS

## SURGERY

Bora K.V., Falbysh O.O., Stojka A.V. ACUTE RETINAL NECROSIS (clinical case) .....	5
V.I. Rusyn, Ya.M. Popovych THE ROLE OF THE VENOUS COLLECTOR TO THE DETERMINATE INDICATIONS OF A SURGICAL TREATMENT OF DEEP VEIN THROMBOSIS OF THE VENA CAVA INFERIOR SYSTEM .....	8
V.I. Rusyn, S.M. Chobei, O.O. Dutko. PATHOGENESIS OF ANASTOMOTIC INTEGRITY DISORDER AND PREVENTION PROGRAM FOR SURGICAL TREATMENT OF COLON DISEASES .....	16
T.I. Tamm, V.V. Nepomniashchyi E.A., Shakalova, D.P. Polianskyi, I.V. Ivakhno REASONING OF RATIONAL ANTIBACTERIAL THERAPY FOR ACUTE BOWEL OBSTRUCTION (EXPERIMENTAL STUDY).....	23
Eugenia Tsoma, Volodymyr Smolanka THE IMPACT OF NEUROLOGICAL STATEMENT SEVERITY IN SUBARACHOID HEMORRHAGE ONSET ON EARLY PATIENT'S OUTCOME .....	31
V. Shymon, S. Alfeldii, V. Stoika, A. Sheregii, M. Shymon PHOTO-SPECTROMETRIC STUDY OF THE STRUCTURE OF THE SURFACE LAYER OF ASZ-5 AND FAR 5 MATERIALS AFTER IN VIVO EXPOSURE.....	37
V.M. Shymon, Yu. Meklesh SURGICAL TREATMENT OF LONG BONE FRACTURES USING CERAMIC IMPLANTS (literature review).....	43

## STOMATOLOGY

Ye.Yu. Lokota, S.I. Opleta, Yu.Ye Lokota MONITORING OF PROSTHETIC CONSTRUCTIONS STRUCTURES FOR TREATMENT OF YOUNG PEOPLE OF UZHGOROD WITH THE SMALL INCLUDED DEFECTS OF THE DENTITIONS DENTAL.....	50
A.V. Yurzhenko, Ye.Ya. Kostenko, S.B. Kostenko, M.O. Stetsyk LONG-TERM INFLUENCE OF SMALL DOSES OF IONIZING EMISSION ON THE LIPID COMPLEX OF ERITROCYTIC MEMBRANE.....	54

## INTERNAL MEDICINE

P.Ya. Bodnar STRUCTURAL CHANGES OF THE SKELETIC MUSCLES IN PHLEBOTROMOSIS IN CANCER PATIENTS .....	57
Ye.S. Sirchak, V.Ye. Barani, V.Yu. Koval, Z.Yo. Fabri CLINICAL FEATURES OF PANCREATIC LESIONS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND CHRONIC PANCREATITIS .....	63
Ye.S. Sirchak, V.I. Hryha, A.V. Stehura, Yo.I. Pichkar CHANGES OF AMINO ACID LEVELS IN SERUM IN PATIENTS WITH NON- ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND TYPE 2 DIABETES .....	68

## HEALTH CARE

Laver O.G., Fatula Yu.M., Laver K.O. ESTIMATION OF TRANSCARPATHIAN LOSSES IN THE WORLD WAR I (archival and statistical research).....	72
I.M. Rohach, M.M. Smirnov, V.V. Zhornyk HOMOGENEOUS PATIENT GROUPS AS AN ADVANCED SYSTEM FOR STANDARDIZ- ING INPATIENT CARE BILLING.....	78
I.M. Rohach, M.M. Smirnov, V.V. Zhornyk COMPARATIVE ANALYSIS OF EUROPEAN SYSTEMS OF HOMOGENEOUS PATIENT GROUPS .....	83