

Міністерство охорони здоров'я України
Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ВОЙТІВ ЯРОСЛАВ ЮРІЙОВИЧ

УДК 617.55-089.168:611.018.2:616-008.9-092.4-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЯК
ФАКТОР РИЗИКУ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ**

14.01.03 – Хірургія

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

_____ Я.Ю. Войтів
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий консультант: Усенко Олександр Юрійович, доктор медичних наук,
професор, академік НАМН України

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Войтів Ярослав Юрійович. НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ В АБДОМІНАЛЬНІЙ ХІРУРГІЇ.

Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.03 – Хірургія (222 - Медицина). Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, 2023.

У дисертаційній роботі проведено дослідження ролі недиференційованої дисплазії сполучної (НДСТ) як фактору ризику розвитку деяких абдомінальних післяопераційних ускладнень, визначено роль генетичного поліморфізму генів матриксної металопротеїнази 2-го типу ($C^{1306} \rightarrow T$) та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази 2-го типу ($G^{303} \rightarrow A$) у виникненні неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових норниць та евентрацій, виявлено їх зв'язок з процесами регенерації та морфологічними змінами сполучної тканини, що дозволило напрацювати нові інформаційні методи діагностики, прогнозування та патогенетично обґрунтовані методи хірургічного лікування цих ускладнень.

Для досягнення поставленої мети з 2018 по 2022 рр. на клінічній базі кафедри хірургії та трансплантології НУОЗ імені П.Л. Шупика, у відділі торако-абдомінальної хірургії ДУ «Національний Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова» НАМН України було проведено дослідження, що лягло в основу дисертаційної роботи.

Всіх досліджуваних хворих було розподілено на групи згідно конкретної мети, задач, а також напрямків та етапів дослідження.

На першому, клінічно-фенотиповому етапі, впродовж 2018-2020 рр. проводили проспективне клінічне дослідження 150 пацієнтів з різними хірургічними захворюваннями, що асоціюються з патологією сполучної

тканини згідно критеріїв вираженості ДСТ за Т.Ю. Смольноюю (2003): грижі черевної стінки, грижі стравохідного отвору діафрагми, дивертикули стравоходу, дивертикули кишечника, доліхосигма, геморої тощо. Метою була оцінка поширеності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих, формування груп дослідження, напрацювання інформаційних критеріїв діагностики.

На другому етапі, у групу дослідження 1 відібрано 74 пацієнти з наявністю не менше 3-х ознак-фенів з сумарним індексом виявлення не менше 1,92 за фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової (2013). НДСТ підтверджували використанням оригінального способу діагностики НДСТ (патент України на корисну модель №120158); оцінкою метаболічних маркерів (оксипролін крові, глікозаміноглікани сечі); гістологічних (реакції з гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, PAS-реакція) та імуногістохімічних досліджень (моноклональні антитіла до α -SMA, моноклональні антитіла до Collagen IV).

Досліджуваній групі пацієнтів були проведені молекулярно-генетичні дослідження, а саме: аналіз поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) та TIMP-2 (G³⁰³ → A). Метою було виявлення генетично детермінованих тригерів патології сполучної тканини у даної групи хворих.

Групу порівняння складала 80 практично здорових людей (добровольців), що, водночас, слугувала для визначення поліморфізму генів MMP-2, TIMP-2 в українській популяції.

На третьому етапі дослідження, відповідно до критеріїв включення ми відібрали пацієнтів з деякими післяопераційними хірургічними ускладненнями, що склали групу дослідження 2 (n=73). Відповідно, було сформовано 3 підгрупи дослідження, а саме: пацієнти з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення; пацієнти з зовнішніми кишковими норицями; пацієнти з евентраціями.

Метою дослідження на 3-му етапі було виявлення спільних ознак та можливих тригерів патології сполучної тканини у групі з підтвердженими

ознаками НДСТ (n=74) та у групі хворих з післяопераційними хірургічними ускладненнями (n=73) та пошук інформаційних діагностичних критеріїв та прогнозування цих ускладнень.

Пацієнтам з досліджуваних груп проведена оцінка метаболічних; гістологічних, імуногістохімічних маркерів НДСТ та молекулярно-генетичні дослідження, що дозволило, статистично вірогідно, виявити деякі фактори ризику, такі як показники загального білку, сироваткового оксипроліну, глікозаміногліканів сечі, знижена експресія МАТ до α - SMA та до Collagen IV в тканинах.

На підставі проведеного комплексного патоморфологічного дослідження у пацієнтів з ознаками дисплазії сполучної тканини та пацієнтів з післяопераційними ускладненнями виявлено низку спільних морфологічних ознак у групах дослідження.

Відмічено схожі гістологічні зміни у тканинах тонкої та товстої кишок, очеревині та апоневрозі: виражене хаотичне розростання сполучної тканини, дифузна або вогнищева лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація, ангіоматоз, повнокрів'я судин, гіаліноз їх стінок. Візуалізуються пучки фіброзної тканини, що дифузно проростають між м'язовими волокнами, на окремих ділянках фіброзна тканина вповнює більшість площі поля зору.

При імуногістохімічному дослідженні (ІГХД) з МАТ до α -SMA виявлена спільна для обох груп нерівномірна, слабка вогнищева експресія в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах; при ІГХД з МАТ до Collagen IV тканин ми зафіксували нерівномірну слабку позитивну експресію у базальній мембрані судин, у гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, у ділянках сполучної тканини.

Виявлені спільні гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин апоневрозу, тонкої, товстої кишок у групах пацієнтів з неспроможністю швів міжкишкових анастомозів, кишкових норниць, евентрацій та патологією сполучної тканини є ознаками порушень репаративної регенерації та підтверджують роль дисплазії сполучної тканини у розвитку цих ускладнень.

З метою вивчення можливої асоціації виникнення післяопераційних ускладнень з вивченими, впродовж дослідження, генотипами ми проаналізували низку клінічно-лабораторних показників. Встановлена наявність високого прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,734$) та помірною прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,514$) між показниками вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів відповідно ступеням тяжкості НДСТ, що можна вважати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ та використовувати для прогнозування розвитку та перебігу деяких ускладнень.

З метою виявлення можливих генетичних тригерів розвитку неспроможності швів, кишкових нориць, післяопераційних евентрацій - ми дослідили поліморфізм генів MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у досліджуваних групах пацієнтів та провели статистичний аналіз частоти поліморфних варіантів. Нами були визначені варіанти генотипів, які асоційовані з ризиком розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення та виникнення кишкових нориць. Також встановлено, що алельний поліморфізм досліджуваних генів у групі пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізнявся від показників групи порівняння.

Виявлено, що C/C алелі гену MMP-2 та G/G варіанти гену TIMP-2 є ризиковими по виникненню неспроможності швів анастомозів, які, на відміну від інших груп генетичних поліморфізмів, супроводжуються гіпопротеїнемією, підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та глікозаміногліканів сечі.

На основі отриманих результатів, запропоновані способи прогнозування виникнення неспроможності швів порожнистих органів травлення та розвитку кишкових нориць, шляхом дослідження поліморфізму гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$), коли при виявленні GG-варіанту генотипу існує високовірогідна ймовірність розвитку цих ускладнень, при виявленні GA- та AA-варіантів розвиток неспроможності швів та кишкових нориць є малоімовірним.

IV етап дослідження був присвячений розробці прогностично-лікувального алгоритму та методів хірургічного лікування пацієнтів з післяопераційними хірургічними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), з урахуванням дослідженої нами ролі НДСТ в розвитку цих ускладнень.

Враховуючи, виявлену нами роль НДСТ у розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових нориць, морфологічно підтверджені ознаки порушень репаративної регенерації, ознаки активізації протеолізу та їх зв'язок з генетичним поліморфізмом MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) ми розробили прогностично-лікувальний алгоритм який спрямований на превентивне використання методів підвищення надійності на всіх етапах лікування та адекватне, патогенетично обгрунтоване лікування ускладнень.

Напрацьований прогностично-лікувальний алгоритм передбачає скринінг пацієнтів на наявність НДСТ із використанням розробленого методу (патент України на корисну модель №120158) з подальшим генетичним дослідженням поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A). Визначення генетичного поліморфізму дозволяє прогнозувати розвиток післяопераційних ускладнень. Пацієнти, які є носіями алелей GG-варіант генотипу TIMP-2 та CC-варіанту генотипу MMP-2, складають групу ризику розвитку неспроможності швів та кишкових нориць та потребують проведення комплексних профілактично-лікувальних заходів починаючи з доопераційного етапу.

На основі отриманих результатів, ми вважаємо, що хірургічне лікування таких післяопераційних ускладнень як неспроможність швів анастомозів, кишкових нориць у пацієнтів з виявленою та генетично детермінованою патологією сполучної тканини повинно вкладатись у правило «less is better», тобто зменшення травматичності, об'єму операційного втручання, з наданням переваги малоінвазивним методикам.

Нами напрацьовано та запатентовано малоінвазивний ендоскопічний спосіб лікування неспроможності швів ДПК, який передбачає ендоскопічне встановлення нітинолового покритого саморозправного стента у ділянку дефекту (патент України на корисну модель №144554). Застосування розробленого способу лікування дозволило знизити кількість післяопераційних ускладнень та на 35% скоротити терміни лікування (з $38,21 \pm 4,16$ до $25,4 \pm 3,7$ ліжко-днів, $p \leq 0,05$). Загальна летальність у дослідній групі становила 9%, що майже вдвічі нижче за показники летальності групи порівняння (16%).

При розвитку ускладнення у вигляді зовнішньої дуоденальної нориці запропоновано ендоскопічне встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці (патент України на корисну модель №143521), яка за рахунок негативного тиску, дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращити мікроциркуляцію та зменшити набряк тканин. Застосування оригінального способу лікування дозволило на 32% скоротити терміни лікування (з $41,16 \pm 5,14$ до $27,2 \pm 4,7$ ліжко-днів, $p \leq 0,05$). Загальна летальність у дослідній групі знизилась з 21% до 12% у порівнянні з показниками контрольної групи.

Розроблений малоінвазивний спосіб лікування товстокишкової нориці (патент України на корисну модель №144058), який передбачає колоноскопічне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope» та висічення зони фіброзно зміненого епітелію, з співставленням та фіксацією країв дефекту кишки. Застосування напрацьованого способу лікування дозволило на 43% скоротити терміни лікування (з $14,32 \pm 5,2$ до $4,2 \pm 0,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$).

Отже, науковою новизною дисертаційного дослідження є:

- вперше вивчено поширеність НДСТ у обстеженої когорти пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення та встановлено, що

найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми: вісцеральний (84,2%), торакодіафрагмальний (66,7%), судинний (65 %) синдроми;

- визначено, що найбільш інформативними фенотиповими маркерами НДСТ у хворих неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення та у хворих з кишковими норицями є: вісцеральний (78,6% та 83,3%), судинний (73% та 70%), аритмічний (54,7% та 70%) синдроми;

- вперше доведено, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів та кишковими норицями є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) та у 1,6 рази (на 62,5%), відповідно, збільшує частоту летальних випадків;

- набуло подальшого розвитку виявлення спільних морфологічних ознак порушення репаративної регенерації у групах з фенотиповими ознаками НДСТ та з досліджуваними післяопераційними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), а саме: нерівномірна, вогнищева експресія α -SMA в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах та слабка експресія Collagen IV у ділянках сполучної тканини;

- доповнена наукова інформація щодо дослідження поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T), та TIMP-2 (G³⁰³ → A) в українській популяції (n=80) та виявлено, що вони, в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США;

- вперше виявлено, що у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, статистично достовірно, у 1,6 рази частіше виявляються носії гомозиготного GG варіанту гену TIMP-2 (82,4% проти 50%, $p < 0,05$). Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з неспроможністю швів виявлено не було, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10% ($p < 0,05$);

- вперше доведено, що зовнішні кишкові нориці в 1,5 рази частіше зустрічаються у носіїв гомозиготного GG генотипу гена TIMP-2 (78,9% проти 50%, $p = 0,057$) та вдвічі рідше у гетерозигот GA (21,1% проти 40%, $p < 0,05$). Носіїв мінорного гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями

не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків;

- вперше встановлено, що алельний поліморфізм промотору генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняється від показників групи порівняння;
- вперше виявлено, що носії C/C алелю гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та G/G варіанту гену TIMP-2 (G³⁰³→A) є ризиковими по виникненню неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць та статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією; підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі; зниженою експресією моноклональних антитіл до α – SMA та Collagen IV в тканинах, що потребує зміни прогностично-лікувальної тактики у таких хворих;
- вперше обґрунтовано використання напрацьованих протективних методів, у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипів MMP-2 та TIMP-2, які спрямовані на попередження розвитку абдомінальних післяопераційних ускладнень на до-, інтра- та післяопераційному етапі;
- вперше обґрунтована доцільність використання малоінвазивних, малотравматичних методів хірургічного лікування, з дотриманням принципів мінімально достатнього об'єму операційного втручання, у пацієнтів з окремими післяопераційними ускладненнями на тлі НДСТ;
- вперше доведена ефективність розробленої лікувальної тактики у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипу при неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових норицях.

Наукові положення та висновки дисертаційної роботи адаптовані для впровадження та застосування у практичній охороні здоров'я.

Практичною цінністю роботи є:

- визначені інформаційні діагностичні критерії та напрацьовано прогностично-лікувальний алгоритм для попередження розвитку неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць;

- напрацьовано метод скринінг-діагностики НДСТ у хірургічних хворих, який оцінює найбільш інформаційні фенотипові та вісцеральні ознаки патології сполучної тканини і за допомогою ультрасонографії визначає наявність діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу;
- напрацьовано малоінвазивний ендоскопічний спосіб лікування неспроможності швів ДПК, що дозволило на 35% скоротити терміни лікування (з $38,21 \pm 4,16$ до $25,4 \pm 3,7$ ліжко-днів, $p \leq 0,05$) та майже вдвічі знизити показники летальності (з 16% до 9%);
- розроблено комбіновану малоінвазивну методику хірургічного лікування хворих з дуоденальними норицями, що дозволило на 32% скоротити терміни лікування (з $41,16 \pm 5,14$ до $27,2 \pm 4,7$ ліжко-днів, $p > 0,05$) та знизити показники летальності з 21% до 12%;
- напрацьований спосіб лікування товстокишкової нориці, який передбачає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope», з попереднім висіченням зони фіброзно зміненого епітелію, що сприяє скороченню термінів лікування (з $14,32 \pm 5,2$ до $4,2 \pm 0,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$).

Розроблені методи прогнозування, діагностики та хірургічного лікування зможуть впроваджуватися в практику роботи загальнохірургічних стаціонарів, пластичної хірургії, установ судово-медичної експертизи.

Ключові слова: недиференційована дисплазія сполучної тканини, неспроможність швів, зовнішні кишкові нориці, евентрація, поліморфізм генів, MMP-2, TIMP-2, генетичне прогнозування, малоінвазивне хірургічне лікування.

ANNOTATION

Voitiv Ya.Yu. UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AS A RISK FACTOR IN ABDOMINAL SURGERY.

Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for the degree of doctor of medical science on specialty 14.01.03 – Surgery (222 - Medicine). – State Institution «O.O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» NAMS of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation investigated the role of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCDT) as a risk factor for the development of some abdominal postoperative complications, determined the role of genetic polymorphism of the genes of matrix metalloproteinase type 2 (C⁻¹³⁰⁶→T) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 2 (G³⁰³→A) in the occurrence of anastomotic leak of the hollow digestive organs, intestinal fistulas and eventration and their connection with regeneration processes and morphological changes in connective tissue, which allowed us to develop new informational methods of diagnosis, prognosis and pathogenetically based methods of surgical treatment of these complications.

To achieve the aim the thesis the research was based and conducted at the clinical base of the Department of Surgery and Transplantation of the Shupyk National Healthcare University, Department of thoraco-abdominal Surgery of the State Institution «O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology» NAMS of Ukraine from 2018 to 2022.

All study patients were divided into groups according to the specific aim, objectives, directions and stages of the study.

At the first, clinical and phenotypic stage, a prospective clinical study of 150 patients with various surgical diseases associated with connective tissue pathology according to the criteria for the severity of CDT according to T.Y. Smolnova (2003) was conducted in 2018-2020: abdominal wall hernia, hernia of the esophageal opening of the diaphragm, esophageal diverticula, intestinal diverticula, dolichosigma, hemorrhoids, etc. The aim was to assess the prevalence of

undifferentiated connective tissue dysplasia in surgical patients, to form study groups, and to develop informational diagnostic criteria.

At the second stage, 74 patients with at least 3 markers with a total detection index of at least 1.92 according to the phenotypic screening scale of L.V. Solovyova (2013) were selected for study group 1. UCDDT was confirmed by using the original method of diagnosing NDST (patent of Ukraine No. 120158); assessment of metabolic markers (blood oxypoline, urinary glycosaminoglycans); histological (reactions with hematoxylin and eosin, Van Gieson's picrofuchsin, PAS reaction) and immunohistochemical studies (monoclonal antibodies to α -SMA, monoclonal antibodies to Collagen IV).

The study group of patients underwent molecular genetic studies, namely: analysis of the polymorphism of the MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) and TIMP-2 (G³⁰³ → A) genes. The aim was to identify genetically determined triggers of connective tissue pathology in this group of patients.

The control group consisted of 80 practically healthy people (volunteers), which, at the same time, served to determine the polymorphism of the MMP-2 and TIMP-2 genes in the Ukrainian population.

At the third stage of the study, in accordance with the inclusion criteria, we selected patients with some postoperative surgical complications, who made up study group 2 (n=73). Accordingly, 3 study subgroups were formed, namely: patients with failure of sutures of anastomoses of the hollow digestive organs; patients with enterocutaneous fistula; patients with eventrations.

The purpose of the study at stage 3 was to identify common signs and possible triggers of connective tissue pathology in the group with confirmed signs of UCTD (n=74) and in the group of patients with postoperative surgical complications (n=73) and to search for informational diagnostic criteria and prognosis of these complications.

Patients from the study groups were assessed for metabolic, histological, immunohistochemical markers of UCTD and molecular genetic studies, which allowed us to statistically significantly identify some risk factors, such as total

protein, serum oxyproline, urinary glycosaminoglycans, reduced expression of MAB to α -SMA and Collagen IV in tissues.

Based on a complex pathomorphological study in patients with signs of connective tissue dysplasia and patients with postoperative complications, a number of common morphological features were found in the study groups.

Similar histologic changes were noted in the tissues of the small and large intestine, peritoneum, and aponeurosis: marked chaotic proliferation of connective tissue, diffuse or focal lymphohistioplasmacytic infiltration, angiomatosis, vascular hemorrhage, and hyalinosis of their walls. Bundles of fibrous tissue are visualized, diffusely growing between muscle fibers, in some areas fibrous tissue fills most of the field of view.

Immunohistochemical examination (IHC) with MAB to α -SMA revealed uneven, weak focal expression in smooth muscle differentiation cells and fibroblasts common to both groups; In the case of IHC with MAB to Collagen IV tissues, we detected uneven, weak positive expression in the basal membrane of blood vessels, in smooth muscle cells of the muscle layer of the vessel wall, and in areas of connective tissue.

The revealed common histological and immunohistochemical features of the tissues of the aponeurosis, small and large intestine in the groups of patients with intestinal anastomotic leak, intestinal fistulae and connective tissue pathology are signs of reparative regeneration disorders and confirm the role of connective tissue dysplasia in the development of these complications.

In aiming to study the possible association of postoperative complications with the genotypes studied during the study, we analyzed a series of clinical and laboratory parameters. We found a high direct correlation ($r = 0,734$) and a moderate direct correlation ($r = 0,467$) between free oxyproline and glycosaminoglycan levels, respectively, with the severity of UCTD, which can be considered an informative diagnostic criterion for UCTD and can be used to predict the development and course of some complications.

In order to identify possible genetic triggers for the development of suture failure, intestinal fistula, and postoperative eventration, we investigated the polymorphism of the MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) and TIMP-2 (G³⁰³→A) genes in the study groups of patients and performed a statistical analysis of the frequency of polymorphic variants. We have identified genotype variants associated with the risk of developing of anastomotic leak and intestinal fistulae. It was also found that the allelic polymorphism of the studied genes in the group of patients with eventration did not differ statistically from the comparison group.

It was found that C/C alleles of the MMP-2 gene and G/G variants of the TIMP-2 gene are high-risk for anastomotic leak, which, unlike other groups of genetic polymorphisms, are accompanied by hypoproteinemia, increased levels of protein catabolism markers, namely free blood oxyproline and urinary glycosaminoglycans.

Based on the results obtained, we propose ways to predict the occurrence of anastomotic leak and the development of intestinal fistulas by studying the polymorphism of the TIMP-2 gene (G³⁰³→A), when the GG variant of the genotype is detected, there is a high probability of developing these complications, while the development of suture failure and intestinal fistulas is unlikely in the case of GA and AA variants.

The fourth stage of the study was devoted to the development of a prognostic and treatment algorithm and methods of surgical treatment of patients with postoperative surgical complications (anastomotic leak, intestinal fistula, and eventration), taking into account the role of UCTD in the development of these complications.

Taking into account the role of UCTD in the development of suture failure of anastomoses of the hollow digestive organs, intestinal fistulas, morphologically confirmed signs of reparative regeneration disorders, signs of activation of proteolysis and their association with genetic polymorphisms of MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) and TIMP-2 (G³⁰³→A), we have developed a prognostic and treatment

algorithm aimed at preventive use of methods to increase reliability at all stages of treatment and adequate, pathogenetically based treatment of complications.

The developed prognostic and treatment algorithm includes screening of patients for the presence of UCTD using the proposed method (Ukrainian utility model patent No. 120158) followed by genetic testing of the polymorphism of the MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) and TIMP-2 (G³⁰³→A) genes. Determination of genetic polymorphism allows predicting the development of postoperative complications. Patients who carry the GG alleles of the TIMP-2 genotype and the CC alleles of the MMP-2 genotype are at risk of developing anastomotic leak and intestinal fistula and need complex preventive and treatment activities starting from the preoperative stage.

Based on the results of the investigation, we believe that surgical treatment of such postoperative complications as anastomotic leak and intestinal fistula in patients with detected and genetically determined connective tissue pathology should be based on the rule "less is better", which means reducing trauma and the volume of surgical intervention, with preference for minimally invasive techniques.

We have developed and patented a minimally invasive endoscopic method for the treatment of duodenal sutures failure, which involves endoscopic placement of a nitinol-coated self-expanding stent in the defect area (Ukrainian utility model patent No. 144554). The use of the developed method of treatment allowed to reduce the number of postoperative complications and shorten the treatment time by 35% (from 38,21±4,16 to 25,4±3,7 hospital days, p≤0,05). The overall mortality rate in the experimental group was 9%, which is almost twice lower than the mortality rate in the comparison group (16%).

In case of development of complications in the form of external duodenal fistula, endoscopic placement of a nitinol-coated self-expanding stent in the defect area and VAC therapy from the external opening of the fistula (patent of Ukraine for utility model No. 143521), which due to negative pressure, allows to remove exudate, intestinal secretions, improve microcirculation and reduce tissue edema,

were proposed. The use of the original method of treatment allowed for a 32% reduction in treatment time (from $41,16 \pm 5,14$ to $27,2 \pm 4,7$ hospital days, $p \leq 0,05$). Overall mortality in the experimental group decreased from 21% to 12% compared to the control group.

A minimally invasive method of treatment of colonic fistula has been developed (Ukrainian utility model patent No. 144058), which involves colonoscopic clipping of the internal opening of the fistula with a large-caliber clip of the "over the scope" type and excision of the area of fibrotic epithelium, with comparison and fixation of the edges of the intestinal defect. The application of the developed method of treatment allowed to reduce the treatment time by 43% (from $14,32 \pm 5,2$ to $4,2 \pm 0,7$ hospital days, $p < 0,05$).

Thus, the scientific novelty of the dissertation study is:

- for the first time the prevalence of UCTD in the examined cohort of patients with surgical diseases of the digestive system was studied and it was found that the following phenotypic syndromes were most common: visceral (84,2%), thoracodiaphragmatic (66,7%), vascular (65%) syndromes
- it was determined that the most informative phenotypic markers of UCTD in patients with anastomotic leak and in patients with intestinal fistulas are: visceral (78,6% and 83,3%), vascular (73% and 70%), arrhythmic (54,7% and 70%) syndromes;
- for the first time, it was proved that severe connective tissue dysplasia in patients with anastomotic leak and intestinal fistulas is an unfavorable prognostic sign and almost doubles (by 87,5%) and 1,6 times (by 62,5%), respectively, increases the incidence of death;
- the identification of common morphological signs of impaired reparative regeneration in groups with phenotypic signs of UCTD and with the studied postoperative complications (anastomotic leak, intestinal fistula, eventration) was further developed, namely: uneven, focal expression of α -SMA in smooth muscle differentiation cells and fibroblasts and weak expression of Collagen IV in connective tissue areas;

- supplemented scientific information on the study of MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) and TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) gene polymorphisms in the Ukrainian population (n=80) and found that they generally comply to population frequencies in the European population and the United States;
- for the first time, it was found that in the group of patients with anastomotic leak, statistically significantly, 1,6 times more often carriers of the homozygous GG variant of the TIMP-2 gene were detected (82,4% vs. 50%, $p < 0,05$). Carriers of minor AA homozygotes of the genotype were not detected in the group with anastomotic leak, whereas the same genotype was found in 10% of the control group ($p < 0,05$);
- for the first time, it was proved that external intestinal fistulas are 1,5 times more common in carriers of the homozygous GG genotype of the TIMP-2 gene (78,9% vs. 50%, $p = 0,057$) and twice as rare in GA heterozygotes (21,1% vs. 40%, $p < 0,05$). No carriers of the minor homozygous AA genotype were found in the group with intestinal fistulas, whereas a similar variant in the control and study group 1 was found in 10% and 11,4% of cases;
- for the first time, it was found that the allelic polymorphism of the promoter of the MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) and TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) genes in patients with eventrations did not differ statistically from the comparison group;
- for the first time, it was found that carriers of the C/C allele of the MMP-2 gene ($C^{-1306} \rightarrow T$) and the G/G variant of the TIMP-2 gene ($G^{303} \rightarrow A$) are at risk for anastomotic leak and intestinal fistula and are statistically significantly accompanied by hypoproteinemia; elevated levels of protein catabolism markers, namely free oxyproline in blood and urine GAG; decreased expression of monoclonal antibodies to α -SMA and Collagen IV in tissues, which requires changes in prognostic and treatment tactics in such patients;
- - for the first time, the use of developed protective methods in patients with a prognostically unfavorable variant of the MMP-2 and TIMP-2 genotypes, which are aimed at preventing the development of abdominal postoperative complications at the pre-, intra- and postoperative stages, is substantiated;

- for the first time, the feasibility of using minimally invasive, minimally traumatic methods of surgical treatment, in compliance with the principles of minimally sufficient volume of surgical intervention, in patients with certain postoperative complications against the background of UCTD was substantiated;
- for the first time, the effectiveness of the developed treatment tactics was proven in patients with a prognostically unfavorable variant of the genotype in case of anastomotic leak, duodenal and colonic fistulas.

The scientific provisions and conclusions of the dissertation are adapted for implementation and application in practical health care.

The practical value of the work is:

- informative diagnostic criteria were determined and a prognostic and treatment algorithm was developed to prevent the development of anastomotic leak and intestinal fistula;
- a method of screening diagnostics of UCTD in surgical patients was developed, which evaluates the most informative phenotypic and visceral signs of connective tissue pathology and determines the presence of diastasis of the rectus abdominis and splachnoptosis using ultrasonography;
- a minimally invasive endoscopic method of treatment of failure of the duodenal sutures was developed, which allowed to reduce the treatment time by 35% (from $38,21 \pm 4,16$ to $25,4 \pm 3,7$ hospital days, $p \leq 0,05$) and almost halved the mortality rate (from 16% to 9%);
- developed a combined minimally invasive method of surgical treatment of patients with duodenal fistulas, which allowed to reduce the treatment time by 32% (from $41,16 \pm 5,14$ to $27,2 \pm 4,7$ hospital days, $p > 0,05$) and reduce mortality rates from 21% to 12%;
- a method of treatment of colonic fistula was developed, which involves colonoscopic clipping of the internal opening of the fistula with a large-caliber clip of the "over the scope" type, with preliminary excision of the zone of fibrous epithelium, which helps to reduce the treatment time (from $14,32 \pm 5,2$ to $4,2 \pm 0,7$ hospital days, $p < 0,05$).

The developed methods of prognostication, diagnosis and surgical treatment can be implemented in the practice of general surgical hospitals, plastic surgery and forensic medical institutions.

Key words: undifferentiated connective tissue dysplasia, anastomotic leak, external intestinal fistulae, eventration, gene polymorphism, MMP-2, TIMP-2, genetic prediction, minimally invasive surgical treatment.

Список публікацій здобувача:

Праці, у яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Войтів ЯЮ. Особливості патоморфологічних змін сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів порожнистих органів травлення. Challenges and achievements of medical science and education: Collective monograph. Riga: “Baltija Publishing”; 2020. с.19-35.
2. Войтів ЯЮ. Аналіз деяких післяопераційних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba “Baltija Publishing”, 2020. с.74-91.
3. Войтів ЯЮ. Особливості проявів недиференційованої дисплазії у хворих хірургічного профілю. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(4):13-16. DOI: 10.24061/1727-0847.16.4.2017.86.
4. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Частота та критерії діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих хірургічного стаціонару. Клінічна хірургія. 2017;10: 5-7. DOI:10.26779/2522-1396.2017.10,05. *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. відредагував висновки).*
5. Усенко ОЮ, Смержевський ВЙ, Войтів ЯЮ, Янь Сяо. Венозний тромбоемболізм у хірургії органів травлення. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(1):51-55. DOI: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.11. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*
6. Усенко ОЮ. Войтів ЯЮ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення. Клінічна хірургія. 2019;86(6):3-7. DOI:

<https://DOI.org/10.26779/2522-1396.2019.06.03>. (Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. відредагував висновки).

7. Войтів ЯЮ. Структура і аналіз неспроможності швів анастомозів у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2):13-17. DOI: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.2.

8. Voitiv YY, Dzhemilev A. Connective tissue pathology as a risk factor for intestinal fistula development. East European Scientific Journal. 2019;12(52):57-61. DOI: 10.24061/1727-0847.19.1.2020,17. (Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор Джемилев А. статистично проаналізував результати).

9. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку зовнішніх кишкових нориць. Харківська хірургічна школа. 2019;5-6(98-99):10-15. DOI: 10.37699/2308-7005.5-6.2019.01 (Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. відредагував висновки)

10. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dzhemilev A. Polymorphism of matrix metalloproteinase-2 C⁻¹³⁰⁶→T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G³⁰³→A) genes in patients with enterocutaneous fistula. Medical Science. 2020;24(105):2835-2843. (Web of Science). (Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. відредагував висновки; співавтор проф. Досенко В.Є. провів генетичні дослідження).

11. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Dzhemiliev A. Analysis of polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) and tissue inhibitors of

metalloproteinase-2 ($G^{303} \rightarrow A$) genes in patients with anastomotic leak in hollow digestive organs. Georgian Med News. 2020 Oct;(307):7-12. PMID: 33270569. (Scopus). *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтори акад. Усенко О.Ю., проф. Дядик О.О. відредагували висновки; співавтор проф. Досенко В.Є. провів генетичні дослідження; співавтор Джемилев А. статистично проаналізував результати та відредагував переклад англійською).*

12. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Valickhnovska K, Dzhemilev A. Genetic and morphological aspects of intestinal anastomotic leak development. Medical Science. 2020;24(106):4278-4285. (Web of Science). *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтори акад. Усенко О.Ю. відредагував висновки; співавтор проф. Досенко В.Є. провів генетичні дослідження; співавтор проф. Дядик О.О. провела морфологічні дослідження; співавтор Джемилев А. відредагував переклад англійською).*

13. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Генетичні та морфологічні аспекти розвитку зовнішніх кишкових нориць. Клінічна хірургія. 2020;87(7-8):38-42. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.38. *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. відредагував дизайн та висновки)*

14. Войтів ЯЮ. Асоціація між поліморфізмом гену тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 ($G^{303} \rightarrow A$) та зовнішніми кишковими норицями. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):7-11. DOI: 10.24061/2413-0737.

15. Войтів ЯЮ, Усенко ОЮ, Дядик ОО. Гістологічний та імуногістохімічний аналіз змін сполучної тканини у хворих із зовнішніми кишковими норицями. Клінічна анатомія та оперативна хірургія.

2020;20(1):98-104. *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. відредагував висновки; співавтор проф. Дядик О.О. провела морфологічні дослідження).*

16. Войтів ЯЮ, Дядик ОО. Особливості патоморфологічних змін апоневрозу у хворих з евентраціями. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;4(74):10-14. DOI: 10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.2 *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор проф. Дядик О.О. провела морфологічні дослідження).*

17. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС. Мініінвазивний спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Клінічна хірургія. 2020;87(5-6):21-25. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.21 *(Здобувач спільно з науковим консультантом сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. дизайн та висновки; співавтор к.мед.н. Терешкевич І.С. провів ендоскопічні дослідження; співавтор проф. Тивончук відредагував статтю та висновки).*

18. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Щербина СІ. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Буковинський медичний вісник. 2021;2(98):114-118. DOI:10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.18. *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. відредагував статтю та висновки; співавтор Щербина С.І. провів УЗ дослідження).*

19. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС. Спосіб лікування дуоденальних норниць. Вісник Вінницького національного медичного

університету. 202;25(1):83-88. *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. дизайн та висновки; співавтор к.мед.н. Терешкевич І.С. провів ендоскопічні дослідження).*

20. Voitiv YY. Intestinal anastomotic leak: histological and immunohistochemical aspects. Харківська хірургічна школа. 2021;4:4-13. DOI:10.37699/2308-7005.4.2021.01.

21. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Неспроможність швів кишкових анастомозів: фактори ризику та прогнозування на основі генетичних досліджень. Клінічна хірургія. 2022;3-4(89):3-7. DOI: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.03 *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю. дизайн та висновки).*

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

22. Войтів ЯЮ, Усенко ОЮ, Досенко ВЄ. Аналіз поліморфізму генів матриксної металопротеїнази-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 (G³⁰³→A) у хворих з евентраціями. Харківська хірургічна школа. 2020;4:9-15. DOI: 10.37699/2308-7005.4.2020.02 *(Здобувач самостійно сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку; співавтор акад. Усенко О.Ю., відредагував статтю та висновки; співавтор проф. Досенко В.Є. провів генетичні дослідження).*

23. Voitiv YY. Polymorphism of tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G³⁰³ - A) gene in patients with intestinal anastomotic leak in Ukrainian population . Clinical and experimental pathology. 2021;1(75):87-93. DOI:10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.13.

24. Войтів ЯЮ. Фенотипічні ознаки дисплазії сполучної тканини у пацієнтів з післяопераційними вентральними грижами. Молодий вчений. 2019;2 (66): 361-363. DOI: 10.32839/2304-5809/2019-2-66-79.
25. Войтів ЯЮ. Нові підходи до діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини в хірургічних хворих. Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine. Lublin, Republic of Poland. 2017; p.42-44.
26. Войтів ЯЮ. Діагностика патології сполучної тканини у хірургічних хворих. Збірник тез наукових робіт міжнародної конференції: Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини. 2017; Львів. с. 24-26.
27. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Смержевський ВЙ. Використання мініінвазивного доступу в колоректальній хірургії. Збірник наукових праць: Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології. 2018; Київ, с. 44-45. *(Здобувач спільно з співавтором акад. Усенком О.Ю. сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, самостійно зібрав матеріал, здійснив аналіз матеріалу та оформив його до друку).*
28. Войтів ЯЮ. Нові підходи до діагностики патології сполучної тканини у хірургічних хворих. Збірник наукових праць 24 З'їзду хірургів України. 2018; Київ. 2018. с. 560-561.
29. Усенко ОЮ, Тивончук ОС, Войтів ЯЮ, Виноградов РІ. Аналіз досвіду використання лапароскопічного доступу в хірургії товстої кишки. Збірник наукових праць 24 З'їзду хірургів України. 2018; Київ. 2018.с. 561-563. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*
30. Усенко ОЮ, Тивончук ОС, Войтів ЯЮ, Москаленко ВВ. Досвід застосування лапароскопічних втручань при патології ободової та прямої кишок. Матеріали XI симпозиуму: Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія; 2019верес.19-20; Коблево, Україна, 2019.44 с. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, спільно з співавторами здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*
31. Usenko OU, Tyvonchuk OS, Voitiv YY, Moskalenko VV. The use of

minimally invasive access in colorectal surgery. 27 International Congress of the EAES, 2019 June.5-6; Sevilla, Spain. 2019. p.165. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, спільно з співавторами здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

32. Usenko OY, Manoilo MV, Voitiv YY, Babiy IV. Actual grounds of step treatment of the large size ventral hernia. Збірник наукових праць EHS: The state of art in hernia repair; 2018sept.9-11; Lviv, Ukraine. p.63-64. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, спільно з співавторами здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

33. Войтів ЯЮ. Малоінвазивний спосіб лікування дуоденальних нориць. Збірник тез наукових робіт міжнародної конференції: Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук; 2020листоп.21; Одеса. Україна. 2020. с. 19-23.

34. Войтів Я.Ю. Особливості патоморфологічних змін сполучної тканини у хворих із зовнішніми кишковими норицями. Збірник тез наукових робіт міжнародної конференції: Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього; 2020лист.13-14; Дніпро, Україна. 2020. с. 34-39.

35. Voitiv YY, Smorzhevskiy VY, Galochka IP. Polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (c⁻¹³⁰⁶ →t) gene in patients with intestinal anastomotic leak in ukrainian population. International scientific conference: Medicine and healthcare in modern society: topical issues and current aspects; 2021Febr.26-27; Lublin, Republic of Poland. 2021. p.29-33. *(Здобувач сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, спільно з співавторами здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

36. Войтів ЯЮ. Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries; 2021April 23-24; Czestochowa, Republic of Poland. 2021. p.23-26.

37. Voitiv YY. Some genetic aspects of intestinal anastomotic leak development. Scientific Collection: Challenges in science of nowadays; 2021April

4-5; USA. 2021. p. 756-759.

38. Voitiv Y, Zhytnyk D. Phenotypic signs of undifferentiated dysplasia of the connective tissue in patients with intestinal fistula. I International Scientific and Practical Conference: Grundlagen Der Modernen Wissenschaftlichen Forschung; 2021sept.10; Zürich, Schweiz. 2021. p.238-240. *(Здобувач сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

39. Voitiv Y, Zhytnyk D. Polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C1306→T) gene in patients with intestinal anastomotic leak in Ukrainian population. V International Scientific and Practical Conference: Global And Regional Aspects Of Sustainable Development; 2021octob25-26; Copenhagen. Denmark.2021. p.152-157. *(Здобувач сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

40. Usenko OU, Tyvonchuk OS, Voitiv YY. Minimally invasive method of treatment of the duodenal fistula. 29th Annual Congress of the EAES; 2021nov.24-27; Barselona, Spain. 2021. p.165. *(Здобувач зібрав клінічний матеріал, спільно з співавторами запропонував методуку, здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

41. Войтів ЯЮ. Спосіб прогнозування неспроможності швів порожнистих органів травлення на основі генетичних досліджень. Scientific Collection «Interconf». Prague; 2021nov.21-22; Czech Republic. 2021; 87. p.225-231. DOI: 10.51582/interconf.21-22.11.2021.030

42. Voitiv Y, Zhytnyk D. Method for predicting anastomotic dehiscence of hollow digestive organs. II Internationalen Wissenschaftlich-Praktischen Konferenz: Multidisziplinare forschung: perspektiven, probleme und muster; 2021nov.26; Wien, Österreich. 2021. P.85-87. DOI: 10.36074/logos-26.11.2021.v3.2. *(Здобувач сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

43. Voitiv Y, Zhytnik D. Enterocutaneous fistula: a way of prediction based on genetic research. 2nd International Scientific and Practical Conference: Scientific Goals and Purposes in XXI Century; 2022Jan.19-20; Seattle, USA. InterConf.2022;95:548-552. DOI:10.51582/interconf.19-20,01.2022.059. *(Здобувач сформулював гіпотезу та ідею дослідження, поставив мету та завдання, здійснив науковий аналіз матеріалу та оформив його до друку).*

Праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

44. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Щербина СІ. винахідники, НМАПО імені П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Патент України UA120158, У. 2017. жовт. 2017. 4 с. *(Здобувач запропонував ідею розробки патенту, зібрав та опрацював матеріали, сформував заявку та формулу патенту, підготував до друку; акад. Усенко О.Ю. корекція оформлення та формули патенту; співавтор Щербина С.І. провів УЗ обстеження).*

45. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Патент України. UA 144554, У. 2020. жовт. 2020. 4 с. *(Здобувач спільно з науковим консультантом запропонував ідею розробки патенту, зібрав та опрацював матеріали, формував заявку та формулу патенту, підготував до друку; акад. Усенко О.Ю. корекція методики та формули патенту; співавтор Терешкевич І.С. провів ендоскопічне обстеження; співавтор Виноградов Р.І. допомігав в оформленні патенту).*

46. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Атаманський ІМ, Тивончук ОС, Москаленко ВВ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування товстокишкової норичі. Патент України UA144058, У. 2020. серп. 2020.4 с. *(Здобувач запропонував ідею розробки патенту, зібрав та опрацював матеріали, сформував заявку та формулу патенту, підготував до друку; акад. Усенко О.Ю. корекція методики та формули патенту;*

співавтор Атаманський І. провів колоноскопичне обстеження та лікування обстеження; співавтор Москаленко В.В. допомогав в оформленні патенту).

47. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування дуоденальної нориці. Патент України. UA143521, У. 2020. липень. 2020. 4 с. *(Здобувач запропонував ідею розробки патенту, зібрав та опрацював матеріали, сформував заявку та формулу патенту, підготував до друку; акад. Усенко О.Ю. корекція методики та формули патенту; співавтор Терешкевич І.С. провів ендоскопічне обстеження; співавтор проф. Тивончук О.С. проконсультував щодо написання та оформлення патенту; співавтор Виноградов Р.І. допомогав в наборі клінічного матеріалу та оформленні патенту).*

ЗМІСТ

	стр.
Анотація.....	2
ЗМІСТ.....	30
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	35
ВСТУП.....	36
РОЗДІЛ 1. НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ЇЇ РОЛЬ В РОЗВИТКУ ХІРУРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ (огляд літератури).....	48
1.1. Деякі післяопераційні ускладнення в абдомінальній хірургії.....	
1.1.1. Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення.....	48
1.1.2. Зовнішні кишкові нориці.....	57
1.1.3. Післяопераційна евентрація.....	61
1.2. Структура, функції сполучної тканини та її роль в репараційних процесах.....	63
1.3. Недиференційована дисплазія сполучної тканини та її роль в розвитку хірургічних захворювань.....	70
1.4. Діагностика дисплазії сполучної тканини.....	75
1.4.2. Клінічно-фенотипові методи діагностики.....	75
1.4.2. Генотипові методи діагностики.....	78
1.5. Резюме до розділу 1.....	83
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	86
2.1. Дизайн дослідження	86

2.2. Клінічна характеристика досліджуваних груп хворих.....	92
2.3. Методи дослідження.....	102
2.3.1. Загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи досліджень.....	104
2.3.2. Молекулярно-генетичні методи досліджень	109
2.3.3. Гістологічні та імуногістохімічні методи досліджень.....	110
2.4. Методи статистичного аналізу.....	112
2.5. Дотримання етичних норм дослідження.....	113

РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ТА КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ

3.1. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення.....	118
3.2. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з зовнішніми кишковими норицями	130
3.3. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з евентраціями.....	141
3.4. Резюме до розділу 3.....	147

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХВОРИХ З ДЕЯКИМИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ.....

4.1. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин органів	
---	--

травлення у хворих з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини	151
4.2. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин тонкої та товстої кишок у хворих з неспроможністю швів порожнистих органів травлення.....	168
4.3. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин тонкої та товстої кишок у хворих з кишковими норицями.....	171
4.4. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин апоневрозу у хворих з евентраціями.....	175
4.5. Резюме до розділу 4.....	178
РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНО-ГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХВОРИХ З ДЕЯКИМИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ	181
5.1. Аналіз поліморфізму генів MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G ³⁰³ →A), rs9900972 у пацієнтів з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та післяопераційними ускладненнями.....	181
5.2. Аналіз поліморфізму генів MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G ³⁰³ →A), rs9900972 у пацієнтів з неспроможністю швів порожнистих органів травлення.....	203
5.3. Аналіз поліморфізму генів MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G ³⁰³ →A), rs9900972 у пацієнтів з кишковими норицями.....	221
5.4. Аналіз поліморфізму генів MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G ³⁰³ →A), rs9900972 у пацієнтів з евентраціями.....	238

5.5. Резюме до розділу 5.....	251
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ОСНОВІ ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	255
6.1. Визначення значущості деяких клінічно-лабораторних показників та методи генетичного прогнозування неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення	258
6.2. Визначення значущості деяких клінічно-лабораторних показників та методи генетичного прогнозування зовнішніх кишкових нориць.....	269
6.3. Визначення значущості деяких клінічно-лабораторних показників та методи генетичного прогнозування евентрацій	280
6.4. Резюме до розділу 6.....	285
РОЗДІЛ 7. ПРОГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ТА МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ.....	289
7.1. Прогностично-лікувальна тактика для попередження розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.....	289
7.2. Методи хірургічного лікування неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини	295

7.3. Методи хірургічного лікування кишкових норичь у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини.....304

7.3. Резюме до розділу 7.....317

РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖЕННЯ.....322

ВИСНОВКИ.....341

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....344

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ345

ДОДАТКИ.....381

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

α -SMA	- імуногістохімічний маркер актину клітин гладком'язевого диференціювання;
AIC	- інформаційний критерій Айкайке;
ASA	- класифікація Американської асоціації анестезіологів
MMP-2	- ген матриксної металопротеїнази - 2;
TIMP-2	- ген тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази - 2;
PAS-реакція	- імуногістохімічна реакція на наявність глікопротеїнів, полісахаридів
VAC	- вакуумна терапія
χ^2	- критерій хі-квадрат
АлАТ	- аланінамінотрансфераза
АсАТ	- аспартатамінотрансфераза
ГАГ	- глікозаміноглікани
ГГТП	- γ -глутамілтранспептидаза
ДСТ	- дисплазія сполучної тканини
ІГХД	- імуногістохімічне дослідження
ІМТ	- індекс маси тіла
ПЛР	- полімеразна ланцюгова реакція
КТ	- комп'ютерна томографія
ЛДГ	- лактатдегідрогеназа
ЛФ	- лужна фосфатаза
МАТ	- моноклональні антитіла
МСКТ	- мультиспіральна комп'ютерна томографія
НДСТ	- недиференційована дисплазія сполучної тканини
ЦПХ	- цетилпиридініум хлорид

ВСТУП

Актуальність теми. Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) - це поліорганна та полісистемна патологія, в основі якої лежать дефекти синтезу або катаболізму компонентів позаклітинного матриксу або регуляторів морфогенезу сполучної тканини, що виявляється у вигляді різних морфофункціональних порушень різних органів та систем [1,2].

Диференційована ДСТ достатньо вивчена і характеризується певним типом успадкування, чітко окресленою клінічною картиною, а в ряді випадків установленим і добре вивченим генним або біохімічним дефектом. Недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) - це не єдина нозологічна одиниця, а гетерогенна група, при якій набір клінічних ознак не вкладається в жодне із спадкових моногенних захворювань [3,4].

Дані про поширеність НДСТ суперечливі, що пов'язано з різними класифікаційними і діагностичними підходами. Низка авторів відзначає, що рівень поширеності ДСТ співвідноситься з частотою основних соціально значимих неінфекційних захворювань та становить, за різними літературними даними, від 20 до 80% [5,6].

Для діагностики НДСТ необхідний комплексний підхід з використанням клінічно-генеалогічних методів, ретельного збору анамнезу хвороби і життя пацієнта, обстеження пацієнта і членів його сім'ї з використанням лабораторно-інструментальних та молекулярно-генетичних методів діагностики. Проте, практично відсутні літературні дані про можливість діагностики НДСТ у хворих хірургічного профілю [7], коли виявлена патологія сполучної тканини може бути як причиною так і маркером хірургічної патології та післяопераційних ускладнень [8].

Існує низка публікацій про роль НДСТ в розвитку патологічних станів у гінекології [9,10,11], гастроентерології [12], педіатрії [13,14,15], кардіології [16,17].

У хірургії розвиток багатьох захворювань асоціюється з патологією сполучної тканини, такі як різні види гриж, варикозна хвороба, дискінезія жовчовивідних шляхів з розвитком жовчекам'яної хвороби та її ускладнень, гастроєзофагеальний та дуоденогастральний рефлюкси з розвитком виразок шлунка, дванадцятипалої кишки, пептичного рефлюкс-езофагіту, птоз внутрішніх органів, дивертикули порожнистих органів травлення, геморої тощо [18,19].

Разом з тим, у літературі практично відсутні дані про роль НДСТ у розвитку післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії, зокрема неспроможності швів анастомозів, евертацій, кишкових норниць. Зустрічаються публікації про роль патології сполучної тканини у розвитку післяопераційних вентральних гриж [20,21,22,23], спайкової кишкової непрохідності [24,25,26,27]. Проте, немає поглибленого вивчення взаємозв'язку структурно-морфологічних змін сполучної тканини та функціональних порушень органів та тканин, причин та механізмів розвитку післяопераційних ускладнень. Дані літератури з цього питання поодинокі та суперечливі [28,29].

Незважаючи на розроблені сучасні протоколи діагностики та лікування, прогнозування та профілактика розвитку післяопераційних ускладнень залишається проблемним питанням хірургії [30,31,32].

Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення таких ускладнень, за даними різних авторів, досягає від 2-8,1% при тонкокишкових анастомозах, до 3,8-14,6% при операціях на товстій кишці [33]. Розвиток неспроможності анастомозів супроводжується летальністю 14-21,7%, при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність виростає до 43-82,9% [34].

Частота виникнення кишкових норниць складає 1-2% від усіх абдомінальних операцій, але вони створюють багато проблем як з хірургічної точки зору, так і з точки зору лікування самого хворого [35].

Не дивлячись на те, що роль регенераційних, репараційних процесів у формуванні післяопераційного рубця, анастомозів порожнистих органів травлення є безсумнівною [36,37] наукових публікацій на сучасному методичному рівні про роль НДСТ у цих патологічних процесах практично немає.

Необхідне поглиблене вивчення механізмів репаративної регенерації в ділянці анастомозу та можливостей стимуляції регенераційних процесів, адекватного відновлення морфофункціональних характеристик анастомозованих органів травлення.

Відомо про можливість прогнозування деяких хірургічних ускладнень на основі генетичних досліджень: післяопераційного парезу кишок [38]; перитоніту [39], виразкової хвороби [40].

Залишається відкритим питання про генетичну детермінацію та вплив поліморфізму генів в українській популяції на ризик розвитку неспроможності міжкишкових анастомозів, зовнішніх кишкових нориць та евентрацій.

Все це зумовлює актуальність досліджень, спрямованих на вивчення особливостей розвитку та перебігу хірургічної патології на тлі НДСТ, вивчення ролі НДСТ як фактору ризику розвитку післяопераційних ускладнень, що дозволить розробити нові інформаційні методи діагностики та прогнозування перебігу, патогенетично обґрунтовані ефективні методи лікування та профілактики ускладнень в абдомінальній хірургії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана на кафедрі хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика і є самостійною науково-дослідною роботою «Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику в абдомінальній хірургії» (№ держ. реєстрації 0118U001239) термін виконання 2018 – 2022 рр., в якій автор є виконавцем.

Мета дослідження – покращення результатів лікування хворих з хірургічними захворюваннями органів травлення, шляхом вивчення патогенетичних механізмів розвитку, генетичної детермінації післяопераційних абдомінальних ускладнень, напрацювання нових інформаційних методів діагностики та прогнозування перебігу, ефективних хірургічних методів лікування післяопераційних ускладнень на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Завдання дослідження:

1. Вивчити поширеність НДСТ у пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення.
2. Визначити фенотипові, метаболічні, генетичні критерії та можливість скринінгової діагностики НДСТ у хірургічних хворих.
3. Виявити морфологічні та імуногістохімічні особливості тканин порожнистих органів травлення та передньої черевної стінки у хворих з хірургічними захворюваннями на тлі НДСТ.
4. Провести клінічно-морфологічні, клінічно-генетичні паралелі у хворих з хірургічними захворюваннями на тлі НДСТ на підставі оцінки фенотипових, гістологічних, імуногістохімічних та генетичних ознак дисплазії.
5. Провести генетично-статистичне дослідження поліморфізму генів ММР-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) та ТІМР-2 (G³⁰³ → A) в українській популяції.
6. Виявити можливі генетичні тригери розвитку неспроможності швів, кишкових нориць, післяопераційних евентрацій.
7. Визначити інформаційні діагностичні критерії та напрацювати модель генетичного прогнозування ризиків розвитку післяопераційних ускладнень.
8. Обґрунтувати та розробити малоінвазивні способи хірургічного лікування неспроможності швів порожнистих органів травлення; тонко-, товстокишкових нориць у хворих з НДСТ.

9. Розробити та оцінити ефективність прогностично-лікувального алгоритму та методів індивідуалізованого, патогенетично обґрунтованого лікування хворих з післяопераційними ускладненнями на тлі НДСТ.

Об'єкт дослідження: післяопераційні абдомінальні ускладнення (неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишкові нориці, евентрації).

Предмет дослідження: фенотипові, морфологічні та генетичні ознаки дисплазії сполучної тканини у пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишковими норицями, евентраціями; поліморфізми генів MMP-2, rs243865, TIMP-2 rs9900972; прогностичні критерії розвитку та методи хірургічного лікування хворих з післяопераційними ускладненнями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Методи дослідження:

Загальноклінічні методи: скарги, анамнез, огляд, пальпація, перкусія, аускультация.

Інструментальні методи дослідження: ЕКГ, ехокардіографія, рентгенографія, фістулографія, ультразвукове дослідження, комп'ютерна томографія, фіброезофагогастроскопія, фіброколоноскопія.

Лабораторні методи: загальноклінічний аналіз крові, біохімічний аналіз (вміст загального білку, альбуміну, сечовини, креатиніну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, γ -глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази), показники метаболізму сполучної тканини (оксипролін сироватки, глікозаміноглікани сечі).

Генетичні методи: полімеразні ланцюгові реакції (ПЛР) у режимі реального часу (Real Time PCR) з використанням автоматичного ампліфікатора Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США) для аналізу поліморфних ДНК-локусів генів MMP2, rs243865; TIMP2 rs9900972. Після ампліфікації проводився дискримінаційний аналіз вищевказаних генів.

Гістологічні методи: реакції з гематоксиліном та еозином; пікрофуксином за Ван Гізоном; PAS-реакція.

Іміногістохімічні методи: оцінка експресії маркерів моноклональних антитіл до α -SMA, моноклональних антитіл до Collagen IV.

Статистичні методи: розраховували середнє арифметичне значення (M) і помилку середнього (m) або середньоквадратичне відхилення (s). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. При порівнянні кількісних ознак в разі нормального закону розподілу у двох групах використовували t - критерій Ст'юдента; при відмінності закону розподілу від нормального – використовували непараметричні критерії: Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Matched Pairs Test. Для оцінки ступеню зв'язків між ознаками були використані методи кореляційного аналізу.

Наукова новизна дослідження.

- вивчено поширеність НДСТ у пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення та встановлено, що найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми: вісцеральний (84,2%), торакодифрагмальний (66,7%), судинний (65%) синдроми;
- вперше визначено, що найбільш інформаційними фенотиповими маркерами НДСТ у хворих неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення є: вісцеральний (78,6%), судинний (73%), аритмічний (54,7%) синдроми;
- вперше встановлено, що найбільш інформаційними фенотиповими маркерами НДСТ у хворих з кишковими норицями є: вісцеральний (83,3%), судинний (70%), аритмічний (70%) синдроми;
- вперше доведено, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів та кишковими норицями є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) та у 1,6 рази (на 62,5%), відповідно, збільшує частоту летальних випадків;

- вперше виявлено низку спільних морфологічних ознак порушень репаративної регенерації у групах з фенотиповими ознаками НДСТ та з досліджуваними післяопераційними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), а саме: нерівномірна, вогнищева експресія α -SMA в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах та слабка експресія Collagen IV в ділянках сполучної тканини;
- доповнена наукова інформація щодо дослідження поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T), та TIMP-2 (G³⁰³ → A) в українській популяції (n=80) та виявлено, що вони, в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США;
- вперше виявлено, що у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, статистично достовірно, у 1,6 рази частіше (82,4% проти 50%, p<0,05), виявлено носіїв гомозиготного GG варіанту гену TIMP-2. Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з неспроможністю швів виявлено не було, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10% (p<0,05);
- вперше доведено, що зовнішні кишкові нориці в 1,5 рази частіше (78,9% проти 50%, p=0,057), зустрічаються у носіїв гомозиготного GG генотипу гена TIMP-2 (G³⁰³ → A) та вдвічі рідше у гетерозигот GA (21,1% проти 40%, p<0,05). Носіїв мінорного гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків;
- вперше встановлено, що алельний поліморфізм промотору генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) та TIMP-2 (G³⁰³ → A) у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняється від показників групи порівняння;
- вперше виявлено ризикові по виникненню неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць, C/C алелі гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) та G/G алелі гену TIMP-2 (G³⁰³ → A), що статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією; підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі; зниженою експресією

моноклональних антитіл до α – SMA та Collagen IV в тканинах стінки кишок та апоневрозу, що потребує змін в прогностично-лікувальній тактиці;

- вперше обґрунтовано використання напрацьованих протективних методів, у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипів MMP-2 та TIMP-2, які спрямовані на попередження розвитку абдомінальних післяопераційних ускладнень на до-, інтра- та післяопераційному етапі;
- вперше обґрунтована доцільність використання малоінвазивних, малотравматичних методів хірургічного лікування, з дотриманням принципів мінімально достатнього об'єму операційного втручання, у пацієнтів з окремими післяопераційними ускладненнями на тлі НДСТ;
- вперше доведена ефективність розробленої лікувальної тактики у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипу при неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових норицях.

Практичне значення отриманих результатів. Практичною цінністю роботи є:

- напрацьовано метод скринінг-діагностики НДСТ у хворих хірургічного стаціонару, який оцінює найбільш інформаційні фенотипові та вісцеральні ознаки патології сполучної тканини та за допомогою ультрасонографії дозволяє визначити наявність діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу;
- визначені інформаційні діагностичні критерії та напрацьовано прогностично-лікувальний алгоритм для попередження розвитку неспроможності швів анастомозів та кишкових нориць;
- напрацьовано малоінвазивний ендоскопічний спосіб лікування неспроможності швів ДПК, що дозволило знизити кількість післяопераційних ускладнень та на 35% скоротити терміни лікування (з $38,21 \pm 4,16$ до $25,4 \pm 3,7$ ліжко-днів, $p \leq 0,05$). Загальна летальність у дослідній групі становила 9%, що майже вдвічі нижче за показники летальності групи порівняння (16%);

- розроблено оригінальну комбіновану малоінвазивну методику хірургічного лікування хворих з дуоденальними норицями, що дозволило знизити кількість післяопераційних ускладнень та на 32% скоротити терміни лікування (з $41,16 \pm 5,14$ до $27,2 \pm 4,7$ ліжко-днів, $p > 0,05$). Загальна летальність у дослідній групі знизилась на 43% у порівнянні з показниками летальності групи порівняння (12% і 21% відповідно);
- напрацьований спосіб лікування товстокишкової нориці, який передбачає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope», з попереднім висіченням зони фіброзно зміненого епітелію, що сприяє скороченню термінів лікування (з $14,32 \pm 5,2$ до $4,2 \pm 0,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$);
- розроблені методи прогнозування, діагностики та хірургічного лікування зможуть впроваджуватися в практику роботи загальнохірургічних стаціонарів, пластичної хірургії, установ судово-медичної експертизи.

Впровадження в практику. Наукові положення та висновки дисертаційної роботи адаптовані для впровадження та застосування у практичній охороні здоров'я.

Методики генетичного прогнозування, малоінвазивних методів хірургічного лікування неспроможності швів, зовнішніх дуоденальних нориць впроваджена в практичну роботу ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова», лікувальних установ Чернівецької та Львівської областей.

Результати вивчення етіології, патогенезу та методів лікування післяопераційних абдомінальних ускладнень включено в програму лекцій, семінарських та практичних занять на кафедрі хірургії та трансплантології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є завершеним науковим дослідженням здобувача. Автору дисертації належить розробка ідеї та шляхів реалізації поставленої наукової задачі. Здобувач самостійно провів літературний і патентно-інформаційний пошук, сформулював мету і завдання

дослідження, розробив основні теоретичні і практичні положення роботи. Дисертантом зібрано клінічний матеріал дослідження та проведено його аналіз, самостійно вивчено дані інструментальних та лабораторних досліджень, здійснене ретро- та проспективне спостереження. Автор брав участь у виконанні оперативних втручань всіх хворих, включених в дослідження.

Автор брав участь у молекулярно-генетичних дослідженнях, які проведені в лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України під керівництвом завідувача відділу, доктора медичних наук, професора Досенка Віктора Євгеновича. Автор брав участь у морфологічних дослідженнях, які проведені кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗ імені П.Л. Шупика під керівництвом завідувача кафедри, доктора медичних наук, професора Дядик Олени Олександрівни.

Аналіз результатів дослідження, їх узагальнення, статистична обробка клінічних, біохімічних та генетичних досліджень, їх оформлення проведені автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорені на:

- *закордонних науково-практичних конгресах, симпозиумах і конференціях:*
- Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine (Люблін, Польща, 2017);
- 27 International Congress of the EAES (Севілья, Іспанія, 2019);
- International scientific conference Medicine and healthcare in modern society: topical issues and current aspects (Люблін, Польща, 2021);
- Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries (Ченстохова, Польща, 2021);
- International Scientific and Practical Conference «Grundlagen Der Modernen Wissenschaftlichen Forschung» (Цюріх, Швейцарія, 2021);

- V International Scientific and Practical Conference «Global And Regional Aspects Of Sustainable Development (Копенгаген, Данія, 2021);
- 29th Annual Congress of the EAES (Барселона, Іспанія, 2021);
- Scientific Collection «Interconf» (Прага, Чехія, 2021);
- II Internationalen Wissenschaftlich-Praktischen Konferenz “Multidisziplinare forschung: perspektiven, probleme und muster» (Відень, Австрія, 2021);
- 2nd International Scientific and Practical Conference «Scientific Goals and Purposes in XXI Century» (Сієтл, США, 2022).
- *науково-практичних конгресах, симпозіумах і конференціях з міжнародною участю:*
 - «Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини» (Львів, Україна, 2017);
 - «Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології» (Київ, Україна, 2021);
 - «Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук» (Одеса Україна, 2020);
 - «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (Дніпро, Україна, 2020).
- *національних з'їздах, конгресах, симпозіумах:*
 - 24 З'їзд хірургів України (Київ, Україна, 2018).
 - V З'їзд колопроктологів України (Київ, Україна, 2022).
- *науково-практичних конференціях державного рівня:*
 - «Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія» (Коблево, Україна, 2019).

Публікації. Основні результати дисертаційної роботи викладені у 47 публікаціях, зокрема 2 колективні монографії (опубліковані в країнах ЄС), 15 статей в наукових фахових журналах, відповідно до «Переліку наукових фахових видань України», 3 статті, що індексуються Scopus або Web of

Science, 1 стаття – у науковому періодичному виданні країни ЄС; 22 роботи в журналах, збірниках та матеріалах з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, з них 10 іноземні. Отримано 4 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Загальний обсяг дисертації складає 405 сторінок. Робота містить анотацію, зміст, перелік умовних позначень, вступ, основну частину, що складається з викладу матеріалів та методів дослідження, 5 розділів самостійних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел літератури, додатки. Робота ілюстрована 106 малюнками та 109 таблицями. Список використаної літератури складає 311 літературних джерел, 65 – кирилицею, 246 – латиницею, які містяться на 36 сторінках.

РОЗДІЛ 1.

НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ДИСПЛАЗІЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ТА ЇЇ РОЛЬ В РОЗВИТКУ ХІРУРГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ (огляд літератури)

1.1 Деякі післяопераційні ускладнення в абдомінальній хірургії

1.1.1. Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення.

Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення таких ускладнень, за даними різних авторів, досягає від 2-8,1% при тонкокишкових анастомозах, до 3,8-14,6% при операціях на товстій кишці [41]. Розвиток неспроможності анастомозів супроводжується летальністю 14-21,7%, при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність виростає до 43-82,9% [42].

Точне визначення того, що таке неспроможність анастомозу, продовжує обговорюватися в літературі. Британська дослідницька група з хірургічних інфекцій (Surgical Infection Study Group) в 1991 році визначила неспроможність анастомозу як «витік вмісту просвіту з хірургічного з'єднання між 2 порожнистими внутрішніми органами» [43].

Проте, подальше вивчення літературних джерел підкреслює відсутність узгодженості визначень між дослідженнями, у яких було ідентифіковано 56 різних термінів [44]. Відсутність стандартизованої термінології створює проблеми під час порівняння результатів, отриманих різними дослідженнями.

До цього часу у світовій та вітчизняній хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку неспроможності швів, алгоритму хірургічної тактики при розвитку цих ускладнень.

Згідно літературних даних серед факторів ризику розвитку неспроможності швів є порушення мікроциркуляції в ділянці анастомозу, порушення регенерації тканини, інфекція, підвищення внутрішньокишкового

тиску, зміни реологічних властивостей крові, грубі порушення гомеостазу тощо [45].

Окремою групою факторів ризику є тактичні та технічні помилки при формуванні анастомозів. До тактичних помилок можна віднести формування анастомозів в умовах поширеного гнійного перитоніту, кишкової непрохідності, порушеннях мезентеріального кровообігу, при декомпенсованій супутній патології, а також необґрунтована відмова від методів захисту анастомозу [46].

Технічними помилками слід вважати порушення при мобілізації, натяг в ділянці анастомозу, відсутність прецизійної адаптації країв рани, помилки при виборі шовного матеріалу, порушення принципів використання сучасних зшиваючих апаратів [47].

Міжнародна багатопрофільна анастомотична група (Global Improvement Exchange Group) в 2010 році надала нове визначення неспроможності анастомозу як «дефект безперервності, локалізований у місці хірургічного з'єднання - анастомозу, який створює зв'язок між внутрішньопросвітним і екстралюмінальним відділами» [48]. Автори запропонували класифікацію, в якій описано 3 ступені неспроможності анастомозу, що підвищуються за ступенем тяжкості від А до С. У той час як ступінь А можна не лікувати, ступінь В вимагає медичного лікування, а ступінь С вимагає хірургічного ревізійного втручання [49], [50].

1. Неспроможність анастомозу ступеня А відповідає визначенню «рентгенологічного витоку». Цей ступінь негерметичності анастомозу не пов'язаний з клінічними симптомами або відхиленнями лабораторних тестів. Пацієнт відчувається добре, активного терапевтичного втручання не потребує. Незважаючи на те, що вміст дренажу зазвичай є серозною рідиною, у цих пацієнтів може бути каламутний або каловий вміст дренажу. Початковий післяопераційний перебіг у пацієнтів із неспроможністю анастомозу ступеня А протікає без ускладнень. Підтікання зазвичай виявляють за допомогою введення контрасту під час рентгенологічного

обстеження. Ця легка форма недостатності анастомозу не вимагає активного хірургічного втручання [48].

2. Неспроможність анастомозу ступеня В. Неспроможність анастомозу класифікується як ступінь В, якщо клінічний стан пацієнта вимагає активного терапевтичного втручання, яке може пройти без повторного оперативного втручання. Клінічне лікування неспроможності ступеня В зазвичай включає призначення антибіотиків та/або рентгенологічне розміщення тазового дренажу або трансанальний лаваж. Пацієнти з неспроможністю ступеню В відчувають легкий або помірний дистрес, який проявляється болем у животі та/або малій мисці та, можливо, здуттям живота. Встановлені під час операції тазові дренажі можуть виділяти каламутну/гнійну рідину, хоча наявність цієї ознаки залежить від об'єму витоку та полегшується у пацієнтів із нефункціонуючою стомою. Крім того, пацієнти з неспроможністю ступеня В можуть скаржитися на каламутні/гнійні виділення з прямої кишки або піхви. Їх лабораторні дослідження зазвичай виявляють лейкоцитоз та/або підвищення рівня С-реактивного білка в сироватці крові. Через їхній клінічний стан цим пацієнтам часто проводять додаткові візуалізаційні дослідження (наприклад, рентгенографію з контрастною клізмою або КТ із трансректальним введенням контрасту), що демонструє витік ендолюмінально введеного контрасту в позакишковий простір в ділянці анастомозу. Крім того, на КТ можна побачити скупчення рідини в малому тазу, які відповідають критеріям абсцесу [48].

3. Неспроможність анастомозу ступеня С. Пацієнти з неспроможністю анастомозу ступеня С часто у важкому стані й потребують повторної ревізійної лапаротомії. У більшості пацієнтів, особливо у тих, в кого нефункціонуюча стома, анастомоз знімають із створенням низхідної колостоми (операція Гартмана). Проте деяким пацієнтам можна вивести протективну ілеостому. У таких хворих найчастіше з'являється гнійно-каловий вміст у дренажах і помітно підвищені маркери запалення

(лейкоцитоз, С-реактивний білок). Зазвичай у них з'являються болі в животі та гарячка, згодом з'являються ознаки перитоніту (болючість при пальпації, ригідність черевної стінки, тахікардія тощо). Якщо оперативне повторне втручання з контролем септичного джерела відкладається або не виконується, клінічний стан цих пацієнтів погіршується і в кінцевому підсумку призводить до сепсису з клінічними ознаками гіпотермії, лейкопенії та органної недостатності. Візуалізаційні дослідження, такі як КТ із введенням контрасту, виявляють значні витоки в місці анастомозу із накопиченням рідини в малому тазу [48].

Якщо визначення не застосовувалося, неспроможність анастомозу зазвичай діагностується через 5–8 днів після операції, хоча деякі дослідження показали, що можливі відстрочені прояви у понад 30 днів [50].

У той час як неспроможність анастомозу може виникати у 24% пацієнтів, які перенесли операцію на дистальному відділі прямої кишки, прийнято, що частота виникнення при операціях, виконаних на будь-якому рівні кишкового тракту, становить близько 6–7% [51,52]. Розвиток неспроможності анастомозу не тільки призводить до росту летальності [53], але й у онкологічних пацієнтів це також пов'язано з вищою частотою місцевих рецидивів і зниженням тривалого виживання, але не з віддаленим рецидивом [54, 53].

Рандомізоване дослідження за участю 1984 пацієнтів з колоректальним раком показало, що 5-річна виживаність при раку становила 57,4% у тих, у кого розвинулась неспроможність анастомозу, порівняно з 72%, які одужали без ускладнень. Частота 5-річних локальних рецидивів також зросла з 1,9% до 4,7% у тих, у кого розвинулась неспроможність анастомозу [55]. Було запропоновано кілька пояснень цього нижчого часу виживання та підвищеної частоти місцевих рецидивів. Оскільки життєздатні ракові клітини були ідентифіковані в просвіті кишечника та на лініях скоб/ швів, можливо, що після неспроможності анастомозу ці клітини можуть поширюватись до екстралюмінальних просторів та тканин. Імплантація цих клітин у серозну

оболонку кишечника, очеревини або малого тазу може призвести до розвитку місцевого рецидиву [56,57].

Було припущено, що запальна відповідь, пов'язана з неспроможністю анастомозу, стимулює проліферацію пухлини та еволюцію до віддалених метастазів [58,59], з підвищеними рівнями запальних маркерів, таких як С-реактивний білок, пов'язаних із вищою частотою рецидивів та порушенням безрецидивного виживання [60]. Вважається також, що інтраабдомінальні бактеріальні інфекції стимулюють неоангіогенез, що може збільшити ризик рецидиву захворювання [61]. Ревізійне хірургічне втручання буде потрібно у 85–95% пацієнтів з неспроможністю анастомозу, при цьому 50% випадків симптоматичної неспроможності вимагають формування постійної стоми [62].

Ускладнення, такі як поліорганна недостатність, пневмонія, проблеми з нирками та серцем, локалізований/генералізований сепсис, ранові інфекції та розрив ділянок хірургічного втручання, також часто виникають як вторинні прояви неспроможності анастомозу [63]. Інтенсивна терапія та ревізійна хірургія, необхідна для лікування цих станів, збільшують періоди госпіталізації [64] і загальні витрати на лікування [64,65].

Якщо у пацієнта розвивається неспроможність анастомозу, то рання діагностика має важливе значення для зниження рівня смертності та досягнення позитивного результату [66,67]. Одне дослідження показало, що 2,5-денна затримка в ініціюванні специфічного лікування неспроможності анастомозу підвищила рівень смертності з 24 до 39% [53], тоді як подальше дослідження показало, що зниження виживаності на 7,6% пов'язане з кожною годиною затримки введення антибіотиків від початку септичного шоку [68].

Виконання екстрених резекційних втручань пацієнтам з ускладненим колоректальним раком у загальнохірургічних стаціонарах супроводжувалося високою частотою важких післяопераційних ускладнень, що класифікуються

за Clavien-Dindo як IIIВ стадія (17,1 %) (з них неспроможність анастомозу — 14,2 %), IVA – IVB стадія — 8,3 %, летальність становила 24,4 % [69].

При проведенні однофакторного аналізу авторами виявлено, що низьке розташування пухлини, розмір пухлини, тривалість операції, рівень гемоглобіну перед операцією, об'єм крововтрати, чоловіча стать, цукровий діабет, стенозуючий характер пухлини, ступінь анестезіологічного ризику за ASA >2, відкрита операція, кровотеча з анастомозу асоціювалися з ризиком неспроможності анастомозу. За результатами багатфакторного аналізу незалежними факторами ризику стали низьке розташування пухлини, розмір пухлини, тривалість операції, чоловіча стать, цукровий діабет, відсутність превентивної стоми, відкрита операція, кровотеча з анастомозу [70].

Факторами, що впливають на післяопераційну летальність - є стать, вік, характер ургентного ускладнення, коморбідність, лабораторні показники (загальноклінічний аналіз крові - кількість лейкоцитів; біохімічний аналіз крові - показник креатиніну, рівень D-димеру), локалізація пухлини, тип виконаного екстреного оперативного втручання, туморасоційовані фактори: ступінь диференціювання аденокарциноми, патологічні стадії T та N, розмір пухлини по довжині кишки (до 4 см, 4–7 см, понад 7 см), характер виконаного резекційного втручання (R0/R1). Екстрена операція сама по собі не є фактором ризику. У даному дослідженні на рівень післяопераційної летальності найбільший вплив мали перфорація пухлини, наявність захворювань серцево-судинної системи у поєднанні із захворюваннями інших систем, виконання резекційних втручань з формуванням первинного анастомозу та двоетапних оперативних втручань з видаленням пухлини на 1-му етапі, підвищений рівень D-димера у передопераційному періоді [71].

Одним із сучасних та перспективних методів є оцінка перфузії анастомозу за допомогою indocyanin green (індоціанін зелений). Але використання цього методу вимагає наявності спеціального обладнання та ускладняється відсутністю чіткої класифікації порушень в анастомозі та пов'язаних з нею тактичних рішень [72].

Одним із методів хірургічної профілактики запропонована інтраопераційна флуоресцентна ангіографія, що виконується шляхом введення в периферичне судинне русло індоціаніну зеленого, який має аутофлуоресценцію в інфрачервоному діапазоні. Це дає можливість візуально оцінити кровопостачання стінки кишки на етапі резекції та накладання анастомозу та веде до зниження кількості неспроможності до 4 % [73].

Запропоновано для клінічного застосування метод визначення індексу життєздатності тканин у зоні анастомозу. Цей розрахунковий показник визначається як відношення інтрамурального тиску брижового та протибрижового країв кишки до системного артеріального тиску на плечі. Авторами доведено, що зниження цього показника нижче 1 веде до зростання кількості неспроможностей анастомозу [74].

Дослідження формування анастомозу та розвитку неспроможності були визнані пріоритетними численними дослідниками [75,76], якими показано, що після резекції, його формування відбувається в 4 етапи:

1 стадія. Гемостаз. Цей етап, що виникає відразу після пошкодження кишки, включає активацію каскаду тромбоцитів і коагуляції.

2 стадія. Запалення. Виникає протягом 10 днів після травми кишки, ця стадія передбачає залучення лімфоцитів, нейтрофілів і макрофагів у місці хірургічного втручання.

Стадія 3. Проліферація. Виникає з 5 по 21 добу після травми кишки, ця стадія передбачає повторну епітелізацію через залучення фібробластів і ендотеліальних проліферація клітин.

Етап 4. Ремоделювання. Остаточний етап настає з 21 дня після пошкодження тканин і триває до 1 року. Відновлення цілісності кишок відбувається із залученням волокон колагену та ремоделювання тканин [75,76, 77].

На відміну від добре задокументованих і охарактеризованих стадій репарації анастомозу без ускладнень, про патофізіологію неспроможності анастомозу відомо відносно мало. Низка досліджень виявили деякі фактори

ризика, пов'язаних із хірургічним втручанням і пацієнтом, які можуть впливати на розвиток неспроможності.

Фактори асоційовані з пацієнтом: вік, мальнутриція, застосування гормональних препаратів, діабет, гіпертензія, паління, серцево-судинна патологія, стать, вживання алкоголю, індекс маси тіла, наявність дивертикуліту, лейкоцитоз [51].

Фактори асоційовані з хірургічним втручанням: недостатнє кровопостачання анастомозу, попередньо проведені операції, незадовільна підготовка кишківника, передопераційна гемотрансфузія, ішемія анастомозу чи натяг тканин, ексрентна резекція, інтраопераційний сепсис, перитоніт, тривалість операції більше 3 годин, передопераційна променева терапія, локалізація анастомозу, обструкція кишки [52].

Новим аспектом вивчення патогенезу неспроможності швів є дослідження матриксних металопротеаз (ММР). ММР - це група цинк-залежних ендопептидаз, які беруть участь у ремоделюванні позаклітинного матриксу. Секретуються як неактивний профермент, вони стають активними після протеолітичного розщеплення [78]. Фізіологічні та патологічні процеси, пов'язані з відновленням і регенерацією тканин, залежать від балансу між протеолізом матриксними металопротеїназами і його запобіганням тканинними інгібіторами металопротеїнази [79].

Вважається, що ММР відіграють певну роль у розвитку неспроможності анастомозу через посилений колагеноліз чи інгібування синтезу колагену. Хоча гени колагену типу I і III зазвичай надмірно експресуються в місцях анастомозу, у моделі щурів максимальна експресія генів не досягалася до 7 днів після операції [80]. Подальші моделі на тваринах продемонстрували, що репарація перианастомозу товстої кишки (як показано вищим тиском розриву, покращеними структурними шарами та збільшенням виробництва колагену) було покращено завдяки інгібуванню ММР [81,82].

Крім того, тканина товстої кишки людини від пацієнтів із поганим загоєнням анастомозу продемонструвала вищу експресію MMP-1 та MMP-2 у слизовій оболонці та вищу експресію MMP-2 та MMP-9 у підслизовій оболонці. Зразки товстої кишки з ділянок неспроможності анастомозу продемонстрували значно нижче співвідношення колагену типу I/III порівняно з неускладненими ділянками анастомозу [83]. У дослідженні 58 пацієнтів із колоректальним анастомозом перитонеальні рівні MMP-1, 2, 3, 8 і 9 і TIMP-1 і 2 оцінювали протягом 8 днів після операції. Різні рівні MMP і TIMP оцінювали кожного дня разом із загальною активністю MMP. Показано, що їх рівні змінюються залежно від типу та тривалості операції, кількості кровотечі та від виникнення післяопераційних ускладнень. Лише рівні MMP-2 і MMP-9 позитивно корелювали з розвитком післяопераційних ускладнень, тоді як рівні TIMP-1 і TIMP-2 продемонстрували негативну кореляцію. Автори припустили, що перитонеальний MMP і TIMP можуть діяти як біомаркери загоєння кишкової рани та результату хірургічного втручання. Однак, оскільки когорта пацієнтів у дослідженні була неоднорідною та оскільки типи післяопераційних ускладнень не були визначені, необхідні подальші дослідження [84].

На відміну від цих результатів, у пілотному дослідженні 29 пацієнтів з низькою передньою резекцією кожні 4 години після операції оцінювали рівні MMP-1, 2, 3, 7, 8, 9 і 13 в перитонеальній рідині. Лише MMP-8 і 9 були значно підвищені у 10 пацієнтів, у яких розвинулась неспроможність анастомозу, порівняно з 19 пацієнтами, у яких післяопераційне відновлення пройшло без ускладнень [85].

У нещодавньому систематичному огляді, який включав дослідження на тваринах і людях, досліджувалась роль рівня MMP у тканинах, крові та очеревині у розвитку неспроможності міжкшкового анастомозу. Результати 12 досліджень свідчать про те, що підвищені рівні MMP-9 були найбільш постійними знахідками у пацієнтів, у яких розвинулась неспроможність анастомозу [86]. Автори стверджували, що ці дослідження показали, що рівні

ММР та ТІМР у тканинах або перитонеальній рідині можуть бути біомаркерами для неспроможності анастомозу, хоча кількість досліджень і кількість пацієнтів, які брали участь, були невеликими. Крім того, суперечливі результати для конкретних ММР свідчать про необхідність подальших досліджень.

1.1.2. Зовнішні кишкові нориці

Нориця - це аномальне сполучення між двома епітеліальними поверхнями. Це визначення не без винятків. Це загальний опис для диференціації нориць від синусів [87] та інших форм просвітних шляхів.

Судячи з визначення, фістула з'єднує дві різні поверхні або просвіти. Воно часто починається з ушкодженої сторони і просувається до сусіднього просвіту або поверхні. Кишкова фістула - це нориця, яка починається від кишки. Вона може з'єднуватися з різними сусідніми органами або поверхнями. Поширеними прикладами кишково-кишкових нориць є: кишково-шкірна нориця, кишково-кишкова нориця, кишково-міхурова нориця, [88], [89] кишково-ободова нориця, кишково-атмосферна нориця [90] і прямокишково-вагінальна нориця [91], [92], [93]. Фістули називаються відповідно до поверхонь або органів, які вони з'єднують, як кишково-міхурова нориця або кишково-шкірна нориця [94] Назва починається з первинного органу походження фістули, а потім поверхні або органу, до якого він з'єднується. Наприклад, прямокишково-вагінальний свищ починається від прямої кишки і закінчується в піхву. Так само кишково-шкірна нориця починається від тонкої кишки і закінчується або відкривається на шкірі.

Кишкові нориці є складним хірургічним захворюванням. Оцінка, лікування та прогноз залежать від складності фістули та основної етіології.

Частота виникнення кишкових нориць складає 1-2% від усіх абдомінальних операцій, але вони створюють багато проблем як з хірургічної точки зору, так і з точки зору лікування самого хворого [95].

Післяопераційні кишкові нориці складають 75–85% усіх кишкових нориць. Післяопераційне ускладнення у вигляді нориці найчастіше розвивається після онкологічних операцій, операцій з приводу запальних захворювань кишок та гострої кишкової непрохідності [96].

Єдиної загальноприйнятої класифікації кишкових нориць до цього часу немає. Практичні хірурги користуються класичними класифікаціями В.А. Оппея (1927), П.Д. Колченогова (1957), Т.П. Макаренка, А.В. Богданова (1986).

Згідно з даними літератури тонкокишкові нориці відкриваються у вільну черевну порожнину у 29-32%, через порожнину гнійника відкриваються в 24,3% випадків, через евентеровану рану - 9,3%.[97]. Летальність при розвитку кишкових нориць в ранньому післяопераційному періоді складає 16,5-57,5%, а в гострому періоді (несформовані кишкові нориці) - 20,0-80,0%, при високих тонкокишкових норицях - 82-90% [98]. Основні причини смерті: прогресуючий перитоніт, сепсис, інтоксикація, синдром мальнутриції, водноелектролітні порушення, печінково-ниркова недостатність, кишкова недостатність.

Частота виникнення зовнішніх кишкових нориць, після різних операцій на органах черевної порожнини, за даними Schecter et al., (2019) становить 1-2%. від усіх абдомінальних операцій, але вони створюють багато проблем як з хірургічної точки зору, так і з точки зору лікування самого хворого [98].

В англійській літературі найчастіше зустрічається проста та зручна класифікація, що базується на анатомічних, функціональних (дебіт в мл/добу) та етіологічних характеристиках кишкової нориці [99].

Популярною є класична класифікація Schein et al., (1991), що базується на етіології нориці: тип I (стравохідний, гастродуоденальний), тип II (тонка

кишка), тип III (товста кишка) та IV тип (зовнішня нориця незалежно від походження) [100].

Основне захворювання або хірургічне втручання зазвичай спричиняє утворення кишкової фістули [101]. Таким чином, кишкова фістула вважається ускладненням, а не окремим захворюванням [102].

Хірургічне ятрогенне пошкодження є найпоширенішою причиною утворення кишкових нориць [103]. У літературі є різні дані щодо відсотка кишкових нориць, спричинених хірургічними процедурами. Точний відсоток залежить від багатьох факторів, включаючи кількість операцій, навички хірургів, нозологію та складність хірургічного втручання. Тому важко і неточно робити узагальнення щодо відсотка з досліджень. Хірургічні процедури викликають більше половини кишкових нориць. [104], [105], [106].

Досить поширеною причиною кишкових нориць є дивертикулярна хвороба [106].

Хронічні запальні захворювання кишок, такі як хронічний неспецифічний колі, хвороба Крона, також є частою причиною утворення кишкових нориць [107], [108], [109].

Причиною зовнішніх кишкових нориць є злякисні новоутворення кишок Ці нориці також називають злякисними норицями. Злякисні пухлини слизової оболонки кишечника зазвичай поширюються радіально чи циркулярно, руйнуючи нормальну тканину та поширюючись на сусідні органи, створюючи зовнішні чи внутрішні нориці [110], [111].

Окремою проблемою є вплив променевої терапії, яка викликає тривале хронічне запалення з поганим процесом загоєння та відновлення тканин [102] Така кишкова нориця, може проявитись після тривалого періоду після поменевого лікування [111].

Патогістологічне дослідження тканин, залученої до нориці, відображає гостру запальну реакцію, окрім первинного патологічного процесу. Запальний процес, може бути спричиненим поєднанням більш ніж одного

фактора: наприклад первинної патології, що спричиняє фістулу (дивертикулярна хвороба, злоякісне новоутворення, хвороба Крона) та пошкодженням тканин агресивним кишковим вмістом та інфекцією [112]. Інші гістопатологічні знахідки, такі як хронічне запалення внаслідок радіації або хвороби Крона, злоякісне новоутворення або пов'язаний з травмою некротичний процес, можна визначити залежно від причини фістули. Виявлення фістули гістопатологічно зазвичай відбувається на пізній стадії після хірургічного лікування та видалення нориці та пов'язаної тканини. Іноді інтраопераційний діагноз ставиться шляхом біопсії випадково виявлених нориць. Заморожений зріз використовують для визначення причини нориці та планування хірургічного лікування. Злоякісна фістульна тканина лікується хірургічним шляхом інакше (зазвичай із радикальним видаленням), ніж незлоякісна тканина. [113].

Процес лікування кишкових нориць передбачає лікування самої нориці та основного захворювання [114]. Тому уточнення етіології нориці необхідно проводити перед плануванням лікування. Правильною клінічною тактикою є лікування за допомогою найменш агресивного методу лікування. Підхід до вибору методу консервативного чи хірургічного лікування залежить від багатьох факторів, таких як тяжкість стану пацієнта, тип нориці, основна етіологія та ускладнення, спричинені фістулою [114], [115]. Комплексне лікування нориці передбачає лікування таких ускладнень як пошкодження шкіри, зневоднення, інфекційні ускладнення, сепсис. Лише цей підхід є вірним у пацієнтів із високим ризиком і з важким основним захворюванням. Нещодавні дослідження довели ефективність такого комплексного підходу [116].

Інше консервативне лікування включає неоперативні заходи для закриття нориці, такі як фібриновий клей або інші оклюзійні заходи. Рівень успішності цих заходів невисокий. Вони все ще є варіантом для розгляду у пацієнтів з високим ризиком [113].

Основним принципом хірургічного підходу є видалення ураженого відділу кишки разом з норицею [117]. Обмежене економне висічення ураженого кишкового сегмента та нориці рекомендовано у випадках дивертикулярної хвороби, хвороби Крона та інших запальних захворювань. Більш радикальне видалення рекомендується при операбельній злоякісній пухлині [118].

Операційне лікування ентеро-атмосферної нориці нориці може бути різним. При неефективності консервативного лікування та після медикаментозної оптимізації стану хворого планується оперативне лікування з висіченням ураженого відділу кишки з первинним анастомозом, якщо це можливо. Норицевий хід очищають і дренують у рамках інтраабдомінального адгезіолізу та санації. Видалення всіх патологічних тканин і формування анастомозів у межах життєздатних, здорових країв тканини має важливе значення для успішного загоєння та закриття нориці [119].

1.1.3. Післяопераційна евентрація

Евентрація – це очеревинний та м'язово-апоневротичний дефект черевної стінки після лапаротомії, внаслідок чого створюються умови для розгерметизації черевної порожнини і виходу внутрішніх органів за її межі [120]. Це одне з найбільш небезпечних ускладнень в абдомінальній хірургії, яке зустрічається у 0,2-7% (2% в середньому) пацієнтів після лапаротомій [121].

Післяопераційні евентрації умовно розділяють на дві групи - асептичні та септичні. Під асептичною евентрацією розуміють розходження країв рани та вихід нутрощів назовні, але при відсутності перитоніту та явних ознак ранової інфекції. Септична евентрація безпосередньо пов'язана з первинним нагноєнням рани або вторинним її інфікуванням у зв'язку із розвитком перитоніту. Цей розподіл умовний, але саме він передусім визначає тактику лікування даної патології [122].

Найчастішими факторами ризику є: вік старше 65 років, нестабільна гемодинаміка, підвищений внутрішньочеревний тиск, ургентні операції, гіпопротеїнемія, анемія, операції на товстій кишці та інші. Окремо виділяють місцеві сприяючі фактори, такі як: недосконалість хірургічної техніки, невірна тактика хірурга при закритті лапаротомної рани. Однією з основних причин, яка найчастіше викликає евентрацію є нагноєння післяопераційної рани. [122].

За даними інших авторів, факторами ризику визначають: вік старше 65 років, нестабільність гемодинаміки, підвищення внутрішньочеревного тиску, невідкладна операція, інфекція рани черевної стінки, гіпопротеїнемія, анемія, ASA (Американське товариство анестезіологів) більше або дорівнює III, операції на товстій кишці. [123].

Механізм розвитку евентрації складний. Післяопераційна евентрація завжди проходить стадію підшкірної. Деколи ця стадія триває декілька днів і залишається непоміченою, допоки шкірні шви не проріжуться і не настане повна евентрація [123].

Не дивлячись на те, що роль порушення регенераційних та репараційних процесів у виникненні евентрацій є безсумнівною, наукових публікацій та досліджень на сучасному методичному рівні на цю тему недостатньо, а існуючі, переважно стосуються розвитку післяопераційних вентральних гриж [124].

Хірургічне лікування складне і фактично не стандартизоване, на даний час залишається остаточно невирішеним питання хірургічної тактики у разі виникнення евентрації, що пояснюється різними поглядами на етіологію та патогенез цього ускладнення, проте всі чинники, які призводять до його розвитку, тісно пов'язані з процесом загоєння рани передньої черевної стінки. Так, при асептичній формі часткової післяопераційної евентрації пацієнтам виконують оперативні втручання, які включають ревізію рани, ретельну санацію останньої, накладення 8-подібних швів через усі шари черевної стінки. При септичній формі часткової евентрації, поруч із консервативним

лікуванням, застосовують ретельну санацію інфікованої рани. Пацієнтам, у яких виникла асептична форма повної післяопераційної евентрації, виконують невідкладне оперативне втручання, яке включає ретельну санацію евісцерованих органів та обережне їх занурення в черевну порожнину, дренажування черевної порожнини, висічення некротизованих країв лапаротомної рани з ушиванням, використовуючи різноманітні спеціальні шви та методи укріплення передньої черевної стінки [125].

При виникненні евентрації, хірург часто має труднощі з операційним лікуванням внаслідок «абдомінального компартмент синдрому» [126].

Використання біологічних протезів може бути показаним для закриття евентрації в інфікованих умовах та при великому дефекті стінки, але в літературі немає доказів щодо його ефективності для лікування евентрації [127].

1.2. Структура, функції сполучної тканини та її роль в репараційних процесах

Сполучна тканина є найбільш поширеним і різноманітним видом тканини. Розрізняють: власне сполучну тканину, хрящову та кісткову тканини. Власне сполучна тканина представлена пухкою та щільною волокнистою неоформленою та щільною волокнистою оформленою сполучною тканиною. До пухкої волокнистої неоформленої сполучної тканини належать: підшкірна клітковина; сполучна тканина, що заповнює прошарки між органами, що розташована впродовж кровоносних судин і нервів та формує строму паренхіматозних органів. Розрізняють також сполучну тканину зі спеціальними властивостями – ретикулярну, що є основою кровотворних та лімфоїдних органів, слизову, жирову, а також пігментну [128].

Сполучна тканина охоплює різноманітні типи тканин, включаючи пухку та щільну сполучну тканину, жирову тканину, хрящі, кістки та кров. Хоча сполучна тканина різноманітна, вся сполучна тканина складається з трьох

основних компонентів: основна речовина, волокна, клітини. Разом, основна речовина та волокна складають позаклітинний матрикс, який є певним чином організованою речовиною, що заповнює проміжки між клітинами. Міжклітинний матрикс містить три основні групи біомолекул:

- структурні білки (колаген, еластин, фібрин);
- спеціалізовані білки (фібронектин, ламінін), які виконують в міжклітинному матриксі специфічні функції;
- протеоглікани, що складаються із глікозаміногліканів (ГАГ) та корових білків [129].

Спеціалізованою частиною міжклітинного матрикса є базальні мембрани, на яких ростуть усі клітини організму, окрім клітин сполучної тканини та крові. Вони обмежують області сполучної тканини від інших тканин.

Загальні функції міжклітинного матрикса:

- Бере участь у проліферації та диференціації клітин і утворенні тканин.
- Скріплює клітини.
- Підтримує форму клітин і форму органів.
- Надає тканинам механічної міцності [129, 130].

Волокна є ще одним основним компонентом сполучної тканини, що міститься в позаклітинному матриксі. Існує три основних типи волокон, які присутні у всій сполучній тканині. Кількість кожного типу загалом відображає функцію та класифікацію конкретної тканини.

Колагенові волокна: великі, міцні волокна, переважно колагену типу I, які забезпечують високу міцність на розрив позаклітинного матриксу, знайденого в щільній і пухкій сполучній тканині [128].

Ретикулярні волокна: делікатні тонкі волокна, що складаються з колагену типу III, які перехресно зшиваються, утворюючи опорну сітку в ретикулярній пластинці базальної мембрани, яка знаходиться в м'яких

тканинах, таких як печінка, кістковий мозок, селезінка та лімфатичні вузли [131].

Еластичні волокна: тонкі розгалужені волокна, виготовлені з еластину, які забезпечують розтягнення та віддачу позаклітинного матриксу, що знаходиться в таких тканинах, як аорта, легені, шкіра та голосові зв'язки [132].

Щоб краще зрозуміти фізіологію сполучної тканини, важливо звернути увагу на різні типи колагену, який зазвичай складається з волокон, що містяться в позаклітинному матриксі. Колаген є найпоширенішим білком в організмі людини, який має 28 типів [133].

Тип I: найпоширеніший тип; гнучкий, міцний, забезпечує стійкість до сили, натягу та розтягування; міститься у всій сполучній тканині, особливо в рубцевій тканині, сухожиллях, зв'язках, кістках, рогівці, шкірі та дентині.

Тип II: забезпечує стійкість до тиску, що знаходиться в суглобових і гіалінових хрящах суглобів і міжхребцевих дисках.

Тип III: забезпечує гнучку сітку для клітинної підтримки, основного компонента ретикулярних волокон, які часто зустрічаються в таких органах, як шкіра та кровоносні судини. Також у великій кількості на ранніх стадіях загоєння ран і відіграє роль у формуванні грануляційної тканини [134].

Тип IV: сітка, яка забезпечує підтримку та прикріплення до основного позаклітинного матриксу, утворює базальну пластинку базальної мембрани, важливого компонента нирок, внутрішнього вуха та кришталика ока. Загальні клітини сполучної тканини складаються з фібробластів, макрофагів, адипоцитів, лейкоцитів і тучних клітин [135].

Синтез колагену починається з трансляції ДНК поліпептидного ланцюга в шорсткому ендоплазматичному ретикулумі внутрішньоклітинного простору. Цей поліпептидний ланцюг відомий як препроколаген, що складається з альфа-ланцюгів із повторюваними послідовностями амінокислот гліцин-X-Y (X і Y — пролін або лізин) [136].

Залишки проліну та лізину альфа-ланцюга гідроксильовуються за допомогою залежних від вітаміну С гідроксилаз; гідроксильовання сприяє формуванню стабільної структури. Дефіцит вітаміну С призводить до порушення гідроксильовання препроколагену та дефектного синтезу колагену, стану, відомого як цинга [137].

Далі гідроксильований лізин альфа-ланцюга піддається глікозилюванню з додаванням вуглеводу. Після глікозилювання утворення дисульфідних і водневих зв'язків між трьома різними альфа-ланцюгами утворює потрійну спіраль. Отримана структура тепер є проколагеном. Дефектне формування потрійної спіралі призводить до стану недосконалого остеогенезу та порушення синтезу кісткового матриксу [138].

Проколаген потім переміщується в позаклітинний простір через екзоцитоз. Потрапляючи у позаклітинний простір, проколаген розщеплюється на С-кінці та N-кінці, утворюючи те, що зараз називається тропоколагеном. Тропоколаген нерозчинний у воді в результаті розщеплення. Далі тропоколаген посилюється багатьма сусідніми молекулами тропоколагену шляхом ковалентного зшивання гідроксильованих залишків лізину, що призводить до утворення колагенових фібрил. Поперечне зшивання залишків гідроксилізіну стало можливим завдяки залежному від міді ферменту лізілоксидази. Кілька цих колагенових фібрил накопичуються, утворюючи товстий пучок, який є кінцевим продуктом, який називають колагеновими волокнами [139].

Сполучна тканина виконує різноманітні функції залежно від її структури, розташування та забезпечує:

1. Опорно-механічну
2. Трофічну
3. Репаративну
4. Гомеостатичну
5. Регуляторну функції [140,141].

Біодеградація колагену, маркером якої є оксипролін, здійснюється при взаємодії фібробластів, макрофагів, лімфоцитів, опасистих клітин під контролем імунної та ендокринної систем. Так, встановлено, що тестостерон, тиреотропний гормон та паратиреоїдний гормон підвищують активність колагену та посилюють його позаклітинну деградацію [142].

Інсулін, соматомедин, альдостерон сприяють посиленому фіброзуванню стромы. Тироксин та трийодтиронін підвищують синтез у кістках колагену I типу та остеокальцину, а також пригнічують проліферацію фібробластів [143] та диференціювання хондроцитів [144].

ТТГ має рецептори в кістковій тканині та гальмує проліферацію остеокластів та остеобластів, а гіпотиреоз асоціюється із пролапсом мітрального клапана [145].

Регенераційні процеси відбуваються на молекулярному, субклітинному, клітинному, тканинному й органному рівнях і відтворює принцип авторегуляції життєвих функцій. В основі його лежать клітинні і внутрішньоклітинні гіперпластичні процеси. Для клітинної форми регенерації притаманне розмноження клітин, для внутрішньоклітинної форми – збільшення чисельності (гіперплазія) і розмірів (гіпертрофія) ультраструктур та їх компонентів. Друга форма властива клітинам усіх органів і є універсальною [141].

У морфогенезі регенерації виділяють дві фази – проліферації та диференціації. Протягом першої фази спостерігається розмноження недиференційованих (камбіальних, стовбурових) клітин або клітин – попередників. Під час другої фази молоді клітини дозрівають і спеціалізуються [130].

Регенераційний процес регулюється гуморальними, імунними, нервовими і функціональними механізмами. Гуморальні механізми реалізуються у клітинах і тканинах за участю внутрішньоклітинних і тканинних регуляторів, а поза ними – за участю гормонів, поетинів, медіаторів, факторів росту, а також кейлонів (речовин, які пригнічують

клітинний поділ). Імунні механізми пов'язані із перенесенням лімфоцитами “регенераторної інформації”, нервові – з трофічною функцією нервової системи, а функціональні – з адекватними запитами органів і тканин [134].

Репаративна регенерація – це заміщення дефекту органа при різноманітних патологічних процесах [134,135]. Цей процес ґрунтується на тих же механізмах, які притаманні фізіологічній регенерації, причому репарація пошкодження у кожному із органів відбувається тим самим шляхом, що й в умовах фізіологічного відновлення, тільки більш інтенсивно. Внутрішньоклітинна регенерація стає основною формою відновлення структури дистрофічно змінених клітин, клітинна і внутрішньоклітинна – при їх некрозі [135].

Кінцевий результат репаративної регенерації виражається у реституції або субституції. Реституція (повна регенерація) характеризується заміщенням дефекту тканини ідентичною до загиблої. Вона властива тим органам і тканинам, де регенерація відбувається виключно у вигляді клітинної форми (кістковий мозок, епідерміс, епітелій слизових оболонок). Субституція (неповна регенерація) характерна для органів, у яких загоєння відбувається переважно або виключно шляхом внутрішньоклітинної репарації (серце, центральна нервова система). У міокарді, наприклад, вогнища некрозу заміщуються сполучною тканиною, в головному мозку загиблі нейрони – гліальними рубцями [130,134].

В клінічних умовах часто відбувається патологічна регенерація – це вид репаративної регенерації, яка протікає в умовах порушення місцевих і загальних регуляторних механізмів, і характеризується спотворенням регенераторного процесу, порушенням зміни фаз проліферації і диференціювання [141].

Інфекція, механічний вплив, недостатність білків чи вітамінів, порушення нервової регуляції, гормональні розлади, пригнічення імунної системи можуть суттєво вплинути на швидкість і якість загоєння. Так можна пояснити тривале незагоєння виразок гомілок у хворих з хронічною

серцевою недостатністю або ран при цукровому діабеті. Прикладом патологічної регенерації може бути гіперпродукція сполучної тканини з утворенням келоїда після променевої або термічної травми [138].

Регенерація сполучної тканини починається з проліферації молодих мезенхімальних клітин і новоутворення судин з утворенням грануляційної тканини – «молодої» сполучної тканини, яка багата клітинами: недиференційовані лімфоцитоподібні клітини сполучної тканини, лейкоцити, плазмоцити, лаброцити, фібробласти; звивистими тонкостінними судинами [135].

Дозрівання грануляційної тканини завершується утворенням грубоволокнистої рубцевої тканини інколи навіть келоїду [130].

Регуляція репараційних процесів, у тому числі ран, анастомозів, відбувається через взаємодію медіаторів, які синтезуються клітинами запального інфільтрату (нейтрофілами, моноцитами, лімфоцитами, тромбоцитами), резидентними клітинами (фібробластами, гістіоцитами, епітеліальними клітинами, ендотелієм судин) та компонентами екстрацелюлярного матриксу. Міжклітинна та клітинно-матриксна взаємодія в ділянці пошкодження формують складний каскад процесів, які тісно пов'язані між собою та включають коагуляцію, запальну реакцію, синтез і накопичення компонентів екстрацелюлярного матриксу, неоваскуляризацію, контракцію, ремоделювання екстрацелюлярного матриксу та реепітелізацію [146].

У літературі наявний достатній обсяг інформації, який дозволяє стверджувати, що ключову роль у процесах міграції та проліферації клітин в ділянці пошкодження відіграють ензими суперродини матриксних металопротеїназ (ММР), до якої належать цинкзалежні ендопептидази. Традиційно вважалось, що головною функцією ММР є деградація компонентів екстрацелюлярного матриксу [147].

Новим поштовхом до більш детальних досліджень функцій ММР стали відомості про те, що, крім протеолітичної ролі, ММР виконують також

регуляторну функцію, здійснюючи процесинг біологічно активних речовин. Зараз відомо, що ММР контролюють низку клітинних процесів, а саме проліферацію, адгезію, міграцію, диференціацію та апоптоз [146].

Проте, слід зазначити, що інформація стосовно ролі ММР у репараційних процесах загоєння є розрізненою та не позбавленою певних протиріч. Зокрема, недостатньо розкритим є питання щодо ролі металопротеїназ та інших регуляторів сполучнотканинного метаболізму у формуванні міжкишкових анастомозів, формуванні рубця анопеврозу, практично невирішеною є роль генетичної детермінації цих процесів.

1.3. Недиференційована дисплазія сполучної тканини та її роль в розвитку хірургічних захворювань

Дисплазія сполучної тканини (ДСТ) - це поліорганна та полісистемна патологія з проградієнтним перебігом, в основі якої лежать дефекти синтезу або катаболізму компонентів позаклітинного матриксу або регуляторів морфогенезу сполучної тканини, що виявляється у вигляді різних морфофункціональних порушень різних систем та органів [148].

Виділяють диференційовані і недиференційовані форми ДСТ. Диференційована ДСТ достатньо вивчена і характеризується певним типом успадкування, чітко окресленою клінічною картиною, а в ряді випадків установленим і добре вивченим генним або біохімічним дефектом. Недиференційована ДСТ (НДСТ) - це не єдина нозологічна одиниця, а гетерогенна група, при якій набір клінічних ознак не вкладається в жодне із спадкових моногенних захворювань [1,149].

Більшість з відомих порушень обміну сполучної тканини можна охарактеризувати як дисплазію, яка є вродженою особливістю конституції або патологією з різноманітними клінічними проявами. Недиференційовані дисплазії сполучної тканини (НДСТ) діагностують тоді, коли у пацієнта набір фенотипових ознак не вкладається в жодне диференційоване захворювання [150].

Дані про поширеність НДСТ суперечливі, що пов'язано з різними класифікаційними і діагностичними підходами. Низка авторів відзначає, що рівень поширеності дисплазії сполучної тканини співвідноситься з частотою основних соціально значимих неінфекційних захворювань та становить, за різними літературними даними, від 20 до 80% [151].

У науковій літературі є достатньо публікацій, присвячених патології опорно-рухового апарату при дисплазії сполучної тканини, але вивчалася вона в основному при моногенних формах ДСТ [152].

Найбільша кількість публікацій про роль патології сполучної тканини у розвитку хірургічних захворювань безперечно належить грижам та грижевій хворобі.

Світовий досвід лікування хворих із грижами передньої черевної стінки вказує на те, що жоден з сучасних методів герніопластики не забезпечує абсолютно позитивного результату, а рецидиви після різних герніопластик проявляються з постійною частотою [153]. Причино-наслідкові зв'язки факторів первинного та рецидивного грижеутворення передньої черевної стінки досі залишаються маловивченими, проте особливе місце серед них займає феномен недостатності сполучної тканини [154-155]. Серед пацієнтів з грижами передньої черевної стінки симптоми різного ступеня дисплазії сполучної тканини зустрічаються в 69-97,2% випадків [156]. Різноманітні генетично обумовлені дефекти в синтезі і катаболізмі волокнистих структур міжклітинної речовини або їх ферментів-регуляторів в ембріональному і постнатальному періодах сприяють порушенню фізичних властивостей сполучної тканини і розвитку функціональних поліорганичних і полісистемних порушень з проградієнтною течією-дисплазією сполучної тканини [157]. Механізми герніогенезу при кожній локалізації грижі на передній черевній стінці носять свої специфічні риси, але у формуванні всіх зовнішніх черевних гриж характерна участь у різних комбінаціях з іншими причинами фактора недостатності сполучнотканинної тканини. Так, наприклад, доведено, що у хворих з паховими та стегновими грижами

присутня «слабкість» поперечної фасції живота, яка є головним каркасом задньої стінки пахового каналу і закриває внутрішній отвір стегнового каналу (перегородка Клоке), захищаючи їх від впливу внутрішньочеревної гіпертензії. Сучасними генетичними дослідженнями виявлено взаємозв'язок генів EFEMP1, WT1, EBF2, ADAMTS6 з гриженосієм у пахвинній ділянці. При цьому в експерименті на мишах доведено участь генів у метаболізмі сполучної тканини. Зниження захисних властивостей сполучнотканинних утворень пахового каналу компенсується відповідно до теорії Fruchaud скороченням черевних м'язів навколо глибокого і поверхневого пахових кілець, які активно протистоять внутрішньочеревному тиску. При цьому необхідно пам'ятати, що диспластичні зміни в сухожиллях та апоневрозах м'язів передньої черевної стінки у грижоносіїв здатні позначитися і на їх скорочувальній здатності [154],[158]. Пацієнтам з пупковими грижами властива анатомічна особливість, що виражається в підвищеній розтяжності та куполоподібній деформації білої лінії живота при фізичному навантаженні, що може спричинити формування в цих областях недостатньо міцного післяопераційного рубця з ймовірністю рецидиву захворювання [159-160]. Зміна співвідношення кількості зрілих колагенових волокон I типу з числом незрілих колагенових волокон III типу, неоднорідність і розволокнення пучків колагену і еластину в міжклітинній речовині визначають схильність до прорізування накладених швів у присутності значного натягу тканин при герніопластиці післяопераційних вентральних гриж [161]. Підвищенню внутрішньочеревного тиску, як одному з кофакторів післяопераційного грижеутворення в передній черевній стінці, сприяють у тому числі дистрофічні зміни в сполучній тканині навколо грижових воріт, що призводять до прогресуючої ригідності та функціональної недостатності м'язів передньої черевної стінки.

При синдромі ДСТ через порушення структури судинної стінки розвивається варикозна хвороба вен нижніх кінцівок та малого тазу. Серед захворювань вен незапальної природи найчастіше зустрічаються варикозна

хвороба вен нижніх кінцівок, варикоцеле, а також варикозне розширення вен малого тазу, зокрема овариоварикоцеле. За останні 10 років з'явилося багато робіт, у яких розвиток варикозної трансформації вен різної локалізації пов'язують із спадковою схильністю пацієнтів [154].

До основних судинних стигм синдрому НДСТ відносять аномалії розвитку клапанного апарату серця (пролабування стулок мітрального клапана внаслідок його міксоматозної дегенерації), а також формування аневризми аорти або її подвійного ствола - тобто на перше місце виходить ураження артерій. У зв'язку з цим особливий інтерес представляє робота Е. Yetkin [162], в якій представлені результати обстеження 98 чоловіків з діагнозом: ектазія коронарних артерій щодо наявності у них супутнього варикоцеле - у 62% пацієнтів виявлено його ознаки. Отримані дані, з одного боку, підтверджують наявність єдиного субстрату таких змін у вигляді генетично детермінованої системної вродженої неповноцінності сполучної тканини, з іншого, свідчать про ідентичність механізмів формування неспроможності стінок судин як артеріального, так і венозного типу. В основі неповноцінності сполучної тканини при дисплазії сполучної тканини лежить генетично обумовлена недостатність пептидаз, яка призводить до порушення синтезу колагену III типу і в результаті зрушує співвідношення колаген проколаген на користь збільшення останнього. Коли кількість «незрілого» колагену збільшується, сполучна тканина втрачає основні функції, насамперед каркасну чи опорну. Дані зміни якраз і лежать в основі розвиваються в рамках синдрому дисплазії сполучної тканини слабкості або неспроможності стінок вен, а також клапанного апарату. Однак, оскільки сполучна тканина є цілісною структурою, порушення будови волокнистих структур (колагенових волокон) з часом обов'язково викликає зміну та інших компонентів екстрацелюлярного матриксу, що лише посилює венозну недостатність і призводить до незворотного розширення просвіту вен.

Окремо слід зупинитися на роботі протеазно-антипротеазної системи в екстрацелюлярному матриксі. При варикозній трансформації вен порушується баланс активації/інгібування синтезу ферментів, що призводить до швидкого «обороту» колагенових та еластичних волокон. Відомо, що саме гладком'язові клітини, найчисленніші клітини стінок судин, перебуваючи в активному стані, синтезують велику кількість інгібіторів протеаз, що уповільнює деградацію новостворених колагенових волокон. Таким чином, запускається ефект «хибного кола», оскільки через наростання склеротичних процесів у стінках вен відбуваються редукція і втрата гладких клітин з заміщенням м'язового шару пучками колагенових волокон, а прогресуюче зменшення їх кількості неминуче призводить до неспроможності м'язового каркаса судини [163].

Деякі автори висловлюють думку, що кількість колагену III типу зменшується у стінках вен при варикозній хворобі, у своїй його дефіцит супроводжується одночасної суперекспресією мРНК колагену I типу у культурі ГМК, отриманих зі стінок варикозно змінених вен [164]. Оскільки саме колаген III типу забезпечує еластичність судинної стінки, стає очевидним, що його дефіцит призводить до аномального розтягування просвітів вен. Крім того, недостатній синтез цього типу колагену може мати генералізований характер і торкатися інших органів і тканин, що також свідчить на користь генетично детермінованого механізму ремоделювання стінок варикозних вен. При первинній варикозній трансформації спостерігається посилення синтезу колагену IV типу та інших компонентів ЕЦМ – ламініну, тенасцину та фібронектину [165].

Ці дані знайшли своє підтвердження у дослідженні J. Birdina та співавт. (2017), які виявили статистично достовірне підвищення експресії ламінін-позитивних структур у субендотеліальній зоні стінки варикозно змінених вен. У будь-якому випадку при варикозній хворобі є дисбаланс між вмістом як різних типів колагену, так і інших компонентів

екстрацелюлярного матриксу в стінках вен, що можна вважати основним фактором порушення їх функціональної активності [166].

Виявлено високу частоту поєднаної патології жовчовивідної системи та синдрому НДСТ. Причиною дисфункції жовчовивідних шляхів зазвичай стають аномалії жовчного міхура, які супроводжуються порушеннями відтоку жовчі, розвитком патологічних рефлюксів, холециститів, холангітів та утворенням жовчного каміння [167,168].

За наявності шести та більше діагностично значущих ознак синдрому НДСТ ризик розвитку дуоденогастроезофагеального рефлюксу у пацієнтів збільшується в 11,9 раза [169]. Доведений зв'язок НДСТ з розвитком гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [170].

1.4 Діагностика дисплазії сполучної тканини

1.4.1. Клінічно-фенотипові методи діагностики

Діагностика дисплазії сполучної тканини повинна починатися з виключення спадкових порушень сполучної тканини чи іншої генетичної патології, що супроводжується залученням до патологічного процесу сполучної тканини. Нині відомо понад 250 спадкових моногенних захворювань сполучної тканини. Крім того, сполучнотканинні порушення супроводжують хромосомні захворювання, зумовлені числовими та структурними аномаліями аутосом (хвороба Дауна, синдром трисомії хромосоми 8, синдром 9р), статевих хромосом (синдром Клайнфельтера), мікроструктурні перебудови хромосом; синдром Лайана - Фрінса (Lujan - Fryns), деякі спадкові порушення обміну речовин (гомоцистинурия, лізосомні хвороби накопичення) та ін. Більше 50 генетичних захворювань самого різного генезу супроводжуються марфаноїдним, а близько 100 – елерсоподібним фенотипом [4,5,171].

Алгоритм діагностики дисплазії сполучної тканини:

1. Виключення спадкових порушень сполучної тканини.
2. Клініко-інструментальне обстеження. Виявлення 6 і більше зовнішніх та/або вісцеральних проявів системного залучення сполучної тканини (СВСТ) із залученням 3 та більше різних органів та систем.
3. Аналіз родоводу. Виявлення підвищеної зовнішньої та вісцеральної диспластичної стигматизації в сім'ї.
4. Лабораторне обстеження. Виявлення біохімічних маркерів порушення метаболізму сполучної тканини [171].

1. Марфаноподібний фенотип діагностують після виключення спадкових порушень сполучної тканини з марфаноїдним фенотипом при виявленні прикордонного розширення кореня аорти з урахуванням вікової норми Z-критерію (Z до 3,0 для осіб 20 років та молодше), міопії 30 і менше та кісткових ознак системного залучення сполучної тканини (4-6 балів), Z-критерій - різниця між істинним та належним діаметрами кореня аорти, поділена на поправочний коефіцієнт залежно від віку пацієнта.

2. MASS-фенотип, який дуже важко відрізнити від синдрому Марфана з неповним набором ознак. Саме тому критерії діагностики «MASS фенотипу» згідно з переглянутими Гентськими критеріями суттєво спрощені. Сьогодні для встановлення цього діагнозу немає необхідності виявляти весь набір перерахованих ознак. MASS-фенотип можна діагностувати у осіб старше 20 років при прикордонному розширенні кореня аорти (Z близько 2,0, але не більше), наявності хоча б однієї скелетної ознаки та ознак системного залучення сполучної тканини на 5 балів і більше .

3. Первинний пролапс мітрального клапану. Для оцінки пролапсу мітрального клапану має значення його поєднання з ознаками системного залучення сполучної тканини або відсутність таких. Поєднання пролапсу мітрального клапану із клінічною симптоматикою дозволяє говорити про синдром пролапсу мітрального клапану. Для нього характерні вегетативна дисфункція, артеріальна гіпотензія та ортостатична недостатність, порушення серцевого ритму та порушення реполяризації на ЕКГ. ПМК може

супроводжуватися ознаками системного залучення сполучної тканини, причому рівень вираженості системного залучення може перевищувати 5 балів. З огляду на сказаного при діагностиці первинний пролапс мітрального клапана слід зазначати ступінь вираженості системного залучення в балах. У разі відсутності чи мінімальних проявах системного залучення сполучної тканини при пролапсі мітрального клапану слід говорити про ізольований пролапс мітрального клапану.

4. Елерсоподібний фенотип діагностується після виключення синдрому Елерса - Данло та ННСТ з елерсоподібним фенотипом, виявлення 2 та більш малих ознак залучення шкіри у поєднанні з малими проявами залучення м'язів, суглобів, судин.

Перелік діагностично значущих «малих ознак» для діагностики елерсоподібного фенотипу:

- Гладка, бархатиста шкіра, -тенденція до розтяжності шкіри (2,5-3,0 см),
- келоїдні рубчики, атрофічні стрії,
- екхімози/петехії/носові кровотечі,
- м'язова гіпотонія/грижі/птози органів,
- гіпермобільність/вивихи/підвивихи суглобів, плоскостопість, клишоногість, дисфункція височ-но-нижньощелепного суглоба,
- варикозні розширення вен у підлітковому віці,
- обтяжений сімейний анамнез [171, 172].

5.Доброякісна гіпермобільність суглобів. Гіпермобільність є результатом слабкості зв'язок, яка має спадковий характер. Особливу роль цьому відіграють мутації генів, що кодують колаген, еластин, фібрилін і тенасцин X.

6. Некласифікований фенотип діагностують після виключення спадкових порушень сполучної тканини, марфаноподібного та елерсоподібного фенотипів при дисплазії сполучної тканини, виявленні 6 і більш малих ознак системного залучення сполучної тканини, обтяженого

сімейного анамнезу за сполучнотканинною патологією, лабораторних маркерів порушення метаболізму сполучної тканини [5,171,172].

До некласифікованого фенотипу слід відносити пацієнтів із «неспецифічними порушеннями сполучної тканини». Згідно з переглянутими Гентськими критеріями 2010, до цієї категорії належать випадки виявлення 5 і більше балів системного залучення сполучної тканини в осіб молодше 20 років без розширення аорти та ознак пролапсу мітрального клапану. Оскільки перегляд Гентських критеріїв не дає відповіді на питання про тактику ведення та лікування пацієнтів старше 20 років з числом балів СВСТ 5 і більше, подальше накопичення знань про клінічну значущість такого залучення з клінічної точки зору є особливо важливим [4,172].

Відаючи данину численним дослідженням, заснованим на використанні кількісного або бального підходів до діагностики дисплазії сполучної тканини, і дозволили продемонструвати їх внесок у формування особливостей клінічної картини багатьох захворювань внутрішніх органів, до недиференційованого фенотипу слід відносити і випадки виявлення не менше шести малих зовнішніх та/або вісцеральних ознак дисплазії сполучної тканини, за умови виключення всіх вищеназваних синдромів та фенотипів, та за наявності обтяженого за спадковими порушеннями сполучної тканини, сімейного анамнезу та лабораторних даних, що підтверджують порушення метаболізму сполучної тканини [1,5,171].

1.4.2. Генотипові методи діагностики

Перші комплексні спроби класифікувати спадкові захворювання сполучної тканини були зроблені Victor McKusick (1956) і ґрунтувались на групах ознак і симптомів, спадкових моделях, гістологічних змінах та обмеженій доступній інформації про молекулярні дефекти [173].

Впродовж останнього десятиліття велика фенотипічна варіабельність цих розладів, поява спектрів споріднених фенотипів і розширення знань про

величезну базову молекулярну мережу продемонстрували обмеження цієї класифікації. Сьогодні ці розлади поділяються на два класи залежно від основної складової сполучної тканини: колагенопатії (порушення, пов'язані з колагеном) та еластопатії (порушення, пов'язані з еластином). Найпоширеніші колагенопатії включають синдром Елерса-Данлоса, недосконалий остеогенез, синдром Альпорта та хондродиплазії. Еластинопатії включають синдром Марфана та пов'язані з ним розлади, псевдоксантому еластичну та синдроми «дряблої шкіри» [16].

Нині відомо приблизно 30 різних MMP, які на основі субстратної специфічності розділено на 5 груп: колагенази; желатинази; стромелізени; мембранозв'язані; інші матриксини, не зараховані до вищезазначених груп. Субсімейство желатиназ включає 2 ферменти — желатиназу А (MMP-2) і желатиназу В (MMP-9). MMP-2,9 виявляють високу спорідненість до колагену IV типу, тому іноді їх називають колагеназами IV типу. MMP-2 займають центральну позицію в регулюванні балансу між процесами синтезу та протеолізу в позаклітинному матриксі, впливають на реалізацію фізіологічних процесів та патологічних змін в організмі [174].

Основними регуляторами матриксних металопротеїназ є тканинні інгібітори металопротеїназ – TIMP (TIMP-1, TIMP- 2, TIMP-3, TIMP-4). Усі 4 групи TIMP здатні пригнічувати протеоліз латентних форм та інгібувати активні форми MMP, але TIMP-1 активніший щодо MMP-9, а TIMP-2 виявляє специфічність стосовно MMP-2 [175].

Останнім часом ці ферменти, а саме, їх експресія, поліморфізм генів, що їх кодують, активно досліджуються як діагностичні та прогностичні фактори при онкологічних процесах [176],[177], [178] серцево-судинній патології [179], [180], офтальмології [181].

Для генної діагностики патології сполучної тканини використовують виявлення спадкового порушення синтезу колагену. Колаген I типу асоціюється з певними формами синдрому Елерса-Данлоса [182].

Інша група включає групу міссенс-мутацій в COL1A1, які призводять до заміни залишку аргініну на залишок цистеїну у потрійному спіральному домені, що призводить до утворення димерів $\alpha 1$. Деякі з цих замін (R312C), (R574C), (R1093C)] були виявлені у пацієнтів з несподіваною схильністю до розриву артерій [183].

Мутації в генах COL5A1 і COL5A2, що кодують про- $\alpha 1$ і про- $\alpha 2$ ланцюги проколагену типу V, відповідно, присутні у переважної більшості людей з класичним елерсоподібним фенотипом, розладом, що характеризується головним чином тріадою гіпермобільності суглобів, гіперрозтяжності шкіри та атрофічними рубцями [184].

Колаген типу V – це незначний фібрилярний колаген, який з'єднується з колагеном типу I і діє як регулятор діаметра колагенових фібрил завдяки утриманню неколагенового N-кінцевого домену колагенового ланцюга про $\alpha 1(V)$ [185], [186], [187], [188], [189].

Судинний тип синдрому Елерса-Данлоса, який характеризується переважно тонкою, напівпрозорою шкірою; легкі синці; і високий ризик розриву артерій, кишечника і вагітної матки є результатом мутацій в гені COL3A1, що кодує про- $\alpha 1$ -ланцюг проколагену III типу. Виявлено широкий спектр мутацій COL3A1, більшість з яких є точковими мутаціями, що призводять до заміни обов'язкового гліцину в потрійній спіралі молекули колагену [190], [191].

Недавні дослідження продемонстрували, що протеоглікани відіграють важливу роль у патогенезі ДСТ. Протеоглікани входять до числа найважливіших компонентів клітинних плазматичних мембран і позаклітинних матриксів сполучних тканин, мають широке поширення в тканинах і беруть участь у широкому спектрі біологічних процесів, включаючи організацію екстрацелюлярного матриксу, відновлення тканин, диференціацію клітин, проліферацію, адгезію та міграцію [192].

Знання про генетичну етіологію ДСТ були додатково розширені відкриттям мутацій в гені ENPP1, який кодує фермент ектонуклеотид

пірофосфатаза фосфодіестераза 1, що викликають рідкісні випадки еластичної псевдоксантоми [193].

Крім розширення причинно-наслідкових мутацій, зростаючий інтерес до генів-модифікаторів виник у спробі пояснити помітну клінічну мінливість ДСТ і зробити таких пацієнтів більш персоналізованим та ефективним [194].

Пошук генетичних тригерів є складним діагностичним методом, часто через невідповідність у визначенні фенотипів. Якщо останні здебільшого викликають ризик розвитку захворювання, то справді корисний генетичний модифікатор дозволяє краще передбачити перебіг даного симптому та/або ефективність лікування. Багато генів, які спочатку вважалися генетичними тригерами ДСТ, наприклад, OPN, XYLT1 і XYLT2, можна вважати лише генами сприйнятливості, практично не придатні для клінічного лікування [195].

Мутації в генах, що кодують позаклітинні білки, які є структурними компонентами еластичних волокон або беруть безпосередню участь у їх збірці, як правило, впливають на кілька еластичних тканин і викликають плеiotропні прояви, включаючи розширення кореня аорти, емфізему легенів, а також дивертикули шлунково-кишкового тракту та сечового міхура. Як яскравий приклад, аутосомно-домінантний синдром дряблої шкіри (ADCL) спричинений мутаціями в гені ELN, який кодує еластин [196,197]. Пацієнти з ADCL мають розлад різного ступеня тяжкості і схильні до розширення кореня аорти та емфіземи [198].

Двоалельні мутації в FBLN5 викликають аутосомно-рецесивний синдром дряблої шкіри типу 1a і викликають більш важкий фенотип із загрозовою для життя емфіземою, яка часто проявляється в дитинстві [199]. Виникають стенози великих артерій і дивертикули сечового міхура і товстої кишки.

Синдром Урбана-Ріфкіна-Девіса (також відомий як ARCL типу 1c), дуже схожий розлад CL з порушенням розвитку легенів, органів травлення та

сечостатевої системи, спричинений гомозиготними або складними гетерозиготними мутаціями в LTBP4 [200], [201].

Патогенез синдрому «звивистості артерій» пов'язаний з геном FBLN4, викликається мутаціями в SLC2A10, що кодує транспортер глюкози GLUT10 [202].

Дослідження із застосування різноманітних підходів для виявлення точної області генома, який відіграє вирішальну роль в патогенезі абдомінальних післяопераційних ускладнень, практично відсутні, вірогідна асоціація з розвитком і прогресуванням цих захворювань встановлена лише у кількох з них [203].

Генетичні тригери в розвитку грижевої хвороби, післяопераційних вентральних гриж виявлені та описані у світовій та вітчизняній літературі. Відомі публікації про роль колагеногенезу та їх співвідношення в розвитку «грижевої хвороби» [204], післяопераційних вентральних гриж [205,206], генітального пролапсу [207].

1.5. Резюме до розділу 1

Проведений аналіз наукової літератури показав, що післяопераційні абдомінальні ускладнення – це проблема, яка не втрачає своєї актуальності з моменту виникнення медицини як науки. Незважаючи на значний прогрес у хірургії в останні роки, частота неспроможності швів порожнистих органів травлення, розвиток кишкових нориць та евентрацій не має тенденції до зниження.

До цього часу у світовій та вітчизняній хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку неспроможності швів, алгоритму хірургічної тактики при розвитку цих ускладнень.

Згідно літературних даних, серед факторів ризику розвитку неспроможності швів є порушення мікроциркуляції в ділянці анастомозу, порушення регенерації тканини, інфекція, підвищення внутрішньокишкового тиску, зміни реологічних властивостей крові, грубі порушення гомеостазу тощо [45].

Часто наслідком саме неспроможності швів міжкишкових анастомозів є кишкові нориці, які відкриваються у вільну черевну порожнину у 29-32%, через порожнину гнійника відкриваються в 24,3% випадків, через евентеровану рану - 9,3% [97] Летальність при розвитку кишкових нориць в ранньому післяопераційному періоді складає 16,5-57,5%, а в гострому періоді, так звані, несформовані кишкові нориці - 20,0-80,0%, при високих тонкокишкових норицях - 82-90% [98].

Отже, як бачимо, згідно даних літератури, незважаючи на вдосконалення харчової та метаболічної підтримки, антимікробній терапії та вдосконаленні операційної техніки рівень летальності при цьому грізному ускладненні залишається вкрай високим.

У науковій літературі є достатньо публікацій, присвячених патології сполучної тканини та вивченню її ролі в розвитку різних захворювань. Диференційована ДСТ достатньо вивчена і характеризується певним типом успадкування, чітко окресленою клінічною картиною, а в ряді випадків

установленим і добре вивченим генним або біохімічним дефектом. НДСТ - це не єдина нозологічна одиниця, а гетерогенна група, при якій набір клінічних ознак не вкладається в жодне із спадкових моногенних захворювань [1].

Дані про поширеність НДСТ суперечливі, що пов'язано з різними класифікаційними і діагностичними підходами. Низка авторів відзначає, що рівень поширеності дисплазії сполучної тканини співвідноситься з частотою основних соціально значимих неінфекційних захворювань та становить, за різними літературними даними, від 20 до 80% [12].

Не дивлячись на те, що роль регенераційних, репараційних процесів у формуванні післяопераційного рубця, анастомозів порожнистих органів травлення є безсумнівною [36], [37] наукових публікацій на сучасному методичному рівні про роль НДСТ у цих патологічних процесах практично немає.

Необхідне поглиблене вивчення механізмів репаративної регенерації в ділянці анастомозу та можливостей стимуляції регенераційних процесів, адекватного відновлення морфофункціональних характеристик анастомозованих органів травлення.

У літературі ми знайшли поодинокі публікації про можливість прогнозування на основі генетичних досліджень післяопераційного парезу кишок [38]; перебігу перитоніту [39], [40]; панкреатиту [208].

Низка авторів вважає, що ММР відіграють певну роль у розвитку неспроможності анастомозу через інгібування синтезу колагену. Хоча гени колагену типу I і III, зазвичай, надмірно експресуються в місцях анастомозу, у моделі щурів максимальна експресія генів не досягалася до 7 днів після операції [80].

Обрання саме цих генів не було випадковим — при виборі ми керувалися основними відомими патофізіологічними механізмами, які беруть участь у формуванні післяопераційного рубця, міжкишкового анастомозу [209,210].

За даними літератури, в тканинах товстої кишки пацієнтів із поганим загоєнням анастомозу виявлялась вища експресія MMP-1 та MMP-2 у слизовій оболонці та MMP-2 та MMP-9 у підслизовій оболонці. Також виявлено, що їх рівні змінюються залежно від типу та тривалості операції, кількості кровотечі та від виникнення післяопераційних ускладнень. Рівні MMP-2 і MMP-9 позитивно корелювали з розвитком післяопераційних ускладнень, тоді як рівні TIMP-1 і TIMP-2 продемонстрували негативну кореляцію [84].

За даними світової та вітчизняної літератури, дослідження ролі генетичних чинників в розвитку післяопераційних ускладнень, а саме поліморфізму генів MMP2, rs243865 та TIMP2, rs9900972 не проводилося. Тому актуальним і доцільним на сучасному етапі розвитку вітчизняної хірургічної науки є визначення можливих генетичних факторів ризику деяких абдомінальних післяопераційних ускладнень, визначення можливих зв'язків з клінічно-лабораторними, морфологічними показниками, обґрунтування їх діагностичної та прогностичної ролі.

На нашу, думку, виявлення генетичних передумов розвитку післяопераційних ускладнень на тлі НДСТ, пошук фенотипових, біологічних діагностичних маркерів може використовуватись для прогнозування їх розвитку. Глибоке наукове дослідження можливих тригерів, виявлення нових механізмів патогенезу може стати підґрунтям для напрацювань нових методів лікування цих ускладнень та покращення результатів лікування таких хворих.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження.

Дисертаційна робота проводилась на клінічній базі кафедри хірургії та трансплантології НУОЗ імені П.Л Шупика – відділі торако-абдомінальної хірургії державної установи «Інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України.

Дослідження складалось з кількох етапів. Всіх досліджуваних хворих було розподілено на групи згідно конкретної мети, задач, а також напрямків та етапів дослідження.

Перший етап: клінічно-фенотиповий, в межах якого проводили проспективне клінічне дослідження пацієнтів з різною хірургічною патологією продовж 2016-2019 рр. (детально відображено в розділі 2.2.). Метою 1-го етапу дослідження була оцінка поширеності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих, формування груп дослідження, напрацювання інформаційних критеріїв діагностики.

На початку дослідження всім хворим проводились загальноклінічні (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження, антропометричні методи), лабораторні (загальноклінічний, біохімічний аналіз, коагулограма) інструментальні (електрокардіографія, ЕхоКГ, УЗД ОЧП, ФГДС, за показами КТ ОГК, ОЧП, МРТ, ФКС).

Для оцінки наявності ознак синдрому НДСТ використовували фенотипову скринінг-шкалу Л.В. Соловйової в модифікації Перетолчіної Т.Ф. (2013). Для діагностики гіпермобільності суглобів застосовували стандартні критерії С. Carter і J. Wilkinson (1964) у модифікації Р. Beighton (1983). Ступінь вираженості дисплазії сполучної тканини оцінювали за шкалою критеріїв Т.Ю. Смольнової (2003).

При дослідженні використовувалися такі критерії відбору:

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- пацієнти обох статей із хірургічною патологією органів травлення, що асоціюється з патологією сполучної тканини згідно критеріїв за Т.Ю. Смольноюю (2003): грижі черевної стінки, грижі стравохідного отвору діафрагми, дивертикули стравоходу, дивертикули кишечника, доліхосигма, геморой, спланхноптоз;
- вік пацієнтів 18-70 років;
- інформована письмова згода пацієнта (представника пацієнта) на участь в дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критерії не включення:

- вік пацієнтів менше 18 чи більше 70 років;
- системна патологія сполучної тканини (ревматизм, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, системна склеродермія, вузликосий периартеріт, дерматоміозит, хвороба Бехтерева);
- ендокринна патологія (цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози);
- хронічні запальні захворювання кишок (хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт);
- перенесена променева чи хіміотерапія;
- кахексія, виражені метаболічні порушення;
- наявність психічних захворювань та розладів, що заважатимуть пацієнтові розумінню умов участі в дослідженні.

Критерії виключення пацієнтів із дослідження:

- недотримання рекомендацій лікаря-дослідника;
- неявка на черговий візит до лікаря-дослідника;
- відмова від подальшої участі у дослідженні.

На другому етапі в групу дослідження 1 відібрано 74 пацієнти з наявністю не менше 3-х ознак-фенів з сумарним індексом виявлюваності не менше 1,92 за фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової (2013). НДСТ підтверджували використанням оригінального способу діагностики НДСТ

(патент України на корисну модель №120158); оцінкою метаболічних маркерів (оксипролін крові, глікозаміноглікани сечі); гістологічних (реакції з гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, PAS-реакція) та імуногістохімічних досліджень (моноклональні антитіла до α -SMA, моноклональні антитіла до Collagen IV).

Вказаній групі пацієнтів були проведені молекулярно-генетичні дослідження, а саме: аналіз поліморфізму генів матриксної металопротеїнази 2 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази 2 (MMP2, TIMP2). Метою дослідження було виявлення генетично детермінованих передумов патології сполучної тканини у даної групи хворих.

Групу порівняння, що, водночас, слугувала для визначення поліморфізму генів MMP-2, TIMP-2 в українській популяції складало 80 практично здорових людей.

На третьому етапі дослідження було відповідно до критеріїв включення було відібрано пацієнтів з післяопераційними хірургічними ускладненнями, що склали групу дослідження 2 (n=73).

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- пацієнти обох статей із неспроможністю швів порожнистих органів травлення;
- пацієнти обох статей із тонко-, товстокишковими норіцями;
- пацієнти обох статей з евентраціями;
- вік пацієнтів 18-70 років;
- інформована письмова згода пацієнта (представника пацієнта) на участь в дослідженні;
- здатність пацієнта до адекватної співпраці в процесі дослідження.

Критерії не включення та виключення відповідали таким критеріями на 1-му етапі дослідження.

Відповідно було сформовано 3 підгрупи дослідження, а саме:

Група 2.1. - пацієнти з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення (n=32);

Група 2.2. – пацієнти з тонко-, товстокишковими норицями, (n=30);

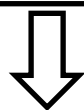
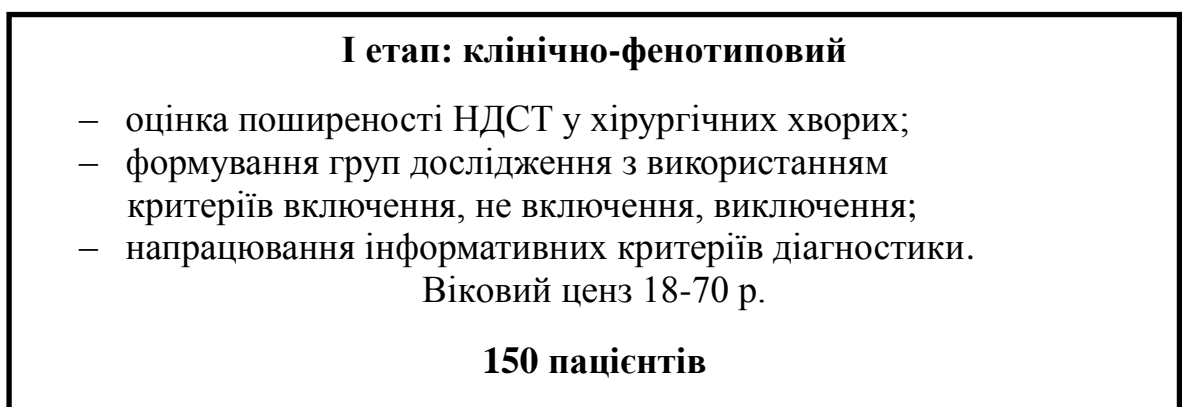
Група 2.3. – пацієнти з евентраціями, (n=11).

Пацієнтам з досліджуваних груп проведена оцінка метаболічних маркерів НДСТ (оксипролін крові, глікозаміноглікани сечі); гістологічних (реакції з гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, PAS-реакція); імуногістохімічних досліджень (моноклональні антитіла до α -SMA, моноклональні антитіла до Collagen IV) та молекулярно-генетичні дослідження, (аналіз поліморфізму генів MMP-2, TIMP-2).

Метою дослідження на 3-му етапі було виявлення спільних морфологічних, генетичних ознак та ідентифікація можливих тригерів патології сполучної тканини у групі з підтвердженими ознаками НДСТ (n=74) та у групі хворих з деякими післяопераційними хірургічними ускладненнями (n=73).

Метою IV етапу дослідження було напрацювання нових методів прогнозування ускладнень та розробка оригінальних методик хірургічного лікування пацієнтів з післяопераційними хірургічними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці) на тлі НДСТ.

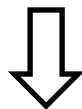
У резюмованому варіанті дизайн дослідження відображений на рис.1.1.



II етап: відбір пацієнтів з підтвердженими ознаками НДСТ та формування групи дослідження 1

- не менше **3-х** **ознак-фенів** з сумарним індексом виявлюваності $\geq 1,92$;
 - **метаболичні маркери** (оксипролін крові, глікозаміноглікани сечі);
 - **гістологічні маркери** (реакції з гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, PAS-реакція);
 - **імуногістохімічні маркери** (моноклональні антитіла до α -SMA, моноклональні антитіла до Collagen IV);
 - **молекулярно-генетичні дослідження** (аналіз поліморфізму генів MMP2, TIMP2);
 - **спосіб діагностики НДСТ** (патент України №120158).
- Віковий ценз 18-70 р.

74 пацієнти



III етап: обстеження груп пацієнтів з деякими післяопераційними ускладненнями та формування групи дослідження 2

- **метаболичні маркери** (оксипролін, глікозаміноглікани);
 - **гістологічні маркери** (реакції з гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, PAS-реакція);
 - **імуногістохімічні маркери** (моноклональні антитіла до α -SMA, моноклональні антитіла до Collagen IV);
 - **молекулярно-генетичні дослідження** (аналіз поліморфізму генів MMP2, TIMP2);
- Віковий ценз 18-70 р.

73 пацієнти

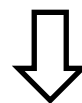




Рис. 2.1.1. Дизайн дослідження

2.2. Клінічна характеристика досліджуваних груп хворих.

Робота заснована на проспективному спостереженні та аналізі результатів обстеження 150 хворих з хірургічною патологією органів травлення, що асоціюється з патологією сполучної тканини згідно критеріїв вираженості ДСТ за Т.Ю. Смольноюю (2003): грижі черевної стінки, грижі стравохідного отвору діафрагми, дивертикули стравоходу, дивертикули кишечника, доліхосигма, геморой, спланхноптоз та 73 хворих з післяопераційними хірургічними ускладненнями (неспроможність швів порожнистих органів травлення, тонко-, товстокишкові нориці, евентрації), які лікувались у відділенні торако-абдомінальної хірургії ДУ «НІХТ імені О.О. Шалімова» за 2016-2020 рр.

Критерії включення, не включення, виключення пацієнтів та принципи формування груп на різних етапах дослідження детально відображені в розділі 2.1.

Розподіл хворих за статтю, нозологічними формами, які обстежувались на 1 етапі дослідження, відображено в табл. 2.1. Із 150 хворих вказаної групи чоловіків було 67, жінок - 83. Вік хворих - від 24 до 70 р., середній вік - $56,3 \pm 7,43$ р.



Рис. 2.2.1. Розподіл хворих, обстежених на 1 етапі, залежно від статі.

Таблиця 2.2.1.

Розподіл хворих, обстежених на 1 етапі, за нозологічними формами

№ п/п	Нозологічні форми	n	%
1.	Післяопераційні вентральні грижі	43	28,6
2.	Пахові, стегнові, пупкові грижі	42	28
3.	Грижі стравохідного отвору діафрагми	26	17,3
4.	Геморой	12	8
5.	Дивертикули кишечника	11	7,3
6.	Доліхосигма, мегаколон	10	6,6
7.	Дивертикули стравоходу (ценкеровські)	6	4
9.	Всього	150	100

Із 150 хворих на другому етапі дослідження було відібрано 74 пацієнти з підтвердженими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини, що склали групу дослідження 1. Чоловіків було 40, жінок – 34 (рис. 2.2.2.). Вік хворих - від 23 до 70 р., середній вік - $54,3 \pm 7,43$ р. (табл. 2.2.1.).

Таблиця 2.2.2.

Розподіл хворих групи дослідження 1 за віком та статтю

Стать	Вік хворих, роки					Разом	
	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	n	%
Жінки	5	6	8	9	6	34	54,5
Чоловіки	4	10	12	9	5	40	45,5
Всього	9	16	20	18	11	74	100

Характеристика групи дослідження 1 в залежності від віку пацієнтів відображено на рис. 2.2.3.

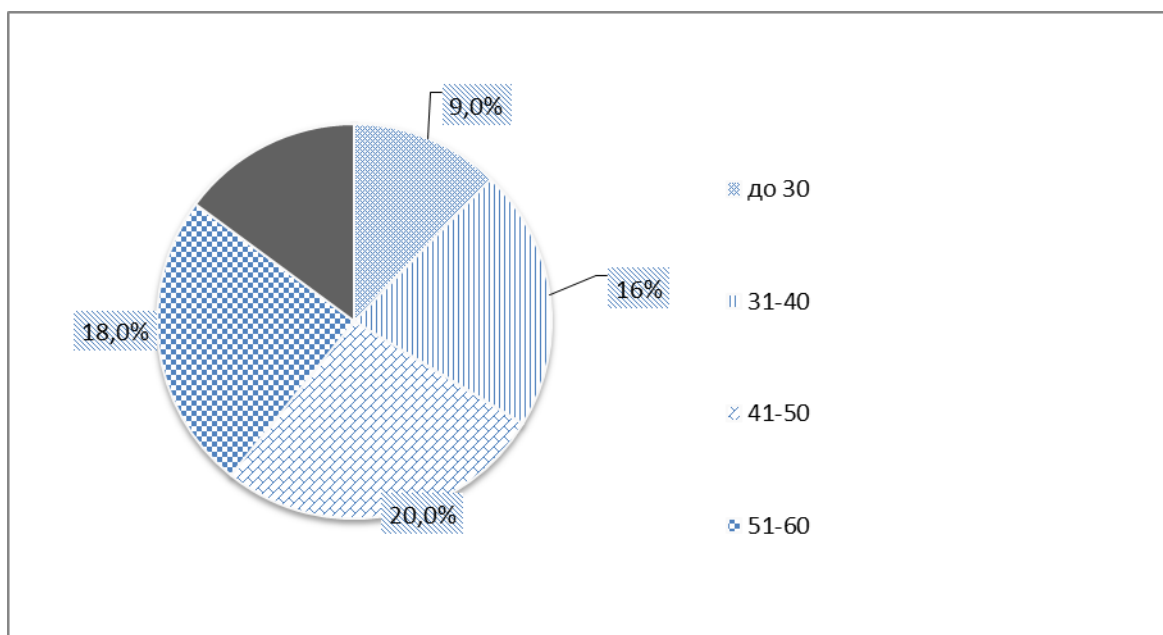


Рис. 2.2.2. Розподіл хворих групи дослідження 1 залежно від віку.

На третьому етапі дослідження відповідно до критеріїв включення було відібрано пацієнтів з післяопераційними хірургічними ускладненнями, що склали групу дослідження 2 (n=73). Розподіл пацієнтів групи дослідження 2 в залежності від статі відображено в табл. 2.2.3.

Таблиця 2.2.3.

Розподіл хворих групи дослідження 2 за віком та статтю

Стать	Вік хворих, роки					Разом	
	До 30	31-40	41-50	51-60	61-70	n	%
Жінки	3	7	8	7	7	32	44,6
Чоловіки	4	8	9	11	9	41	55,4
Всього	7	14	18	18	16	73	100

Розподіл пацієнтів підгруп з післяопераційними абдомінальними

ускладненнями 2.1, 2.2, 2.3 в залежності від статі відображено в табл. 2.2.4.

Таблиця 2.2.4

Розподіл пацієнтів по підгрупах 2.1., 2.2., 2.3. в залежності від статі, n=73

Показник		Абс. / %			
		Група 2.1. n=32	Група 2.2. n=30	Група 2.3. n=11	Всього n=73
Стать	Чоловіки	17 / 53,1%	17 / 56,7%	6 / 54,5%	40 / 54,7%
	Жінки	15 / 46,9%	13 / 43,3%	5 / 45,5%	33 / 45,3%

Розподіл групи дослідження 2 залежно від віку пацієнтів відображено на рис. 2.2.3.

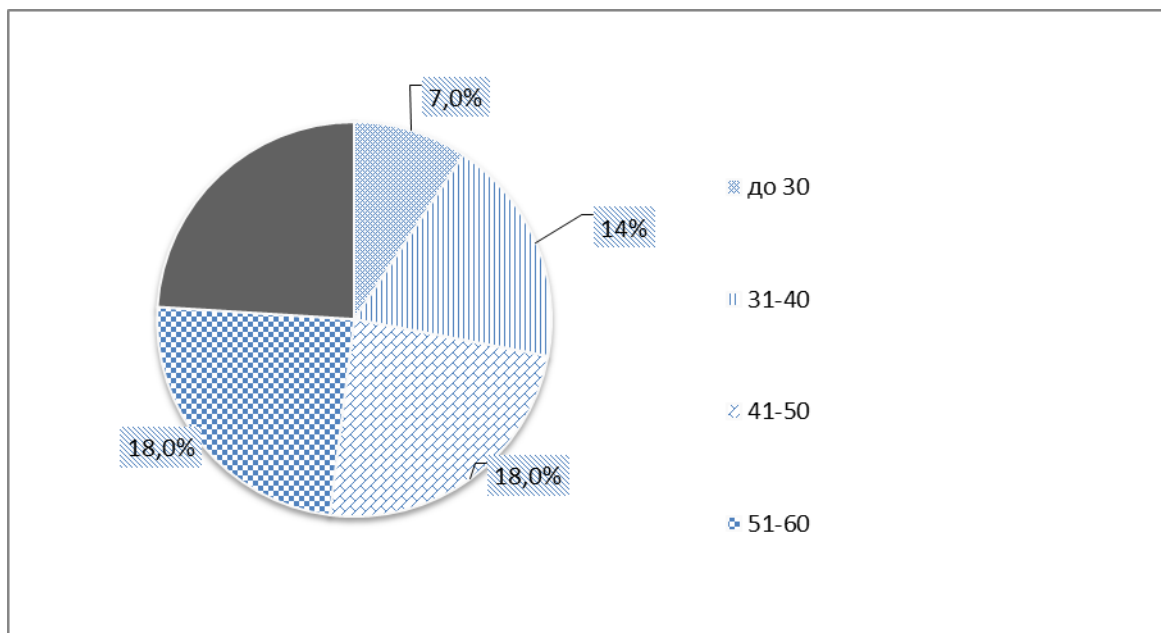


Рис. 2.2.3. Розподіл хворих групи дослідження 2 залежно від віку.

В процесі ретро- та проспективного дослідження ми оцінили результати операцій, що супроводжувались формуванням анастомозів (n=722). Структура групи хворих з неспроможності швів анастомозів за

захворюваннями, з приводу яких виконана первинна операція відображена у таблиці 2.2.5.

Таблиця 2.2.5

Структура досліджуваної групи 2.1 хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, (n=32)

Захворювання з приводу якого виконано первинну операцію	Кількість неспроможностей анастомозів
Мезентеріальний тромбоз (сегментарний)	2
Перфорація дванадцятипалої кишки (ДПК)	1
Гострі перфорації тонкої кишки	4
Перфорація дивертикула товстої кишки	2
Спайкова кишкова непрохідність	4
Злоякісне новоутворення ободової кишки	8
Злоякісне новоутворення прямої кишки	5
Ліпосаркома заочеревинного простору з компресією суміжних органів	2
Травматичні (ятрогенні) пошкодження кишок (сітчастий трансплантат, пролежень від дренажа)	4
Всього	32

У досліджуваній групі пацієнтів з зовнішніми тонко-, товстокишковими норицями, що лікувались у відділі торако-абдомінальної хірургії, переважну більшість (66,7%) становили хворі оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили у НІХТ з метою визначення тактики та проведення подальшого лікування. Структура групи пацієнтів з кишковими норицями за захворюваннями, з приводу яких виконана первинна операція відображена у таблиці 2.2.6.

Таблиця 2.2.6

Структура досліджуваної групи 2.2 з зовнішніми кишковими норицями, (n=30)

Захворювання з приводу якого виконано первинну операцію	Кількість кишкових нориць
Мезентеріальний тромбоз (сегментарний)	3
Перфорація дванадцятипалої кишки (ДПК)	5
Защемлена грижа	2
Перфорація дивертикула товстої кишки	4
Новоутворення ободової та прямої кишок	6
Гострий деструктивний апендицит (апендикулярний абсцес)	3
Травматичні (ятрогенні) пошкодження кишок (фіксація кишки до сітчастого алотрансплантату, пролежень від дренажа, пошкодження ДПК під час	7

нефректомії)	
Всього	11

У досліджуваній групі пацієнтів з післяопераційними евентаціями, переважну більшість (73%) також становили хворі оперовані в інших лікувальних закладах, котрі поступили у клініку НІХТ з метою визначення тактики та проведення подальшого лікування. Структура групи пацієнтів з післяопераційними евентаціями за захворюваннями, з приводу яких виконана первинна операція відображена у таблиці 2.2.7.

Таблиця 2.2.7

Структура досліджуваної групи 2.3 з післяопераційними евентаціями, (n=11)

Захворювання з приводу якого виконано первинну операцію	Кількість кишкових норниць
Новоутворення ободової та прямої кишок	4
Мезентеріальний тромбоз	1
Спайкова кишкова непрохідність	2
Псевдокіста голівки ПШЗ	1
Перфорація виразки шлунка	1
Гострий деструктивний панкреатит	1
Гострий деструктивний холецистит	1
Всього	11

Для оцінки наявності ознак синдрому НДСТ, поширеності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих використовували фенотипову скринінг-шкалу Л.В. Соловйової в модифікації Перетолчіної Т.Ф. (2013) та клінічно-фенотипову карту М.G. Glesby (1989).

Структура фенотипових синдромів НДСТ у хворих з групи дослідження 1 відображена на рис. 2.2.4.

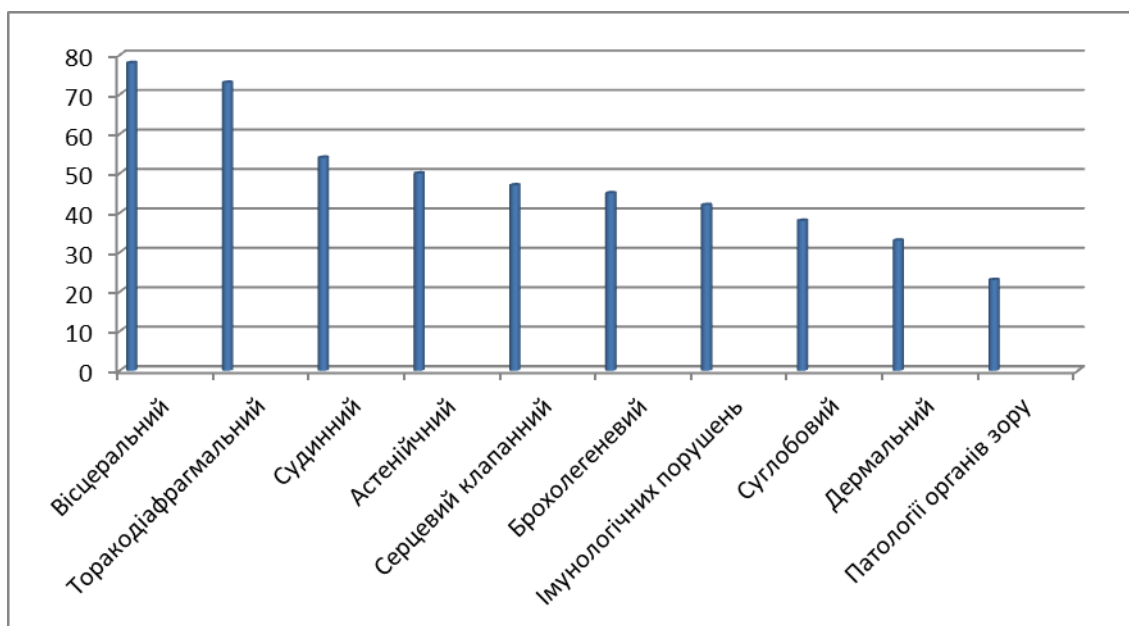


Рис.2.2.4. Структура фенотипових синдромів НДСТ у хворих з групи дослідження 1 (%)

Структура фенотипових синдромів НДСТ у хворих з післяопераційними ускладненнями (групи дослідження 2) відображена на рис. 2.2.5.

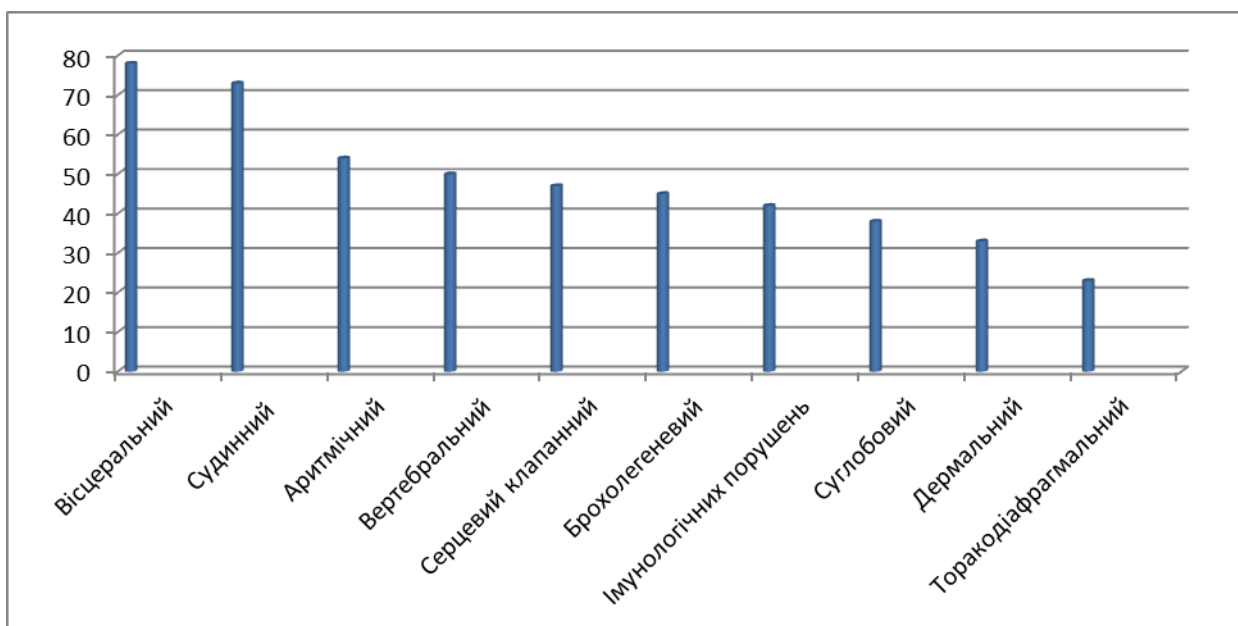


Рис.2.2.5. Структура фенотипових синдромів НДСТ у хворих з групи дослідження 2 (%)

Розподіл досліджуваних генотипів у групах пацієнтів, де ми провели молекулярно-генетичні дослідження (аналіз поліморфізму генів ММР-2 та ТІМР-2), у групах пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ та у загальній групі пацієнтів, у яких виникли післяопераційні ускладнення та у контрольній групі, відображено в таблиці 2.2.8.

Таблиця 2.2.8

Розподіл груп пацієнтів в залежності від генотипів в групах дослідження, яким проводили генетичний аналіз, n=171

Показник		Контрольна група n=80	Дослідна група 1 (з фенотиповими ознаками НДСТ) n=44	Дослідна група 2, n=47		
				Дослідна група 2.1 (з неспроможністю швів анастомозів) n=17	Дослідна група 2.2 (з кишковими норіцями) n=19	Дослідна група 2.3 (з евітраціями) n=11
		абс./%	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%
ММР 2 (C ¹³⁰⁶ → T)	C	38 (47,5%)	26 (59,1%)	11 (64,7%)	10 (52,6%)	6 (54,5%)
	C	34 (42,5%)	16 (36,4%)	5 (29,4%)	7 (36,8%)	4 (36,4%)
	T	8 (10%)	2 (4,5%)	1 (5,9%)	2 (10,5%)	1 (9,1%)
	TT					
Тест Харді–Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=0,01$, p>0,05	$\chi^2=0,05$, p>0,05	$\chi^2=0,17$, p>0,05	$\chi^2=0,206$, p>0,05	$\chi^2=0,21$, p>0,05
Тест χ^2 , (χ^2 , p)		-	$\chi^2=2,051$, p>0,05	$\chi^2=0,359$, p>0,05	$\chi^2=0,206$, p>0,05	$\chi^2=0,195$, p>0,05
ТІМР 2 (G ³⁰³ → A),	G	50 (50%)	24 (54,5%)	14 (82,4%)	15 (78,9%)	5 (45,5%)
	G	32 (40%)	15 (34,1%)	3 (17,6%)	4 (21,1%)	5 (45,5%)
	A	8 (10%)	5 (11,4%)	0 (%)	0 (%)	1 (9,1%)
	A					
Тест Харді–Вайнберга		$\chi^2=0,18$, p>0,05	$\chi^2=1,15$, p>0,05	$\chi^2=0,15$, p>0,05	$\chi^2=0,26$, p>0,05	$\chi^2=0,26$, p>0,05

(χ^2, p)					
Тест χ^2 , (χ^2, p)	-	$\chi^2=0,425,$ $p>0,05$	$\chi^2=6,278,$ $p=0,043$	$\chi^2=5,73,$ $p=0,057$	$\chi^2=0,119,$ $p>0,05$

Кількість генетично обстежених пацієнтів у групах досліджень була необхідною для відповідності закону генетичної рівноваги Харді-Вайнберга.

2.3. Методи досліджень.

У всіх пацієнтів, які були включені у дослідження було проведено комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, антропометричні, лабораторні, інструментальні, молекулярно-генетичні, гістологічні та імуногістохімічні методи обстеження. За показаннями призначались консультації невролога, офтальмолога, гінеколога. Всі цифрові результати клінічного обстеження оброблялися статистично.

Загальноклінічні методи:

- збір анамнезу з визначення можливих факторів ризику;
- фізикальні методи обстеження (огляд, пальпація, перкусія, аускультация).

Антропометричні дослідження:

- тест С. Carter, J. Wilkinson у модифікації Р. Beighton;
- фенотипова скринінг-шкала Л.В. Соловйової в модифікації Т.Ф. Перетолчіної;
- модифікована клінічна скринінг-шкала оцінки вираженості НДСТ за Т.Ю. Смольноюю.

Загальноклінічні та біохімічні лабораторні методи дослідження:

- загальний аналіз крові (концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх формула);
- біохімічний аналіз крові (загальний білок, альбумін, загальний білірубін та його фракцій, АЛАТ, АсАТ, лужна фосфотаза, гамма-глутамілтранспептидаза, амілаза, креатинін);
- прокальцитонін та С-реактивний білок (за показаннями).
- оксипролін крові;
- глікозаміноглікани сечі;

Інструментальні методи дослідження:

- спосіб діагностики НДСТ (патент України на корисну модель №120158 UA);

- ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (печінки, підшлункової залози, селезінки, нирок та органів малого тазу);
- фіброгастродуоденоскопія (ФГДС);
- фіброколоноскопія (ФКС);
- рентгенографія органів грудної клітки;
- комп'ютерна томографія (МРТ) – за показаннями;
- магнітнорезонансна томографія (МРТ) – за показаннями.

Молекулярно-генетичні методи дослідження:

- полімеразна ланцюгова реакція (Real Time PCR).

Гістологічні методи дослідження:

- реакції з гематоксиліном та еозином;
- пікрофуксином за Ван Гізоном;
- PAS-реакція.

Іміногістохімічні методи дослідження:

- моноклональні антитіла до α -SMA,
- моноклональні антитіла до Collagen IV

Статистичні методи дослідження:

- статистичного спостереження;
- варіаційної статистики;
- кореляційний аналіз;
- однофакторний статистичний аналіз з тестом Харді – Вайнберга та тестом χ^2 -квадрат.

2.3.1. Загальноклінічні, антропометричні, лабораторні та інструментальні методи досліджень

Для верифікації та оцінки ступеню вираженості синдрому НДСТ пацієнтам досліджуваних груп проводили низку антропометричних обстежень. Зріст пацієнтів вимірювався у вертикальному положенні за допомогою ростоміру. Маса тіла визначали на вагах при первинному огляді.

Методика оцінки гіпермобільності суглобів за С. Carter, J. Wilkinson у модифікації Р. Veigthon et al. (1983):

1. пасивне приведення великого пальця кисті до передпліччя
2. пасивне перерозгинання мізинця кисті до 90° ,
3. в ліктьовому суглобі – до 10° та більше,
4. в колінному суглобі – до 10° та більше,
5. торкання долонями підлоги при нахилі хребта вперед із розігнутими колінними суглобами.

Кожна ознака оцінюється в 1 бал. Сума балів 0-2 свідчить про відсутність гіпермобільності, 3-4 – легкий ступінь, 5-8 – виражений ступінь, 9 – генералізована форма [212].

Фенотипова скринінг-шкала Л.В. Соловйової в модифікації Т.Ф. Перетолчіної (2013 р.), використовувалась для діагностики НДСТ. Шкала містить 6 ознак-фенів (табл.2.3.1.), які позначені індексом виявлення. При сумарному значенні індексу $\geq 1,92$ пацієнтам діагностуються синдром НДСТ [213].

Таблиця 2.3.1

Фенотипова скринінг-шкала Л.В. Соловйової в модифікації Т.Ф. Перетолчіної

Ознаки	Індекс виявлення
Сколіоз хребта	0,87
Міопія	0,83
Плоскостопість	0,69

Аномалії розвитку зубів, щелеп	0,62
Вузька грудна клітина	0,51
Синдром гіпермобільності суглобів	0,39

Для оцінки ступеню вираженості НДСТ використовували власну модифікацію скринінг-шкали Т.Ю. Смольнової (2003 р.). Клінічні прояви синдрому НДСТ у шкалі оцінюються як малі, середні та великі ознаки, кожному з яким присвоєна певна кількість балів (1,2,3) (табл.2.3.2). Сума балів до 8 відповідає легкому ступеню тяжкості (незначна НДСТ), від 9 до 16 – середньому ступеню тяжкості (помірна), від 17 і більше – тяжкому ступеню (виражена НДСТ).

Таблиця 2.3.2

**Модифікована клінічна скринінг-шкала оцінки вираженості НДСТ за
Т.Ю. Смольною**

Малі ознаки (1 бал)	Середні ознаки (2 бали)	Великі ознаки (3 бали)
Індекс маси тіла (ІМТ) $\leq 18,5$	Сколиоз, кіфоз, кіфосколиоз, кіле- чи лійкоподібна деформація груднини	Рецидивні грижі черевної стінки, післяопераційні вентральні грижі,
Сплющення склепіння стопи	Плоскостопість II–III ступеня	Грижа СОД, грижа міжхребцевого диску
Порушення рефракції ока у віці до 40 років (міопія, астигматизм, анізаметрія)	Арахнодактилія	Варикозна хвороба, геморой, варікоцеле, що потребують хірургічного лікування.
Шкірні прояви (тонка шкіра, підшкірна венозна сітка, ластовиння, велика кількість невусів, пігментні чи депігментовані плями)	Гіпермобільність суглобів (P. Veigthon et al., 1999)	Звичні вивихи суглобів або вивихи більш 2 суглобів

Рубці на шкірі у вигляді «папіросного паперу»	Грижі черевної стінки, грижі Шморля	Дивертикули порожнистих органів травлення, мегаколон, доліхосігма	
Схильність до легкого утворення синців, підвищена кровоточивість тканин	Виражена міопія, страбізм, амбліопія	Пролапси жіночих статевих органів, випадіння прямої кишки	
Порушення серцевого ритму і провідності (ЕКГ)	Варикозна хвороба, геморой, варікоцеле	Інвагінація кишок, заворот, вузлуотворення	
Малі і середні ознаки у родичів 1 лінії	Функціональні порушення порожнистих органів травлення (гастроєзофагеальний рефлюкс, закрепи, синдром подразненої кишки, метеоризм, невиразкова диспепсія тощо)	Функціональні порушення порожнистих органів травлення, які потребують (потребували) хірургічного лікування (пептичний рефлюкс езофагіт, ГЕРХ, ахалазія, халазія кардії тощо)	
Вегетосудинні дисфункції	Функціональні порушення біліарного тракту (дискінезія жовчовивідних шляхів, жовчного міхура)		
Відсутність стрій на шкірі передньої черевної стінки у жінок з пологами в анамнезі	Спланхноптоз		
Кровотечі в післяпологовому періоді	Пролапси серцевих клапанів		
	Великі ознаки у родичів 1 лінії		
Сума	Сума	Сума	

Лабораторні дослідження крові проводили в акредитованій

лабораторії ДУ «Національний інститут ім. О.О. Шалімова» за уніфікованими методиками.

Загальний аналіз крові та аналіз сечі проводився на автоматичному аналізаторі.

Кров для виконання біохімічного дослідження брали у хворих вранці, натще, з ліктьової вени, використовуючи як стабілізатор крові гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію у вакуумні стерильні пробірки. Для отримання плазми, кров центрифугували при 3000 обертах за хвилину протягом 10 хвилин. Отриману плазму розподіляли на аліквоти по 0,5 мл та заморожували у морозильній камері при температурі – 24 °С. У день обстеження алікватовані зразки розморожували, перемішували і проводили вимірювання зразків.

Біохімічні показники плазми, що включали глюкозу крові, загальний білок, альбумін, а також сечовину, креатинін, аланінамінотрансферазу (АлАТ) й аспартатамінотрансферазу (АсАТ), γ -глутамілтранспептидазу (ГГТП), лактатдегідрогеназу (ЛДГ), лужну фосфатазу (ЛФ) визначали на автоматичному аналізаторі.

Для оцінки стану метаболізму сполучної тканини вивчали вміст у сироватці крові вільного оксипроліну. Дослідження метаболізму оксипроліну проводилося методом L.Bergman і R.Loxley (1969). У практично здорових людей добова концентрація вільного оксипроліна у сечі складає $1,3 \pm 0,17$ мг/д; зв'язаного з білком – $23,8 \pm 1,6$ мг/д [214].

Рівень глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі визначали за допомогою метода ЦПХ - преципітації у перерахунку на грам креатиніну (1991). Принцип методу нефелометричного тесту визначення ГАГ з цетилпиридініум хлоридом (ЦПХ) заключався у тому, що ЦПХ утворює з ГАГ стійку мілко дисперсну завись, інтенсивність якої може бути виражена в умовних одиницях ЦПХ – преципітації на грам креатиніну. У дорослих нормальна концентрація ГАГ складає 50 од. ЦПХ / г креатиніну [215].

Забір матеріалу (кров, сеча) проводився за відсутності ознак системної запальної реакції, яку кількісно оцінювали за рівнем прокальцитоніну та С-реактивного білку.

Для виявлення органічної патології органів дихання та оцінки кісткових структур хворим виконували рентгенографію органів грудної клітки.

Електрокардіографія в стандартних відведеннях дозволяла виявити порушення внутрішньосерцевої провідності, дисметаболичні, гіпертрофічні чи некротичні зміни міокарда.

Для вивчення морфо-функціонального стану органів травлення проводили фіброгастрогастроскопію, фіброколоноскопію, рентгенологічні дослідження, УЗД органів черевної порожнини

НДСТ діагностували за запатентованою методикою (патент на корисну модель №120158 UA). При об'єктивному обстеженні пацієнта, одразу при поступленні хворого в стаціонар, оцінюється наявність фенотипових та вісцеральних ознак патології сполучної тканини, які розділяють на малі (1 бал), середні (2 бали) та великі (3 бали). Отримані цифрові показники підставляються в оцінювальну скринінг-шкалу діагностики НДСТ (табл.2.3.2.). Додатково за допомогою ультрасонографії високочастотним лінійним датчиком (8МГц/42 мм) аналізують ширину білої лінії живота (середня ширина білої лінії 7мм \pm 5 в епігастральній ділянці, 13мм \pm 7,3 над пупком і 8 мм \pm 6,2 під пупком за Coldron et al., 2007) та оцінюють стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору конвексним датчиком (3,5 МГц/60°/60 мм). При наявності діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу діагностують дисплазію сполучної тканини.

2.3.2. Молекулярно-генетичні методи досліджень

Молекулярно-генетичні дослідження проводили в лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України під керівництвом завідувача відділу, доктора

медичних наук, професора Досенка Віктора Євгеновича. При проведенні досліджень дотримувались основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, 2000) [216, 217] та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. [218].

Забір букального епітелію проводився з використанням букальних щіток з наступним заморожуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C . ДНК для генотипування екстрагували із зразків з використанням наборів DiatomTM Prep 200 («Лаборатория Изоген», РФ) відповідно до протоколу виробника.

У нашому дослідженні ми проводили аналіз двох однонуклеотидних поліморфізмів: поліморфізму rs243865 гена MMP2 (matrix metalloproteinase 2), поліморфізм rs9900972 гена TIMP2 (tissue metalloproteinase inhibitor 2).

Поліморфізм rs243865 гена MMP2 мав хромосомну локалізацію Chr.16:55477894 on Build GRCh38. Сиквенс ділянки, який аналізувався виглядав наступним чином – TCCCCATATTCCCCACCCAGCACTC [C/T] ACCTCTTTAGCTCTTCAGGTCTCAG, поліморфний кодон TCC/TCT. Поліморфізм rs9900972 гена TIMP2 мав хромосомну локалізацію Chr.17:78872532 on Build GRCh38. Сіквенс ділянки, який аналізувався виглядав наступним чином – CAATAAGCAAACCCAAATGGAATGG [A/G] AGCATGCCTGATGTTCATGACAAATG, поліморфний кодон GAA/GGA. [219].

Вказані однонуклеотидні поліморфізми: $\text{C}^{-1306} \rightarrow \text{T}$ (MMP2), rs243865 та $\text{G}^{303} \rightarrow \text{A}$ (TIMP2), rs9900972 досліджували методом ПЛР у реальному часі (Real Time PCR). Реакції ампліфікації проводили з використанням Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, США) в кінцевій реакції об'ємом 20 мкл, який містив 2X TaqMan Універсальний Master Mix (Applied Biosystems, США), assay C_1792560_10 і матричну ДНК. Ампліфікація фрагментів генів складалася зі стадії денатурації при 95°C протягом 20 с, а потім 40 циклів

ампліфікації при 95 ° С протягом 3 с і 60 ° С протягом 30 секунд. Аналіз даних проводився з 7500 Fast Real-Time PCR Software (Applied Biosystems, Foster City, USA). Після ампліфікації проводився дискримінаційний аналіз вищевказаних генів.

2.3.3. Гістологічні та імуногістохімічні методи досліджень

Фрагменти нормальних тканин товстої та тонкої кишок, тканин грижових мішків та тканин із ділянок неспроможності швів, кишкових нориць та апоневрозу були досліджені на кафедрі патологічної та топографічної анатомії НУОЗ імені П.Л. Шупика під керівництвом завідувача кафедри, доктора медичних наук, професора Дядик Олени Олександрівни.

Для дослідження ділянок резектованих частин тонкої та товстої кишок, апоневрозу забір матеріалу проводили у пацієнтів на етапі реконструктивних операцій в нашій клініці після формування протективних тонко- чи товстокишкових стом. Для дослідження брали ділянку кишки на відстані не менше 2 см від ліній швів чи лінії відсічення для мінімізації наявності запальних артефактів.

Для проведення комплексного патоморфологічного дослідження отриманий матеріал фіксувався в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 36 – 48 годин. Після фіксації за стандартною методикою проводили препарати за допомогою гістопроектора Thermo scientific Excelsior AS, заливали в парафінові блоки, з яких на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3 - 4 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, проводилась PAS-реакція [220].

В усіх випадках досліджуваних груп було проведено імуногістохімічне дослідження (ІГХД) для оцінки особливостей та властивостей сполучної тканини. Отримані зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus

(Menzel, Німеччина), потім проводили інкубацію з первинними антитілами згідно інструкцій фірм-виробників. Використано систему детекції MasterPolymerPlusDetectionSystem (Peroxidase), хромоген ДАБ (Masterdiagnostica (Гранада, Іспанія)).

ІГХД проведено з наступними маркерами (Thermo Scientific, США):

- моноклональні антитіла (МАТ) до α -SMA (1A4(asm-1)) – імуногістохімічний маркер цитоплазматичного актину клітин гладком'язевого диференціювання [221,222,223]
- моноклональні антитілами (МАТ) до Collagen IV (clone CIV22). [224,225]

Оцінка експресії маркерів проводилась згідно наявності характерного коричневого забарвлення клітин різного ступеня інтенсивності згідно візуально-аналогової шкали. Інтенсивність експресія оцінювали від 0 – «відсутня» до +++ – «виражена» [226,227,228].

Мікроскопічне дослідження, фотоархівування здійснювали за допомогою світлооптичних мікроскопів Zeiss (Німеччина) «Axio Imager A2» з системою обробки даних та камерою AxioCam ERc 5s при збільшені об'єктивів 5 \times , 10 \times , 20 \times , 40 \times , бінокулярної насадки 1,5 та окулярів P1 10 \times /23 та «Primo Star» (Німеччина) з системою обробки даних та камерою AxioCam105 color при збільшені об'єктивів 4 \times , 10 \times , 40 \times , бінокулярної насадки 1,5 та окулярів WF 10 \times /18.

2.4. Методи статистичного аналізу

Для уявлення про чисельні показники розраховували середнє арифметичне значення (M) і помилку середнього (m) або середньоквадратичне відхилення (s). Для оцінки якісних ознак розраховували

частоту їх появи (%).

Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Колмогорова-Смірнова. При порівнянні кількісних ознак в разі нормального закону розподілу у двох групах використовували t - критерій Ст'юдента. Крім того, у разі відмінності закону розподілу від нормального – використовували непараметричні критерії: Mann-Whitney U Test; Wilcoxon Matched Pairs Test. При порівнянні частоти для якісних ознак у двох групах використовували двосторонній точний критерій Фішера [229].

Для оцінки ступеню зв'язків між ознаками були використані методи кореляційного аналізу. Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена при розподілі показників, що вірогідно відрізнялися від нормального розподілу. Дискретні величини представлені у вигляді частот (процент спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона. [230].

Основну частину статистичного аналізу було проведено з використанням програми «Statistica 7.0» (SPSS) та Excel 2000. Номінальні дані подано у вигляді кількісних та відсоткових значень. Достовірність відмінностей середніх величин у групах із різними генотипами визначали за допомогою методики однофакторного статистичного аналізу (URL: <http://www.dgmp.kyiv.ua/index.php/snip-ka>). Відповідність розподілу генотипів перевіряли за допомогою тесту Харді – Вайнберга та тестом хі-квадрат. У всіх випадках проведення аналізу критичний рівень значущості був прийнятий рівним 0,05 [229].

2.5. Дотримання етичних норм дослідження

Участь пацієнтів в дослідженні була цілком добровільною. Обстеження пацієнтів відбувались під час амбулаторного прийому або стаціонарного спостереження на клінічній базі кафедри хірургії та трансплантології

Національного університету охорони здоров'я імені П. Л. Шупика: відділ торакоабдомінальної хірургії ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О.О. Шалімова». Всі пацієнти були у повному обсязі обізнані про характер дослідження і підписали інформовану згоду на проведення діагностичного обстеження та використання персональних даних.

Програма клінічного дослідження була затверджена на засіданні комісії з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика (протокол засідання комісії №4 від 02.04.2018 р.).

Програма клінічного дослідження складена та проведена з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.); Наказу МОЗ України №616 від 03.08.2012 р. «Про затвердження правил проведення клінічних випробувань медичної техніки та виробів медичного призначення», Типового положення про комісію з питань етики, Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. зі змінами і доповненнями, внесеними Наказом МОЗ №523 від 12 липня 2012 р.

Забір крові проводили кваліфіковані медичні сестри, букального епітелію, матеріал для морфологічних досліджень – особисто головний дослідник, із дотриманням правил медичної асептики та антисептики і тільки після повного ознайомлення пацієнта з метою та завданнями дослідження та підписання ним інформованої згоди (згідно протоколу засідання комісії біоетики НМАПО ім. П.Л. Шупика №4 від 02.04.2018 р.).

РОЗДІЛ 3. ПОШИРЕНІСТЬ ТА КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ

Для діагностики НДСТ необхідний комплексний підхід з використанням клінічно-генеалогічних методів, ретельного збору анамнезу хвороби і життя пацієнта, обстеження пацієнта і членів його сім'ї з використанням лабораторно-інструментальних та молекулярно-генетичних методів діагностики. Проте, на початковому етапі діагностики, пацієнтів з патологією сполучної тканини можна виявити за зовнішніми фенотиповими ознаками [231].

Ми задалися метою оцінити поширеність НДСТ у хворих з патологією органів травлення. Групу дослідження формували відповідно до критеріїв включення, не включення та виключення (детально відображено в розділі 2.2.).

Крім цього, на даному етапі роботи ми формували групи дослідження та напрацювали інформаційні критерії діагностики.

Об'єктом дослідження були 150 хворих з хірургічною патологією, що асоціюється з патологією сполучної тканини згідно критеріїв вираженості ДСТ за Т.Ю. Смольноюю (2003): грижі черевної стінки, грижі стравохідного отвору діафрагми, дивертикули стравоходу, дивертикули кишечника, доліхосигма, геморой, спланхноптоз які лікувались у відділенні торакоабдомінальної хірургії ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова» за 2016-2019 рр. (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Розподіл обстежених хворих, обстежених на 1 етапі, за нозологічними формами

№ п/п	Нозологічні форми	n	%
1.	Післяопераційні вентральні грижі	43	28,6

2.	Пахові, стегнові, пупкові грижі	42	28
3.	Грижі стравохідного отвору діафрагми	26	17,3
4.	Геморой	12	8
5.	Дивертикули кишечника	11	7,3
6.	Доліхосигма, мегаколон	10	6,6
7.	Дивертикули стравоходу (ценкеровські)	6	4
9.	Всього	150	100

У обстежених нами пацієнтів найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми НДСТ:

1. Вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого тазу, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастрозофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) – 84,2% (126 пацієнтів);
2. Торакодіафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітини, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння і екскурсії діафрагми) – 66,7% (99 пацієнтів);
3. Судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язевого і змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії) - 65%(98 пацієнтів);
4. Астенічний синдром (зниження працездатності, погіршення переносимості фізичних і психоемоційних навантажень, підвищена стомлюваність) - 62% (93 пацієнти);
5. Вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазиллярна недостатність; спондилолітез) – 55,5% (83 пацієнти);

6. Синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, автоімунний синдром) – 51,6%;
7. Синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів по Р. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 49,2% (73 пацієнти);
8. Синдром неврологічних порушень (синдром вегетативної дисфункції) – 44,4% (73 пацієнти);
9. Аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярна і внутрішньошлуночкові блокади; синдром подовження інтервалу QT) - 42% (63 пацієнти);
10. Бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхомегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) - 40% (60 пацієнтів) ;
11. Дермальний синдром (тонка, легко ранима шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді «папіросного паперу» або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) – 38 (57 пацієнтів)%;
12. Синдром патології органу зору (міопія, астигматизм, страбізм, ністагм, відшарування сітківки) – 34% (51 пацієнт) ;
13. Серцевий клапанний синдром (ізольовані та комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) - 24% (36 пацієнтів);
14. Синдром раптової смерті (зміни серцево-судинної системи при ДСТ, що визначають патогенез раптової смерті, - клапанний, судинний, аритмічний синдроми) - 0% (летальних випадків зафіксовано не було).

Опрацювавши дані клінічного матеріалу, нами вибрані найбільш інформаційні показники, на основі яких розроблена оцінювальна скринінг-шкала, яка дозволяє чітко діагностувати та визначити ступінь вираженості НДСТ, використовуючи загальнодоступні методи обстежень, одразу при поступленні хворого в стаціонар (детально розділ 2.3.1.).

В оцінювальній скринінг-шкалі, основну увагу приділено ознакам, що характеризують вісцеральні прояви ДСТ, особливо функціонально-

морфологічні зміни органів травлення, що вкрай важливо в абдомінальній хірургії. Лабораторне підтвердження факту порушення обміну сполучної тканини достатньо специфічне, вимагає спеціального обладнання і реактивів, перебування хворого на спеціальному режимі перед обстеженням. Крім того, зміна концентрації біохімічних маркерів сполучної тканини в сироватці крові або сечі спостерігається не тільки при дисплазії сполучної тканини, а й при хворобах ендокринної системи, пухлинах, при лікуванні деякими лікарськими препаратами [9].

Сума балів до 8 відповідає легкому ступеню тяжкості (незначна НДСТ); від 9 до 16 – середнього ступеня тяжкості (помірна); від 17 і більше –тяжкого ступеня (виражена НДСТ) [232].

Проаналізувавши результати обстежень, та виявивши високу поширеність фенотипових ознак НДСТ в хірургічних хворих, ми напрацювали та запатентували спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини який оцінює найбільш інформаційні фенотипові та вісцеральні ознаки патології сполучної тканини та за допомогою ультрасонографії аналізуються ширина білої лінії живота та оцінюється стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору визначаючи наявність діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу (патент України на корисну модель №120158 UA) [233,235].

3.1. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення

Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення таких ускладнень, за даними різних авторів, досягає від 2-8,1% при тонкокишкових анастомозах, до 3,8-14,6% при операціях на товстій кишці [32,33]. Розвиток неспроможності анастомозів супроводжується летальністю 14-21,7%, при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність виростає до 43-82,9% [41].

Визначення ролі НДСТ в розвитку цього ускладнення, оцінки поширеності та напрацювання інформаційних критеріїв діагностики дисплазії сполучної тканини, на нашу думку є необхідним для покращення результатів лікування хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення шляхом.

У досліджуваній групі 2.1. пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення (детально див. розділ 2), що лікувались у нашій клініці переважну більшість (66,7%) становили хворі оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили у НІХТ з метою визначення тактики лікування та проведення реконструктивно-відновного операційного втручання. У клініку НІХТ пацієнти пацієнти найчастіше госпіталізовувались з наступними діагнозами: тонко-, товстокишкові нориці, ілео-, колостоми, абсцеси, інфільтрати черевної порожнини, заочеревинна флегмона, новоутворення різних локалізацій [231].

Після дообстеження та передопераційної підготовки, здебільшого, виконувались реконструктивні операційні втручання на тонкій та товстій кишках відображені в таблиці 3.1.1., які проводились у відділі торакоабдомінальної хірургії.

Таблиця 3.1.1.

Види реконструктивно-відновних операції на тонкій та товстій кишках в досліджуваній групі пацієнтів

Операція виконана на першому етапі	Реконструктивно-відновна операція
Резекція тонкої кишки; ентеростомія	Відновний ентеро- ентероанастомоз
Ушивання дефекту ДПК, атипова резекція ДПК	Малоінвазивне стентування ДПК; Малоінвазивне стентування ДПК+VAC терапія
Правобічна геміколектомія; ілеостомія	Ілеотрансверзоанастомоз
Обструктивна резекція сигмоподібної кишки	Сигмо-, десцендоректоанастомоз
Обструктивна лівобічна геміколектомія	Трансверзоректоанастомоз
Трансверзостомія	Лівобічна геміколектомія; Трансверзоректоанастомоз
Передня резекція прямої кишки; сигмо-, десцендостомія	Колоанальний анастомоз; операції з низведенням ободової кишки
Тотальна мезоректумектомія з протективною ілеостоєю	Відновний ентеро- ентероанастомоз

При вивченні результатів операцій, проведених у нашій клініці, що супроводжувались формуванням анастомозів (n=722), виявлено, що неспроможність виникла у 32 випадках, що складає 4,43%. Звертає на себе увагу, що більша кількість ускладнень (64,2%) виникла після планових

втручань, що можна пояснити переважаючим плановим контингентом наших хворих [231].

Структура неспроможності швів анастомозів за захворюваннями, з приводу яких виконана первинна операція у нашій клініці відображена у таблиці 3.1.2.

Таблиця 3.1.2.

Структура досліджуваної групи хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення після операцій проведених у відділі торакоабдомінальної хірургії (n=722)

За захворювання з приводу якого виконано первинну операцію	Кількість неспроможностей анастомозів	Всього
Мезентеріальний тромбоз (сегментарний)	2	32 (4,43%)
Перфорація дванадцятипалої кишки (ДПК)	1	
Гострі перфорації тонкої кишки	4	
Перфорація дивертикула товстої кишки	2	
Злоякісне новоутворення шлунка	4	
Злоякісне новоутворення ободової кишки	6	
Злоякісне новоутворення прямої кишки	8	
Ліпосаркома заочеревинного простору з компресією суміжних органів	2	
Травматичні (ятрогенні) пошкодження кишок (сітчастий	3	

трансплантат, пролежень від дренажа)		
--------------------------------------	--	--

В обстежених нами пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення ознаки НДСТ виявлені у 25 (78,1%) пацієнтів. Найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми НДСТ (рис 3.1.1).

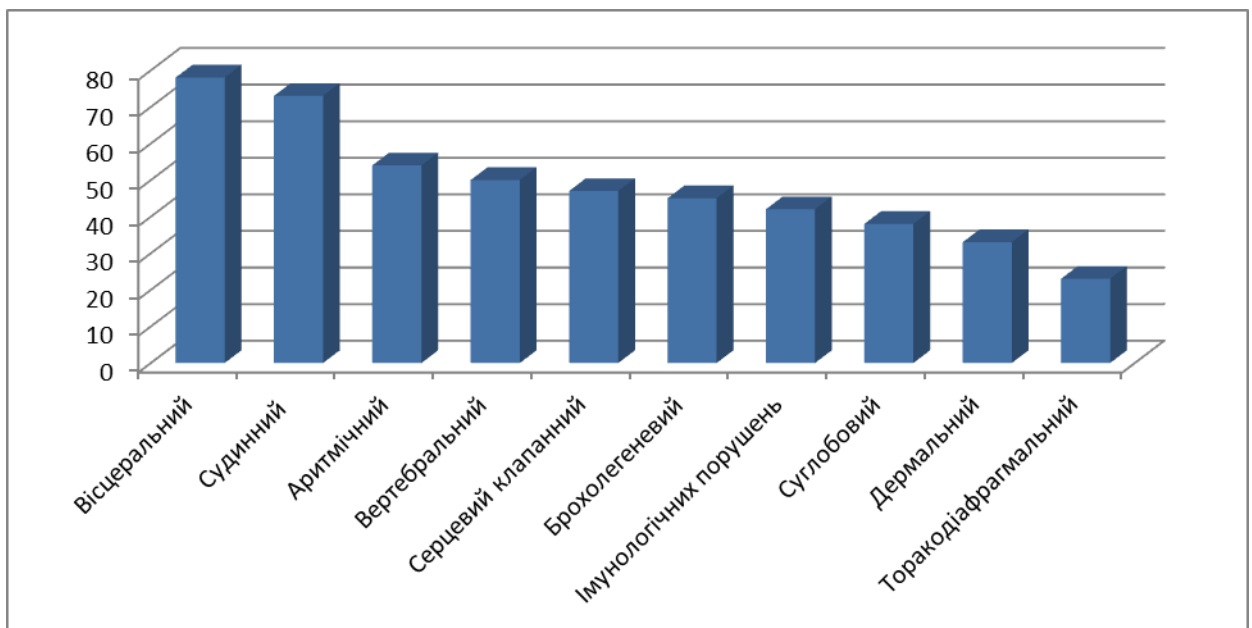


Рис.3.1.1. Фенотипові синдроми НДСТ у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення (%)

1. Вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого тазу, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) - 78,1 %;
2. Судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язового і змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх

кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варикоцеле; телеангіоектазії) - 73,8%;

3. Аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярна і внутрішньошлуночкові блокади; синдром подовження інтервалу QT) – 54,7%;

4. Вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазилярна недостатність; спондилолітез) – 50%;

5. Серцевий клапанний синдром (ізолювані та комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) - 47,6%;

4. Бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхомегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) - 38 %;

6. Синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, автоімунний синдром)– 38%;

7. Синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів по Р. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 38%;

8. Синдром патології органу зору (міопія, астигматизм, страбізм, ністагм, відшарування сітківки)– 35,7%;

9. Дermalний синдром (тонка, легко ранима шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді «папіросного паперу» або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) - 33,3%;

10. Торакодіафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітини, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння і екскурсії діафрагми) – 23,8% [232,233].

НДСТ скринінгово діагностували за запатентованою методикою (патент на корисну модель №120158 UA) [234,236].

Ступінь дисплазії оцінювали за оригінальною клінічною скринінг-шкалою, напрацьованою на основі модифікованої таблиці критеріїв вираженості дисплазії сполучної тканини за Т.Ю. Смольноюю (2003).

Оцінювали наявність фенотипічних та вісцеральних ознак патології сполучної тканини, які розділяють на малі (1 бал), середні (2 бали) та великі (3 бали). Сума балів до 8 відповідає легкому ступеню тяжкості (незначна НДСТ); від 9 до 16 – середнього ступеня тяжкості (помірна); від 17 і більше –тяжкого ступеня (виражена НДСТ) (детально див. розділ 2.3.).

Дослідження фенотипічних ознак НДСТ в групі хворих з неспроможністю швів анастомозів показало (рис.3.1.2.), що у 8 пацієнтів (19%) - легкий ступінь НДСТ, у 15 (35,8%) – середній та, відповідно, у 10 пацієнтів (23,8%) виявлено важкий ступінь НДСТ. У 9 хворих (21,4%) ознаки патології сполучної тканини не виявлені [235].

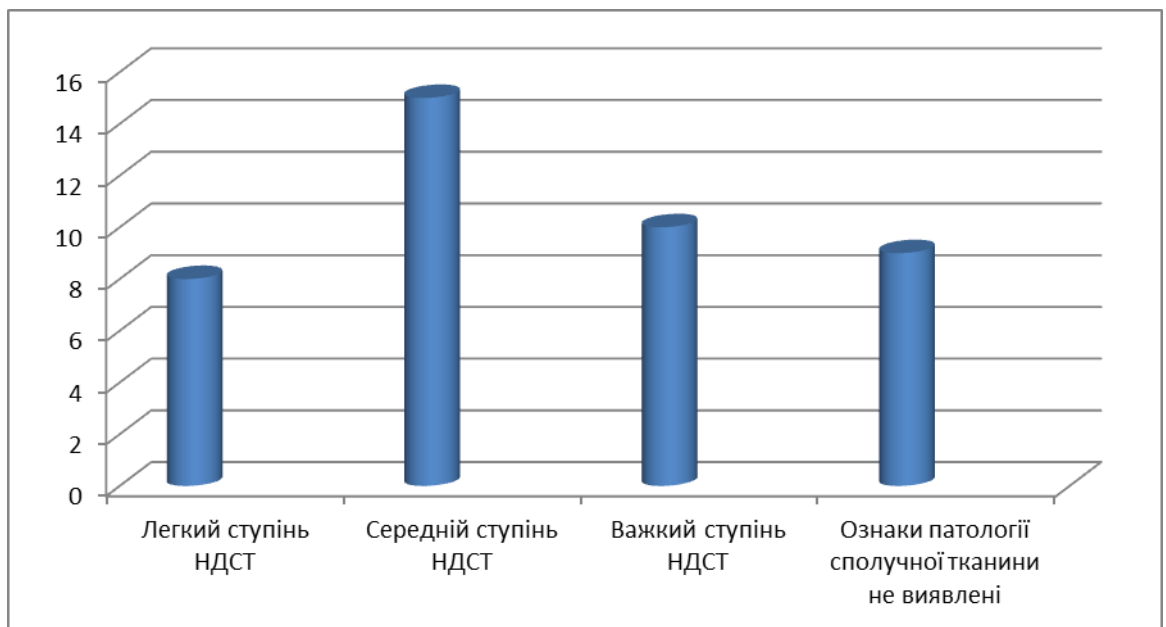


Рис.3.1.2. Ступені тяжкості НДСТ у хворих з неспроможністю швів анастомозів

Рівень сироваткового оксипроліну у групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії склав $36,9 \pm 1,6$ мкмоль/л, що практично вдвічі більше за показники контрольної групи ($21,2 \pm 0,8$ мкмоль/л) (табл. 2). Такі зміни, очевидно, зумовлені підвищеною протеолітичною активністю у пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів. Це підтверджує дані ряду авторів, що при неспроможності швів та розвитку перитоніту розвивається виражене і стійке неузгодження в системі протеїнази - інгібітори протеїназ плазми крові. Саме

гіперактивація протеолітичних систем організму на фоні редукції інгібіторного потенціалу розцінюється як одна з ключових патогенетичних ланок ендогенної інтоксикації [237].

При вивченні динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня вільного оксипроліну (табл 3.1.3.) та глікозаміногліканів (табл 3.1.4.) мали прямий кореляційний зв'язок із ступенем тяжкості НДСТ. Так, при легкому ступені НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив $(46,9 \pm 2,8)$ мкмоль/л, середньому ступені $(75,2 \pm 3,2)$ мкмоль/л та тяжкому ступені $(122,1 \pm 3,6)$ мкмоль/л, що практично в 6 разів перевищувало показники контрольної групи та у 3 рази показники пацієнтів з неспроможністю швів без клінічних ознак дисплазії.

Таблиця 3.1.3.

Динаміка показників вільного оксипроліну у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення залежно від ступеню вираженості НДСТ ($M \pm m$)

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Вільний оксипролін у сироватці крові (мкмоль/л)
Дослідна (n=32)	Легкий (n=6)	$46,9 \pm 2,8^*$
	середній (n=11)	$75,2 \pm 3,2^{**}$
	важкий (n=8)	$122,1 \pm 4,6^{**}$
	Відсутні ознаки НДСТ (n=7)	$36,9 \pm 1,6^*$
Контрольна (n=40)		$21,2 \pm 0,8$

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

При вивченні динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ (табл. 3.1.4.).

Так, при легкому ступені НДСТ рівень глікозаміногліканів становив $80,94 \pm 2,8$ мкмоль/л, що високовірогідно, вдвічі більше за показники контрольної групи ($44,68 \pm 1,8$). При середньому ступені рівень ГАГ сечі становив $105,12 \pm 3,5$ мкмоль/л; при тяжкому ступені - $127,54 \pm 3,4$ мкмоль/л, що практично в 3 рази перевищувало показники контрольної групи та у 2 рази показники пацієнтів з неспроможністю швів без клінічних ознак дисплазії [231,234].

Таблиця 3.1.4.

Динаміка показників глікозаміногліканів у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення залежно від ступеню вираженості НДСТ ($M \pm m$)

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Глікозаміноглікани у сечі (мкмоль/л)
Дослідна (n=32)	Легкий (n=6)	$80,94 \pm 2,8^{**}$
	середній (n=11)	$105,12 \pm 3,5^{**}$
	важкий (n=8)	$127,54 \pm 3,4^{**}$
	Відсутні ознаки НДСТ (n=7)	$58,06 \pm 2,1^*$
Контрольна (n=40)		$44,68 \pm 1,8$

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Шляхом проведення кореляційного аналізу між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ нами було виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,734$) та помірного прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,467$) між показниками вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів, відповідно [231].

Проведені дослідження свідчать, що виявлена нами пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену (сироватковий оксипролін та ГАГ сечі) та ступеня тяжкості НДСТ, яка діагностована на основі фенотипічних, вісцеральних проявів та інструментальних обстежень може слугувати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ та використовуватись для прогнозування розвитку та перебігу такого ускладнення, як неспроможність швів [231,234].

Отримані результати підтверджуємо клінічним випадком у хворого з явними фенотиповими ознаками НДСТ, з наявністю абдомінальних підяопераційних ускладнень у вигляді неспроможності швів товстокишкового анастомозу, післяопераційної евентрації та рецидивної (R3) вентральної грижі.

Клінічний приклад.

Пацієнт К. 1959 р.н., госпіталізований у відділ торако-абдомінальної хірургії 27.02.2019 р. з діагнозом: Функціонуюча асцендостома (стан після неспроможності швів товстокишкового анастомозу, резекції поперечноободової кишки 04.2018.). Гігантська п/о вентральна грижа МЗ-4W4R3. ІХС. Атеросклеротичний кардіосклероз. СН 0 ст. Вірусний гепатит С (реконвалесценція). Стан після резекції по Б-2.Хронічний ерозивний анастомозит. Дивертикульоз товстої кишки.

На момент поступлення скарги наявність колостоми, грижі великих розмірів. Обстежувався та лікувався в умовах Ужгородської ОКЛ. В анамнезі 7 операційних втручань, 3 рецидиви грижі. Для вирішення тактики подальшого лікування звернувся в НІХТ.

Анамнез: 1996 рік, за місцем проживання, виконана резекція шлунка за Більрот 2 з приводу повторної виразкової кровотечі.

У 2004 році повторна операція з приводу виразкової кровотечі (об'єм невідомий, медична документація відсутня). Через 1 рік пацієнт відмітив вип'ячування у ділянці післяопераційного рубця.

2006 рік – пластика вентральної грижі з використанням синтетичного алотрансплантату.

2012 рік оперований з приводу рецидиву післяопераційної вентральної грижі з використанням синтетичного алотрансплантату (об'єм невідомий, медична документація відсутня). Через 1 рік знову відмітив вип'ячування у ділянці післяопераційного рубця.

30.03.2018. у ЗОКЛ ім. Новака проведено пластика передньої черевної стінки синтетичним алотрансплантатом “sublay” з роз'єднанням компонентів за Novitsky (TAR).

У післяопераційному періоді 03.04.18. діагностована перфорація дивертикула товстої кишки, виконано резекцію та ушивання товстої кишки. Через 5 днів релапаротомія в ургентному порядку з приводу неспроможності швів, дифузного перитоніту Виконана резекція поперечноободової кишки, трансверзостомія.

11.04.18. ререлапаротомія. Санація та дренажування черевної порожнини.

В післяопераційному періоді розвинулась повна евентрація розходженням усіх шарів післяопераційної рани.

Під час об'єктивного обстеження встановлено, що хворий нормостеніком. ІМТ 28,4 кг/м². Шкіряні покриви – блідо-рожеві, шкіра підвищеної еластичності з множинними пігментними плямами. Наявна вроджена лійкоподібна деформація лівої половини грудної клітки з агенезією лівої грудної залози (рис.3.1.3.). У легенях – аускультативно – везикулярне дихання, хрипів немає. ЧД - 19/хв. З інших ознак НДСТ при огляді: сколіоз хребта, аномалія розвитку зубів, міопія середнього ступеню.

За фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової в модифікації Т.Ф. Перетолчіної (2013), у пацієнта індекс НДСТ = 2,83 (синдром НДСТ діагностується при сумарному значенні індексу $\geq 1,92$).



**Рис.3.1.3. Аномалія розвитку грудної клітини, рецидивна
вентральна грижа, колостома у пацієнта з НДСТ**

ЗАК, ЗАС, б/х, коагулограма без особливостей.

Рівень сироваткового оксипроліну становив 96,8 мкмоль/л.

Рівень глікозаміногліканів сечі 141,5 мкмоль/л.

ЕКГ (27.02.19): Синусовий ритм з ЧСС 76 уд/хв. Горизонтальна ЕВС. Вікова норма.

УЗД серця (04.03.19.): атеросклероз аорти. Незначна н-сть мітрального клапану, незначна гіпертрофія ЛШ. ФВ 56%.

КТ (05.03.19): стан після резекції поперечноободової кишки. П/о вентральна грижа (дефект 25x26 см, в мішку тонка та товста кишки).

ФГДС (01.03.19): Стан після резекції по Б-2. Хронічний ерозивний анастомозит.

ФКС (07.03.19.): стан після резекції поперечно ободової кишки. Синдром відключеної товстої кишки. Дивертикули ободової кишки. Поліп ободової кишки. Хрон внутр. геморой.

Пацієнт був носієм ризикового по виникненню неспроможності швів анастомозів і кишкових нориць, С/С алелю гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та G/G алелю гену TIMP-2 (G³⁰³→A).

За модифікованою скринінг-шкалою Т.Ю. Смольнової (2003) у пацієнта 19 балів, що відповідає тяжкому ступеню НДСТ (тяжка ступінь більше 17 балів).

13.03.19. після передопераційної підготовки з використанням активних профілактичних заходів, викладених у прогностично-лікувальному алгоритмі для хворих з НДСТ, пацієнту виконано: 1. Реконструктивна колопластика з формуванням ілеотрансверзоанастомозу «бік у бік». 2. Тотальне протезування передньої черевної стінки ППС з силіконовим покриттям з розташування імпланту «inlay-sublay». 3. Абдомінопластика.

21.03.19. хворий в задовільному стані виписаний для подальшого л-ня за місцем проживання. На даний момент спостереження рецидиву немає.

3.2. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з зовнішніми кишковими норицями

Кишкові нориці є важким ускладненням в абдомінальній хірургії, яке становить реальну загрозу для життя пацієнта. Відсутність єдиної класифікації, чіткого алгоритму хірургічного лікування та мультивекторність патологічного процесу створює великі проблеми для як для хірурга так і для хворого. До цього часу у світовій хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку кишкових хірургічної тактики при розвитку цих ускладнень.

У вітчизняних та закордонних літературних джерелах практично відсутні публікації про роль патології обміну сполучної тканини у розвитку кишкових нориць.

У зв'язку з цим, на даному етапі дослідження ми вивчили та оцінили роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих з тонко-, товстокишковими норицями, оцінивши поширеність проблеми та напрацювавши ефективні та інформативні критерії діагностики дисплазії сполучної тканини.

Об'єктом ретро- та проспективного дослідження були 30 хворих з кишковими норицями, які лікувались у ДУ «НІХТ імені О.О. Шалімова» впродовж 2016-2020 рр., які співставні за віком і статтю з досліджуваними (детально у розділі 2).

Із хірургічних стаціонарів інших лікувальних закладів України було направлено 26 хворих, у 4 хворих нориці виникли після операцій проведених в нашій клініці. Із 30 хворих дослідної групи чоловіків було 18, жінок - 12. Вік хворих - від 26 до 68 р., середній вік - $49,3 \pm 7,18$ р.

У досліджуваній групі пацієнтів з кишковими норицями, що лікувались у клініці, переважну більшість (86,6%) становили хворі, оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили у НІХТ з метою визначення тактики та проведення подальшого хірургічного лікування. Після ургентних

операцій з приводу гострої кишкової непрохідності, поширеного перитоніту кишкві нориці виникли у 15 хворих. У 46% (7 з 15) випадків причиною розвитку нориць була неспроможність швів анастомозів та механічне пошкодження стінки під час вісцеролізу. У решті випадків переконливих причин не було виявлено. Після планових операцій на порожнистих органах травлення нориці виникли у 8 випадках, основною причиною була неспроможність швів анастомозів. У 2 випадках нориці виникли у пацієнтів з гігантськими рецидивними вентральними грижами (защемлення кишки в грижевому мішку - 1, фіксація кишки до сітчастого трансплантату - 1); 2 товстокишкві нориці у хворих з деструктивним панкреатитом (пролежень від дренажа - 2); пошкодження ДПК під час правобічної нефректомії – 1, перфорація дивертикула товстої кишки – 2 [231,238].

Критерієм виключення з досліджуваної групи були нориці у пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом (4), хворобою Крона (3) та кишкві нориці, що виникли на фоні променевої терапії (3). Соматичний статус пацієнтів та операційний ризик оцінювали за фізикальним статусом ASA: у 21 пацієнтів класифіковано як ASA III, у 9 пацієнтів як ASA IV [238].

В обстежених нами пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями ознаки НДСТ виявлені у 27 (90%) пацієнтів. Найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми НДСТ (рис. 3.2.1.).

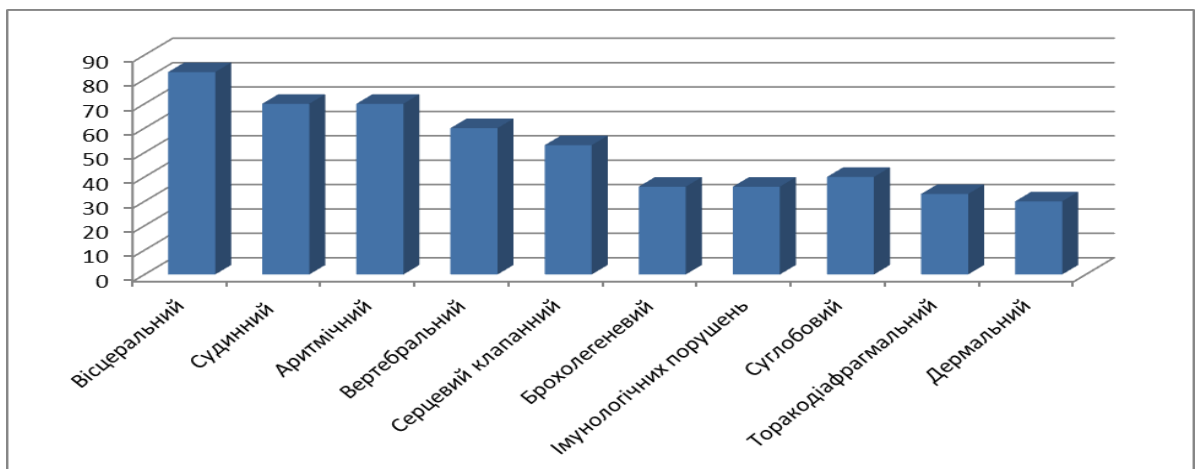


Рис.3.2.1. Фенотипові синдроми НДСТ у хворих з зовнішніми кишковими норицями (%)

1. Вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого тазу, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) – 25 хворих (83,3 %);
2. Судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язового і змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії) - 21 хворий (70%);
3. Аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярна і внутрішньошлуночкові блокади; синдром подовження інтервалу QT) – 21 хворих (70%);
4. Вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазиллярна недостатність; спондилолітез) – 18 хворий (60%);
5. Серцевий клапанний синдром (ізольовані та комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) - 16 хворих (53,3%);
6. Синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів по Р. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 12 хворих (40%);
7. Бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхомегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) - 11 хворих (36,6 %);
8. Синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, автоімунний синдром) – 11 хворих (36,6%);
9. Торако-діафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітини, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння і екскурсії діафрагми) – 10 хворих (33,3%);

10. Дermalний синдром (тонка, легко ранима шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді «папіросного паперу» або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) - 9 хворих (30%) [231,239].

Дослідження фенотипічних ознак НДСТ в групі хворих з зовнішніми кишковими норицями показало (рис. 3.2.2.), що у 5 пацієнтів (16,6%) - легкий ступінь НДСТ, у 12 (40%) – середній та, відповідно, у 10 пацієнтів (33,3%) виявлено важкий ступінь НДСТ. У 3 хворих (10%) ознаки патології сполучної тканини не виявлені.

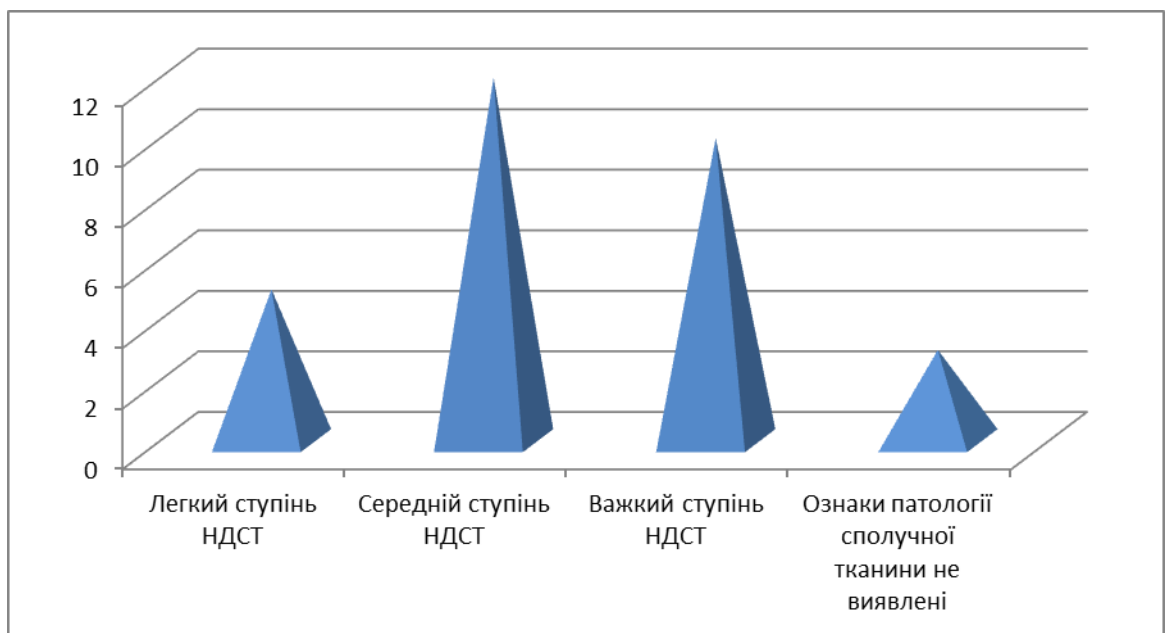


Рис. 3.2.2. Ступені тяжкості НДСТ у хворих з кишковими норицями

Рівень сироваткового оксипроліну у групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії склав $37,4 \pm 4,7$ мкмоль/л, що на 76% перевищує показники контрольної групи ($21,2 \pm 0,8$ мкмоль/л) (табл. 3.2.1). Такі зміни, очевидно, зумовлені підвищеною протеолітичною активністю у пацієнтів з кишковими норицями та неспроможністю швів анастомозів [231, 237].

При вивченні динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів та вільного оксипроліну (табл. 3.2.1) мали прямий кореляційний зв'язок із ступенем тяжкості НДСТ. Так, при легкому ступені

НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив $(48,2 \pm 2,6)$ мкмоль/л, середньому ступені $(75,1 \pm 3,6)$ мкмоль/л та тяжкому ступені $(114,3 \pm 3,9)$ мкмоль/л, що у 5,5 разів перевищувало показники контрольної групи та у 3 рази показники пацієнтів з кишковими норицями без клінічних ознак дисплазії [238].

Таблиця 3.2.1.

Динаміка показників вільного оксипроліну у хворих з кишковими норицями залежно від ступеню вираженості НДСТ (M±m)

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Вільний оксипролін у сироватці крові (мкмоль/л)
Дослідна (n=30)	Легкий (n=5)	$48,2 \pm 2,6^*$
	середній (n=12)	$75,1 \pm 3,6^{**}$
	важкий (n=10)	$114,3 \pm 3,9^{**}$
	Відсутні ознаки НДСТ (n=3)	$37,4 \pm 4,7^*$
Контрольна (n=40)		$21,2 \pm 0,8$

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

При вивченні динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ (табл. 3.2.2). Так, при легкому ступені НДСТ рівень глікозаміногліканів становив $76,18 \pm 4,8$ мкмоль/л, що вірогідно, майже вдвічі більше за показники контрольної групи $(44,68 \pm 1,8)$. При середньому ступені $111,62 \pm 5,5$ мкмоль/л та тяжкому ступені $129,86 \pm 8,4$ мкмоль/л, що практично в 3 рази перевищувало показники контрольної групи та більш ніж удвічі показники пацієнтів з кишковими норицями без клінічних ознак дисплазії [238, 239].

Таблиця 3.2.2.

Динаміка показників глікозаміногліканів у хворих з кишковими норицями залежно від ступеню вираженості НДСТ (M±m)

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Глікозаміноглікани у сечі (мкмоль/л)
Дослідна (n=30)	Легкий (n=5)	76,18±4,8 **
	середній (n=12)	111,62±5,5**
	важкий (n=10)	129,86±8,4**
	Відсутні ознаки НДСТ (n=3)	61,32±4,1*
Контрольна (n=40)		44,68±1,8

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* p<0,05; ** p<0,01).

Між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ у групі пацієнтів із зовнішніми кишковими норицями виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між показниками вільного оксипроліну ($r = 0,574$) та показниками рівня глікозаміногліканів ($r = 0,514$) [240].

Отже, наявність кореляції рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену та ступеня тяжкості НДСТ, яка діагностована на основі фенотипічних, вісцеральних проявів та інструментальних обстежень може слугувати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ та використовуватись для прогнозування розвитку та перебігу ускладнень у хворих з кишковими норицями [238].

Отримані результати підтверджуємо клінічним випадком у хворої з фенотиповими ознаками НДСТ, з наявністю абдомінальних післяопераційних ускладнень у вигляді дуоденальної нориці, спайкової тонкокишкової непрохідності.

Клінічний приклад.

Пацієнтка Г. 1991 р.н., госпіталізовано у відділ торако-абдомінальної хірургії 13.10.2019 р. з діагнозом: Розрив судини (аневризми?) басейну верхньої брижової артерії з утворенням масивної внутрішньочеревної гематоми. Злукова хвороба. Рання злукова тонкокишкова непрохідність. Анемія, тяжкого ступеню. Гіпертонічна хвороба, тяжкий перебіг. Некроз стінки ДПК (нижньогоризонтальної частини). Високодебітна дуоденальна нориця. Дивертикульоз товстої кишки.

Анамнез: за місцем проживання пацієнтка звернулась зі скаргами на болі в животі, загальну слабкість, блідість щікрних покривів. Зі слів хворої, була травма (падіння) близько 3 міс назад.

КТ (02.10,18): об'ємна хронічна гематома заочеревинного простору з розповсюдженням в черевну порожнину. Наявність екстравазації контрастної речовини з судини басейну ВБА. Гепатомегалія.

02.10,18. лапаротомія. Вісцероліз. Видалення гематоми. Гемостаз прошиванням. Інтубація тонкої кишки.Лаваж, дренажування черевної порожнини.

09.10,18. в зв'язку з підозрою на тонкокишкову непрохідність виконана релапаротомія. Вісцероліз. Ревізія черевної порожнини. Лаваж, дренажування черевної порожнини.

Під час об'єктивного обстеження встановлено, що хвора астеничної тілобудови. Підшкірно-жирова клітковина розвинена слабо. ІМТ 18,1 кг/м². Шкіряні покриви – бліді, шкіра підвищеної еластичності. У легенях – аускультативно – ослаблене везикулярне дихання, хрипів немає. ЧД - 19/хв. ЧСС 91/хв. Дихальна аритмія. АТ 100/60 мм рт ст. В правому підребер'ї нориця, по якій виділяється дуоденальний вміст з жовчю.

Візуальні ознаки НДСТ: шкіра витончена, гіпереластична, венозна сітка, рубці по типу «папіросного паперу», гіпермобільність суглобів (рис.3.2.3-3.2.4.), арахнодактилія (рис.3.2.5.).

З інших ознак НДСТ при огляді: сколіоз хребта (рис.3.2.6.), лордоз (рис.3.2.7.), міопія важкого ступеню.

За фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової в модифікації Т.Ф. Перетолчіної (2013), у пацієнта індекс НДСТ = 2,6 (синдром НДСТ діагностується при сумарному значенні індексу $\geq 1,92$).



Рис.3.2.3. Позитивний тест «великого пальця» у пацієнтки з НДСТ



Рис.3.2.4. Гіпермобільність суглобів у пацієнтки з НДСТ



Рис.3.2.5. Арахнодактилія у пацієнтки з НДСТ



Рис.3.2.6. Сколіоз у пацієнтки з НДСТ



Рис.3.2.7. Лордоз у пацієнтки з НДСТ

Рівень сироваткового оксипроліну становив 101,4 мкмоль/л.

Рівень глікозаміногліканів сечі 149,8 мкмоль/л.

За модифікованою скринінг-шкалою Т.Ю. Смольнової (2003) у пацієнтки 24 балів, що відповідає тяжкому ступеню НДСТ (тяжка ступінь більше 17 балів).

При генетичному дослідженні виявлено, що пацієнтка була носієм С/С алелю гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та G/G алелю гену TIMP-2 (G³⁰³→A), які є ризиковими по виникненню неспроможності швів анастомозів і кишкових нориць.

Хворій було проведено лікування згідно розробленого прогностично-лікувального алгоритму з використанням комбінованого методу лікування дуоденальних нориць з ендоскопічним встановлення саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапією з боку зовнішнього отвору нориці (патент України на корисну модель №143521).

3.3. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з евентраціями

Не дивлячись на те, що роль порушення регенераційних та репараційних процесів у виникненні евентрацій є безсумнівною, наукових публікацій та досліджень на сучасному методичному рівні на цю тему недостатньо, а існуючі, переважно стосуються розвитку післяопераційних вентральних гриж [123].

Ми вважаємо, що необхідне поглиблене вивчення механізмів репарації та причин її порушень в ділянці формування післяопераційного рубця, не розкрита роль сполучнотканинної дисплазії в розвитку даного ускладнення.

У досліджуваній групі пацієнтів з евентраціями (n=11), переважну більшість склали хворі після ургентних операцій з приводу поширеного перитоніту (n=3), гострої кишкової непрохідності (n=3), деструктивного панкреатиту (n=2), торакоабдомінальної травми (n=1), резекційних операцій на товстій кишці (n=2).

В обстежених нами пацієнтів з евентраціями травлення фенотипові ознаки НДСТ виявлені у 8 (72,6%) пацієнтів. Найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми НДСТ: вісцеральний (72,7%) та аритмічний (54,5%) синдроми (рис. 3.3.1).

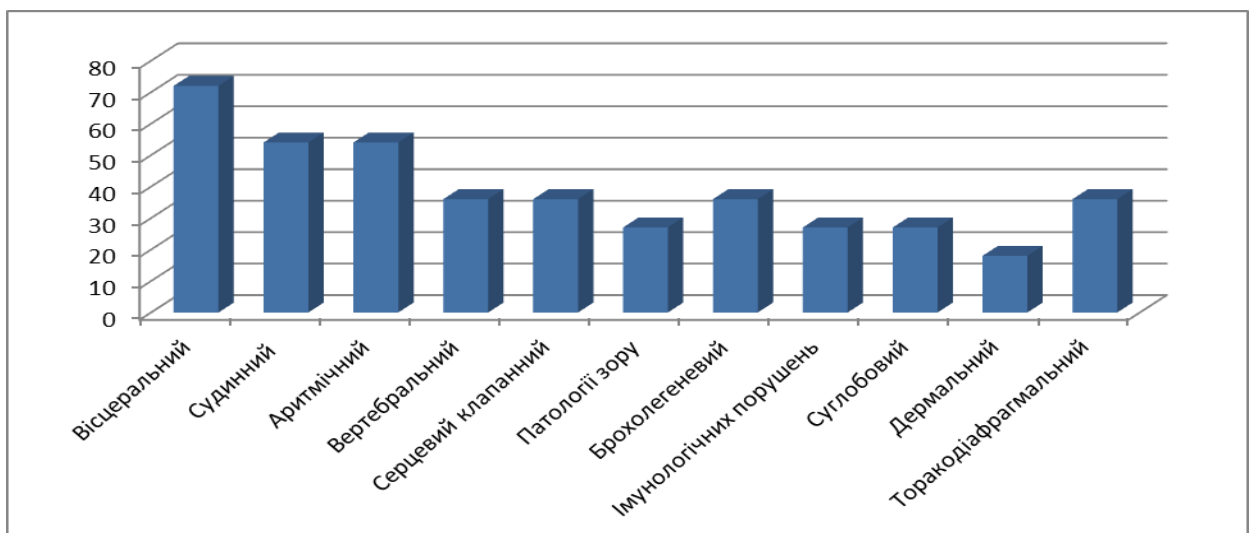


Рис. 3.3.1. Фенотипові синдроми НДСТ у хворих з евентраціями (%)

1. Вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого тазу, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) - 72,7 %;
2. Аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярна і внутрішньошлуночкові блокади; синдром подовження інтервалу QT) – 54,5%;
3. Судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язового і змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії) - 54,5%;
4. Серцевий клапанний синдром (ізолювані та комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) - 36,3%;
5. Бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхомегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) - 36,3 %;
6. Вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазиллярна недостатність; спондилолістез) – 36,3%;
7. Торакодіафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітини, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння і екскурсії діафрагми) – 36,3%;
8. Синдром патології органу зору (міопія, астигматизм, страбізм, ністагм, відшарування сітківки)– 27,3%;
9. Синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів по Р. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 27,3%;

10. Синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, аутоімунний синдром)– 27,3%;

11. Дермальний синдром (тонка, легко ранима шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді «папіросного паперу» або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) - 18,2% [241].

Дослідження фенотипічних ознак НДСТ в групі хворих з евентраціями показало (рис.3.1.2.), що у 4 пацієнтів (45,4%) - легкий ступінь НДСТ, у 3 (27,3%) – середній. Важкий ступінь НДСТ виявлено в 1 пацієнта (9,1%). У 3 хворих (27,3%) ознаки патології сполучної тканини не виявлені (рис.3.3.2.).

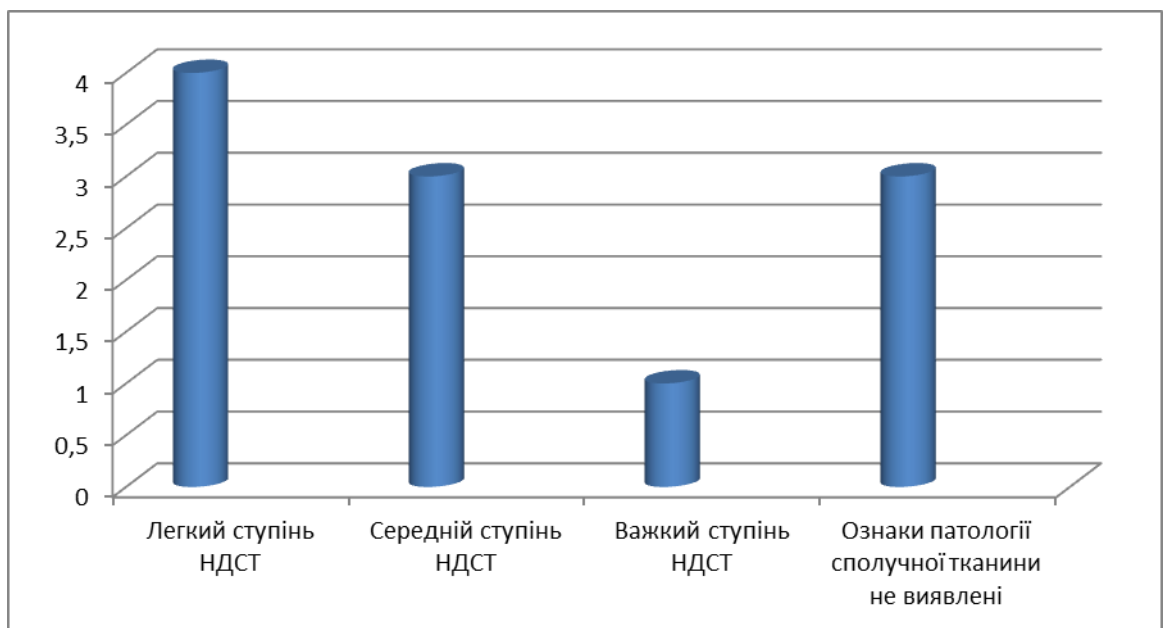


Рис.3.3.2. Ступені тяжкості НДСТ у хворих з евентраціями

Рівень сироваткового оксипроліну у групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії склав $30,2 \pm 2,1$ мкмоль/л, що у 1,4 рази більше за показники контрольної групи ($21,2 \pm 0,8$ мкмоль/л) (табл. 3.3.1). Такі зміни, очевидно, зумовлені запальним процесом та підвищеною протеолітичною активністю в післяопераційному періоді у пацієнтів з евентраціями [241].

При вивченні динаміки змін показників метаболізму сполучної тканини встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів та вільного оксипроліну мали помірний прямий кореляційний зв'язок із ступенем тяжкості НДСТ. Так, при легкому ступені

НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив $(42,9 \pm 3,3)$ мкмоль/л, середньому ступені $(64,2 \pm 3,2)$ мкмоль/л та тяжкому ступені $(93,9)$ мкмоль/л, що, більш як, в 4 рази перевищувало показники контрольної групи та майже утричі показники пацієнтів з евертраціями без клінічних ознак дисплазії.

Таблиця 3.3.1.

Динаміка показників вільного оксипроліну у хворих з евертраціями залежно від ступеню вираженості НДСТ ($M \pm m$)

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Вільний оксипролін у сироватці крові (мкмоль/л)
Дослідна група 2.3. (n=11)	Легкий (n=4)	$42,9 \pm 3,3^*$
	середній (n=3)	$64,2 \pm 3,2^*$
	важкий (n=1)	93,9
	Відсутні ознаки НДСТ (n=3)	$36,9 \pm 1,6^*$
Контрольна (n=40)		$21,2 \pm 0,8$

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p < 0,05$).

При вивченні динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ (табл. 3.3.2).

Таблиця 3.3.2.

Динаміка показників глікозаміноглікану у хворих з евертраціями залежно від ступеню вираженості НДСТ ($M \pm m$)

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Глікозаміноглікани у сечі (мкмоль/л)
	Легкий (n=4)	$67,84 \pm 2,7^{**}$
	середній (n=3)	$102,91 \pm 3,9^{**}$

Дослідна група 2.3. (n=11)	важкий (n=1)	117,31
	Відсутні ознаки НДСТ (n=3)	61,03±2,7*
Контрольна (n=40)		44,68±1,8

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Так, при легкому ступені НДСТ рівень глікозаміногліканів становив $67,84 \pm 2,7$ мкмоль/л, що вірогідно, у 1,5 рази перевищує показники контрольної групи ($44,68 \pm 1,8$). При середньому ступені $102,91 \pm 3,9$ мкмоль/л, що більш як удвічі більше за показники контрольної групи та на 45% вище показників у пацієнтів з легким ступенем НДСТ. У нас був 1 пацієнт з тяжкою НДСТ, що не дозволяє статично вірогідно оцінити показники глікозаміноглікану. В даного пацієнта показник дорівнював 117,31 мкмоль/л, що практично в 3 рази перевищувало показники контрольної групи та більш як у 2 рази показники пацієнтів з евентрацією без клінічних ознак дисплазії.

При кореляційному аналізі показників вільного оксипроліну сироватки крові та рівня глікозаміногліканів сечі, відповідно до ступеню тяжкості НДСТ, було виявлено помірний ($r = 0,484$) та помітний ($r = 0,521$) прямий кореляційний зв'язок.

У пацієнтів з евентраціями без фенотипових ознак НДСТ показник глікозаміноглікану ($61,03 \pm 2,7$; $p < 0,05$) на 27% перевищував показники групи контролю ($44,68 \pm 1,8$) [241].

На нашу думку, це можна пояснити підвищенням катаболізмом елементів сполучної тканини у пацієнтів евентраціями, зумовлених наявністю раневого процесу, інфекційного запалення.

Виявлена, в результатів клінічних досліджень, пряма кореляція рівня ГАГ сечі та оксипроліну крові, які є основними біохімічними маркерами НДСТ, може підтверджувати роль патології сполучної тканини в розвитку такого ускладнення, як післяопераційна евентрація. Проте підвищення рівня

цих маркерів білкового катаболізму в групі пацієнтів з евентраціями без фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини потребує проведення подальших наукових досліджень.

3.4. Резюме до розділу 3.

У пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми недиференційованої дисплазії сполучної тканини: вісцеральний (84,2%), торакодіафрагмальний (66,7%), судинний (65 %) синдроми.

Дослідивши пацієнтів з післяопераційними ускладненнями, нами встановлено, що загалом, фенотипові ознаки НДСТ були виявлені у 80% випадків: у групі пацієнтів із зовнішніми кишковими норицями – 90% (27 пацієнтів); у групі пацієнтів із неспроможністю швів анастомозів – 78,1% (25 пацієнтів); та у групі пацієнтів із евентраціями – 72,6% (8 пацієнтів).

Найбільш інформаційними фенотиповими маркерами НДСТ у обстежених хворих є - вісцеральний, судинний та аритмічний синдроми. Найчастіше у всіх досліджуваних групах виявлявся вісцеральний синдром, котрий включає в себе: птоз внутрішніх органів, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастроезофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок. Вказаний синдром виявлявся у 72-83% пацієнтів. Найчастіше у групі пацієнтів з кишковими норицями (83,3%), рідше всього у пацієнтів з евентраціями (72,6%), у групі пацієнтів з неспроможністю швів – 78,1%. Другий за частотою - судинний синдром: аневризми, патологічна звивистість артерій; варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варикоцеле; телеангіоектазії тощо. У групі пацієнтів з неспроможністю швів -73,8%; у групі пацієнтів кишковими норицями – 70%; у пацієнтів з евентраціями - 54,5%.

Аритмічний синдром, що включав у себе шлуночкову та передсердну екстрасистолію різних градацій, пароксизмальні тахіаритмії, міграцію водія

ритму, атріовентрикулярна і внутрішньошлуночкові блокади виявлявся у 50% обстежених пацієнтів з післяопераційними ускладненнями.

Проведена оцінка стану метаболізму сполучної тканини шляхом визначення вмісту у сироватці крові вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів у сечі.

Шляхом проведення кореляційного аналізу між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ нами було виявлено у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів наявність високого прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,734$) та помірного прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,467$) між показниками вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів, відповідно.

Між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ у групі пацієнтів із зовнішніми кишковими норицями виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між показниками вільного оксипроліну ($r = 0,574$) та показниками рівня глікозаміногліканів ($r = 0,514$).

При кореляційному аналізі показників вільного оксипроліну сироватки крові та рівня глікозаміногліканів сечі виявлено помітний ($r = 0,484$) та помітний ($r = 0,521$) прямий кореляційний зв'язок у групі пацієнтів з евентраціями.

Отже, виявлена пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену та ступеня тяжкості НДСТ. Більш виразно кореляційний зв'язок спостерігається у пацієнтів з кишковими норицями та неспроможністю швів.

Виявлені дані можуть використовуватись для прогнозування розвитку та перебігу ускладнень у хворих з післяопераційними ускладненнями.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Войтів ЯЮ. Аналіз деяких післяопераційних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2020. с.74-91.
2. Войтів ЯЮ. Особливості проявів недиференційованої дисплазії у хворих хірургічного профілю. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(3):95-99. DOI: 10.26779/2522-1396.2017.10,05.
3. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Частота та критерії діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих хірургічного стаціонару. Клінічна хірургія. 2017;10: 5-7. DOI:10.26779/2522-1396.2017.10,05.
4. Усенко ОЮ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення. Клінічна хірургія. 2019;86(6):3-7. DOI: <https://DOI.org/10.26779/2522-1396.2019.06.03>.
5. Войтів ЯЮ. Структура і аналіз неспроможності швів анастомозів у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2):13-17. DOI: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.2.
6. Voitiv YY, Dzhemilev A. Connective tissue pathology as a risk factor for intestinal fistula development. East European Scientific Journal. 2019;12(52):57-61. DOI: 10.24061/1727-0847.19.1.2020,17.
7. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку зовнішніх кишкових нориць. Харківська хірургічна школа. 2019;5-6(98-99):10-15. DOI: 10.37699/2308-7005.5-6.2019.01
8. Войтів ЯЮ. Фенотипічні ознаки дисплазії сполучної тканини у

пацієнтів з післяопераційними вентральними грижами. Молодий вчений. 2019;2 (66): 361-363. DOI: 10.32839/2304-5809/2019-2-66-79.

9. Войтів ЯЮ. Нові підходи до діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини в хірургічних хворих. Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine. Lublin, Republic of Poland. 2017; p.42-44.

10. Войтів ЯЮ. Діагностика патології сполучної тканини у хірургічних хворих. Збірник тез наукових робіт міжнародної конференції: Теоретичні та практичні аспекти розвитку сучасної медицини. 2017; Львів. с. 24-26.

11. Войтів ЯЮ. Нові підходи до діагностики патології сполучної тканини у хірургічних хворих. Збірник наукових праць 24 З'їзду хірургів України. 2018; Київ. 2018. с. 560-561.

12. Voitiv Y, Zhytnyk D. Phenotypic signs of undifferentiated dysplasia of the connective tissue in patients with intestinal fistula. I International Scientific and Practical Conference: Grundlagen Der Modernen Wissenschaftlichen Forschung; 2021sept.10; Zürich, Schweiz. 2021. p.238-240.

13. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Щербина СІ. винахідники, НМАПО імені П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Патент України UA120158, U. 2017. жовт. 2017. 4 с.

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНО-МОРФОЛОГІЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХВОРИХ З ДЕЯКИМИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

4.1. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин органів травлення у хворих з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини

У літературі є достатня кількість публікацій, що свідчать про наявність певних структурних змін елементів сполучної тканини при НДСТ [19,243]. Проте, не повністю вивченим залишається питання, про морфологічні зміни органів травлення, їх вплив на функціональні порушення, які саме морфологічні зміни; які з них є проявом НДСТ та передумовою виникнення післяопераційних ускладень.

Для оцінки ступеня спроможності гладком'язового компоненту використано ІГХД з МАТ до α -SMA, який є маркером цитоплазматичного актину клітин гладком'язового диференціювання. Дана ізоформа актину є позитивною в міофібробластах, а також є маркером переходу від епітелію до мезенхіми. α -SMA відіграє важливу роль у фіброгенезі та може виявлятися в клітинах гладких м'язів, міофібробластах та кровоносних судинах [242].

Експресія та наявність позитивних α -SMA-клітин корелює з активацією фібрилогенезу, відображає фенотипову наявність міофібробластів. Фенотип міофібробластів у експресії α -SMA та продукуванні сполучення позаклітинного матриксу регулюється β -трансформуючим фактором росту (TGF- β) [223].

Скоротливі властивості міофібробластів пов'язані із експресією α -SMA яка є маркером дисплазії сполучної тканини, міофібробласти беруть участь у процесах запалення, регенерації, фіброзі та канцерогенезі [226].

За даними К.Н. Милиці (2009), у пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ спостерігається порушення пучкового складу, фрагментація, гомогенізація, пікринофілія, локальний лізис та склероз колагенових волокон шкіри та апоневрозу, зменшення гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфатів,

сульфатованих ГАГ, зниження функціональної активності фібробластів, що свідчило на користь зниження біосинтезу колагену. А при тяжкій НДСТ ці зміни прогресували, в апоневрозі відзначався виражений склероз, формування ангіоматозних структур, у поперечносмугастих м'язах - виражена атрофія і замісний фіброз. Зменшувалася кількість колагену I та III типів: при помірній НДСТ, в середньому, на 31 %, а при тяжкій - на 53 %. [6,22].

Проте дослідження колагенів при НДСТ та післяопераційних грижах стосується переважно колагенів 1 та 3 типу та їх співвідношення. Тому в нашому дослідженні для візуалізації та оцінки сполучнотканинних компонентів та їх структурованості, у тому числі в базальних мембранах різних структур, ми застосовували ІГХД з МАТ до Collagen IV.

Для формування морфологічної групи порівняння, ми провели гістологічне та імуногістохімічне дослідження тканин тонкої, товстої кишки та апоневрозу у пацієнтів, котрі були обстежені на 1 етапі і у котрих не виявили фенотипових ознак НДСТ (див. розділ 2.1.).

При гістологічному дослідженні виявлено, що стінка тонкої кишки має слизову оболонку, підслизову основу, м'язову і серозну оболонки. Відзначається наявність ворсинок на внутрішній поверхні. Є трубчасті поглиблення у власній пластинці слизової оболонки - крипти. Під криптами розташована основна частина м'язової пластинки. Підслизова основа утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, в якій відмічаються нервові ганглії і численні судини. У шарах стінки тонкої кишки відзначаються дуоденальні залози і лімфатичні фолікули (рис.4.1).

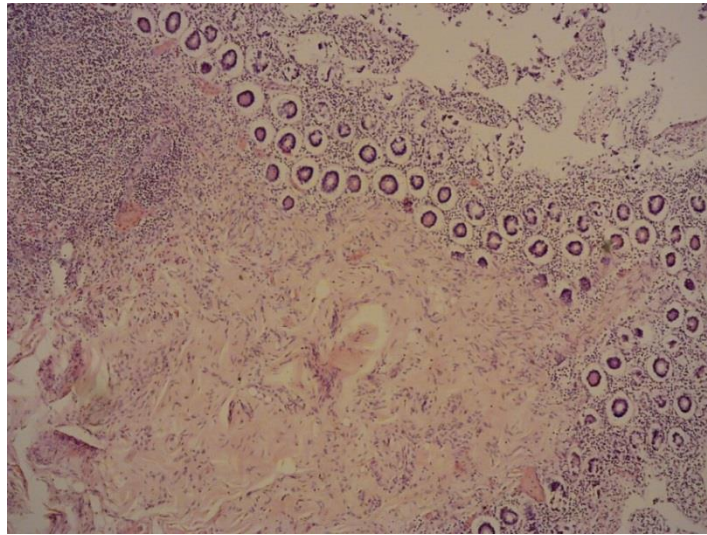


Рис. 4.1.1. Фрагмент тканини тонкої кишки звичайної гістологічної будови. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x50.

Стінка товстої кишки містить слизову оболонку, підслизову основу, м'язову і серозну оболонки. На відміну від слизової оболонки тонкої кишки, слизова оболонка товстої кишки не утворює ворсинок, але має крипти – трубчасті поглиблення. У порівнянні з тонкою кишкою, ці крипти глибше і ширше. Власна пластинка утворює тонкі сполучнотканинні прошарки між криптами. Під криптами розташована м'язова пластинка, яка складається з двох шарів. У підслизовій основі, крім пухкої волокнистої сполучної тканини, відзначаються судини і нервові сплетення, жирові клітини, поодинокі лімфоїдні вузлики (рис.4.1.2).

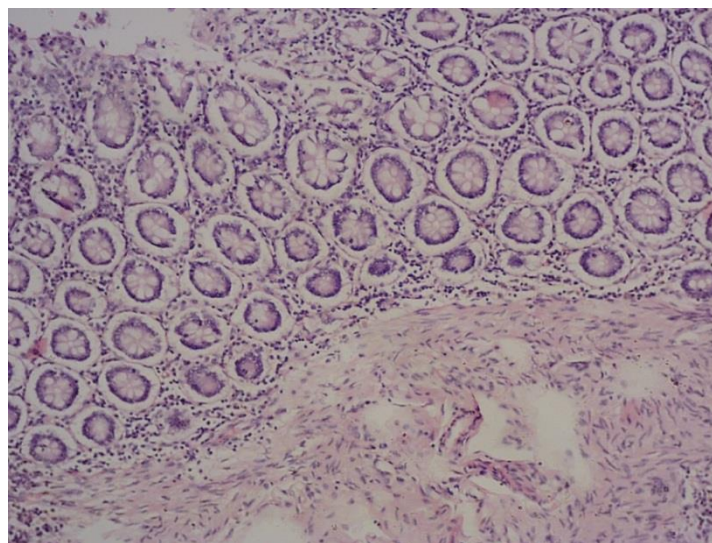


Рис. 4.1.2. Фрагмент тканини товстої кишки звичайної гістологічної будови. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100.

При гістохімічному дослідженні з використанням PAS-реакції доведено функціональну спроможність в різних відділах кишки нормальної будови, у вигляді збереження секретії слизу та нормального розповсюдження келихоподібних клітин (рис. 4.1.3., 4.1.4.).

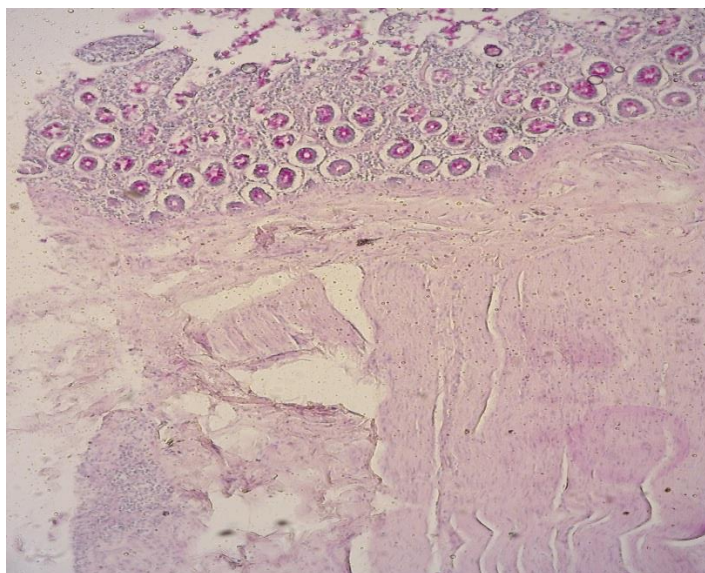


Рис. 4.1.3. Фрагмент тканини тонкої кишки звичайної гістологічної будови зі збереженням секретії слизу. PAS- реакція. Збільшення x50.

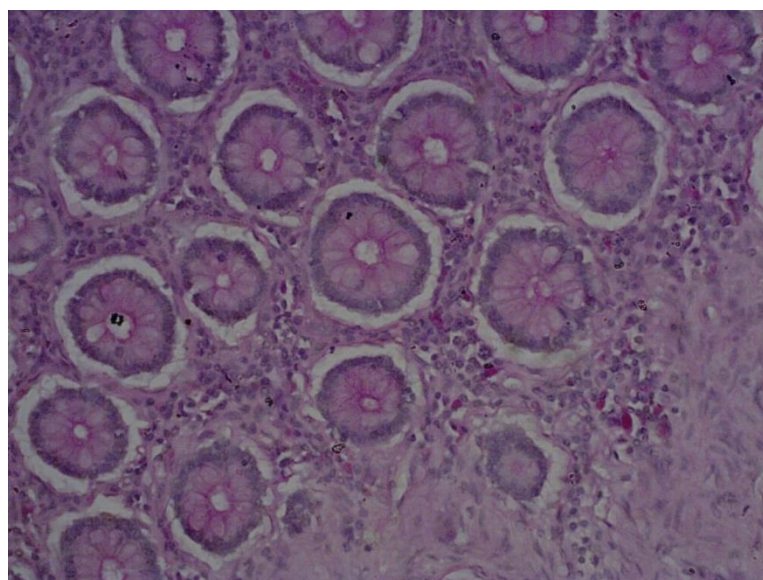


Рис. 4.1.4. Фрагмент тканини товстої кишки звичайної гістологічної будови зі збереженням секретії слизу. Забарвлення PAS-реакція. Збільшення x200.

Оцінка ступеня зрілості фіброзної тканини була здійснена за допомогою забарвлення за Ван Гізоном, що зафарбовує волокна сполучної тканини різного ступеня зрілості в червоний колір (різного ступеня інтенсивності), гладком'язові волокна набувають жовтого та/або жовто-цегляного кольору (рис 4.1.5,4.1.6).

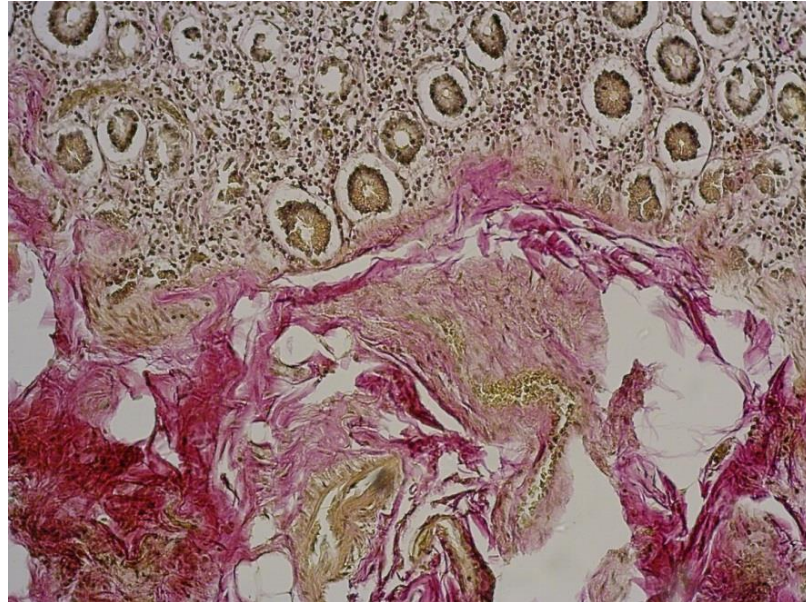


Рис. 4.1.5. Фрагмент тканини тонкої кишки звичайної гістологічної будови. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100.

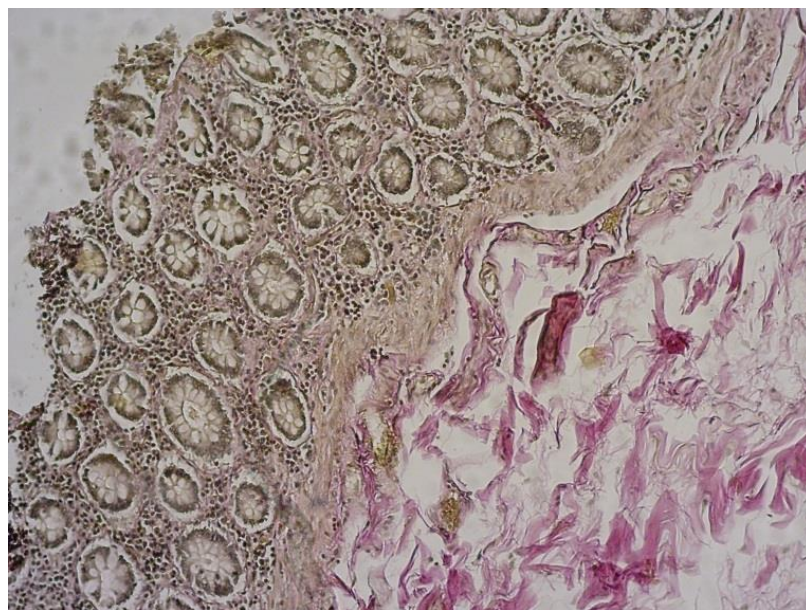


Рис. 4.1.6. Фрагмент тканини товстої кишки звичайної гістологічної будови. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100.

Морфологічна будова тканини апоневрозу відповідає нормі. Пучки колагенових волокон розташовувались у кілька шарів, йшли в одному напрямку паралельно один одному, маючи хвилеподібно вигнуту форму, між ними розташовувались вільні проміжки (рис. 4.1.7).

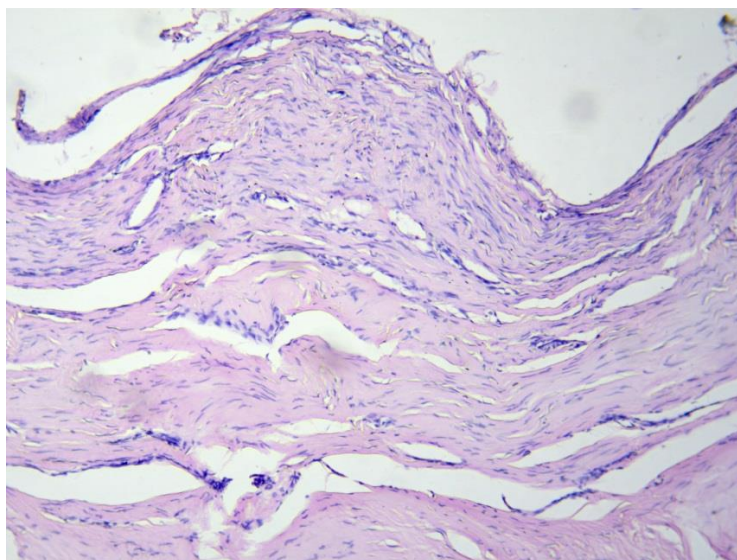


Рис. 4.1.7. Фрагмент тканини апоневрозу нормальної будови, колагенові волокна розташовані паралельно, ділянки фіброblastів, судини мікроциркуляторного русла. Збарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100.

У пучках колагенові волокна розгалужуються і переходять з одного шару в інший, пов'язуючи між собою шари і протилежні пучки. Колагенові волокна є закінченим рівнем організації колагену, тісно взаємопов'язані з розташованими поруч фіброblastами за допомогою колагенових фібрил. Судини мікроциркуляторного русла здійснюють харчування тканини (рис.4.1.8).

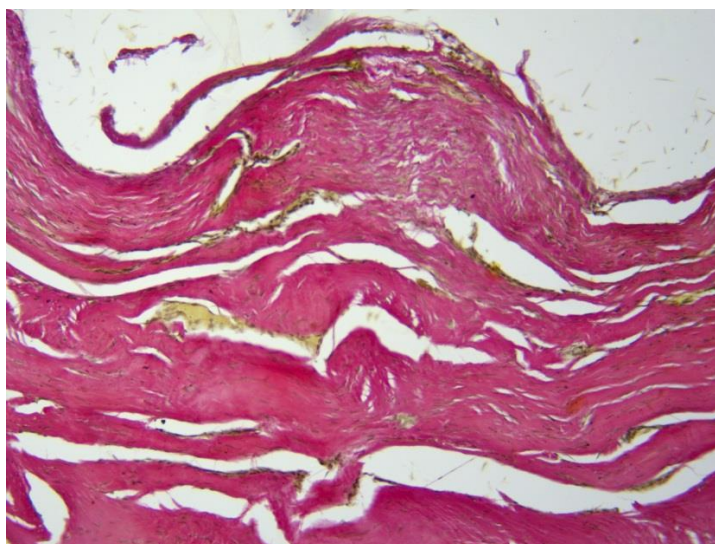


Рис.4.1.8. Фрагмент тканини апоневрозу нормальної будови, зрілі колагенові волокна, невеликі прошарки між шарами, дрібні судини. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100

При проведенні ІГХД з МАТ до α -SMA в стінці тонкої та товстої кишки кишки встановлено виражену позитивну реакцію в гладком'язових волокнах з інтенсивністю забарвлення від ++ до +++, як в ділянках тканини з незначним фіброзним компонентом тонкої кишки (рис. 4.1.9), так і в зонах із більшим розповсюдженням сполучної тканини товстої кишки (рис. 4.1.10).

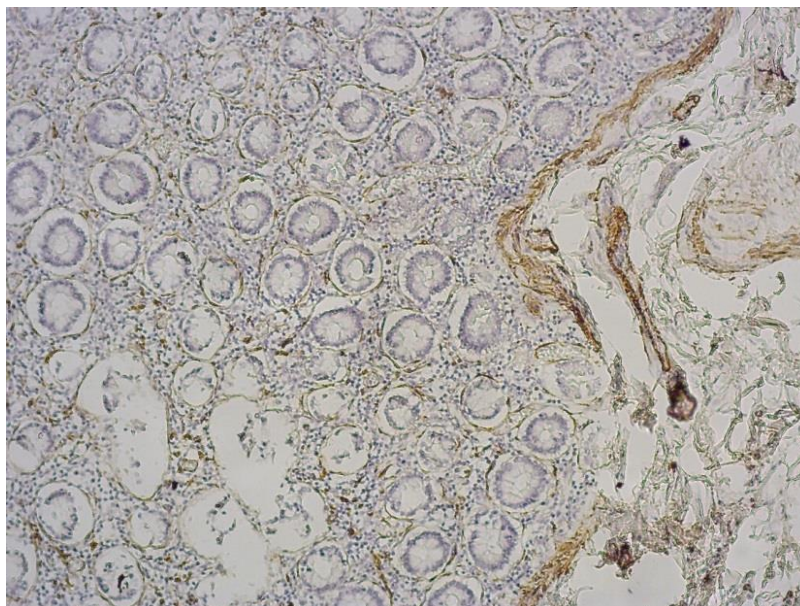


Рис. 4.1.9. Позитивна експресія в м'язових волокнах тканини тонкої кишки в зоні розростання сполучної тканини. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення x100.

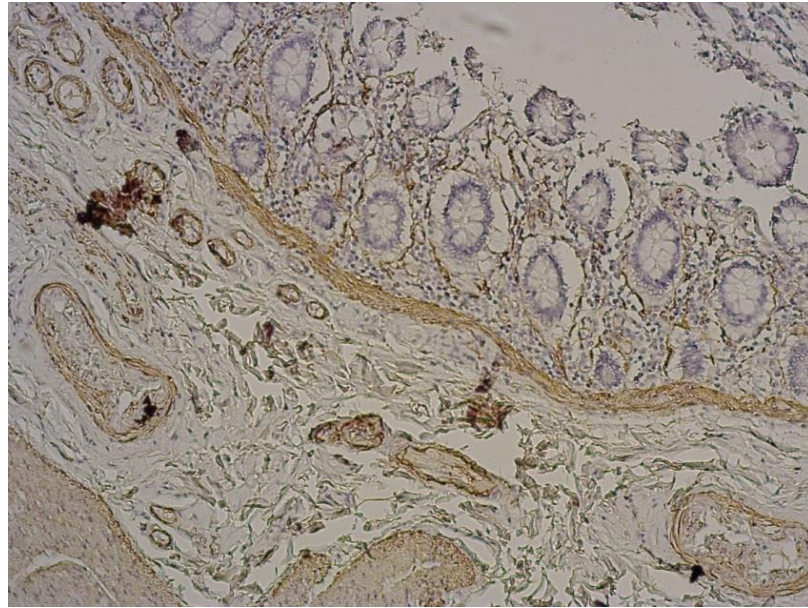


Рис. 4.1.10. Позитивна експресія в м'язових волокнах тканини товстої кишки в зоні розростання сполучної тканини. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення $\times 100$.

В тканині апоневрозу експресія α -SMA нерівномірна, слабо позитивна до 1 балу в клітинах фібробластичного ряду, позитивна в стінках судин мікроциркуляторного русла (рис.4.1.11)

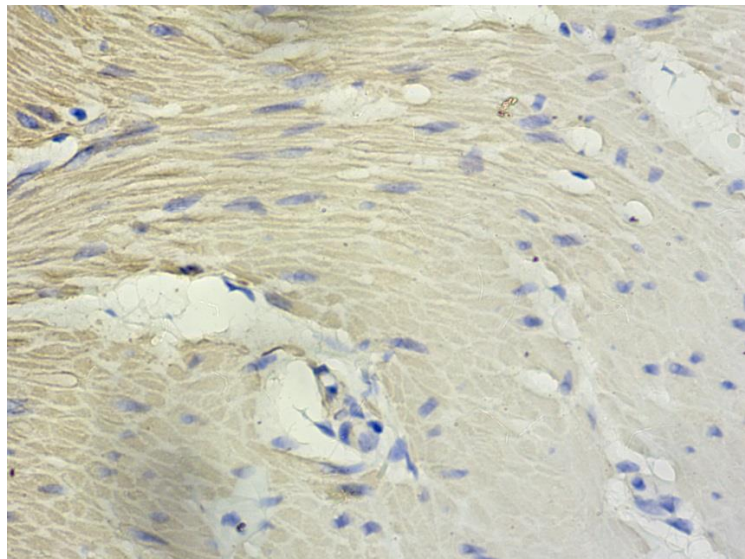


Рис.4.1.11. Фрагмент тканини апоневрозу, нерівномірно виражена слабо позитивна експресія в клітинах фібропластичного ряду. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення $\times 400$.

При проведенні ІГХД з МАТ до Collagen IV виявлено помірну позитивну реакцію в гладком'язових волокнах з інтенсивністю забарвлення до ++ в ділянках власної пластинки, які представлені у фрагментах тканини як тонкої (рис. 4.1.12), так і товстої кишки (рис. 4.1.13).

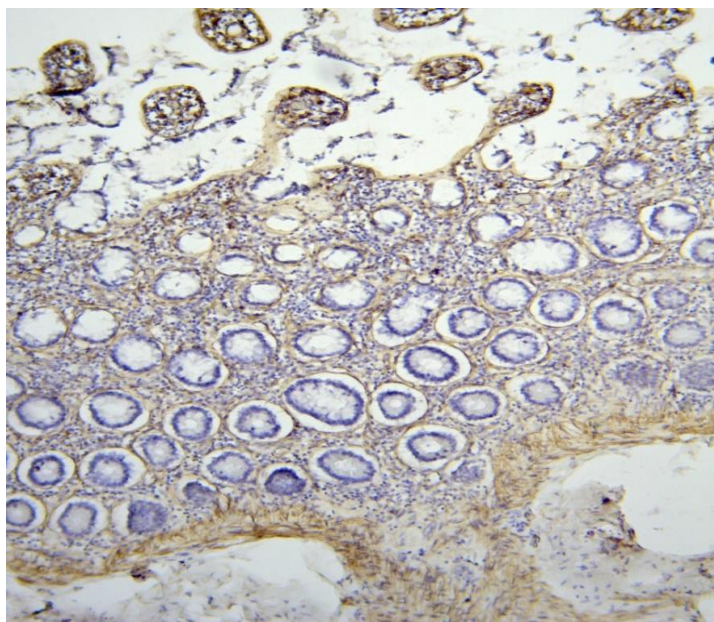


Рис. 4.1.12. Помірна позитивна експресія в гладком'язових в зоні розростання сполучної станини у фрагментах тканини тонкої кишки. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x100.

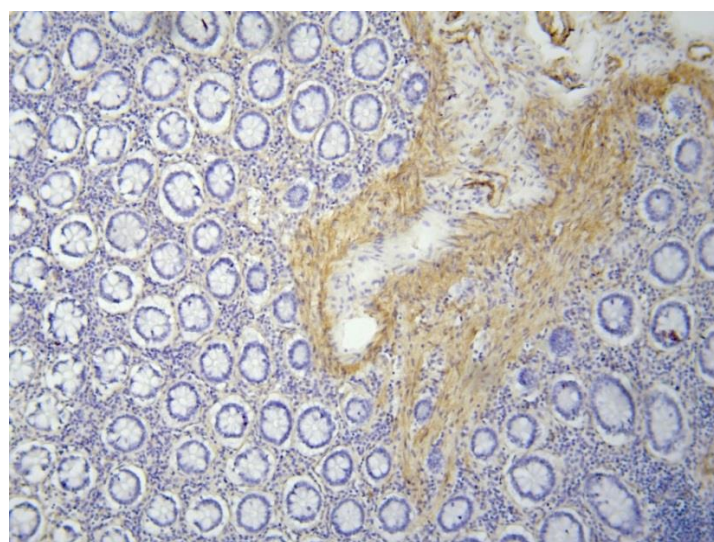


Рис. 4.1.13. Помірна позитивна експресія в гладком'язових волокнах в зоні розростання сполучної станини у фрагментах тканини товстої кишки. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x100.

В тканині апоневрозу при ІГХД з МАТ до Collagen IV виявлено нерівномірну від слабо до помірно вираженої експресії в колагенових волокнах, позитивну експресію в базальній мембрані судин мікроциркуляторного русла (рис. 4.1.14).

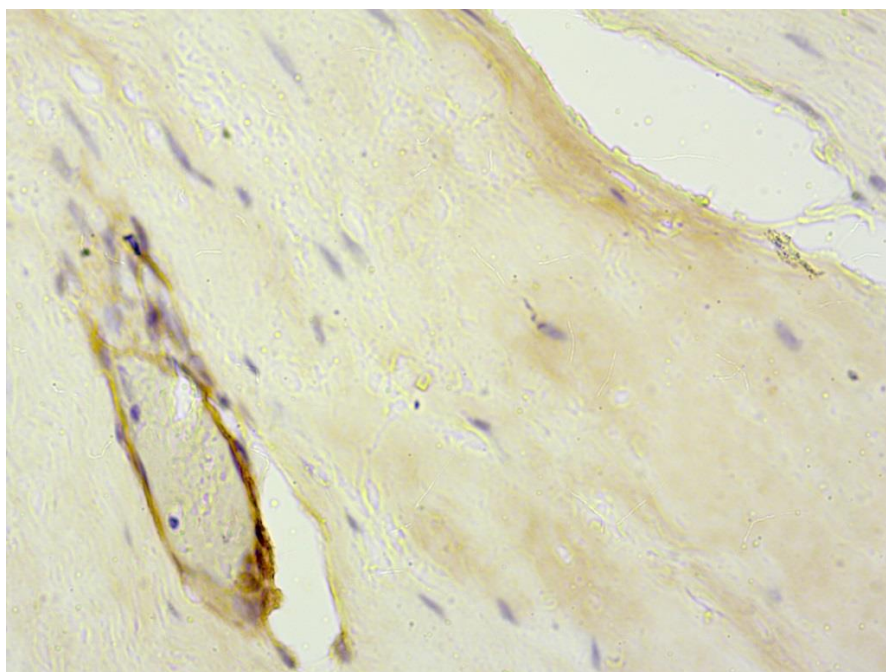


Рис. 4.1.14. Фрагмент тканині апоневрозу з нерівномірно вираженою позитивною експресією колагену 4 типу, позитивна експресія в базальній мембрані стінки судин. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x400.

Отже, проведені нами гістологічні та імуногістохімічні дослідження показали, що в групі пацієнтів без фенотипових ознак НДСТ структура тканин тонкої та товстої кишки та апоневрозу, яка передбачала аналіз волокнистих структур, основної речовини та фібробластів, базальної мембрани судин відповідала морфологічній нормі, які достатні для забезпечення трофічної та репаративної функції сполучної тканини.

У групу дослідження 1 (n=74) були відібрані пацієнти з наявністю не менше 3-х ознак-фенів з сумарним індексом виявлюваності не менше 1,92 за фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової (2013) та підтвердженням

НДСТ з використанням напрацьованого способу діагностики НДСТ (патент України на корисну модель №120158) та оцінкою метаболічних маркерів (оксипролін крові, глікозаміноглікани сечі).

Вибір саме цих пацієнтів пов'язаний з наявністю у них фенотипового вісцерального синдрому (детально див. розділ 3) та середнього (9 -16 балів) та важкого ступеню дисплазії (понад 17 балів) згідно напрацьованої нами діагностичної скринінг шкали [244].

У тканині грижевого мішку відмічається незначна, в тому числі й периваскулярна лімфоплазмоцитарна інфільтрація, розростання сполучної тканини, ангіоматоз, повнокрів'я судин та гіаліноз їх стінок (рис. 4.1.15).

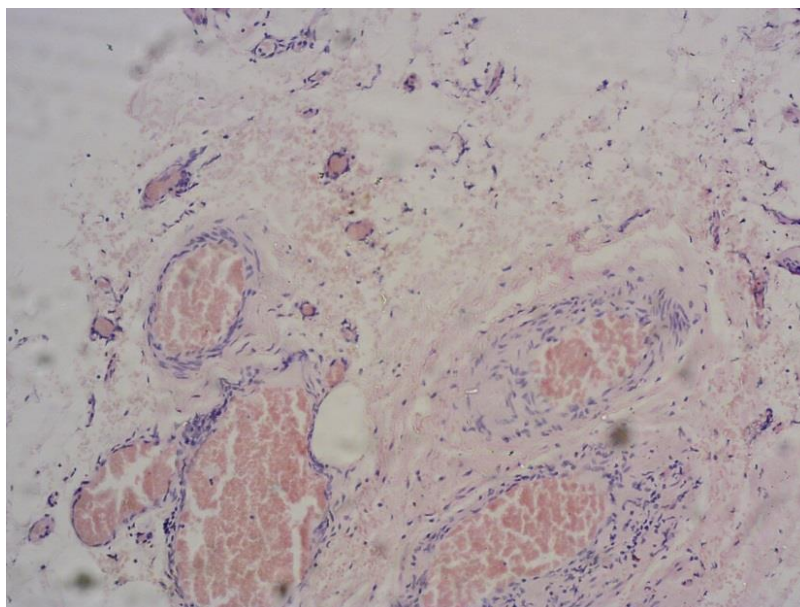


Рис. 4.1.15. Тканина грижевого мішку з ознаками лімфоплазмоцитарної інфільтрації, розростанням сполучної тканини, ангіоматозом, повнокрів'ям судин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100.

Для візуалізації фіброзної тканини, оцінки ступеня її зрілості було проведено гістохімічне забарвлення за Ван Гізоном. Волокна сполучної тканини різного ступеня зрілості забарвлені в червоний колір із різним ступенем інтенсивності, гладком'язові волокна набувають жовтого кольору. Зустрічались ділянки сполучної тканини з наявністю судин

міроциркуляторного типу та вогнищами фіброзної тканини, яка представлена «ніжними» пучками волокон червоного кольору (рис. 4.1.16).

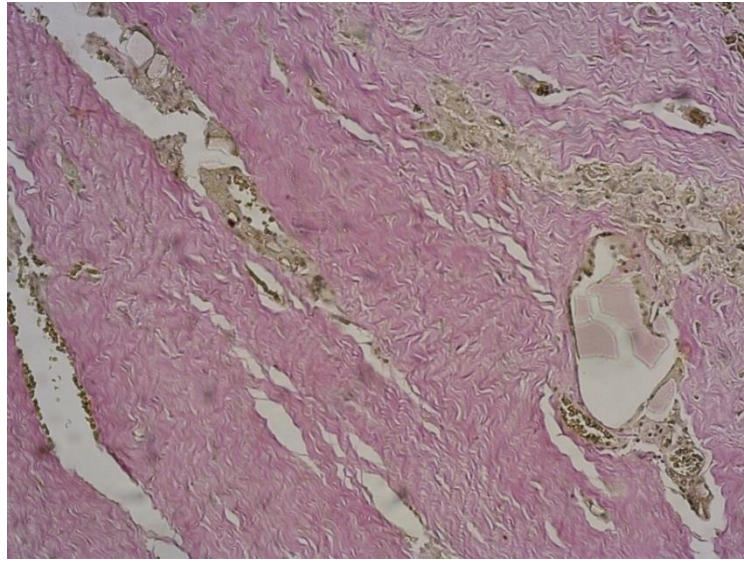


Рис. 4.1.16. Фрагмент тканини грижевого мішку з групами волокон фіброзної тканини. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100.

При дослідженні тканини апоневрозу у пацієнтів з цієї групи нами знайдено порушення нормальної будови, нерівномірний набряк, ознаки дезорганізації сполучної тканини різного ступеня вираженості, диспластичні зміни в ній, крововиливи різного розміру, вогнищеві периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати (рис. 4.1.17), на окремих неоангіоматоз (рис. 4.1.18).

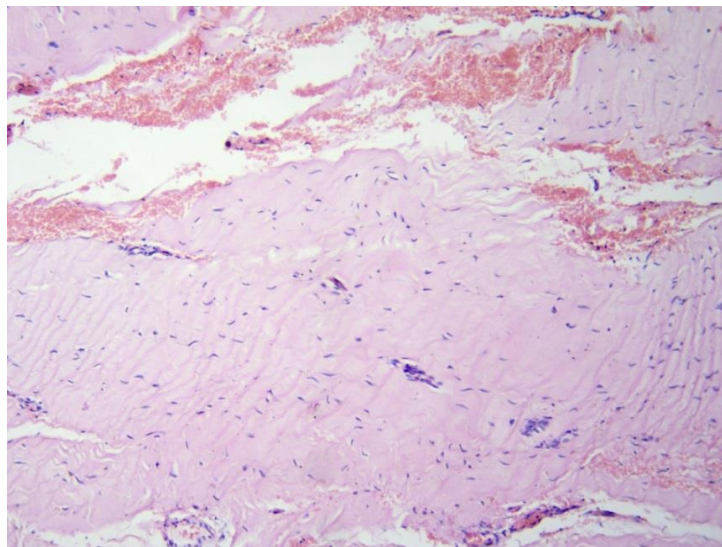


Рис. 4.1.17. Фрагмент тканини апоневрозу з порушенням структури, набряком, крововиливами. Забарвлення гематоксилін-еозином Збільшення x100.

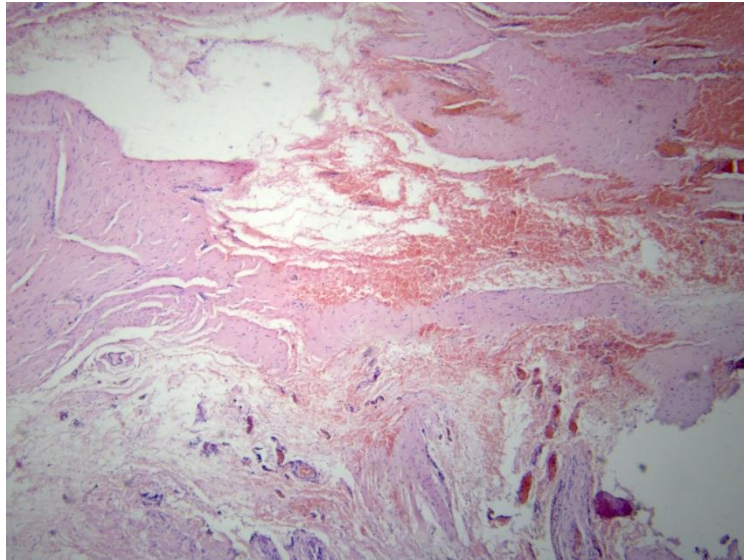


Рис. 4.1.18. Фрагмент тканини апоневрозу з вираженим набряком, прояви диспластичних змін в сполучній тканині, неонгіоматоз. Збільшення x100.

При проведенні гістохімічного дослідження за Ван Гізоном відмічалось виражене розволокнення, набряк сполучної тканини, ділянки різного ступені зрілості її, втрата нормальної упорядкування, вогнищево наявність гладком'язових волокон (рис. 4.1.19).

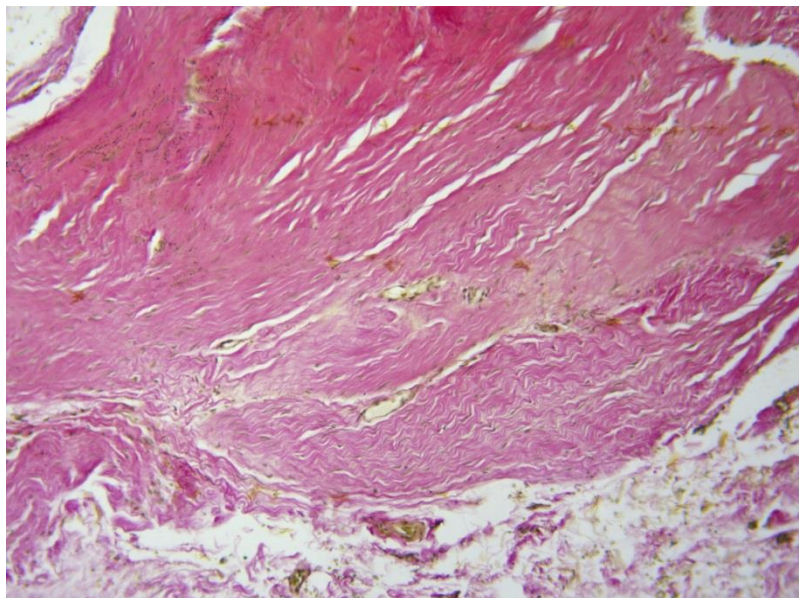


Рис. 4.1.19. Фрагмент тканини апоневрозу з набряком, різного ступеня зрілості сполучною тканиною, ділянки дезорганізації. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100.

Навколо ділянок крововиливів нерівномірно виражені зони формування молоді сполучної тканини, вогнищево гладком'язові волокна, ознаки неоангіогенезу (рис. 4.1.20).

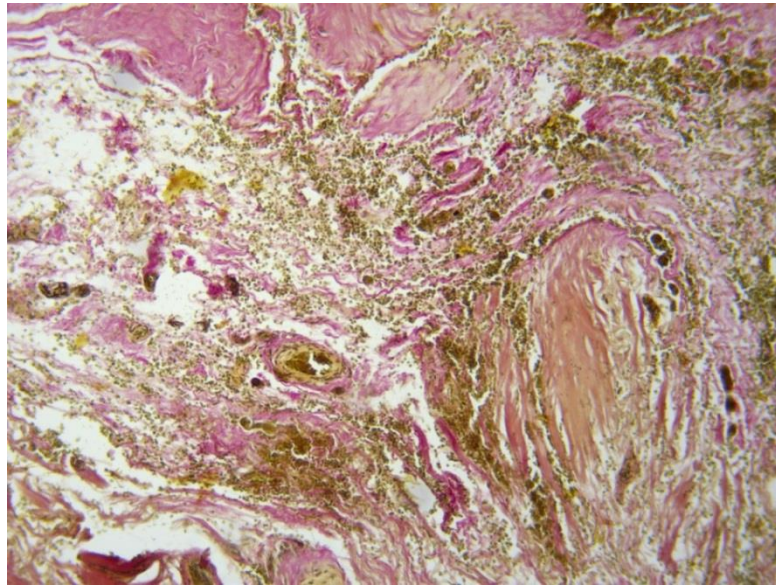


Рис. 4.1.20. Фрагмент тканини апоневрозу з крововиливом, розростання молоді сполучної тканини, неоангіогенез. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100.

При проведенні ІГХД з МАТ до α -SMA в зоні фіброзної тканини грижового мішку, апоневрозу відмічалась вогнищева слабо виражена експресія з інтенсивністю до 1 балу (рис. 4.1.21, 4.1.22) яка переважно представлена в стінках судин.



Рис. 4.1.21. Тканина грижевого мішка зі слабо вираженою інтенсивністю експресії до 1 балу на окремих ділянках сполучної тканини, в стінках судин. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення $\times 100$.

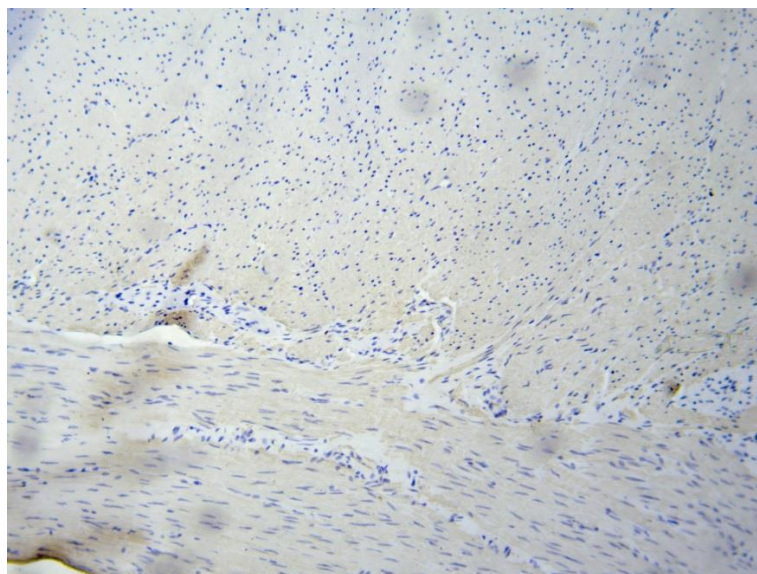


Рис. 4.1.22. Фрагмент апоневрозу, відсутність експресії гладком'язового актину. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення $\times 100$.

В тканині грижевого мішка, апоневрозу - в частині судин експресія була до помірної інтенсивності – 2 бали, що відповідало ділянкам неоангіогенезу (рис. 4.1.23, 4.1.24).

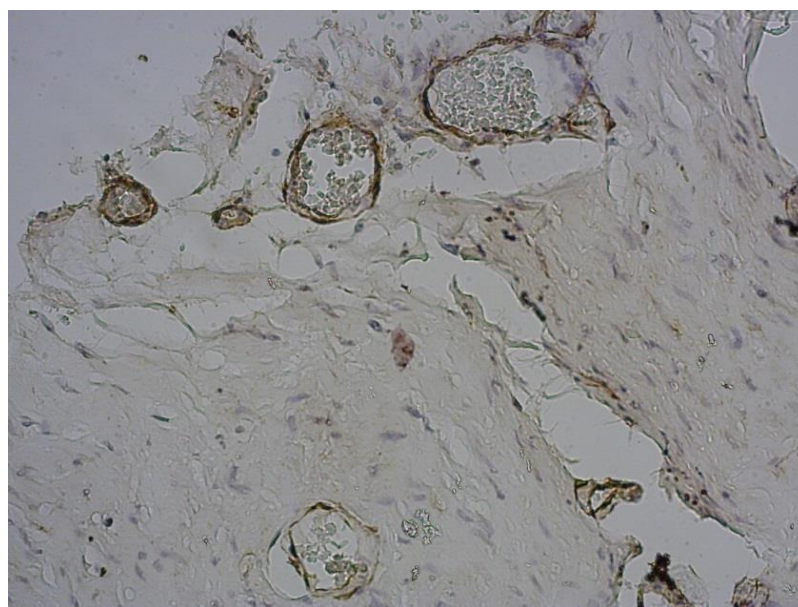


Рис. 4.1.23. Тканина грижевого мішка з вогнищевою експресією гладком'язового актину в стінках судин. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення $\times 200$.

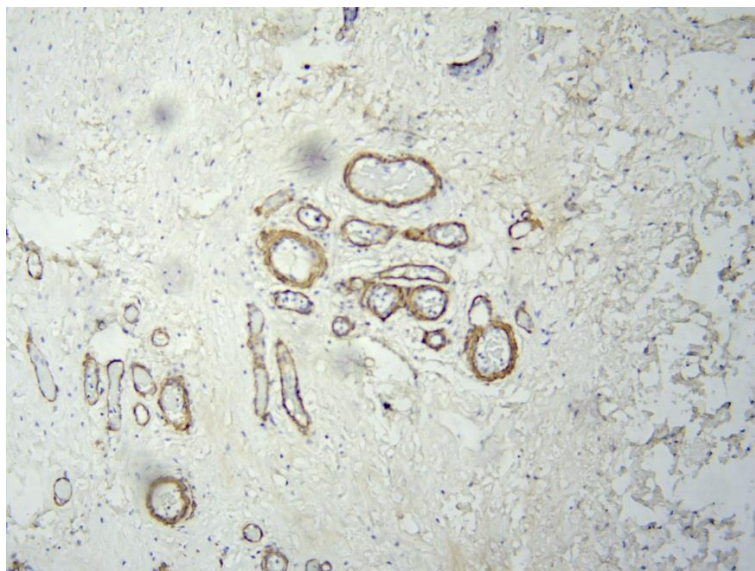


Рис. 4.1.24. Фрагмент тканини апоневрозу, в судинах в стінці нерівномірно виражена експресія гладком'язового актину. від 1 до 2 балів переважно в ділянках неоангіогенезу. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення x100.

При проведенні ІГХД з МАТ до Collagen IV в тканинах грижевого мішка виявлено слабо позитивну реакцію переважно в базальних мембранах судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин з інтенсивністю забарвлення до 1 балу, вогнищево в ділянках сполучної тканини (рис. 4.1.25).

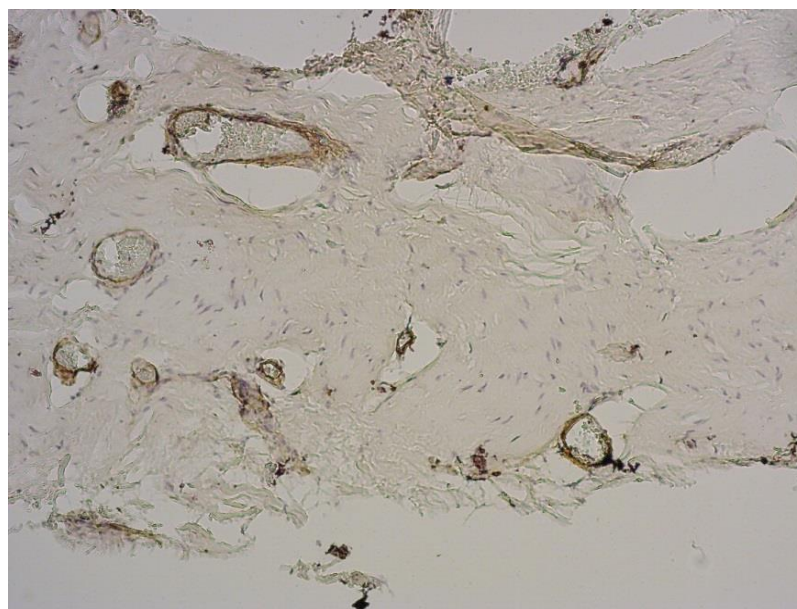


Рис. 4.1.25. Слабо виражена позитивна експресія в базальних мембранах, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин у фрагментах тканини грижевого мішка. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x100.

У тканині апоневрозу зміни були схожими, переважно відсутність експресії Collagen IV в колагенових волокнах, в сполучній тканині різного ступеня зрілості, вогнищева позитивна експресія на невеликих ділянках переважно навколо судин. Слід зазначити наявність позитивної експресії в стінках судин різного калібру від 1 до 2 балів (рис. 4.1.26), що може відповідати наявності компенсаторних можливостей в тканині з диспластичними змінами.

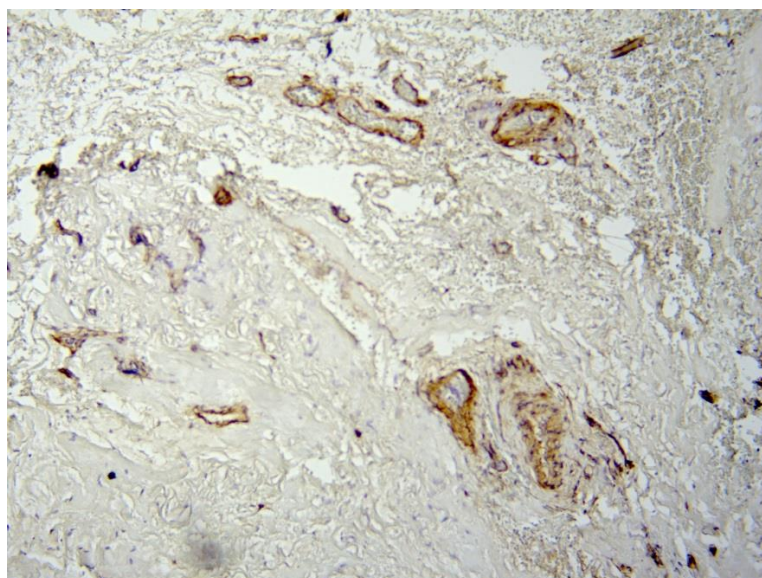


Рис. 4.1.26 . Фрагмент тканини апоневрозу з позитивною експресією в стінках судин різного калібру, переважно відсутністю експресії в клітинах сполучної тканини ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x100.

4.2. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин тонкої та товстої кишок у хворих з неспроможністю швів порожнистих органів травлення

У дослідній групі 2.1. (n=32) було досліджено та проаналізовано тканини тонкої та товстої кишок пацієнтів, які були прооперовані з приводу неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення. Досліджувались ділянки резектованих частин тонкої та товстої кишок. Забір матеріалу проводили у пацієнтів на етапі реконструктивних операцій в нашій клініці після формування протективних тонко- чи товстокишкових стом. Для дослідження брали ділянку кишки на відстані не менше 2 см від ліній швів чи лінії відсічення для мінімізації наявності запальних артефактів.

У тканинах тонкої та товстої кишок (рис. 4.2.1, 4.2.2) відмічались наступні гістологічні зміни: нерівномірно виражене розростання сполучної тканини, дифузна та/або вогнищева лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація, зони ангіоматозу, повнокрів'я судин та гіаліноз їх стінок.

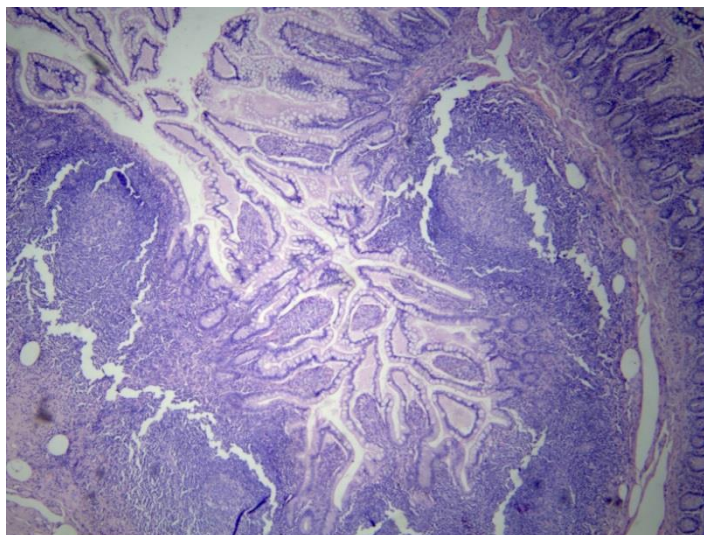


Рис. 4.2.1. Тканина ділянки тонкої кишки ознаками вираженої лімфогістіоплазмоцитарної інфільтрації, розростанням сполучної тканини, ангіоматозом, повнокрів'ям судин. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x40.

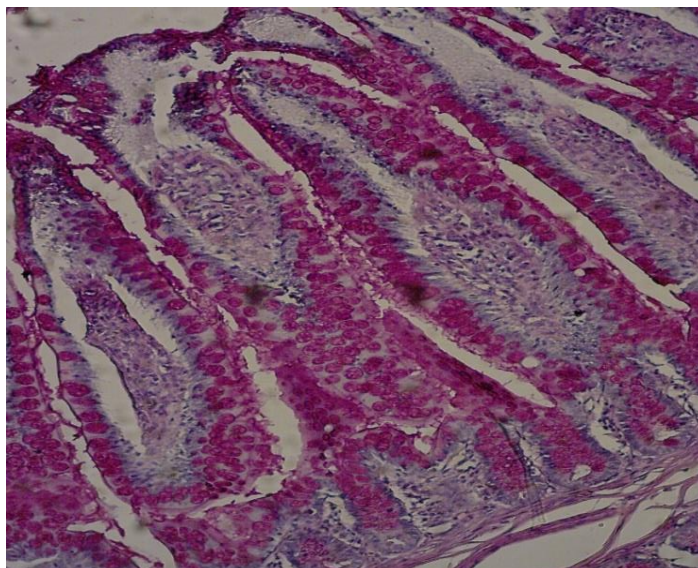


Рис. 4.2.2. Тканина ділянки тонкої кишки, збереження секретії слизу. Забарвлення PAS. Збільшення x100.

При забарвленні за Ван Гізоном візуалізуються пучки фіброзної тканини (червоного кольору), що дифузно проростають між м'язовими волокнами (рис. 4.2.3).

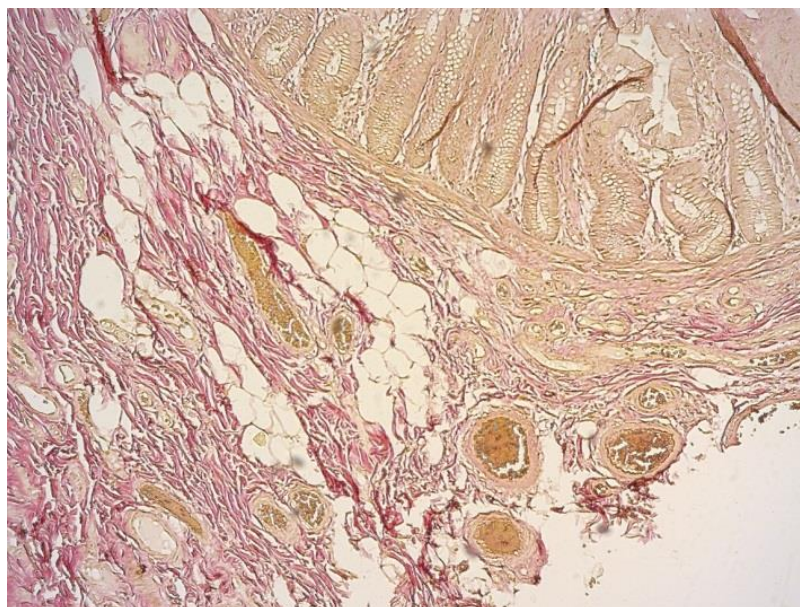


Рис. 4.2.3. Фрагмент тканини з ділянки товстої кишки, нерівномірно виражене розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x50.

При проведенні ІГХД з МАТ до α -SMA відмічалась незначна, переважно вогнищева експресія в стінках судин, в зоні власної пластинки,

ділянках склерозу з інтенсивністю переважно до 1 балу у ділянках тканини з неспроможністю швів (рис. 4.2.4),

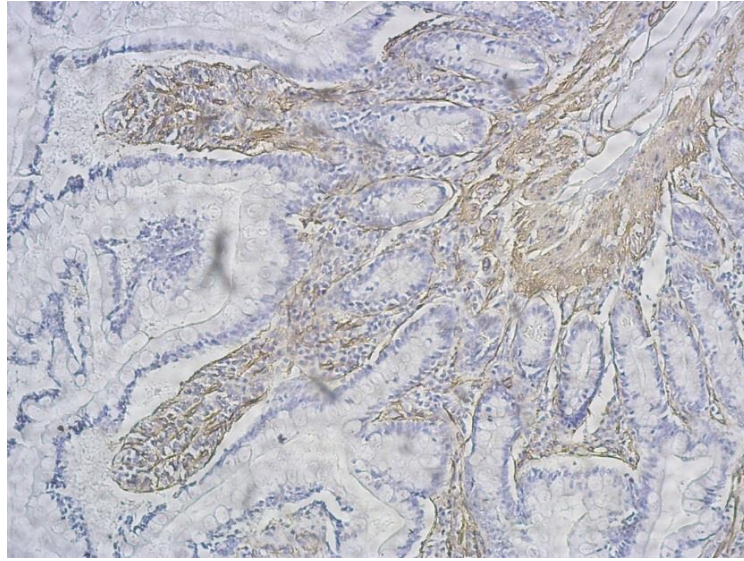


Рис. 4.2.4. Тканина ділянки тонкої кишки з вогнищевою експресією з інтенсивністю до 1 балу. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення x100.

При проведенні ІГХД з МАТ до Collagen IV тканин в ділянках неспроможності швів (рис. 4.2.5.) відмічається переважно слабо виражена позитивна експресія в базальній мембрані судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, у ділянках сполучної тканини з інтенсивністю забарвлення до +, вогнищево до ++. [245]

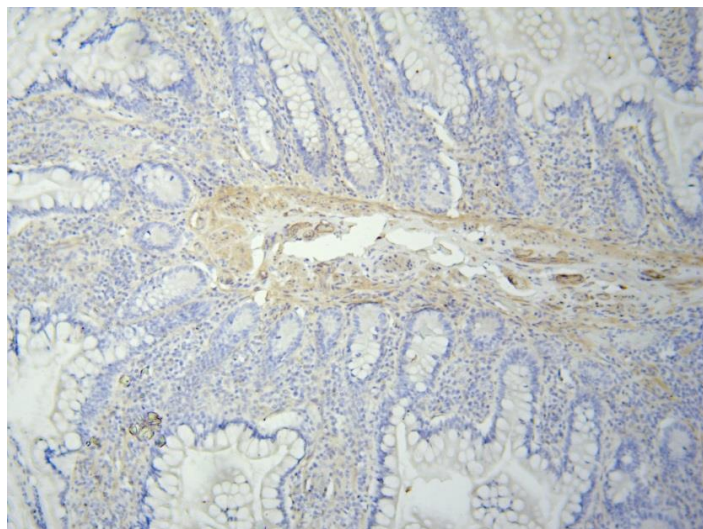


Рис. 4.2.5. Переважно слабка позитивна експресія у власній пластинці, в зоні розростання сполучної станини у фрагментах тканини тонкої кишки. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x100.

4.3. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин тонкої та товстої кишок у хворих з кишковими норицями

У досліджуваній групі 2.2. (n=30) було оцінено тканини тонкої та товстої кишок пацієнтів, з наявністю зовнішніх кишкових нориць. Досліджувались ділянки резектованих частин тонкої та товстої кишок. Забір матеріалу проводили у пацієнтів на етапі реконструктивно-відновлювальних операцій в нашій клініці. Для дослідження брали ділянку кишки на відстані не менше 2 см від ліній швів чи лінії відсічення для мінімізації наявності запальних артефактів.

У тканинах із ділянок кишкових нориць (рис.29, 30) відмічались схожі гістологічні зміни: нерівномірно виражене розростання сполучної тканини, дифузна та/або вогнищева лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація, зони ангіоматозу, повнокрів'я судин та гіаліноз їх стінок.

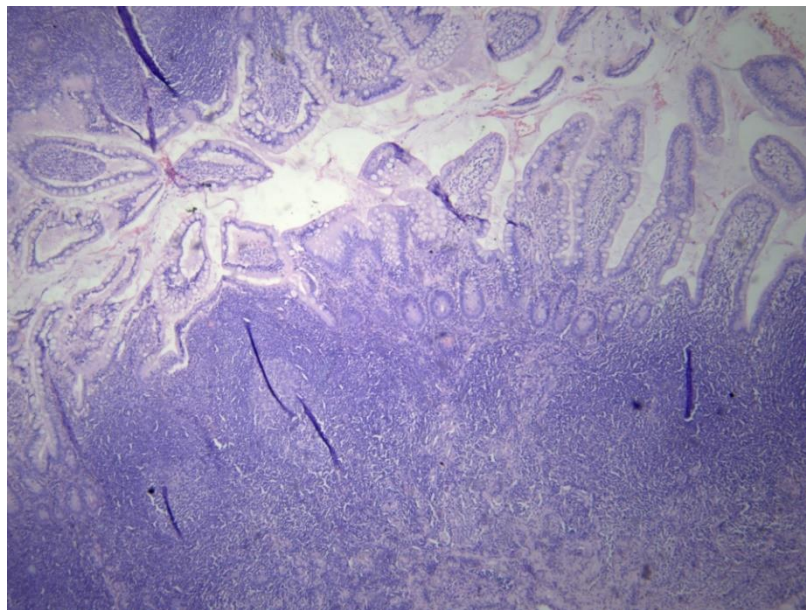


Рис.4.3.1. Фрагмент тканини товстої кишки з вираженою лімфогістіоплазмоцитарною інфільтрацією, розростанням сполучної тканини в зоні власної пластинки. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення х40.

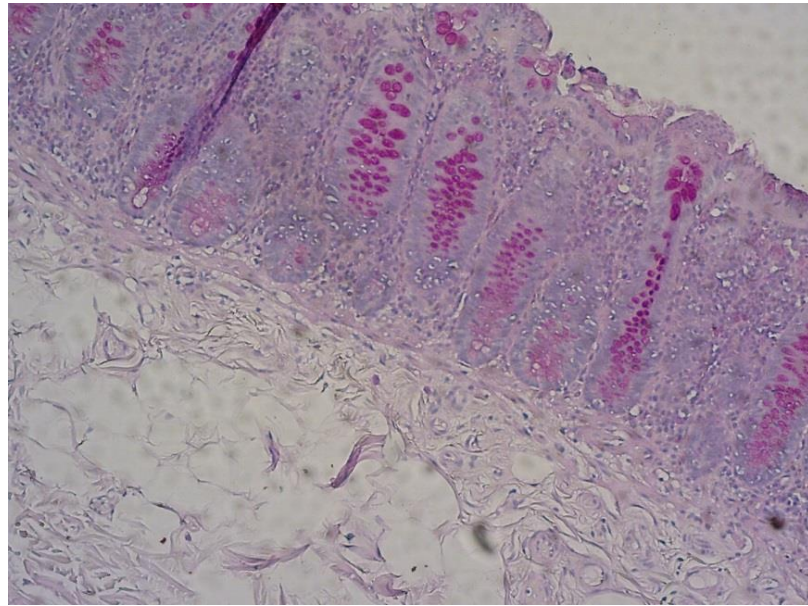


Рис. 4.3.1. Фрагмент тканина тонкої кишки, нерівномірне збереження секретії. Забарвлення PAS. Збільшення x100.

При забарвленні за Ван Гізоном візуалізуються пучки фіброзної тканини (червоного кольору), що дифузно проростають між м'язовими волокнами, на окремих ділянках фіброзна тканина вповнює більшість площі поля зору (рис. 4.3.2).

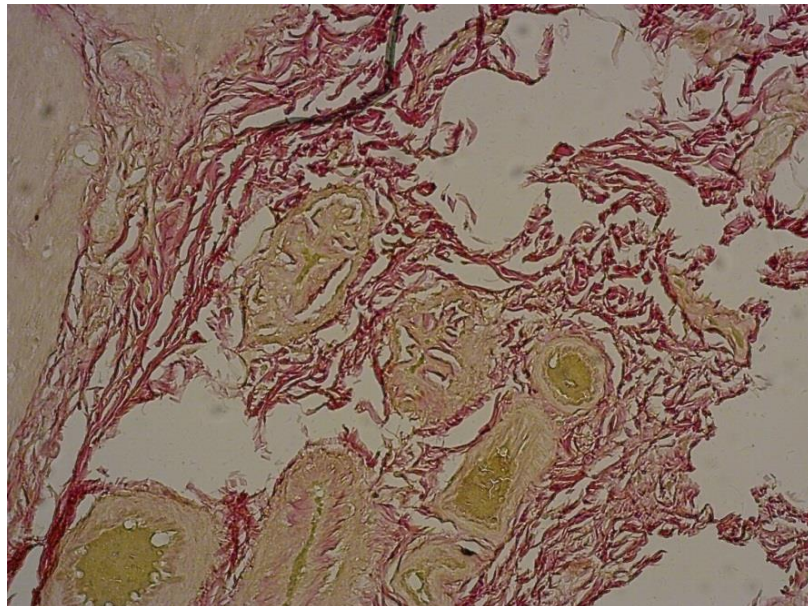


Рис. 4.3.2. Фрагмент тканини товстої кишки з пучками фіброзної тканини, що дифузно проростають між м'язовими волокнами, периваскулярно. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100.

При проведенні ІГХД з МАТ до α -SMA відмічалась незначна, переважно вогнищева експресія в стінках судин, в зоні власної пластинки, ділянках склерозу з інтенсивністю переважно до 2 балів у ділянках тканини з кишковими норицями (рис. 4.3.3.).

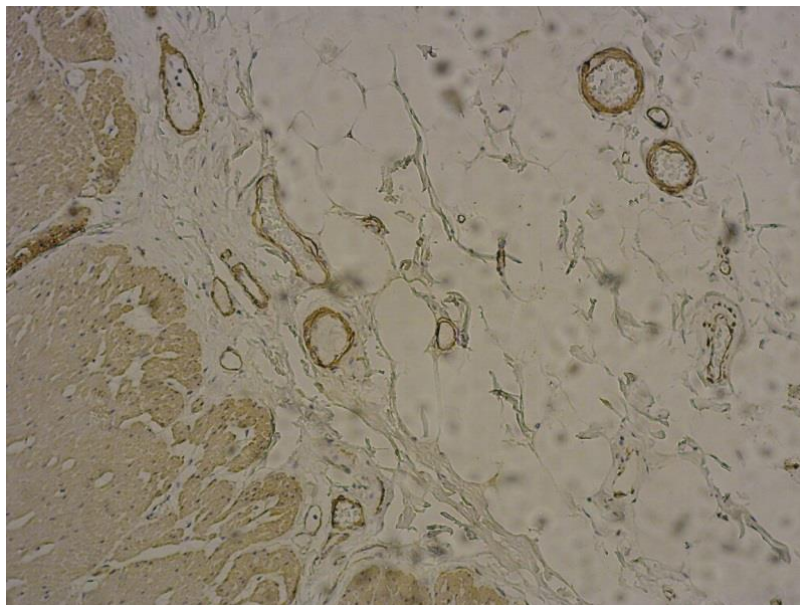


Рис. 4.3.3. Тканина кишкової нориці з вогнищевою експресією з інтенсивністю до 2 балів. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення $\times 100$.

При проведенні ІГХД з МАТ до Collagen IV тканин в ділянках кишкових нориць (рис. 4.3.4.) відмічається переважно слабо виражена позитивна експресія в базальній мембрані судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, у ділянках сполучної тканини з інтенсивністю забарвлення до +, вогнищево до ++ [246].

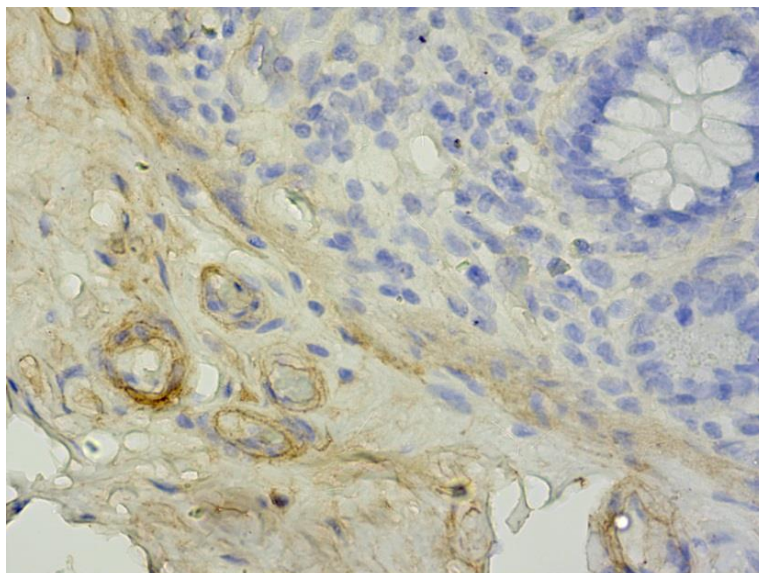


Рис. 4.3.4. Нерівномірна слабка позитивна експресія у власній пластинці, в зоні розростання сполучної станини, в стінці окремих судин вогнищева помірна експресія у фрагменті тонкокишкової нориці. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x100.

4.4. Гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин апоневрозу у хворих з евентраціями

У даній дослідній групі 2.3. (n=11) було досліджено та проаналізовано тканини апоневрозу у пацієнтів, які були прооперовані з приводу рубцевих післяопераційних гриж, що виникли внаслідок евентрацій. Досліджувались резектовані ділянки апоневрозу.

У тканинах апоневрозу (рис. 4.4.1) відмічались наступні гістологічні зміни: виражене розростання сполучної тканини, дифузна лімфогістіоплазмодитарна інфільтрація, виражені зони ангіоматозу, повнокрів'я судин та гіаліноз їх стінок [247].

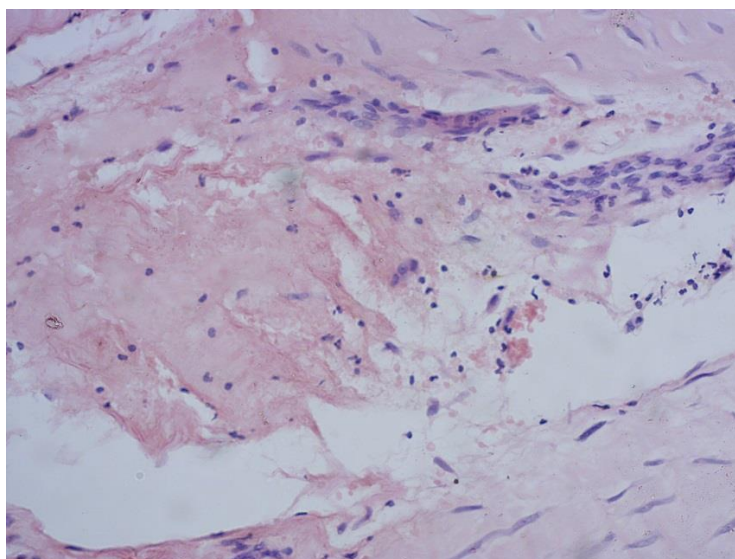


Рис. 4.4.1. Фрагмент тканини апоневрозу з ознаками дегенеративних, диспластичних змін, порушення шарової структури, нерівномірним розростання сполучної тканини, незначною дифузною та вираженою вогнищевою лімфогістіоплазмодитарною інфільтрацією, крововиливами. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення x100.

При забарвленні за Ван Гізоном візуалізуються пучки фіброзної тканини (червоного кольору), що дифузно проростають між м'язовими волокнами, на окремих ділянках фіброзна тканина вповнює більшість площі поля зору (рис. 4.4.2).

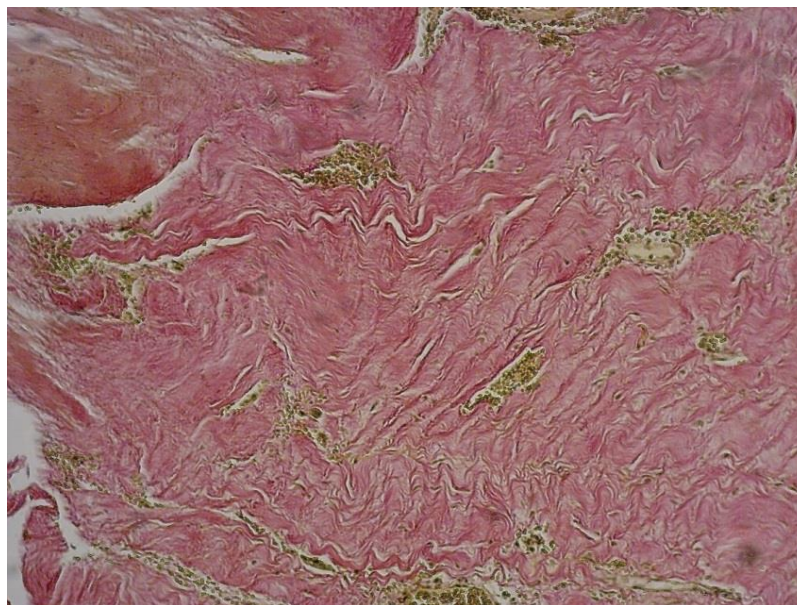


Рис. 4.4.2. Фрагмент тканини апоневрозу з масивними ділянками фіброзної тканини, що виповнює більшість площі поля зору. Забарвлення за Ван Гізоном. Збільшення x100.

При проведенні ІГХД з МАТ до α -SMA у ділянках апоневрозу в зоні евентрації відмічалась помірна, переважно вогнищева експресія в стінках судин, в зоні власної пластинки, ділянках склерозу з інтенсивністю експресії α -SMA була від 1 до 2 балів (рис. 4.4.3).

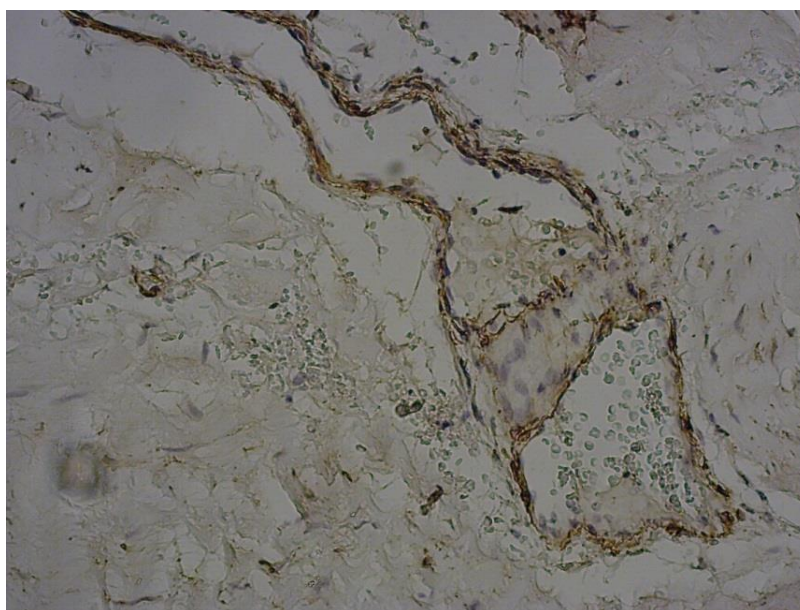


Рис. 4.4.3. Тканина апоневрозу з вогнищевою експресією в стінках судин з інтенсивністю до 2 балів. ІГХД з МАТ до α -SMA. Збільшення x200.

При проведенні ІГХД з МАТ до Collagen IV тканин в ділянках апоневрозу (рис. 4.4.4) відмічається переважно слабо виражена позитивна експресія в базальній мембрані судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, у ділянках сполучної тканини з інтенсивністю забарвлення до +, вогнищево до ++ [247].

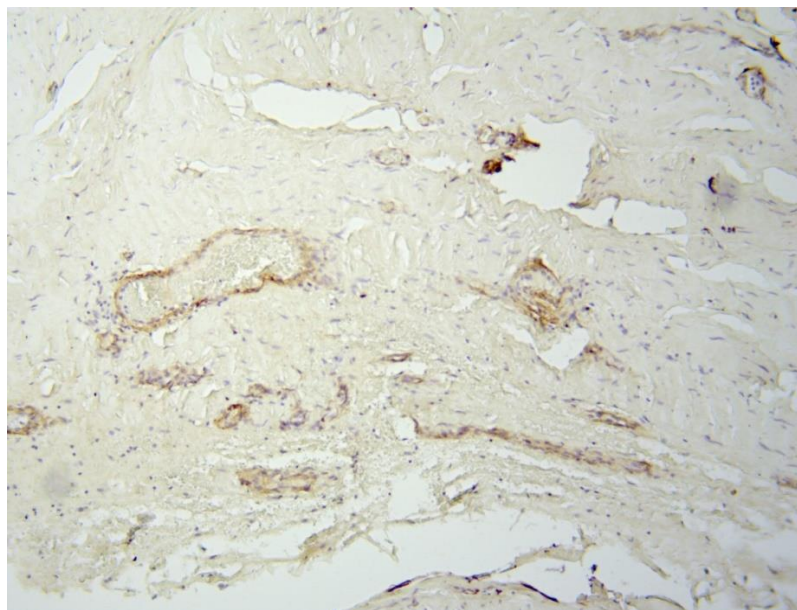


Рис. 4.4.4. Фрагмент тканини апоневрозу зі слабо вираженою позитивною експресією в зоні розростання сполучної станини, в базальній мембрані стінці судин нерівномірна помірно виражена експресія. ІГХД з МАТ до Collagen IV. Збільшення x100.

4.5. Резюме до розділу 4

На підставі проведеного комплексного патоморфологічного дослідження у пацієнтів з фенотиповими ознаками дисплазії сполучної тканини та пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (неспроможність анастомозів, евентрації та нориці) нами виявлено низку спільних морфологічних ознак порушень репаративної регенерації у групах дослідження 1 (з фенотиповими ознаками НДСТ) та групах дослідження з післяопераційними ускладненнями 2.1., 2.2., 2.3:

- відмічаються схожі гістологічні зміни: виражене розростання сполучної тканини, дифузна або вогнищева лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація, ангіоматоз, повнокрів'я судин, гіаліноз їх стінок;
- візуалізуються пучки фіброзної тканини, що дифузно проростають між м'язовими волокнами, на окремих ділянках фіброзна тканина виповнює більшість площі поля зору;
- при ІГХД з МАТ до α -SMA нерівномірна, слабка вогнищева експресія в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах.
- при ІГХД з МАТ до Collagen IV тканин відмічається нерівномірна слабка та/або помірною позитивна експресія в базальній мембрані судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, в ділянках сполучної тканини [245,246,247].

Виявлені нами схожі гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин тонкої, товстої кишок, які є морфологічними ознаками порушень репаративної регенерації, у групах пацієнтів з неспроможністю швів міжкишкових анастомозів, кишкових нориць та патологією сполучної тканини підтверджують роль дисплазії сполучної тканини в розвитку цих ускладнень.

На наш погляд, майбутні дослідження патогенетичних факторів абдомінальних післяопераційних ускладнень повинен зміститися на більш клітинний та молекулярний рівень. Таким чином, краще розуміння

механізмів розвитку ускладнень буде сприяти напрацюванню нових діагностичних, прогностичних та хірургічних методів лікування вказаних післяопераційних ускладнень [246,248].

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Войтів ЯЮ. Особливості патоморфологічних змін сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів порожнистих органів травлення. Challenges and achievements of medical science and education: Collective monograph. Riga: "Baltija Publishing"; 2020. с.19-35.
2. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Valickhnovska K, Dzhemilev A. Genetic and morphological aspects of intestinal anastomotic leak development. Medical Science. 2020;24(106):4278-4285. (Web of Science).
3. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Генетичні та морфологічні аспекти розвитку зовнішніх кишкових нориць. Клінічна хірургія. 2020;87(7-8):38-42. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.38.
4. Войтів ЯЮ, Усенко ОЮ, Дядик ОО. Гістологічний та імуногістохімічний аналіз змін сполучної тканини у хворих із зовнішніми кишковими норицями. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2020;20(1):98-104.
5. Войтів ЯЮ, Дядик ОО. Особливості патоморфологічних змін апоневрозу у хворих з евентраціями. Клінічна та експериментальна патологія. 2020;4(74):14-16. DOI: 10.24061/1727-4338.XIX.4.74.2020.2
6. Voitiv YY. Intestinal anastomotic leak: histological and immunohistochemical aspects. Харківська хірургічна школа. 2021;4:4-13. DOI:10.37699/2308-7005.4.2021.01.
7. Войтів Я.Ю. Особливості патоморфологічних змін сполучної тканини у хворих із зовнішніми кишковими норицями. Збірник тез наукових робіт міжнародної конференції: Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього; 2020лист.13-14; Дніпро, Україна. 2020. с. 34-39.

РОЗДІЛ 5. КЛІНІЧНО-ГЕНЕТИЧНІ ПАРАЛЕЛІ У ХВОРИХ З ДЕЯКИМИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ НА ТЛІ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Під час аналізу літератури ми проаналізували публікації про дослідження експресії MMP та їх участь у ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу при неспроможності швів колоректальних анастомозів [203,204,238], післяопераційному перитоніті [249,250], запальних захворюваннях кишок [251,252]. Є публікації про зв'язок алельного поліморфізму гену теплового шоку HSP70-2 та розвитку зовнішніх кишкових нориць [253], післяопераційних вентральних гриж [124]. Переважна більшість інших робіт – суперечливі та неоднозначні.

Публікацій про дослідження генетичного поліморфізму матриксних металопротеїназ та їх регуляторів в аспекті розвитку неспроможності швів анастомозів, зовнішній кишкових нориць та евентрацій ми не знайшли.

5.1. Аналіз поліморфізму генів MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G³⁰³ →A), rs9900972 у пацієнтів з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та післяопераційними ускладненнями.

Задля виявлення генетично детермінованих передумов патології сполучної тканини ми провели молекулярно-генетичні дослідження, а саме: аналіз поліморфізму генів матриксної металопротеїнази 2 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази 2 (MMP-2, TIMP-2) у групах пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ та у загальній групі пацієнтів у яких виникли післяопераційні ускладнення.

У групу дослідження 1 відібрані пацієнти з наявністю не менше 3-х ознак-фенів з сумарним індексом виявлюваності не менше 1,92 за фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової (2013). НДСТ

підтверджували використанням оригінального способу діагностики НДСТ (патент України на корисну модель №120158); оцінкою метаболічних маркерів (оксипролін крові, глікозаміноглікани сечі); гістологічних (реакції з гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, PAS-реакція) та імуногістохімічних досліджень (моноклональні антитіла до α -SMA, моноклональні антитіла до Collagen IV).

У групу дослідження 2 було відповідно до критеріїв включення (детально описано у розділі 2) було відібрано пацієнтів з післяопераційними хірургічними ускладненнями (n=47).

Групу порівняння, що, водночас, слугувала для визначення поліморфізму MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), та TIMP2 (G³⁰³ →A) в українській популяції склало 80 практично здорових людей.

Результати генетичного розподілу поліморфізму MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) представлені на рис. 5.1.1.

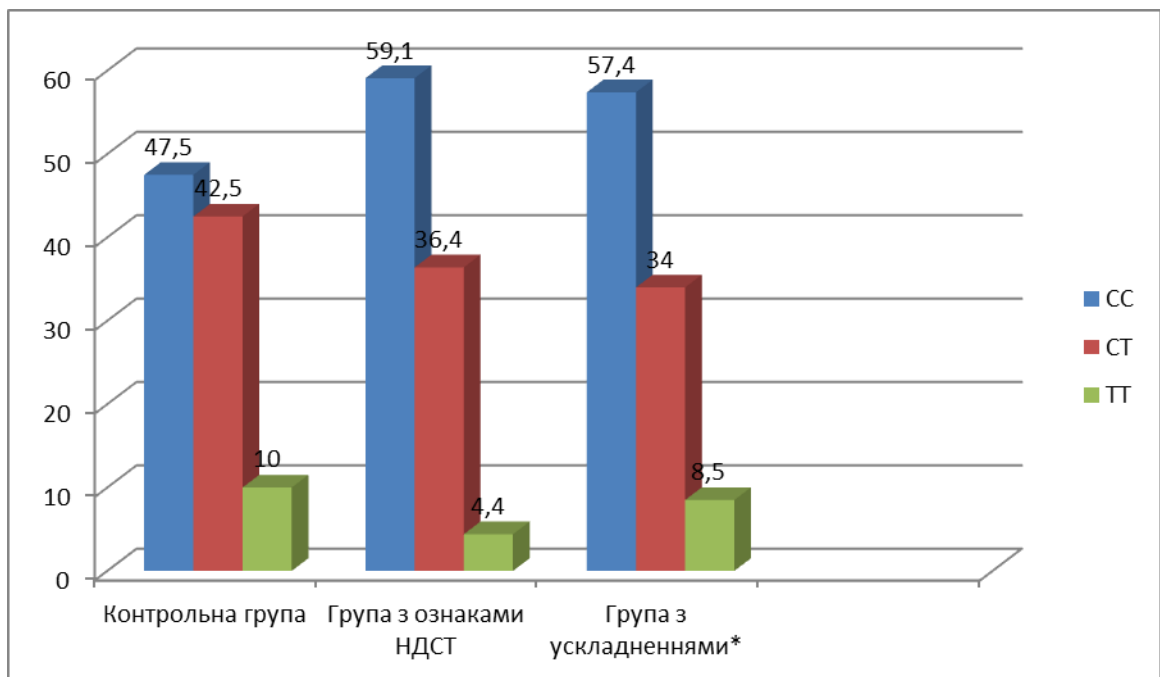


Рис. 5.1.1. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору (C⁻¹³⁰⁶ →T) гену MMP2

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) із розвитком НДСТ, був проведений однофакторний

статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 1 та групі порівняння.

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,01$$

Статистична значущість = 0,92

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 2,051$$

Статистична значущість = 0,359

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Проведено аналіз моделей успадкування гену ММР2 (C⁻¹³⁰⁶→T), а саме: кодомінантної, домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної у групах контролю (n=80) та дослідної групи 1 з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44)

Таблиця 5.1.1.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ.

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС	38 (47,5%)	26 (59,1%)	1,00		
СТ	34 (42,5%)	16 (36,4%)	0,69 (0,31 – 1,49)	0,36	17,21
ТТ	8 (10%)	2 (4,5%)	0,37 (0,05 – 1,6)		

Таблиця 5.1.2.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ.

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
---------	-------------	------------	-------------------	---------	-----

CC	38 (47,5%)	26 (59,1%)	1,00		
CT + TT	42 (52,5%)	18 (40,9%)	0,63 (0,29 – 1,31)	0,22	15,82

Таблиця 5.1.3. Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ.

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + CT	72 (90%)	42 (95,5%)	1,00		
TT	8 (10%)	2 (4,5%)	0,43 (0,06 – 1,81)	0,3	16,12

Таблиця 5.1.4.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ.

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + TT	46 (57,5%)	28 (63,6%)	1,00		
CT	34 (42,5%)	16 (36,4%)	0,77 (0,36 – 1,64)	0,51	16,91

Таблиця 5.1.5.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ.

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	---	---	1,00		
2TT + CT	---	---	0,65 (0,34 – 1,17)	0,16	15,28

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

При аналізі моделей успадкування гену MMP2 (C⁻¹³⁰⁶→T), а саме: кодомінантної, доміантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної у групах контролю (n=80) та дослідної групи 1 з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44) виявлено (табл. 5.1.1.-5.5.), що розподіл генотипів відповідає

закону Харді- Вайнберга ($p > 0,05$). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи, нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці нижче наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.1.2. наведений розподіл генотипів в дослідній групі 1 та групі порівняння, виражений у відсотках.

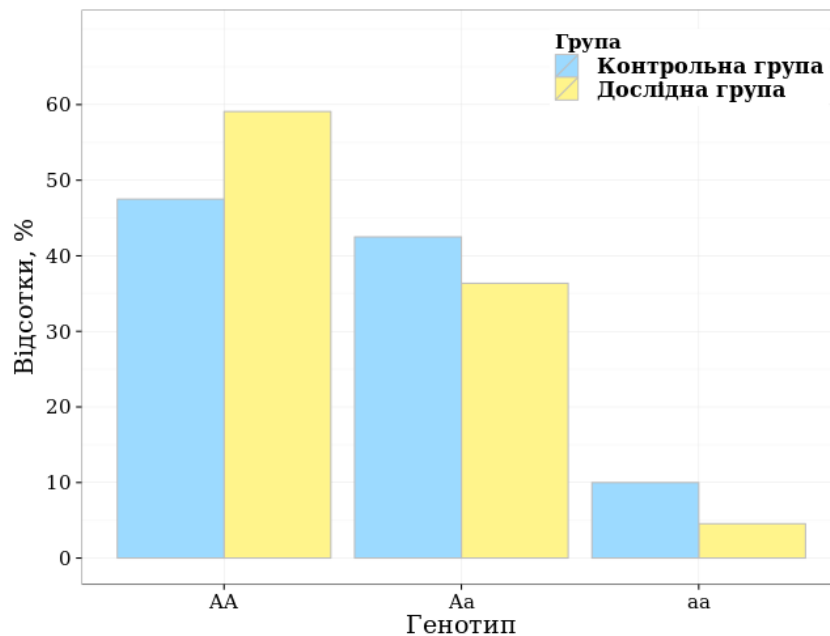


Рис. 5.1.2. Графік розподілу генотипів ММР-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) у групі порівняння пацієнтів та фенотиповими ознаками НДСТ

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів ММР-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) із розвитком післяопераційних ускладнень, був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2 та групі порівняння.

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,01$$

Статистична значущість = 0,92

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 1,18$$

Статистична значущість = 0,554

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.1.6.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47,5%)	27 (57,4%)	1,00		
CT	34 (42,5%)	16 (34%)	0,66 (0,3 – 1,42)	0,55	17,71
TT	8 (10%)	4 (8,5%)	0,7 (0,17 – 2,48)		

Таблиця 5.1.7.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47,5%)	27 (57,4%)	1,00		
CT + TT	42 (52,5%)	20 (42,6%)	0,67 (0,32 – 1,38)	0,28	15,72

Таблиця 5.1.8.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС + СТ	72 (90%)	43 (91,5%)	1,00		
ТТ	8 (10%)	4 (8,5%)	0,84 (0,21 – 2,83)	0,78	16,81

Таблиця 5.1.9.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС + ТТ	46 (57,5%)	31 (66%)	1,00		
СТ	34 (42,5%)	16 (34%)	0,7 (0,33 – 1,46)	0,35	16

Таблиця 5.1.10.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС	---	---	1,00		
2ТТ + СТ	---	---	0,76 (0,43 – 1,33)	0,35	15,98

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Отже, статистичний аналіз був проведений з метою виявлення можливої асоціації генетичного маркеру із ризиком розвитку захворювання (табл. 5.1.6.-5.1.10.). Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.1.8. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

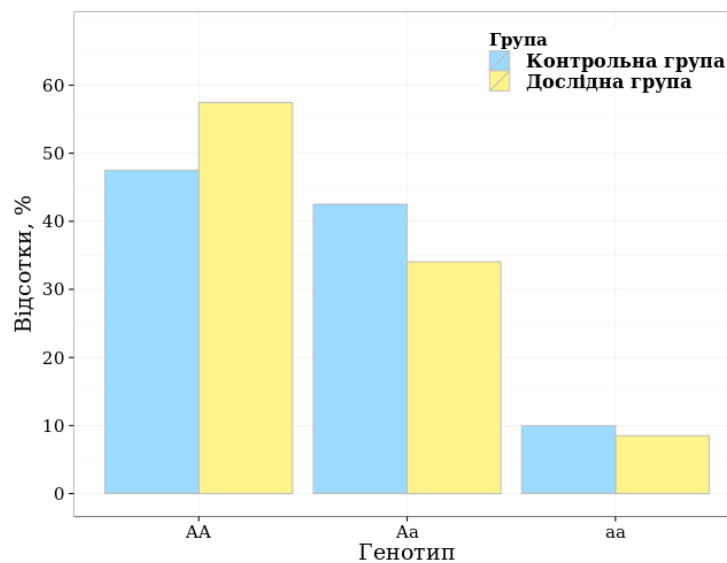


Рис. 5.1.3. Графік розподілу генотипів MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$) у групі порівняння пацієнтів та з післяопераційними ускладненнями

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$) із НДСТ та розвитком післяопераційних ускладнень був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 1 та групі дослідження 2.

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,05$$

Статистична значущість = 0,81

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,587$$

Статистична значущість = 0,746

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.1.11.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59,1%)	27 (57,4%)	1,00		
CT	16 (36,4%)	16 (34%)	0,96 (0,4 – 2,33)	0,75	16,59
TT	2 (4,5%)	4 (8,5%)	1,93 (0,35 – 14,75)		

Таблиця 5.1.12.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59,1%)	27 (57,4%)	1,00		
CT + TT	18 (40,9%)	20 (42,6%)	1.07 (0,46 – 2,48)	0,87	15,16

Таблиця 5.1.13.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC

СС + СТ	42 (95.5%)	43 (91,5%)	1,00		
ТТ	2 (4,5%)	4 (8,5%)	1,95 (0,36 – 14,63)	0,45	14,59

Таблиця 5.1.14.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС + ТТ	28 (63,6%)	31 (66%)	1,00		
СТ	16 (36,4%)	16 (34%)	0,9 (0,38 – 2,14)	0,82	15,13

Таблиця 5.1.15.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС	---	---	1,00		
2ТТ + СТ	---	---	1,16 (0,59 – 2,29)	0,67	15

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Отже, в результаті статистичного аналізу, який був проведений з метою виявлення можливої асоціації генетичного маркера із ризиком розвитку захворювання, відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$) (табл.5.1.11.-5.1.15.).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.1.13. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.1.4. наведений розподіл генотипів в контрольній та дослідній групах, виражений у відсотках.

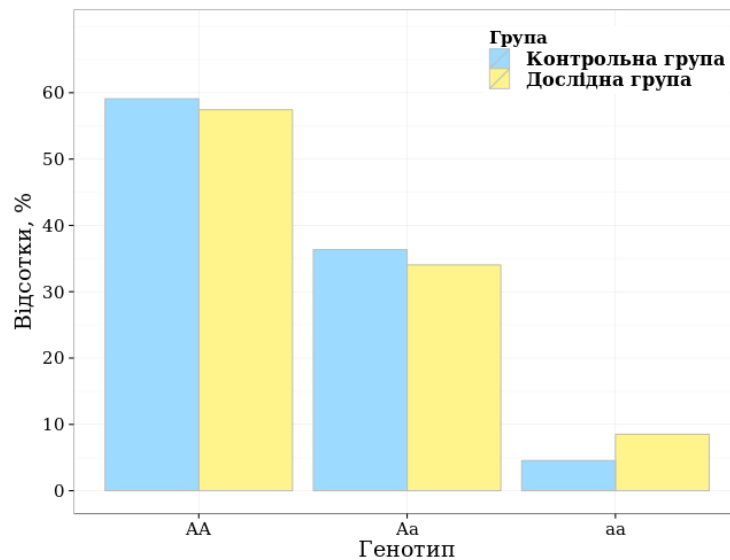


Рис. 5.1.4. Графік розподілу генотипів ММР-2 ($C^{1306} \rightarrow T$) у групі пацієнтів фенотиповими ознаками НДСТ та з післяопераційними ускладненнями

Відповідно, для виявлення генетично детермінованих передумов патології сполучної тканини та післяопераційній ускладнень ми провели аналіз поліморфізму гену тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази 2 (TIMP2) у групах пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ та у загальній групі пацієнтів у яких виникли післяопераційні ускладнення.

Результати генетичного розподілу TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групах

дослідження та порівняння представлені на рис. 5.1.5.

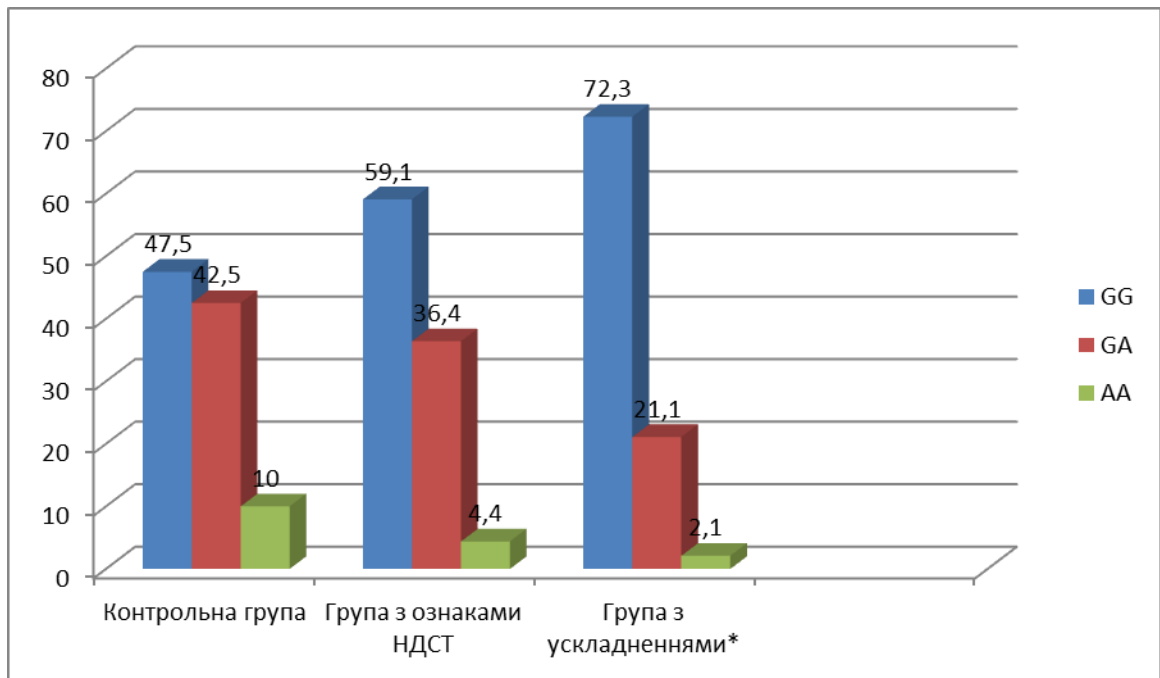


Рис. 5.1.5. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору гену TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$)

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із розвитком НДСТ був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 1 та групі порівняння.

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,18$$

Статистична значущість = 0,67

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,425$$

Статистична значущість = 0,808

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.1.16.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	24 (54,5%)	1,00		
GA	32 (40%)	15 (34,1%)	0,78 (0,35 – 1,72)	0,81	17,73
AA	8 (10%)	5 (11,4%)	1,04 (0,29 – 3,49)		

Таблиця 5.1.17.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	24 (54,5%)	1,00		
GA + AA	40 (50%)	20 (45,5%)	0,83 (0,4 – 1,74)	0,63	15,93

Таблиця 5.1.18.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + GA	72 (90%)	39 (88,6%)	1,00		
AA	8 (10%)	5 (11,4%)	1,15 (0,33 – 3,7)	0,81	16,1

Таблиця 5.1.19.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + AA	48 (60%)	29 (65,9%)	1,00		
GA	32 (40%)	15 (34,1%)	0,78 (0,35 – 1,66)	0,52	15,74

Таблиця 5.1.20.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44).

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	---	---	1,00		
2AA + GA	---	---	0,93 (0,53 – 1,61)	0,8	16,1

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$). (табл. 5.1.16.-.5.1.20.)

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.1.18. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.1.6. наведений розподіл генотипів в контрольній та дослідній групах, виражений у відсотках.

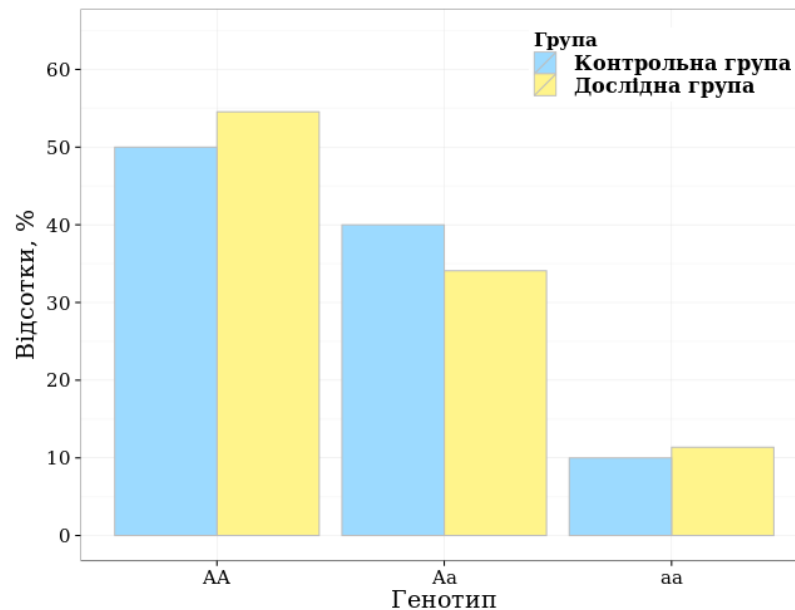


Рис. 5.1.6. Графік розподілу генотипів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі порівняння пацієнтів та фенотиповими ознаками НДСТ

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із розвитком післяопераційних ускладнень був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2 та групі порівняння.

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,18$$

Статистична значущість = 0,67

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 6,914$$

Статистична значущість = 0,032

Висновок: знайдено статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей.

Таблиця 5.1.21.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	34 (72,3%)	1,00		
GA	32 (40%)	12 (25,5%)	0,44 (0,19 – 0,97)	0,03	16,66
AA	8 (10%)	1 (2,1%)	0,15 (0,01 – 0,86)		

Таблиця 5.1.22.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	34 (72,3%)	1,00		
GA + AA	40 (50%)	13 (27,7%)	0.38 (0,17 – 0,82)	0,02	15,87

Таблиця 5.1.23.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + GA	72 (90%)	46 (97,9%)	1,00		
AA	8 (10%)	1 (2,1%)	0,2 (0,01 – 1,12)	0,13	18,8

Таблиця 5.1.24.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + AA	48 (60%)	35 (74,5%)	1,00		
GA	32 (40%)	12 (25,5%)	0,51 (0,23 – 1,12)	0,1	19,3

Таблиця 5.1.25.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	---	---	1,00		
2AA + GA	---	---	0,42 (0,21 – 0,79)	0,01	14,71

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Отже, проведений нами статистичний аналіз дозволив знайти зв'язок поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із розвитком післяопераційних ускладнень (табл. 5.2.20.-5.1.25.).

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді- Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p < 0,05$).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю

виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.1.23. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.1.6. наведений розподіл генотипів в контрольній та дослідній групах, виражений у відсотках.

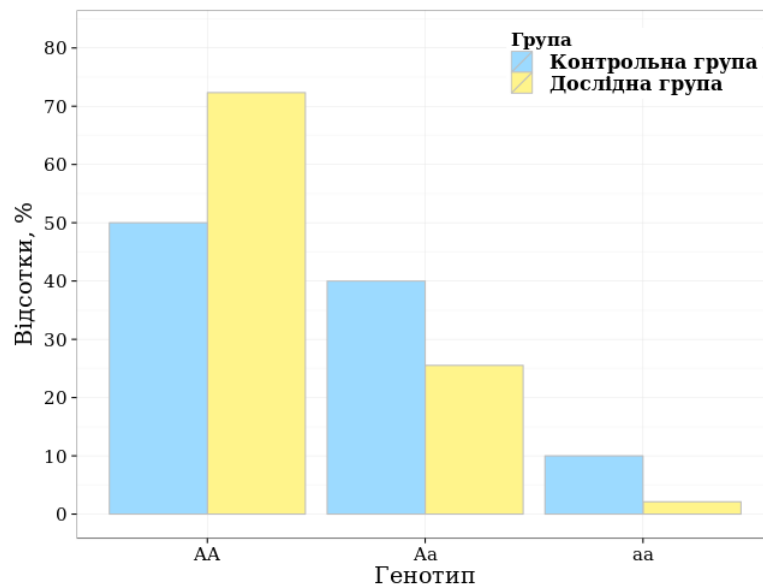


Рис. 5.1.6. Графік розподілу генотипів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі порівняння пацієнтів та з розвитком післяопераційних ускладнень

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групах пацієнтів із НДСТ та з розвитком післяопераційних ускладнень був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 1 (n=44) та групі дослідження 2 (n=47).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 1,15$$

$$\text{Статистична значущість} = 0,28$$

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 4,63$$

$$\text{Статистична значущість} = 0,099$$

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.1.26.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	24 (54,5%)	34 (72,3%)	1,00		
GA	15 (34,1%)	12 (25,5%)	0,56 (0,22 – 1,41)	0,1	16,07
AA	5 (11,4%)	1 (2,1%)	0,14 (0,01 – 0,95)		

Таблиця 5.1.27.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	24 (54,5%)	34 (72,3%)	1,00		
GA + AA	20 (45,5%)	13 (27,7%)	0,46 (0,19 – 1,09)	0,08	15,82

Таблиця 5.1.28.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + GA	39 (88,6%)	46 (97,9%)	1,00		
AA	5 (11,4%)	1 (2,1%)	0,17 (0,01 – 1,11)	0,11	15,56

Таблиця 5.1.29.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + AA	29 (65,9%)	35 (74,5%)	1,00		
GA	15 (34,1%)	12 (25,5%)	0,66 (0,26 – 1,63)	0,37	18,15

Таблиця 5.1.30.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (n=47).

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	---	---	1,00		
2AA + GA	---	---	0,47 (0,22 – 0,95)	0,04	14,45

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$). (табл. 5.1.26.-5.1.30.)

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.1.28. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.1.7. наведений розподіл генотипів у групах пацієнтів із НДСТ та з розвитком післяопераційних ускладнень, виражений у відсотках.

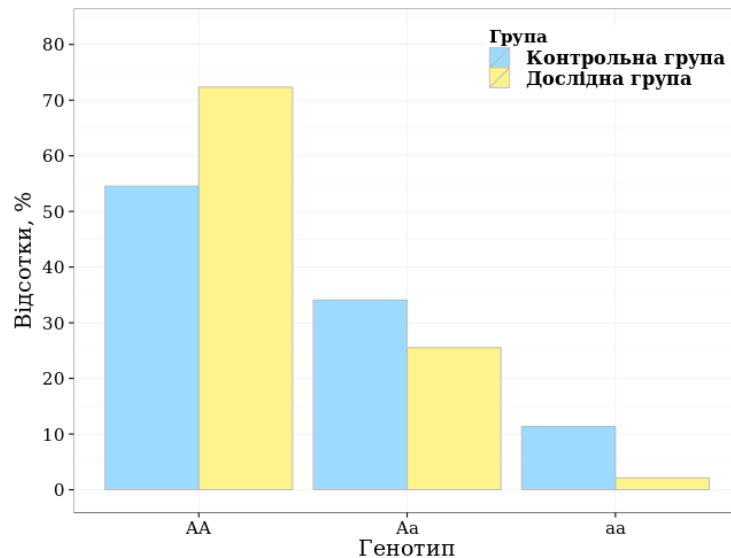


Рис. 5.1.7. Графік розподілу генотипів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групах пацієнтів із НДСТ та з розвитком післяопераційних ускладнень

Отримані нами дані дослідження поліморфних варіантів генів MMP2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) в українській популяції ($n=80$) в цілому відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США [254,255]. Найближчими за частотою генотипних варіацій досліджуваних генів були популяції Австрії [256], Нідерландів [257].

Ми виявили суттєві відмінності при порівнянні з популяціями африканської та азіатської раси [258,259]. Цікавим є те, що у вказаних популяціях частота основного C алеля гена MMP-2 (rs243865) становила 93,7% (Африка) та 90% (Азія), що значно перевищує показники нашої контрольної групи (76%) та європейської популяції (75,5%). Тоді як, мінорний T алель зустрічався у 24% контрольної групи, і в 10% (Азія) та 6,7% (Африка), відповідно [254].

У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) були визначені варіанти генотипів, які асоційовані з розвитком деяких абдомінальних післяопераційних ускладнень.

При вивченні частоти алельного поліморфізму гена MMP-2 у дослідній групі 2 не було виявлено статистично достовірних відмінностей у порівнянні

з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по CC, CT і TT варіантам. (рис.5.1.1.)

При аналізі носіїв генотипів TIMP-2 ми отримали статично достовірні дані: у групі з післяопераційними ускладненнями GG варіант генотипу становив 72,3%, що у 1,5 рази вище за показники контрольної групи (72,3% проти 50%, $p < 0,05$). Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з післяопераційними ускладненнями було 2,1%, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10%. Гетерозиготний варіант GA у дослідній групі 2 практично вдвічі перевищував показники зустрічаємості у порівнянні з загальнопопуляційними показниками (21,1% проти 40%, $p < 0,05$). (рис.5.1.5.)

У той же час, частота алельного поліморфізму генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі з післяопераційними ускладненнями та у групі з фенотиповими ознаками НДСТ мала практично однакові тенденції та статистично вірогідно не відрізнялася. Виявлені асоціації можуть свідчити про генетично детермінований зв'язок НДСТ з розвитком деяких післяопераційних ускладнень та потребують подальшого вивчення.

Враховуючи роль матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у процесах синтезу та протеолізу, ремоделювання сполучної тканини, обміні білків сполучної тканини, здатність впливати на проникність судинної стінки та ангіогенез [260] актуальність їх вивчення у контексті патогенезу розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, зовнішніх кишкових нориць та евентрацій є безсумнівною [261].

Для уточнення можливої генетичної детермінації вищевказаних патологічних станів ми провели комплексне генетично-статистичне дослідження, дослідивши поліморфізми в окремих групи пацієнтів з розвитком неспроможності швів порожнистих органів травлення (група 2.1.), зовнішніх кишкових нориць (2.2.) та з розвитком евентрацій (2.3.).

5.2. Аналіз поліморфізму генів MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G³⁰³ →A), rs9900972 у пацієнтів з неспроможністю швів порожнистих органів травлення

У вітчизняних та закордонних літературних джерелах практично відсутні публікації про генетичну детермінацію патології сполучної тканини у розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення.

З огляду на майже не досліджену роль генетичної схильності у розвитку післяопераційних ускладнень, а саме, неспроможності швів анастомозів, ми задалися метою вивчити поліморфізм генів, що кодують матриксну металопротеїназу 2-го типу (MMP-2) та тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ 2-го типу (TIMP-2) .

У літературі є низка публікацій про виявлення зміни співвідношення колагену I/III типу, підвищення експресії MMP-1 та MMP-2 у слизовій оболонці та MMP-2 та MMP-9 у підслизовому шарі товстої кишки у групі пацієнтів з неспроможністю колоректального анастомозу [204,238]. Проте, публікацій про дослідження генетичного поліморфізму матриксних металопротеїназ та їх регуляторів в аспекті розвитку неспроможності швів анастомозів ми не знайшли.

Виявивши статистично вірогідні відмінності генетичного поліморфізму у групі дослідження 2 (n=47), в якій були зібрані пацієнти з післяопераційними ускладненнями (детально у розділі 5.1.), ми продовжили генетично-статистичний аналіз, сформувавши окремі групи пацієнтів з розвитком неспроможності швів порожнистих органів травлення (група 2.1.), зовнішніх кишкових нориць (2.2.) та з розвитком евентрацій (2.3.).

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), та TIMP2 (G³⁰³ →A) із ризиком розвитку неспроможності нами був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у досліджуваних групах пацієнтів (табл.5.2.1).

Таблиця 5.2.1

**Розподіл поліморфних варіантів генів MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та
TIMP2 (G³⁰³ →A), rs9900972 у досліджуваних групах**

Досліджуваний ген		Контрольна група n=80 (%)	Дослідна група 1 (з фенотиповими ознаками ДСТ) n=44 (%)	Дослідна група 2.1 (з неспроможністю швів анастомозів) n=17 (%)
MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T)	CC	38 (47,5%)	26 (59,1%)	11 (64,7%)
	CT	34 (42,5%)	16 (36,4%)	5 (29,4%)
	TT	8 (10%)	2 (4,5%)	1 (5,9%)
Тест Харді–Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=0,01$, p>0,05	$\chi^2=0,05$, p>0,05	$\chi^2=0,17$, p>0,05
TIMP2 (G ³⁰³ →A),	GG	50 (50%)	24 (54,5%)	14 (82,4%)
	GA	32 (40%)	15 (34,1%)	3 (17,6%)
	AA	8 (10%)	5 (11,4%)	0 (%)
Тест Харді–Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=0,18$, p>0,05	$\chi^2=1,15$, p>0,05	$\chi^2=0,15$, p>0,05

У групу дослідження 1 (n=47) відібрані пацієнти з наявністю не менше 3-х ознак-фенів з сумарним індексом виявлюваності не менше 1,92 за фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової (2013). У групу дослідження 2.1 було відповідно до критеріїв включення (детально описано у розділі 2) було відібрано пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення (n=17).

Групу порівняння, що, водночас, слугувала для визначення поліморфізму MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) та TIMP-2 (G³⁰³ →A) в українській популяції склало 80 практично здорових людей [262].

Результати генетичного розподілу поліморфізму MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 5.2.1.

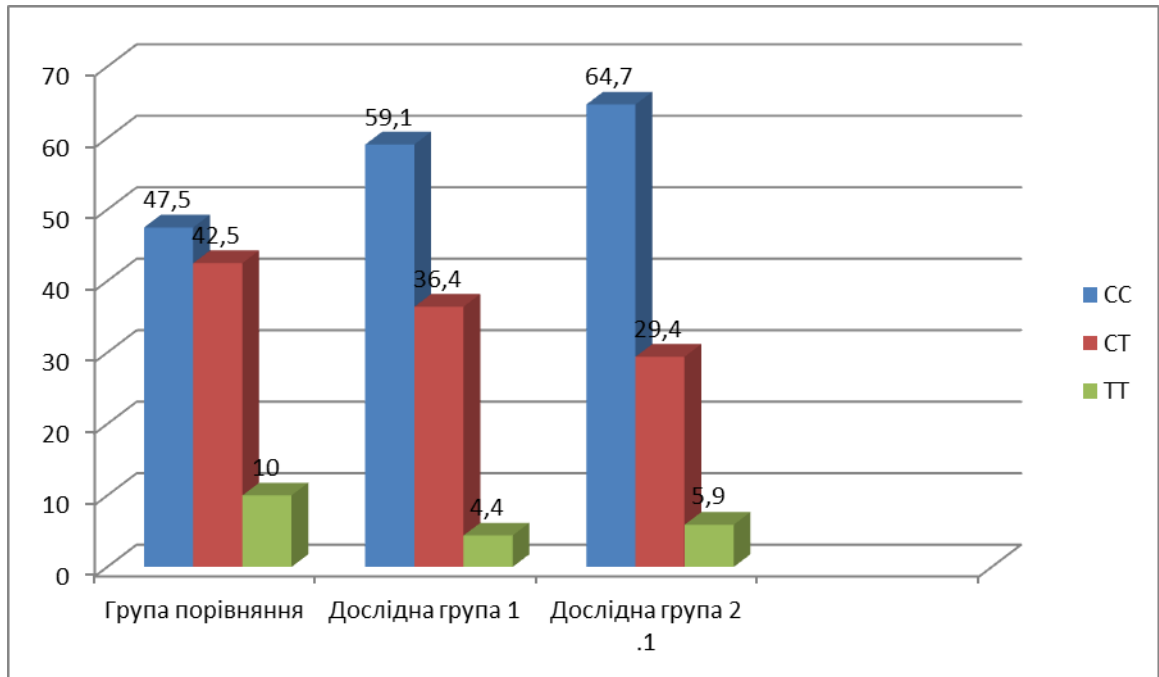


Рис. 5.2.1. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору гену
MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ → T)

Звертає на себе увагу той факт, що у дослідних 1 та 2.1 групах вдвічі менше носіїв гомозиготного TT-генотипу у порівнянні з контролем: 4,4% та 5,9% проти 10% ($p > 0,05$), відповідно. Проте носіїв домінуючого в усіх групах CC-генотипу було найбільше у групі з неспроможністю швів (дослідна 2.1): 64,7% проти 47,5% ($p > 0,05$) в контролі

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) із розвитком неспроможності швів анастомозів був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.1 ($n=17$) та групі порівняння ($n=80$).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,01$$

Статистична значущість = 0,92

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 1,675$$

Статистична значущість = 0,433

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.2.2.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47,5%)	11 (64,7%)	1,00		
CT	34 (42,5%)	5 (29,4%)	0,51 (0,15 - 1,55)	0,43	15,23
TT	8 (10%)	1 (5,9%)	0,43 (0,02 – 2,75)		

Таблиця 5.2.3.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47,5%)	11 (64,7%)	1,00		
CT + TT	42 (52,5%)	6 (35,3%)	0,49 (0,16 – 1,43)	0,2	13,25

Таблиця 5.2.4.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC

CC + CT	72 (90%)	16 (94,1%)	1,00		
TT	8 (10%)	1 (5,9%)	0,56 (0,03 – 3,39)	0,6	14.62

Таблиця 5.2.5.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + TT	46 (57,5%)	12 (70,6%)	1,00		
CT	34 (42,5%)	5 (29,4%)	0,56 (0,17 – 1,68)	0,32	13,9

Таблиця 5.2.6.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	---	---	1,00		
2TT + CT	---	---	0,58 (0,22 – 1,34)	0,23	13,35

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді- Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$). (табл.5.2.2.-5.2.6.)

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.2.4. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.2.3. наведений розподіл генотипів в групах порівняння та у пацієнтів з розвитком неспроможності швів, виражений у відсотках.

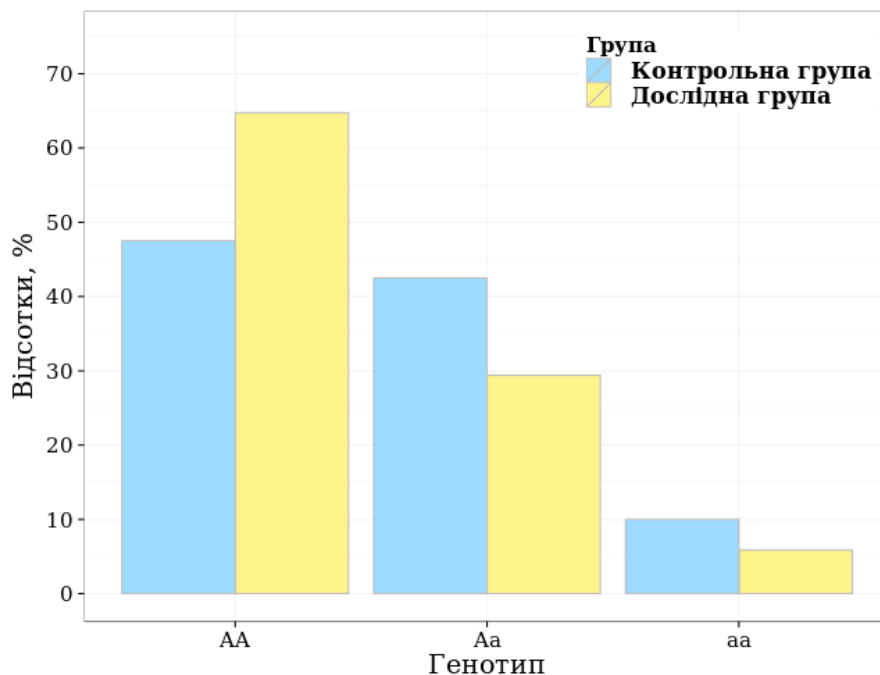


Рис. 5.2.3. Графік розподілу генотипів MMR2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) у групах порівняння та у пацієнтів з розвитком неспроможності швів

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMR-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) із розвитком НДСТ та неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 1 (n=47) та групі дослідження №2 (n=17).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,05$$

Статистична значущість = 0,81

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,28$$

Статистична значущість = 0,869

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.2.7.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59.1%)	11 (64.7%)	1,00		
CT	16 (36.4%)	5 (29.4%)	0.74 (0,2 - 2.44)	0,87	14.73
TT	2 (4.5%)	1 (5.9%)	1.18 (0,05 - 13.63)		

Таблиця 5.2.8.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59.1%)	11 (64.7%)	1,00		
CT + TT	18 (40,9%)	6 (35.3%)	0.79 (0,23 - 2.47)	0,69	12.85

Таблиця 5.2.9.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + CT	42 (95.5%)	16 (94.1%)	1,00		
TT	2 (4.5%)	1 (5.9%)	1.31 (0.06 - 14.64)	0,83	12.97

Таблиця 5.2.10.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + TT	28 (63.6%)	12 (70,6%)	1,00		
CT	16 (36.4%)	5 (29.4%)	0.73 (0,2 - 2.37)	0,61	12.75

Таблиця 5.2.11.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	---	---	1,00		
2TT + CT	---	---	0,88 (0.31 - 2.26)	0,8	12.95

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Отже, відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем

свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$). (табл.5.2.6.-5.2.11.)

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.2.8. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.2.4. наведений розподіл генотипів у групах дослідження 1 та у пацієнтів з розвитком неспроможності швів, виражений у відсотках.

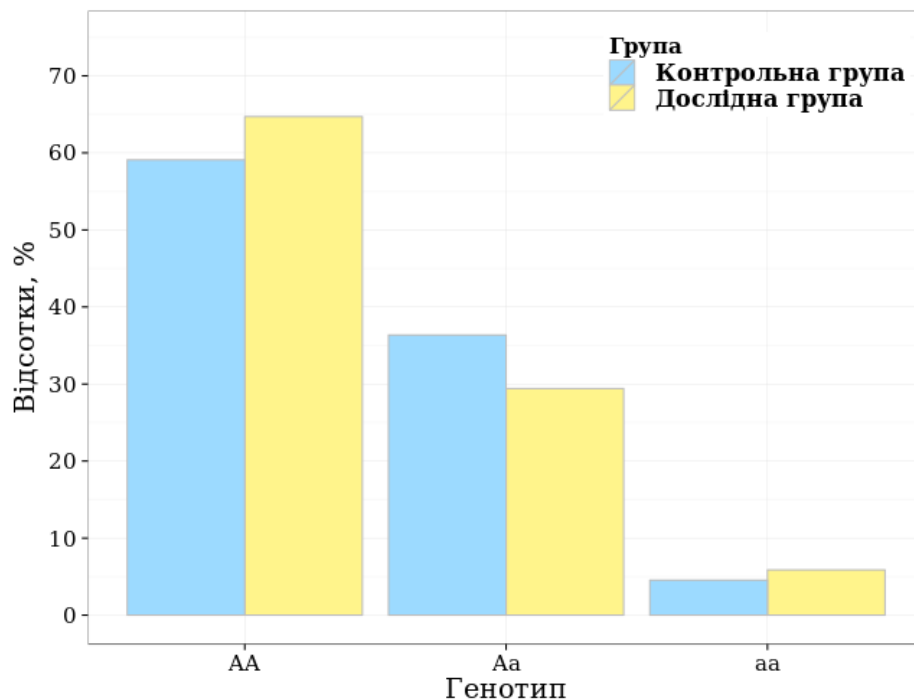


Рис. 5.2.4. Графік розподілу генотипів MMP2 ($C^{1306} \rightarrow T$) у групах дослідження 1 та у пацієнтів з розвитком неспроможності швів

Результати генетичного розподілу алельного поліморфізму гену TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 5.2.5.

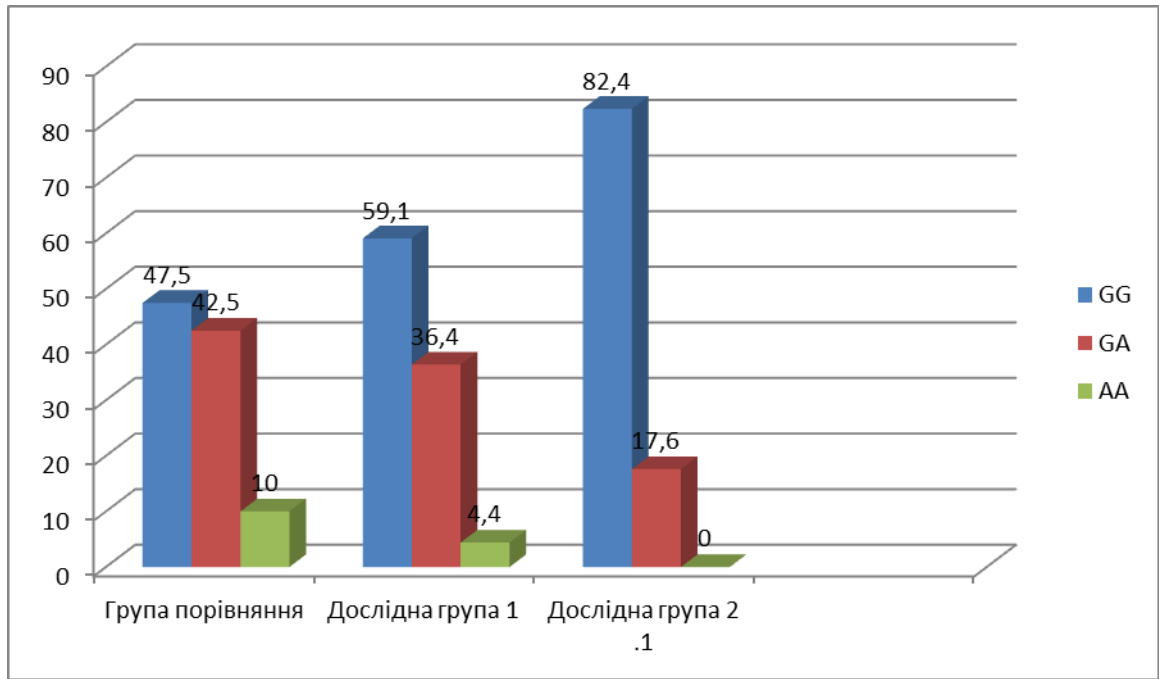


Рис. 5.2.5. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору гену
TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$)

В обстеженій популяції у групі порівняння та у дослідній групі 1 розподіл носіїв GG, GA та AA генотипів був достовірно схожим (рис 5.2.). Проте, у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (дослідна 2.1) розподіл носіїв генотипів достовірно відрізнявся. Так, домінуючий GG варіант майже вдвічі, достовірно, перевищував показники контролю та дослідної групи 1 (82,4% проти 50% та 54,4% відповідно, $p < 0,05$). Гетерозиготний GA генотип у другій дослідній групі зустрічався більш ніж удвічі рідше, ніж у контролі (17,6% проти 40%). Носіїв гомозиготного AA генотипу у групі з неспроможністю швів не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків (рис 5.2.).

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів гену TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із розвитком неспроможності швів анастомозів був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.1 ($n=17$) та групі порівняння ($n=80$).

Тест Харді-Вайнберга

$\chi^2 = 0,18$

Статистична значущість = 0,67

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$\chi^2 = 6.278$

Статистична значущість = 0,043

Висновок: знайдено статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей.

Таблиця 5.2.12.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	14 (82.4%)	1,00		
GA	32 (40%)	3 (17.6%)	0,27 (0,06 - 0,91)	0,04	13.09
AA	8 (10%)	0 (0%)	0 (NA - Inf)		

Таблиця 5.2.13.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	14 (82.4%)	1,00		
GA + AA	40 (50%)	3 (17.6%)	0,21 (0,05 - 0.72)	0,02	12.38

Таблиця 5.2.14.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + GA	72 (90%)	17 (100%)	1,00		
AA	8 (10%)	0 (0%)	0 (NA 1.47925310463126e+266)	1	15.62

Таблиця 5.2.15.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + AA	48 (60%)	14 (82.4%)	1,00		
GA	32 (40%)	3 (17.6%)	0.32 (0,07 - 1.08)	0,09	15.52

Таблиця 5.2.16.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	---	---	1,00		
2AA + GA	---	---	0,23 (0,05 - 0.7)	0,02	11.44

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без

використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей (табл.5.2.12.-5.2.16.).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці 5.2.14. наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

Отже, при аналізі носіїв генотипів TIMP-2 ми отримали статично достовірні дані: у групі з неспроможністю швів GG варіант становив 82,4%, що у 1,6 рази вище за показники контрольної групи (82,4% проти 54,4%, $p < 0,05$). Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з неспроможністю швів не було виявлено, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10%.

На рисунку 5.2.6 наведений розподіл генотипів в дослідній групі 1 та дослідній групі 2.1, виражений у відсотках.

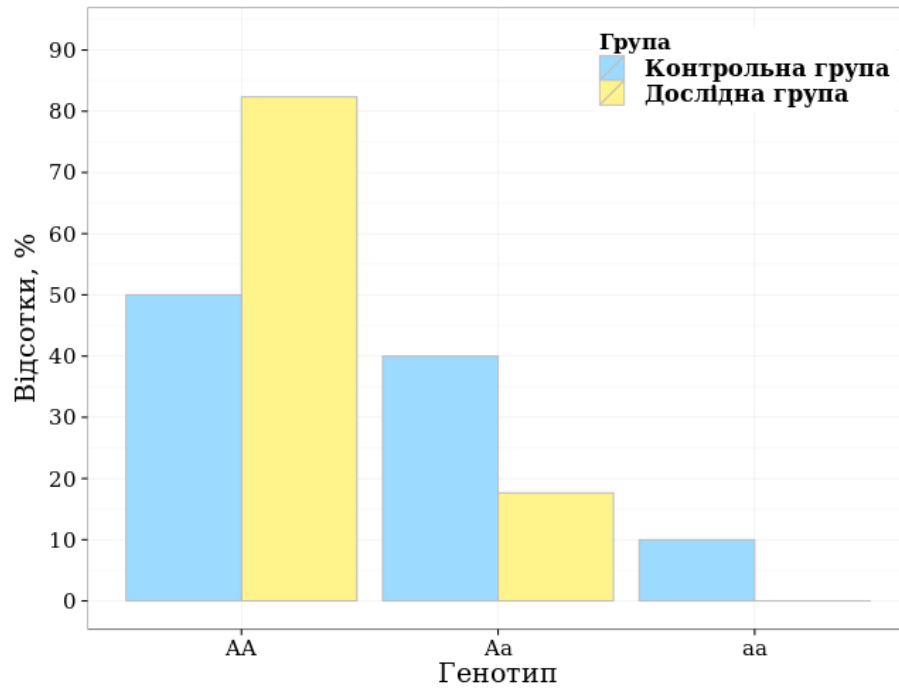


Рис. 5.2.6. Графік розподілу генотипів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групах порівняння та у пацієнтів з розвитком неспроможності швів

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів гену TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із НДСТ та розвитком неспроможності швів анастомозів був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.1 (n=17) та дослідній групі 1 (n=47).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 1.15$$

Статистична значущість = 0,28

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 4.578$$

Статистична значущість = 0,101

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.2.17.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	24 (54.5%)	14 (82.4%)	1,00		
GA	15 (34.1%)	3 (17.6%)	0.34 (0,07 - 1.27)	0,1	12.84
AA	5 (11.4%)	0 (0%)	0 (NA - Inf)		

Таблиця 5.2.18.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	24 (54.5%)	14 (82.4%)	1,00		
GA + AA	20 (45.5%)	3 (17.6%)	0,26 (0,05 - 0,92)	0,05	12.43

Таблиця 5.2.19.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + GA	39 (88.6%)	17 (100%)	1,00		
AA	5 (11.4%)	0 (0%)	0 (NA - Inf)	1	13.36

Таблиця 5.2.20.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC

GG + AA	29 (65.9%)	14 (82.4%)	1,00		
GA	15 (34.1%)	3 (17.6%)	0,41 (0,09 - 1.52)	0,22	15.09

Таблиця 5.2.21.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів (n=17)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	---	---	1,00		
2AA + GA	---	---	0,28 (0,06 - 0,83)	0,05	11,38

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді- Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей (табл.5.2.17.-5.2.21.).

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці (табл.5.2.13.) наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.2.7. наведений розподіл генотипів в дослідній групі 1 та дослідній групі 2.1, виражений у відсотках.

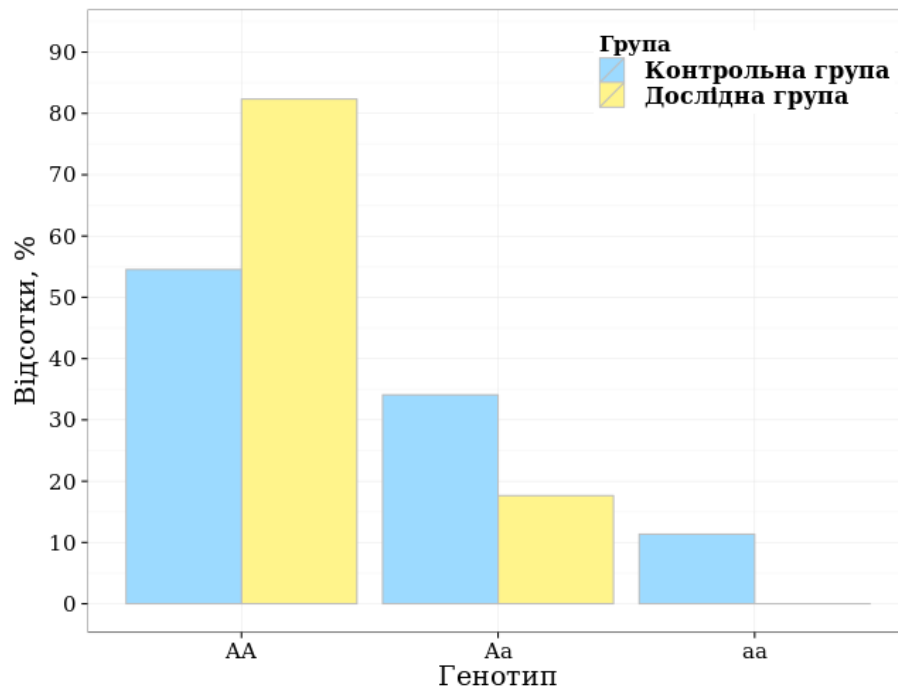


Рис. 5.2.7. Графік розподілу генотипів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групах дослідження 1 та у пацієнтів з розвитком неспроможності швів

У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$), та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) були визначені варіанти генотипів, які асоційовані з ризиком розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення [262].

Так, у дослідній групі з неспроможністю швів носії гомозиготного CC генотипу гену MMP2 зустрічались в 1,36 рази частіше, у порівнянні з контрольною групою (рис.5.2.1.). У той же час, мінорних гомозигот TT у групі хворих з неспроможністю швів було майже вдвічі менше ніж у контролі (5,9% проти 10% ($p > 0,05$)) [263].

При аналізі носіїв генотипів TIMP-2 ми отримали статично достовірні дані: у групі з неспроможністю швів GG варіант становив 82,4%, що у 1,6 рази вище за показники контрольної групи (82,4% проти 54,4%, $p < 0,05$). Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з неспроможністю швів не було виявлено, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10% (рис.5.2.5.) [264].

MMP та їх інгібітори TIMP відіграють значну роль у процесах білкового метаболізму, ремоделюванні елементів сполучної тканини та ангиогенезу [260], тому результати нашого дослідження можуть свідчити про їх роль у патогенезі розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення.

5.3. Аналіз поліморфізму генів MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G³⁰³→A), rs9900972 у пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями

З огляду на майже не досліджену роль генетичної схильності у розвитку зовнішніх кишкових нориць, дослідили поліморфізм генів MMP-2 та TIMP-2 у даної групи хворих.

Виявивши статистично вірогідні відмінності генетичного поліморфізму у загальній групі дослідження 2 (n=47) в якій були зібрані пацієнти з післяопераційними ускладненнями, ми сформували окрему групу пацієнтів з розвитком зовнішніх кишкових нориць (2.2) та провели генетичні дослідження.

У групу дослідження 2.2 було відповідно до критеріїв включення (детально описано у розділі 2) було відібрано пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19).

Групу порівняння, що, водночас, слугувала для визначення поліморфізму MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), та TIMP2 (G³⁰³→A) в українській популяції склало 80 практично здорових людей.

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), та TIMP2 (G³⁰³→A) із ризиком розвитку неспроможності нами був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у досліджуваних групах пацієнтів (табл.5.3.1) [248].

Таблиця 5.3.1.

Розподіл поліморфних варіантів генів MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G303→A), rs9900972 в досліджуваних групах

Досліджуваний ген		Група порівняння n=80 (%)	Дослідна група 1 n=44 (%)	Дослідна група 2.2 (n=19 (%))
MMP-2	CC	38 (47,5%)	26 (59,1%)	10 (52,6%)

(C⁻¹³⁰⁶ →T)	СТ	34 (42,5%)	16 (36,4%)	7 (36,8%)
	ТТ	8 (10%)	2 (4,5%)	2 (10,5%)
Тест Харді–Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=0,01$, p>0,05	$\chi^2=0,05$, p>0,05	$\chi^2=0,21$, p>0,05
Тест χ^2 , (χ^2 , p)		-	$\chi^2=2,051$, p>0,05	$\chi^2=0,206$, p>0,05
ТІМР-2 (G³⁰³ →A),	GG	50 (50%)	24 (54,5%)	15 (78,9%)
	GA	32 (40%)	15 (34,1%)	4 (21,1%)
	AA	8 (10%)	5 (11,4%)	0 (%)
Тест Харді–Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=0,18$, p>0,05	$\chi^2=1,15$, p>0,05	$\chi^2=0,26$, p>0,05
Тест χ^2 , (χ^2 , p)		-	$\chi^2=0,425$, p>0,05	$\chi^2=5,73$, p=0,057

При аналізі частоти алельного поліморфізму гена ММР-2 у дослідній групі 2 не було виявлено статистично достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену ММР-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по СС, СТ і ТТ варіантам [261].

У той же час, відмінності частоти розподілу генотипів гена ТІМР-2 (G³⁰³ →A), у групах контролю та дослідної групи 2 з зовнішніми кишковими норицями були на межі статистичної значущості: p=0,057. Так, домінуючий гомозиготний GG варіант в 1,58 рази, перевищував показники контролю (p=0,057) та в 1,46 рази дослідної групи 1 (p>0,05). Гетерозиготний GA генотип у дослідній групі 2 зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1% проти 40%, p=0,057) та в 1,6 рази рідше ніж у дослідній 1 групі (p>0,05). Носіїв гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків [265].

Результати генетичного розподілу поліморфізму ММР-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 5.3.1.

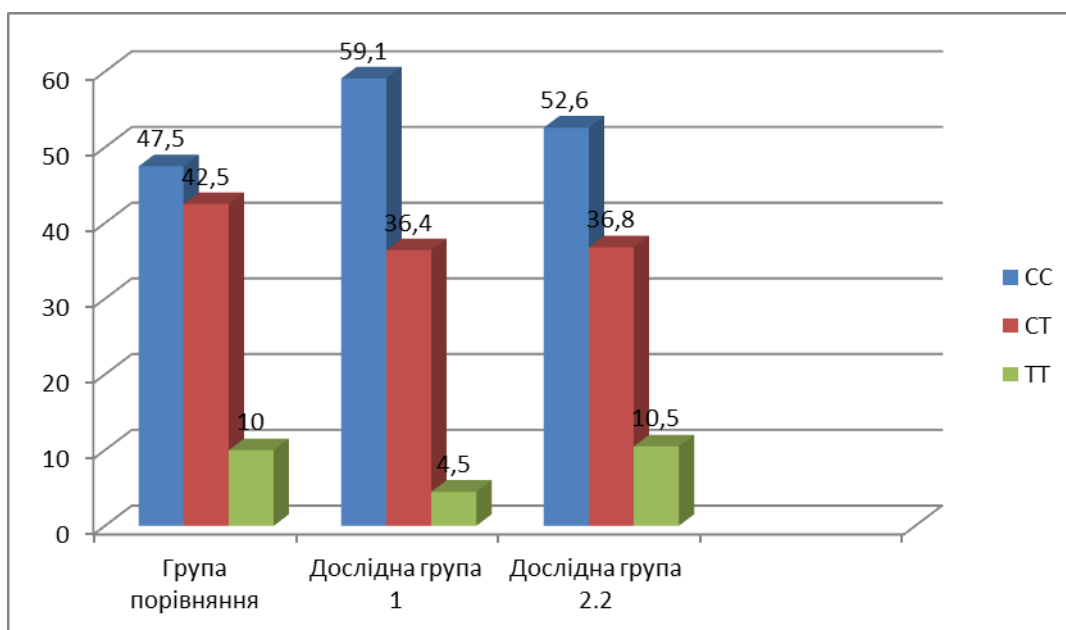


Рис 5.3.1 Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору (C⁻¹³⁰⁶ → T) гену MMR2

При аналізі частоти алельного поліморфізму гену MMR-2 виявлено, що носіїв домінуючого в усіх групах CC-генотипу було найбільше у групі з фенотиповими ознаками НДСТ (дослідна 1): 59,1% проти 47,5% ($p > 0,05$) в контролі. Тоді як носіїв гомозиготного TT-генотипу, в дослідній 1 групі, було більш як вдвічі менше (4,5% проти 10% ($p > 0,05$)). Звертає на себе увагу той факт, що у дослідних 2 групі з кишковими норицями розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMR-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по CC, CT і TT варіантам (рис. 5.3.1).

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMR-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) із розвитком зовнішніх кишкових нориць був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.2 ($n=19$) та групі порівняння ($n=80$) [265].

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,01$$

Статистична значущість = 0,92

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,206$$

Статистична значущість = 0,902

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.3.2.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норіцями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47.5%)	10 (52.6%)	1,00		
CT	34 (42.5%)	7 (36.8%)	0,78 (0,26 - 2.26)	0,9	15.94
TT	8 (10%)	2 (10,5%)	0,95 (0,13 - 4.58)		

Таблиця 5.3.3.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норіцями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47.5%)	10 (52.6%)	1,00		
CT + TT	42 (52.5%)	9 (47.4%)	0,81 (0,29 - 2.23)	0,69	13.99

Таблиця 5.3.4.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норіцями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
---------	-------------	------------	-------------------	---------	-----

СС + СТ	72 (90%)	17 (89,5%)	1,00		
ТТ	8 (10%)	2 (10,5%)	1.06 (0,15 - 4.71)	0,95	14,14

Таблиця 5.3.5.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС + ТТ	46 (57,5%)	12 (63,2%)	1,00		
СТ	34 (42,5%)	7 (36,8%)	0,79 (0,27 – 2,18)	0,65	13,94

Таблиця 5.3.6.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС	---	---	1,00		
2ТТ + СТ	---	---	0,9 (0,4 - 1.9)	0,79	14,07

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

Аналіз мультиплікативної моделі успадкування гену ММР-2 (С¹³⁰⁶→Т), при порівнянні групи контролю (n=80) та дослідної групи 2 з зовнішніми кишковими норицями (n=19) засвідчив відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга (p>0,05), яка у контрольній групі була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи ми не знайшли статистично значущі відмінності (p>0,05) у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей (табл.5.3.2.-

5.3.6.). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке (табл. 5.3.4.).

На рисунку 5.3.2. наведений розподіл генотипів ММР-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) в групі порівняння та дослідній групі 2.2, виражений у відсотках.

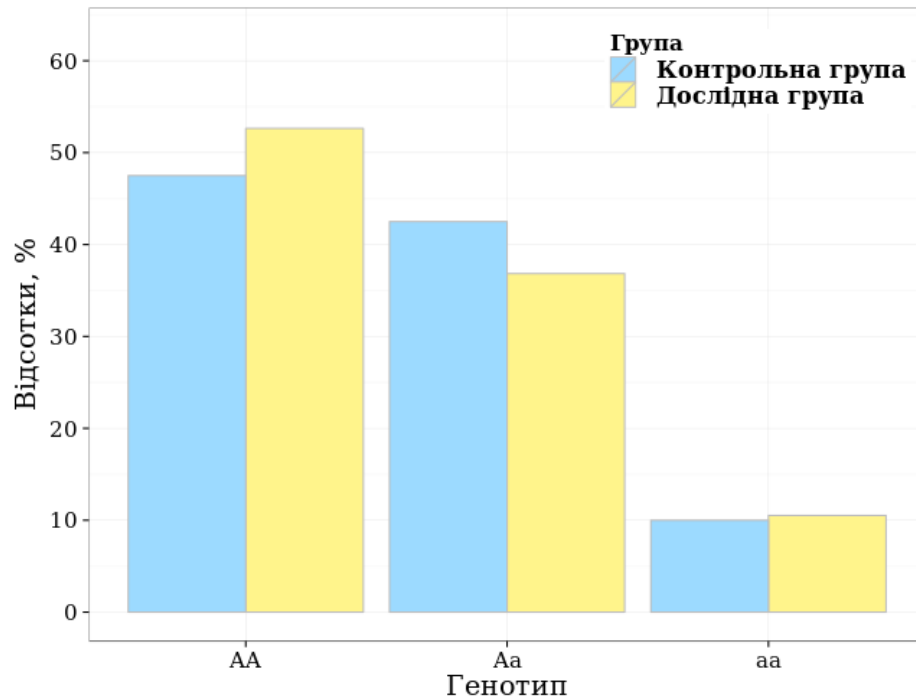


Рис. 5.3.2. Графік розподілу генотипів ММР-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) у групах дослідження 1 та у пацієнтів з розвитком зовнішніх кишкових нориць

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів ММР-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) із наявністю НДСТ та розвитком зовнішніх кишкових нориць був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.2 (n=19) та групі дослідження 1 (n=44).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,05$$

Статистична значущість = 0,81

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,845$$

Статистична значущість = 0,655

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.3.7.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59,1%)	10 (52,6%)	1,00		
CT	16 (36,4%)	7 (36,8%)	1,14 (0,35 – 3,58)	0,66	15,24
TT	2 (4,5%)	2 (10,5%)	2,6 (0,28 – 24,21)		

Таблиця 5.3.8.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59,1%)	10 (52,6%)	1,00		
CT + TT	18 (40,9%)	9 (47,4%)	1.3 (0,44 – 3,87)	0,63	138

Таблиця 5.3.9.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + CT	42 (95,5%)	17 (89,5%)	1,00		
TT	2 (4,5%)	2 (10,5%)	2,47 (0,28 – 21,99)	0,38	13,29

Таблиця 5.3.10.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + TT	28 (63,6%)	12 (63,2%)	1,00		
CT	16 (36,4%)	7 (36,8%)	1,02 (0,32 – 3,09)	0,97	14,03

Таблиця 5.3.11.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	---	---	1,00		
2TT + CT	---	---	1,38 (0,57 - 3.29)	0,46	13,49

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

При аналізі моделей успадкування гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T), а саме: кодомінантної, доміантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної у групах контролю (n=80) та дослідної групи 1 з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44) виявлено, що розподіл генотипів відповідає закону Харді-

Вайнберга ($p > 0,05$). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи, нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей (табл.5.3.7.-5.3.12.). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці нижче наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке (табл. 5.3.9).

На рисунку 5.3.3. наведений розподіл генотипів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) в дослідній групі 2 та дослідній групі 2.2, виражений у відсотках.

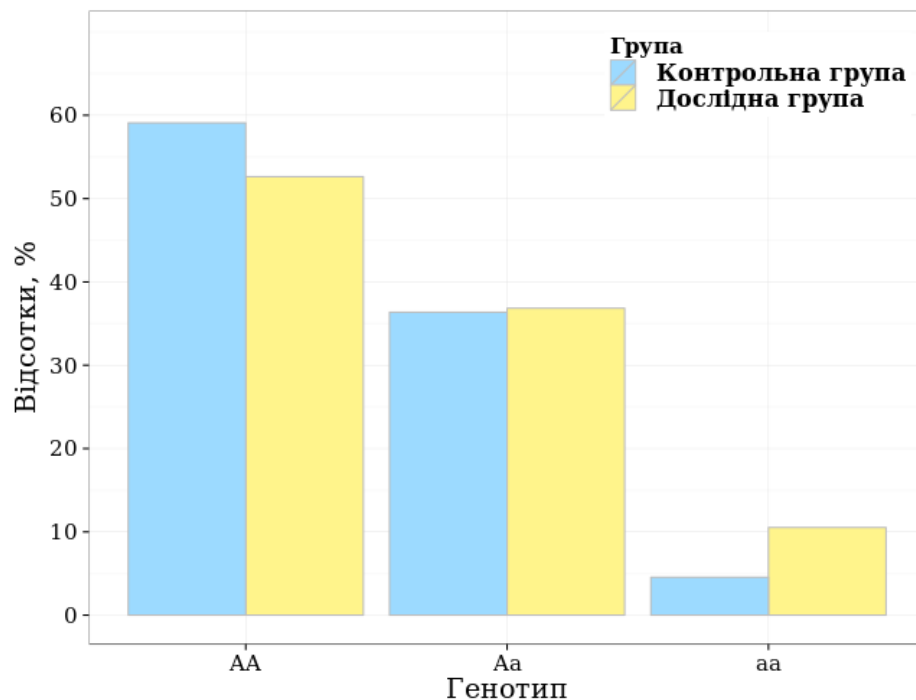


Рис. 5.3.3. Графік розподілу генотипів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) у групах дослідження 1 та у пацієнтів з розвитком зовнішніх кишкових нориць

Результати генетичного розподілу поліморфізму TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 5.3.4.

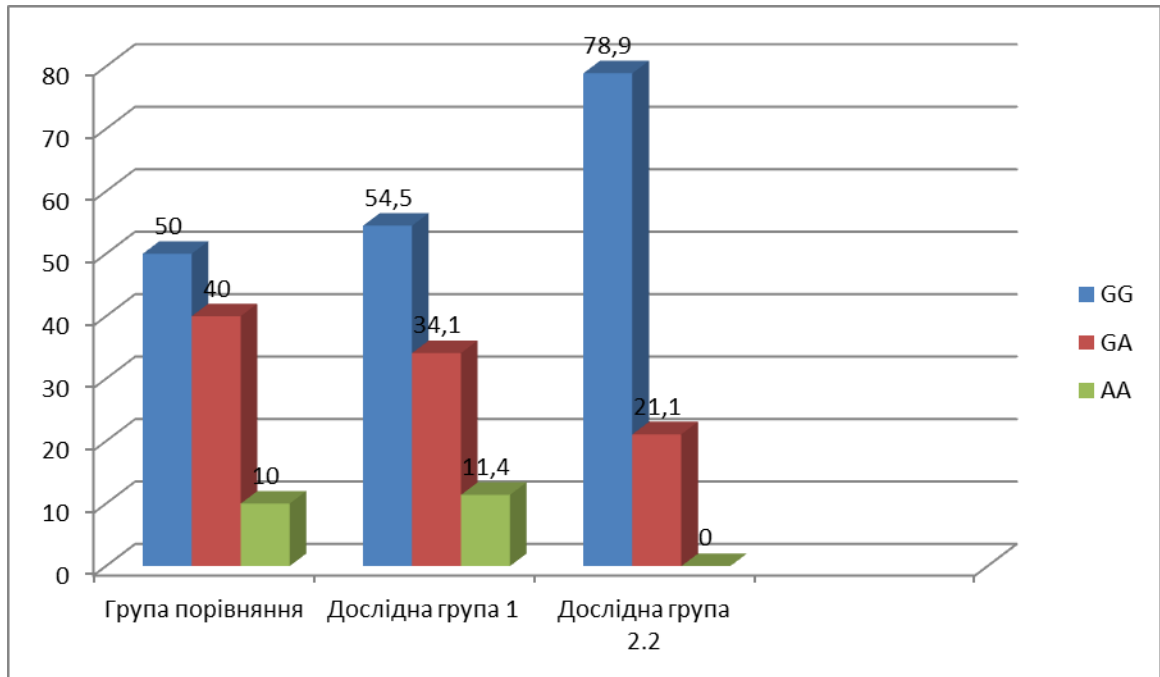


Рис. 5.3.4. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору ($G^{303} \rightarrow A$) гену TIMP-2

В обстеженій популяції у групі контролю та у дослідній групі 1 розподіл носіїв GG, GA та AA генотипів загалом був схожим. Проте, у групі пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (дослідна 2.2) розподіл носіїв генотипів суттєво відрізнявся. Так, домінуючий гомозиготний GG варіант в 1,58 рази, перевищував показники контролю (78,9% проти 50%, $p=0,057$) та в 1,46 рази дослідної групи 1 (78,9% проти 54,5%, $p>0,05$). Гетерозиготний GA генотип у дослідній групі 2 зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1% проти 40%, $p=0,057$) та в 1,6 рази рідше ніж у дослідній 1 групі ($p>0,05$). Носіїв гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків (рис 5.3.4).

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) із розвитком зовнішніх кишкових нориць був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.2 ($n=19$) та групі порівняння ($n=80$).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,18$$

Статистична значущість = 0,67

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 5,732$$

Статистична значущість = 0,057

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.3.13.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	15 (78,9%)	1,00		
GA	32 (40%)	4 (21,1%)	0,33 (0,09 – 1,02)	0,06	13.39
AA	8 (10%)	0 (0%)	0 (NA - Inf)		

Таблиця 5.3.14.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	40 (50%)	15 (78.9%)	1,00		
GA + AA	40 (50%)	4 (21.1%)	0,27 (0,07 - 0,81)	0,03	13,08

Таблиця 5.3.15.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норичами (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + GA	72 (90%)	19 (100%)	1,00		
AA	8 (10%)	0 (0%)	0 (NA 1,96545419474352e+266)	1	15,07

Таблиця 5.3.16.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норичами (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + AA	48 (60%)	15 (78.9%)	1,00		
GA	32 (40%)	4 (21,1%)	0,4 (0,11 – 1,22)	0,13	16,09

Таблиця 5.3.17.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норичами (n=19)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	---	---	1,00		
2AA + GA	---	---	0,28 (0,08 - 0,76)	0,02	11,95

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

При аналізі алельного поліморфізму промотору гена TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$), у групах контролю (n=80) та дослідної групи 2 з зовнішніми кишковими

норицями (n=19) відмінності частоти розподілу генотипів були на межі статистичної значущості: $p=0,057$.

Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$).

Проаналізувавши усі моделі успадкування (табл.5.3.13.-5.3.16.), ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке (табл. 5.3.15).

На рисунку 5.3.5. наведений розподіл генотипів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) в групі порівняння та дослідній групі 2.2, виражений у відсотках.

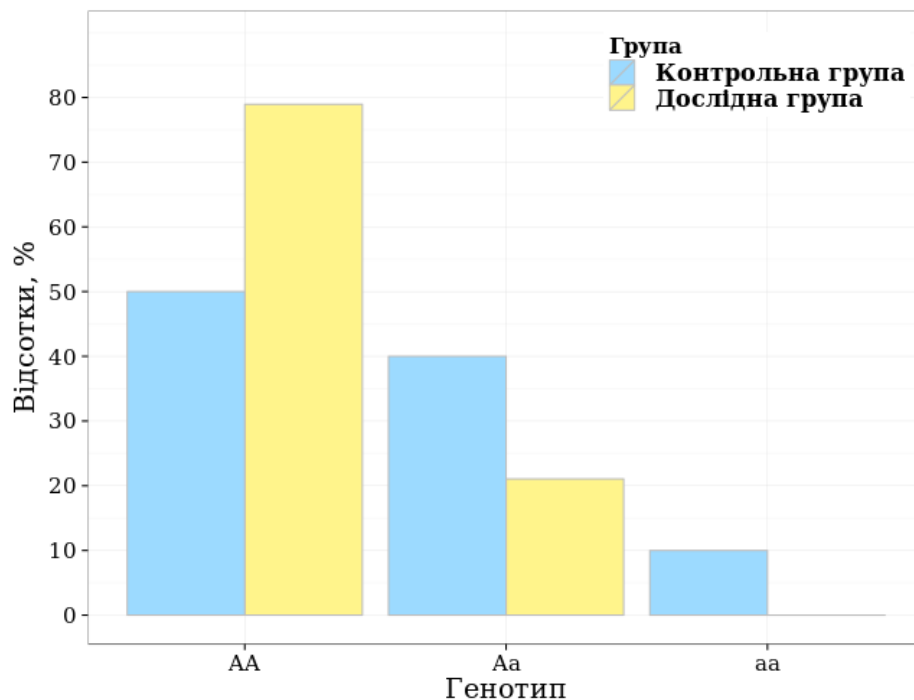


Рис. 5.3.5. Графік розподілу генотипів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі порівняння та у групі пацієнтів з розвитком зовнішніх кишкових нориць

Для виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) із наявністю НДСТ та з розвитком зовнішніх кишкових нориць був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.2 (n=19) та групі дослідження 1 (n=44).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 1,15$$

Статистична значущість = 0,28

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 4,183$$

Статистична значущість = 0,123

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.3.17.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	24 (54.5%)	15 (78,9%)	1,00		
GA	15 (34,1%)	4 (21,1%)	0,43 (0,11 – 1,44)	0,12	13,11
AA	5 (11,4%)	0 (0%)	0 (NA - Inf)		

Таблиця 5.3.18.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	24 (54.5%)	15 (78.9%)	1,00		
GA + AA	20 (45.5%)	4 (21.1%)	0,32 (0,08 - 1.05)	0,07	13,18

Таблиця 5.3.19.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + GA	39 (88,6%)	19 (100%)	1,00		
AA	5 (11,4%)	0 (0%)	0 (NA - Inf)	1	12.94

Таблиця 5.3.20.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG + AA	29 (65.9%)	15 (78,9%)	1,00		
GA	15 (34,1%)	4 (21,1%)	0,52 (0,13 – 1,72)	0,31	15,6

Таблиця 5.3.21.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
GG	---	---	1,00		
2AA + GA	---	---	0,33 (0,09 - 0,9)	0,05	11,95

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

При аналізі моделей успадкування TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) (табл.5.3.16.-5.3.21.), у групах пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями (n=19) та дослідної групи 1 з фенотиповими ознаками патології сполучної тканини (n=44) нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів ($p > 0,05$). Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у контрольній групі була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса.

Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель успадкування із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке (табл. 5.3.18.).

На рисунку 5.3.6. наведений розподіл генотипів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) в дослідній групі 1 та дослідній групі 2.2, виражений у відсотках.

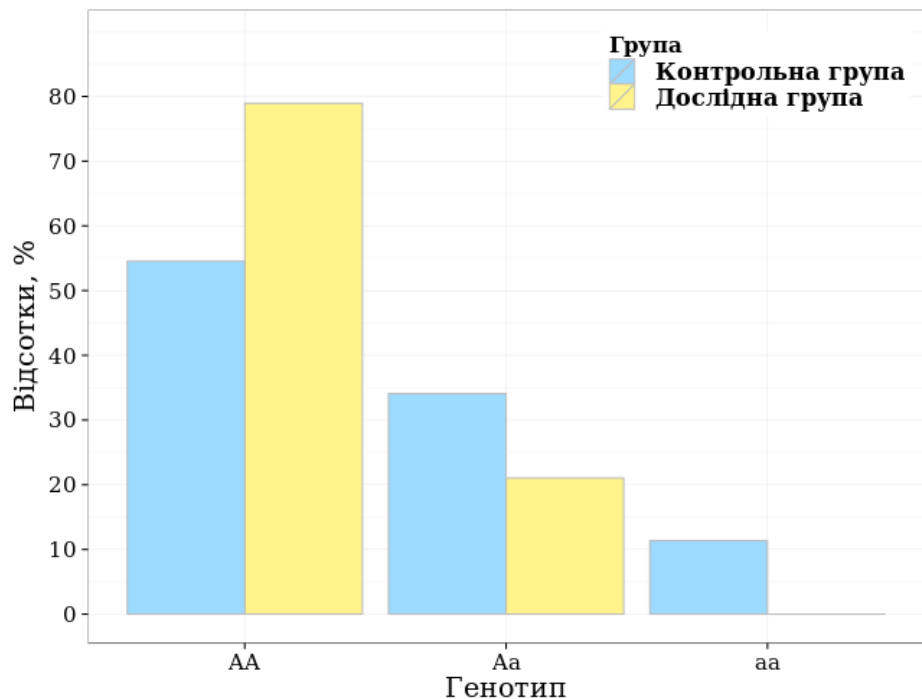


Рис. 5.3.6. Графік розподілу генотипів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у дослідній групі 1 та у групі пацієнтів з розвитком зовнішніх кишкових нориць

У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$), та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) були визначені варіанти генотипів, які асоційовані з ризиком розвитку зовнішніх кишкових нориць.

При аналізі частоти алельного поліморфізму гена MMP-2 у дослідній групі 2.2 не було виявлено статистично достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по CC, CT і TT варіантам (рис.5.3.1.) [248].

У той же час, відмінності частоти розподілу генотипів гена TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$), у групах контролю та дослідної групи 2.2 з зовнішніми кишковими норицями були на межі статистичної значущості: $p=0,057$. Так, домінуючий гомозиготний GG варіант в 1,58 рази, перевищував показники контролю (78,9% проти 50%, $p=0,057$) та в 1,46 рази дослідної групи 1 (78,9% проти 54,5%, $p>0,05$). Гетерозиготний GA генотип у дослідній групі 2 зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1% проти 40%, $p<0,05$) та в 1,6 рази рідше ніж у дослідній 1 групі ($p>0,05$). Носіїв гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків [261,265].

5.4. Аналіз поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP-2 (G³⁰³→A), rs9900972 у пацієнтів з евентраціями

При аналізі літератури ми практично не виявили досліджень на сучасному методичному рівні стосовно генетичної детермінації евентрацій, а існуючі, переважно стосуються розвитку післяопераційних вентральних гриж [124].

З метою поглибленого вивчення механізмів репарації та причин її порушень в ділянці формування післяопераційного рубця та враховуючи практично недосліджену роль генетичної схильності у розвитку евентрацій, ми оцінили поліморфізм генів MMP-2 та TIMP-2 групі хворих з цим післяопераційним ускладненням.

Знайшовши вірогідні відмінності генетичного поліморфізму у загальній групі дослідження 2 (n=47) в якій були зібрані пацієнти з післяопераційними ускладненнями, ми продовжили генетичні дослідження, сформувавши окрему групу пацієнтів з розвитком евентрацій (група 2.3, n=11)

Групою порівняння, що, водночас, слугувала для визначення поліморфізму MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) та TIMP2 (G³⁰³→A) в українській популяції, було 80 практично здорових людей.

Загальні результати однофакторного статистичного аналізу частоти генотипів з метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) у досліджуваних групах відображений у табл.5.4.1.

Таблиця 5.4.1.

Розподіл поліморфних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T), rs243865 та TIMP2 (G303→A), rs9900972 в досліджуваних групах

Досліджуваний ген	Контрольна група	Дослідна група 1 (з фенотиповими	Дослідна група 2 (з евентраціями)

		n=80 (%)	ознаками ДСТ) n=44 (%)	n=11 (%)
ММР-2 (C ¹³⁰⁶ → T)	СС	38 (47,5%)	26 (59,1%)	6 (54,5%)
	СТ	34 (42,5%)	16 (36,4%)	4 (36,4%)
	ТТ	8 (10%)	2 (4,5%)	1 (9,1%)
Тест Харді– Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=0,01$, p>0,05	$\chi^2=0,05$, p>0,05	$\chi^2=0,01$, p>0,05
Тест χ^2 , (χ^2 , p)		-	$\chi^2=2,051$, p>0,05	$\chi^2=0,195$, p>0,05
ТІМР-2 (G ³⁰³ → A),	GG	50 (50%)	24 (54,5%)	5 (45,5%)
	GA	32 (40%)	15 (34,1%)	5 (45,5%)
	AA	8 (10%)	5 (11,4%)	1 (9,1%)
Тест Харді– Вайнберга (χ^2 , p)		$\chi^2=0,18$, p>0,05	$\chi^2=1,15$, p>0,05	$\chi^2=0,18$, p>0,05
Тест χ^2 , (χ^2 , p)		-	$\chi^2=0,425$, p>0,05	$\chi^2=0,119$, p>0,05

У дослідних 2 групі з евентраціями розподіл частоти поліморфізму промотору гену ММР-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по СС, СТ і ТТ варіантам. При порівнянні з дослідною 1 групою (фенотипові ознаки НДСТ) розподіл співпадав по СС і СТ алелям, носіїв гомозиготного ТТ генотипу було вдвічі менше (4,5% проти 9,1% (p>0,05)) [266].

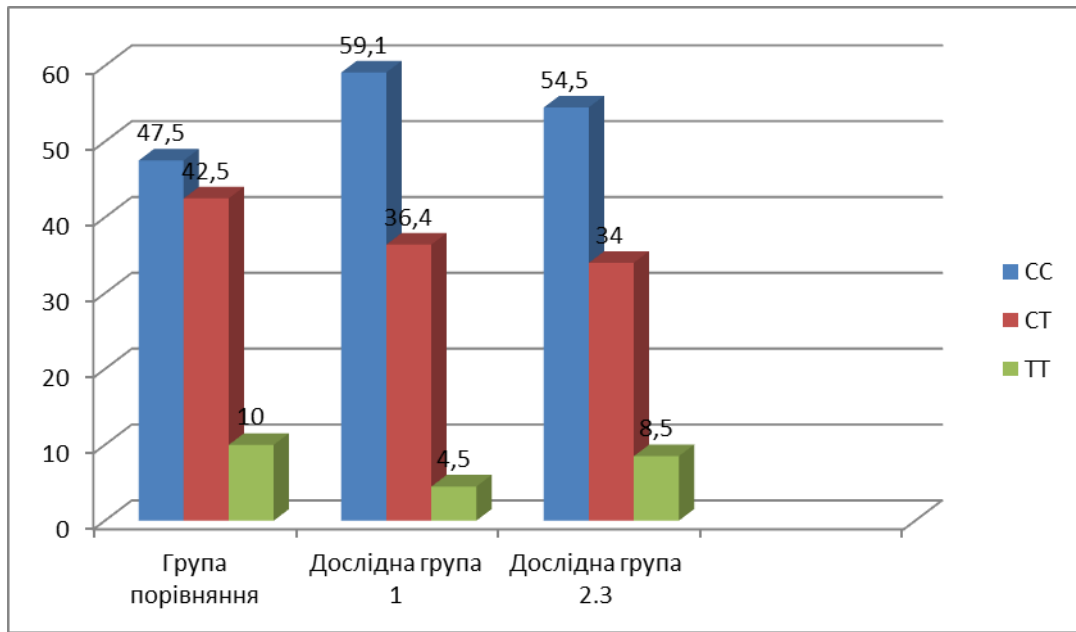


Рис. 5.4.1. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору гену
MMR2 (C⁻¹³⁰⁶ → T)

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMR-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) із розвитком евентрацій був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.2 (n=11) та групі порівняння (n=80).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,01$$

Статистична значущість = 0,92

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,194$$

Статистична значущість = 0,907

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.4.2.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47,5%)	6 (54,5%)	1,00		
CT	34 (42,5%)	4 (36,4%)	0,75 (0,18 – 2,83)	0,91	14,55
TT	8 (10%)	1 (9,1%)	0,79 (0,04 – 5,6)		

Таблиця 5.4.3.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	38 (47,5%)	6 (54,5%)	1,00		
CT + TT	42 (52,5%)	5 (45,5%)	0,75 (0,2 - 2.7)	0,66	12,55

Таблиця 5.4.4.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + CT	72 (90%)	10 (90,9%)	1,00		
TT	8 (10%)	1 (9,1%)	0,9 (0,05 – 5,71)	0,92	12,74

Таблиця 5.4.5.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + TT	46 (57,5%)	7 (63,6%)	1,00		
CT	34 (42,5%)	4 (36,4%)	0,77 (0,19 – 2,77)	0,7	12,59

Таблиця 5.4.6.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	---	---	1,00		
2TT + CT	---	---	0,83 (0,28 – 2,13)	0,71	12,6

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

При аналізі моделей успадкування гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T), а саме: кодомінантної, домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної (табл. 5.4.2-5.4.6.) у групах контролю (n=80) та дослідної групи 2.3. з евентраціями (n=11) виявлено, що розподіл генотипів відповідає закону Харді- Вайнберга (p>0,05). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи, нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей (p>0,05).

Після аналізу моделей успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Такою моделлю виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці нижче наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке (табл 5.4.4.) [266].

На рисунку 5.4.2. наведений розподіл генотипів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T), в контрольній групі та дослідній групі 2.3, відображений у процентах.

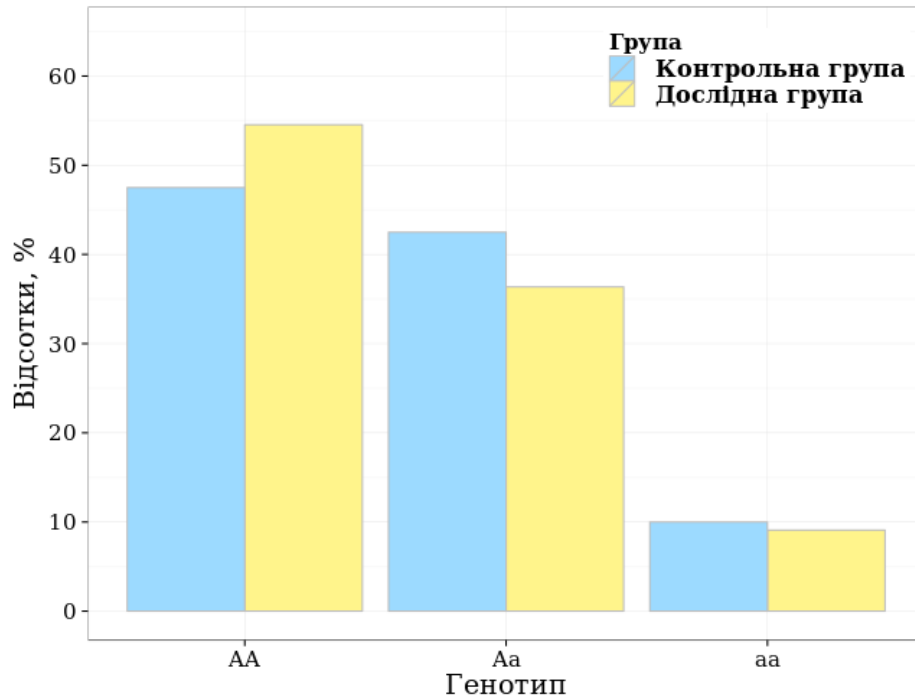


Рис. 5.4.2. Графік розподілу генотипів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T), у групі порівняння та у групі пацієнтів з розвитком евентрацій

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) наявності у хворих НДСТ із розвитком евентрацій був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 2.2 (n=11) та групі дослідження 1 (n=44).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,05$$

Статистична значущість = 0,81

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,365$$

Статистична значущість = 0,833

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Таблиця 5.4.7.

Відношення шансів для кодомінантної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59,1%)	6 (54,5%)	1,00		
CT	16 (36,4%)	4 (36,4%)	1,08 (0,25 – 4,4)	0,83	14,12
TT	2 (4,5%)	1 (9,1%)	2,17 (0,09 – 26,63)		

Таблиця 5.4.8.

Відношення шансів для домінантної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC	26 (59,1%)	6 (54,5%)	1,00		
CT + TT	18 (40,9%)	5 (45,5%)	1,2 (0,31 – 4,6)	0,78	12,37

Таблиця 5.4.9.

Відношення шансів для рецесивної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
CC + CT	42 (95,5%)	10 (90,9%)	1,00		
TT	2 (4,5%)	1 (9,1%)	2,1 (0,09 – 24,14)	0,56	12,13

Таблиця 5.4.10.

Відношення шансів для наддомінантної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Контроль, N	Випадок, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС + ТТ	28 (63.6%)	7 (63.6%)	1,00		
СТ	16 (36.4%)	4 (36.4%)	1 (0,23 – 3,86)	1	12,44

Таблиця 5.4.11.

Відношення шансів для адитивної моделі успадкування пацієнтів з евентраціями (n=11)

Генотип	Хворі, N	Здорові, N	Відношення шансів	p-value	AIC
СС	---	---	1,00		
2ТТ + СТ	---	---	1.28 (0,41 – 3,69)	0,65	12,24

* Відношення шансів з 95% довірчим інтервалом.

В результаті аналізу, виявлено відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді- Вайнберга ($p > 0,05$).

Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$).

Найкращою моделлю успадкування (табл. 5.4.6.-5.4.11.) виявилася рецесивна модель, для якої в таблиці (табл 5.4.8.) наведені значення відношення шансів, статистична значущість, а також інформаційний критерій Айкайке.

На рисунку 5.4.3. наведений розподіл генотипів в у групі дослідження 1 та у групі пацієнтів з розвитком евентрацій, виражений у відсотках.

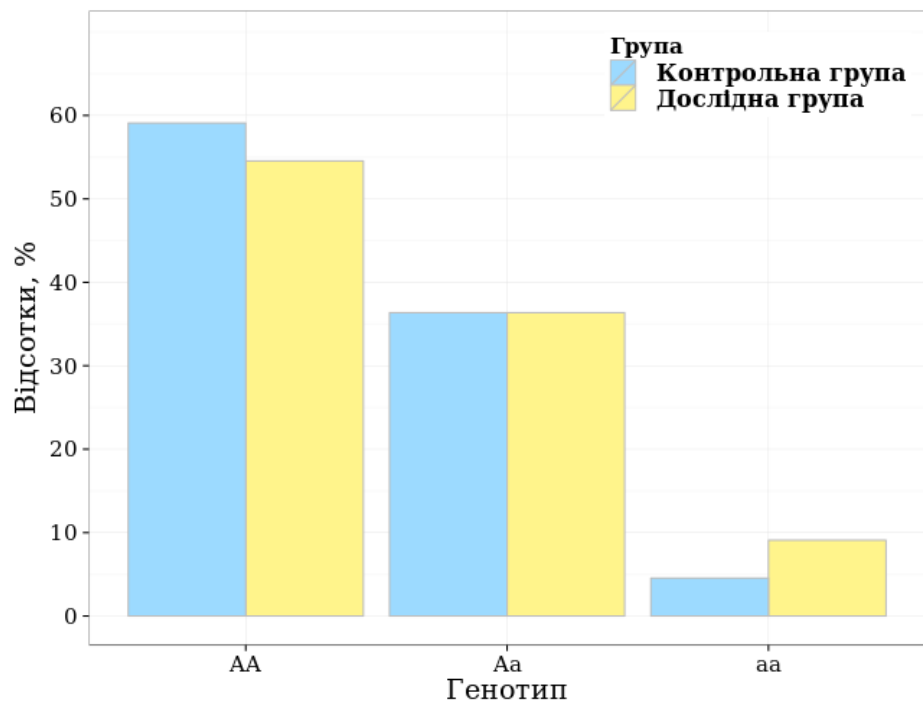


Рис. 5.4.3. Графік розподілу генотипів MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$), у групі дослідження 1 та у групі пацієнтів з розвитком евентрацій

В обстеженій популяції при вивченні поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі порівняння та у дослідній групі 1 розподіл носіїв GG, GA та AA генотипів загалом був схожим. Проте, у групі пацієнтів з евентраціями (дослідна 2.3) розподіл носіїв генотипів GG, GA відрізнявся. Так, гомозиготний GG варіант домінував у контрольній та дослідній 1 групі (50% та 54,5% відповідно), тоді як у групі пацієнтів з евентраціями гомозиготний GG та гетерозиготний GA генотип зустрічався однаково часто (45,5%). Гетерозиготний GA генотип у дослідній групі 2 зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1% проти 40%, $p=0,057$) та в 1,6 рази рідше ніж у дослідній 1 групі ($p>0,05$). Кількість носіїв гомозиготного AA генотипу в досліджуваних групах суттєво не відрізнялись (рис.5.4.4.) [266].

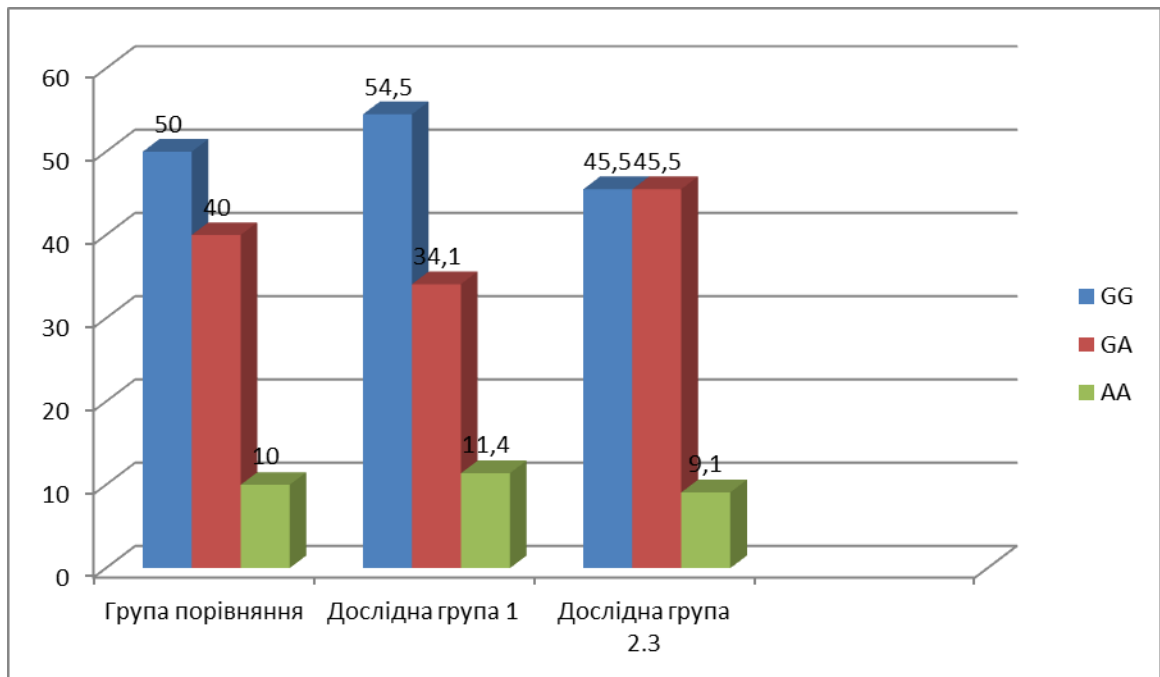


Рис. 5.4.4. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору ($G^{303} \rightarrow A$) гену TIMP-2

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із ризиком розвитку евентрацій нами був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групі порівняння (n=80) та у дослідній групі 2.3. пацієнтів з евентраціями (n=11).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 0,18$$

Статистична значущість = 0,67

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,119$$

Статистична значущість = 0,942

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

При аналізі алельного поліморфізму промотору гена TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$), у групах контролю (n=80) та дослідної групи 2.3 з евентраціями (n=11) відмінності частоти розподілу генотипів виявились статистично недостовірними.

Розподіл генотипів TIMP2 в у групі порівняння та у групі пацієнтів з розвитком евентрацій, наведений рисунку 5.4.5.

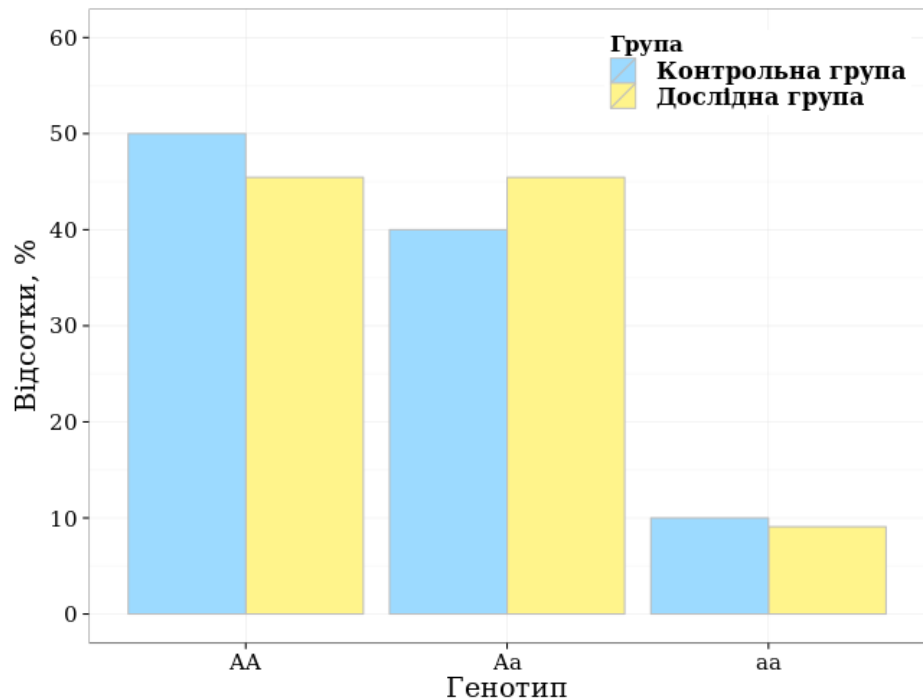


Рис. 5.4.5. Графік розподілу генотипів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі порівняння та у групі пацієнтів з розвитком евентрацій

Для дослідження можливого зв'язку поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) з наявністю НДСТ та з розвитком евентрацій нами був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групі дослідження 1 (n=44) та у дослідній групі 2.3. пацієнтів з евентраціями (n=11).

Тест Харді-Вайнберга

$$\chi^2 = 1,15$$

Статистична значущість = 0,28

Висновок: розподіл генотипів відповідає закону Харді -Вайнберга.

Тест хі-квадрат

$$\chi^2 = 0,492$$

Статистична значущість = 0,782

Висновок: статистично значущих відмінностей у розподілі генотипів в групі хворих та практично здорових людей не знайдено.

Розподіл генотипів TIMP2, виражений у відсотках, у групі дослідження 1 та у групі пацієнтів з розвитком евертрацій, наведений рисунку 5.4.6.

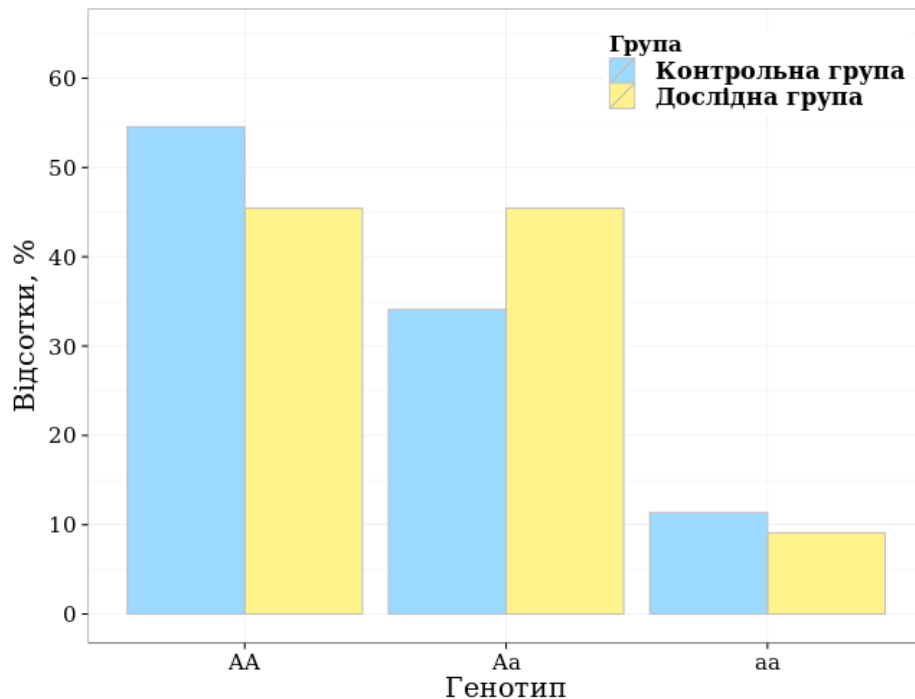


Рис. 5.4.6. Графік розподілу генотипів TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі дослідження 1 та у групі пацієнтів з розвитком евертрацій

При аналізі частоти алельного поліморфізму гена MMP-2 та TIMP-2 у дослідній групі 2.3 не було виявлено статистично достовірних відмінностей

у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по СС, СТ і ТТ варіантам (рис.5.4.1., 5.4.4.).

У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T), та TIMP-2 (G³⁰³→A) встановлено, що поліморфні варіанти вказаних генів достовірно не асоціюють з розвитком евентрації.

Виявлені нами особливості алельних варіантів генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T), та TIMP-2 (G³⁰³→A) у групах пацієнтів з евентраціями та патологією сполучної тканини підтверджують класичну теорію патогенезу евентрацій, а саме підвищений внутрішньочеревний тиск, ранева інфекція, технічні помилки, різкі метаболічні порушення тощо [267] та зумовлюють необхідність подальшого пошуку можливих генетичних маркерів цього ускладнення.

5.5. Резюме до розділу 5.

Отримані нами дані дослідження поліморфних варіантів генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) в українській популяції, в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США [254,255].

Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення в 1,36 рази частіше зустрічається у носіїв гомозиготного CC генотипу гену MMP-2, та вдвічі рідше у мінорних гомозигот TT (5,9% проти 10% ($p > 0,05$)).

У групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення, статистично достовірно, у 1,6 рази частіше виявлено носіїв гомозиготного GG варіанту гену TIMP-2. Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з неспроможністю швів виявлено не було, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10% ($p < 0,05$) [262].

Зовнішні кишкові нориці в 1,58 рази частіше зустрічається у носіїв гомозиготного GG генотипу гена TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) та вдвічі рідше у гетерозигот GA (21,1% проти 40%, $p = 0,057$). Носіїв мінорного гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків [264].

Алельний поліморфізм промотору гена MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) у пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями статистично вірогідно не відрізняється від показників контрольної групи [248].

Алельний поліморфізм промотору генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняється від показників контрольної групи. Таким чином, розвиток післяопераційних евентрацій не підтвердив наявність генетичного тригера з боку досліджених поліморфізмів, що може свідчити про підтвердження класичної теорії патогенезу цього ускладнення, а саме: ранева інфекція, технічні помилки, різкі метаболічні порушення тощо.

Молекулярно-генетичні дослідження на сучасному етапі розвитку медичної науки можуть бути новим перспективним напрямом для напрацювання сучасних персоніфікованих діагностичних критеріїв та моделей прогнозування розвитку та перебігу післяопераційних абдомінальних ускладнень, зокрема неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення та кишкових нориць. В якості корекції генетичних порушень можливе використання сучасних досягнень генної інженерії.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dzhemilev A. Polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G³⁰³→A) genes in patients with enterocutaneous fistula. Medical Science. 2020;24(105):2835-2843. (Web of Science).
2. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Dzhemiliev A. Analysis of polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G³⁰³ → A) genes in patients with anastomotic leak in hollow digestive organs. Georgian Med News. 2020 Oct;(307):7-12. PMID: 33270569. (Scopus).
3. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Valickhnovska K, Dzhemilev A. Genetic and morphological aspects of intestinal anastomotic leak development. Medical Science. 2020;24(106):4278-4285. (Web of Science).
4. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Генетичні та морфологічні аспекти розвитку зовнішніх кишкових нориць. Клінічна хірургія. 2020;87(7-8):38-42. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.7-8.38.
5. Войтів ЯЮ. Асоціація між поліморфізмом гену тканинного інгібітора матричної металопротеїнази-2 (G³⁰³→A) та зовнішніми кишковими норицями. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):7-11. DOI: 10.24061/2413-0737.
6. Войтів ЯЮ, Усенко ОЮ, Досенко ВЄ. Аналіз поліморфізму генів матричної металопротеїнази-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та тканинного інгібітора матричної металопротеїнази-2 (G³⁰³→A) у хворих з евентраціями. Харківська хірургічна школа. 2020;4:9-15. DOI: 10.37699/2308-7005.4.2020.02
7. Voitiv YY. Polymorphism of tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G³⁰³ - A) gene in patients with intestinal anastomotic leak in Ukrainian population . Clinical and experimental pathology. 2021;1(75):87-93. DOI:10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.13.
8. Voitiv YY, Smorzhevskiy VY, Galochka IP. Polymorphism of matrix

metalloproteinase-2 (c⁻¹³⁰⁶ →t) gene in patients with intestinal anastomotic leak in ukrainian population. International scientific conference: Medicine and healthcare in modern society: topical issues and current aspects; 2021Febr.26-27; Lublin, Republic of Poland. 2021. p.29-33.

9. Voitiv YY. Some genetic aspects of intestinal anastomotic leak development. Scientific Collection: Challenges in science of nowadays; 2021April 4-5; USA. 2021. p. 756-759.

10. Voitiv Y, Zhytnyk D. Polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C1306→T) gene in patients with intestinal anastomotic leak in Ukrainian population. V International Scientific and Practical Conference: Global And Regional Aspects Of Sustainable Development; 2021octob25-26; Copenhagen. Denmark.2021. p.152-157.

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ НА ОСНОВІ ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Прогнозування післяопераційних ускладнень є однією з невирішених проблем абдомінальної хірургії. Одними з найбільш грізних післяопераційних ускладнень є розвиток неспроможності швів порожнистих органів травлення, виникнення кишкових нориць, евентрацій. Згідно даних літератури, частота виникнення неспроможності кишкових швів коливається від 0,3 до 18,6%, при формуванні анастомозів в умовах запалення, перитоніту частота ускладнень збільшується майже удвічі, сягаючи 30-40% [45].

Формування анастомозу – це складний клітинно- та молекулярно опосередкований процес, спрямований на відновлення безперервності порожнистих органів травлення [37].

У ньому беруть участь як класичні процеси запалення: альтерація, ексудація, проліферація, так і специфічні репаративні процеси, котрі залежать від техніки шва, шовного матеріалу, наявності інфекції та інших факторів [260].

Частота розвитку неспроможності, на думку більшості авторів, кишкових швів залежить від багатьох чинників, які складно систематизувати.

В літературі є низка публікацій про визначення факторів ризику розвитку неспроможності швів. Так, автори шляхом однофакторного, а згодом багатофакторного аналізу встановили, що найбільш суттєвими факторами, які впливають на п'ятирічне виживання, були вік 70 років і старше, наявність таких ускладнень, як гостра кишкова непрохідність та перфорація пухлини, коморбідність, характер виконаних оперативних втручань (одноетапні оперативні втручання), наявність післяопераційних ускладнень, пухлинний ріст по лініях резекції (R1-резекції), пухлинний ріст по довжині кишки >7 см, відсутність проведення ад'ювантного лікування. Крім того, спостерігалися статистично значимі відмінності за показниками 3-х та 5-ти річного виживання [268].

Проте, більшість авторів, виділяє основні 4 групи факторів:

1. Стан і морфо-функціональні процеси, що відбуваються в анастомозованих тканинах;
2. Неприятливі чинники, за яких накладали шви;
3. Технічні особливості накладання швів;
4. Неприятливі чинники, що виникають у післяопераційному періоді [44,52,269].

Перша група факторів є визначальною та фактично відображає життєздатність тканин і якість репаративних процесів.

Ми вважаємо, що необхідно виділити 3 принципово різні групи факторів ризику розвитку неспроможності швів:

1. Фактори на які ми не можемо впливати або впливати обмежено (на даному етапі розвитку медичної науки): генетично зумовлені особливості репараційних процесів;
2. Фактори, на які ми можемо вплинути: наявність запального процесу, підвищення внутрішньокишкового тиску, гіпопротеїнемія, локальне інфікування в зоні анастомозу, інтрамуральне і загальне порушення кровопостачання, зміни мікроциркуляції, крововтрата, анемія, тривалість операції;
3. Ятрогенні фактори: технічні помилки при формуванні анастомозу(непрецизійне, грубе накладання швів, надмірна чи недостатня мобілізація стінки органу), неправильний вибір методу анастомозування та шовного матеріалу, натяг в ділянці анастомозу, променева, хіміотерапія.

На нашу думку, необхідно продовжити поглиблене вивчення механізмів репаративної регенерації у ділянці анастомозів, виявлення нових, недосліджених тригерів неспроможності, прогностичних факторів та способів адекватного відновлення морфофункціональних характеристик анастомозованих органів травлення.

З огляду, на майже не досліджену можливість генетичного прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень, а саме, неспроможності швів анастомозів, кишкових нориць, евентрацій ми дослідили зв'язок поліморфізму генів, що кодують матриксну металопротеїназу 2-го типу та тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ 2-го типу з основними клінічно-лабораторними показниками та імуногістохімічними показниками.

6.1. Визначення значущості деяких клінічно-лабораторних показників та методи генетичного прогнозування неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення

При дослідженні показників загального аналізу крові у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів, нами не виявлено наявності певних особливостей їх змін у залежності від генотипу по досліджуваним генам MMP-2 та TIMP-2 (табл. 6.1.1.).

Таблиця 6.1.1.

Показники загального аналізу крові в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, n= 17

Показник	MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T)		
	C/C (n=11)	C/T (n=5)	T/T (n=1)
Еритроцити (x10 ¹² /л)	3,79±0,28	4,08±0,44	3,34
Лейкоцити (x10 ⁹ /л)	6,01±0,31	7,05±0,48	7,20
Гемоглобін, г/л	121,60±4,33	110,52±3,98	133
Еозинофіли (%)	2,32±0,12	1,32±0,85	1,0 0
Нейтрофіли (абс.)	4,08±0,31	6,21±0,71	7,23
Лімфоцити (абс.)	2,71±0,21	2,34±0,12	2,80
Тромбоцити (x10 ⁹ /л)	198,50±15,10	210,71±7,30	242,70

	TIMP2 (G ³⁰³ →A)		
	G/G (n=14)	G/A (n=3)	A/A
Еритроцити($\times 10^{12}/\text{л}$)	4,18 \pm 0,32	4,22 \pm 0,21	3,84
Лейкоцити($\times 10^9/\text{л}$)	6,8 \pm 0,24	7,2 \pm 0,69	7,6
Еозинофіли ()	1,34 \pm 0,22	1,02 \pm 0,45	1,60
Нейтрофіли (абс.)	6,12 \pm 0,46	6,95 \pm 0,51	8,30
Лімфоцити (абс.)	1,93 \pm 0,14	2,94 \pm 0,22	2,50
Тромбоцити	288,50 \pm 14,35	233,30 \pm 6,84	261,17

Примітка: приведені статистично значимі відмінності (* $p^{1-2} < 0,05$; ** $p^{1-2} < 0,01$).

Аналіз показників білкового обміну в аналогічних досліджуваних групах пацієнтів з неспроможністю швів дозволив виявити ряд закономірностей, які свідчать про зміни деяких показників в залежності від досліджуваних генотипів.

Нами відмічено (табл. 6.1.2.) зниження в крові рівня загального білка, який у хворих наявністю варіанту С/С генотипу на 15% нижчий ніж у пацієнтів з мінорним Т/Т варіантом і на 12% менше у групі з С/Т поліморфізмом. Також, схожі зміни відмічені з показниками альбуміну. Так у групі з наявністю варіанту С/С генотипу альбумін достовірно на 17,5% нижчий ніж у пацієнтів з С/Т поліморфізмом і на 22% менше у групі з мінорним Т/Т варіантом. Зниження рівню альбумінів, які відіграють важливу роль в підтримці онкотичного тиску крові, є найбільш мобільним пластичним резервом заміщення білкових структур організму. Альбуміну належить провідна роль неферментної ланки антиоксидантного захисту плазми крові. Цей білок виконує транспортну функцію, асоціюючись з різними лігандами і впливаючи на їх транспорт через мембрани. Активний протеоліз альбуміну

та використання його, як пластичного матеріалу в зоні запалення сприяє зменшенню його концентрації в крові, що веде до зниження плазматичного об'єму, порушення гемодинаміки та недостатності антиоксидантної білкової буферної системи плазми крові .

Клінічне значення цього очевидне – такі хворі потребують адекватної корекції рівня альбуміну в крові, як парентеральним шляхом, так і раннім ентеральним введенням білкових препаратів при збереженій функції травлення.

Рівень сечовини в плазмі крові хворих з досліджуваної групи знаходився у межах норми. Зміни концентрації сечовини в крові були статистично невірогідними.

Такі ж результати отримані при аналізі концентрації в крові креатиніну.

Про підвищену протеолітичну активність у пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів свідчать зміни показників сироваткового оксипроліну та ГАГ сечі. Це підтверджує дані ряду авторів, що при неспроможності швів анастомозів розвивається виражене і стійке неузгодження в системі протеїнази - інгібітори протеїназ плазми крові [270].

Рівень сироваткового оксипроліну у пацієнтів з С/С варіантом генотипу склав $145,1 \pm 8,6$ мкмоль/л, що вірогідно, більш ніж у вдвічі перевищує показники С/Т групи ($62,2 \pm 5,1$ мкмоль/л) та у 3 рази більше у варіанту з Т\Т генотипом ($48,6$ мкмоль/л).

При аналізі змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено що найбільша концентрація у групі з С\С варіантом генотипу ($140,82 \pm 7,8$ мкмоль/л). Це високовірогідно, вдвічі більше за показники С/Т групи поліморфізму гену MMP-2 ($68,25 \pm 4,5^{**}$). У пацієнта носія мінорного Т/Т генотипу цей показник становив $50,94$ мкмоль/л. (табл. 6.1.2.).

Характерно, що схожа тенденція прослідковувалась з групах з поліморфізмами досліджуваного гену TIMP-2. У даній групі зустрічались лише 2 варіанти генотипу: G/G (n=14) та G/A (n=3). Варіанту A/A генотипу у групі пацієнтів з неспроможністю швів виявлено не було.

Таблиця 6.1.2.

Показники білкового обміну в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, n= 17

Показник	MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T)		
	C/C (n=11)	C/T (n=5)	T/T (n=1)
Загальний білок (г/л)	60,12±2,74	69,44±2,20 *	71,5
Альбуміни (г/л)	33,43±1,43	40,12±1,56 *	42,5
Сечовина (ммоль/л)	4,42±0,96	3,92±0,86	3,8
Креатинін (мкмоль)	77,8±7,48	64,8±8,02	78,3
Вільний оксипролін, мкмоль/л	145,1±8,6	62,2±5,1 **	48,6
ГАГ сечі, ммоль/л	140,82±7,8	68,25±4,5 **	50,94
	TIMP2 (G ³⁰³ →A)		
	G/G (n=14)	G/A (n=3)	A/A
Загальний білок (г/л)	61,24±1,48	68,32±2,16 *	
Альбуміни	37,12±1,34	42,43±1,87	

(г/л)			
Сечовина (ммоль/л)	5,42±0,96	5,02±0,86	
Креатинін (мкмоль)	72,8±6,14	78,8±7,03	
Вільний оксипролін, мкмоль/л	187,3±9,8	55,2±3,8 *	
ГАГ сечі, ммоль/л	156,32±7,9 **	87,45±8,5 *	

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p^{1-2} < 0,05$; ** $p^{1-2} < 0,01$).

Таблиця 6.1.3.

Показники деяких ферментних систем в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, n= 17

Показник	MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ → T)		
	C/C (n=11)	C/T (n=5)	T/T (n=1)
АсАТ (ОД/л)	40,45±4,34	36,43±4,12	25,6
АлАТ (ОД/л)	42,19±4,19	28,07±4,78*	22,07
ГГТП (ОД/л)	51,73±5,87	44,34±6,08	42,7
ЛДГ (ОД/л)	412,5±13,83	314,7±18,03**	359,0
Лужна фосфатаза (ОД/л)	121,05±15,11	167,51±12,24	114,5

	TIMP2 (G ³⁰³ →A)		
	G/G (n=14)	G/A (n=3)	A/A
АсАТ (ОД/л)	40,45±4,34	21,48±5,42*	-
АлАТ (ОД/л)	42,19±4,19	26,89±5,31*	-
ГГТП (ОД/л)	41,73±3,07	47,39±2,56	-
ЛДГ (ОД/л)	310,51±19,22	221,57±13,03*	-
Лужна фосфатаза (ОД/л)	121,05±14,23	97,51±11,24	-

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p^{1-2} < 0,05$; ** $p^{1-2} < 0,01$).

Аналіз результатів лабораторних досліджень, відповідно до генотипу, у пацієнтів групи дослідження 2.1., з неспроможністю швів представлений в табл.6.1.4., де наведені дані тільки для тих показників, значення яких статистично значуще відрізнялися у залежності від генотипу ($p < 0,05$).

Отже, такі дані вказують на патогенетичне значення С/С алелей гену MMP-2 та G/G варіанту гену TIMP-2 як ризикових по виникненню неспроможності швів анастомозів, які, на відміну від інших груп генетичних поліморфізмів, супроводжуються гіпопротеїнемією, підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі.

Ми вважаємо, ці фактори мають певне патогенетичне значення у розвитку неспроможності швів міжкишкових анастомозів.

У той же час, носії ризикових алелей поліморфізмів гена TIMP-2 відрізнялися зниженою експресією МАТ до α – SMA, а саме «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту. Така ж тенденція спостерігалась

стосовно експресії МАТ до Collagen IV, показник «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту (табл.6.1.4.).

Таким чином, вказані генетичні алелі мали морфологічне підтвердження генетичного тригеру в патогенезі розвитку неспроможності швів порожнистих органів травлення.

Таблиця 6.1.4

Залежність деяких клініко-лабораторних показників від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, n= 17

Показник	MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ → T)			Критерій F	Рівень значущості, p
	C/C (n=11)	C/T (n=5)	T/T (n=1)		
Заг. білок	60,12±2,74	69,44±2,20	72,50	8,193	0,04
Вільний окипролін, мкмоль/л	145,1±8,6	62,2±5,1	48,60	4,123	0,002
ГАГ сечі, мкмоль/л	140,82±7,8	68,25±4,5	50,94	5,620	0,005
	TIMP2 (G ³⁰³ → A)				
	G/G (n=14)	G/A (n=3)	A/A		
Заг. білок	59,24±1,48	68,32±2,16	-	10,965	0,046
Вільний окипролін, мкмоль/л	187,3±9,8	55,2±3,8*	-	5,071	0,002
ГАГ сечі, ммоль/л	156,32±7,9**	87,45±8,5*	-	6,597	0,04
Експресія МАТ до α - SMA	+	++	-	-	-
Експресія МАТ до Collagen IV	+	++	-	-	-

Шляхом проведення кореляційного аналізу між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ нами було виявлено наявність високого прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,734$) та помірного прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,467$) між показниками вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів, відповідно (див. розділ 3.1.).

Отже, пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену та ступеня тяжкості НДСТ, яка діагностована на основі фенотипічних, вісцеральних проявів та інструментальних обстежень може слугувати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ та використовуватись для прогнозування розвитку та перебігу ускладнень у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення [232].

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 (C¹³⁰⁶ → T), та TIMP2 (G³⁰³ → A) із ризиком розвитку неспроможності міжкишкових швів нами був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у досліджуваних групах пацієнтів (див. розділ 5.2.).

Аналіз мультиплікативної моделі успадкування гену MMP-2 (C¹³⁰⁶ → T), при порівнянні групи контролю (n=80) та дослідної групи 2 з неспроможністю швів (n=17) засвідчив відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$), яка у контрольній групі була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи ми не знайшли статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$).

Звертає на себе увагу той факт, що у дослідній групі вдвічі менше носіїв гомозиготного TT-генотипу у порівнянні з контролем: 4,4% та 5,9% проти 10% ($p > 0,05$), відповідно. Проте носіїв домінуючого в усіх групах CC-генотипу було найбільше у групі з неспроможністю швів: 64,7% проти 47,5% ($p > 0,05$) в контролі.

Результати генетичного розподілу поліморфізму MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ →T) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 6.1.1.

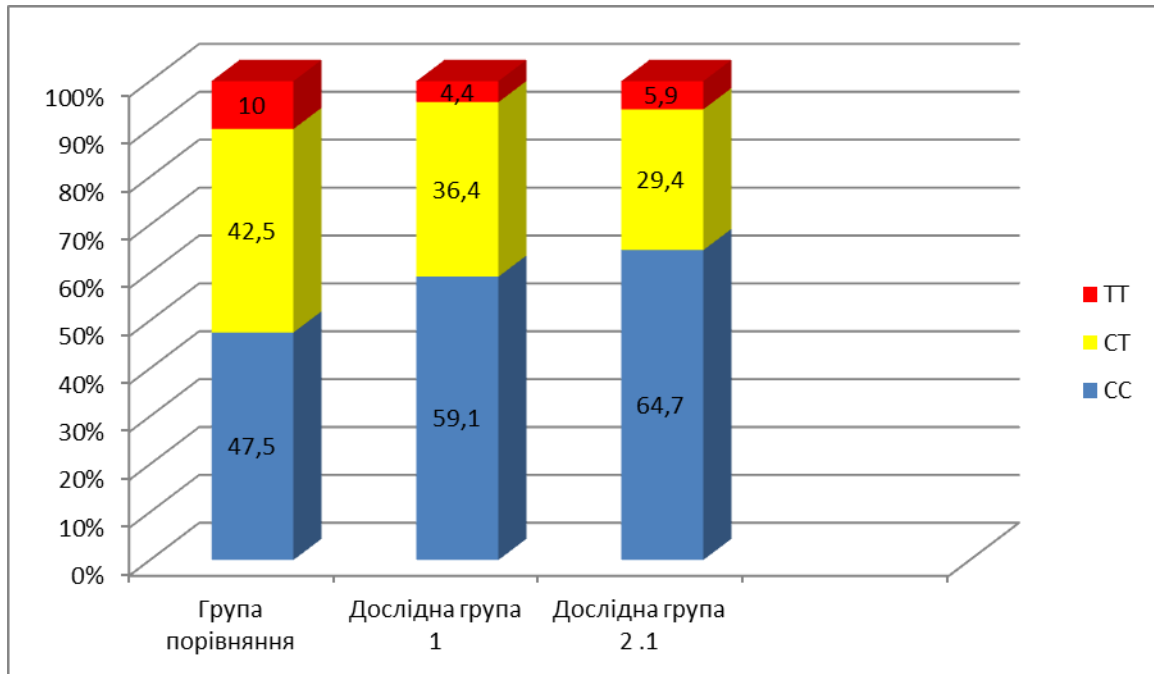


Рис. 6.1.1. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) гену MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ →T)

При аналізі моделей успадкування TIMP-2 (G³⁰³ →A), у групах контролю (n=80) та дослідної групи (n=17) нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі генотипів (p<0,05).

Так, у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів розподіл носіїв генотипів достовірно відрізнявся від контролю. Так, домінуючий GG варіант майже вдвічі, достовірно, перевищував показники контролю та дослідної групи 1 (82,4% проти 50% та 54,4% відповідно, p<0,05). Гетерозиготний GA генотип у другій дослідній групі зустрічався більш ніж удвічі рідше, ніж у контролі (17,6% проти 40%). Носіїв гомозиготного AA генотипу у групі з неспроможністю швів не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків [271].

Результати генетичного розподілу алельного поліморфізму гену *TIMP2* ($G^{303} \rightarrow A$) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 6.1.2.

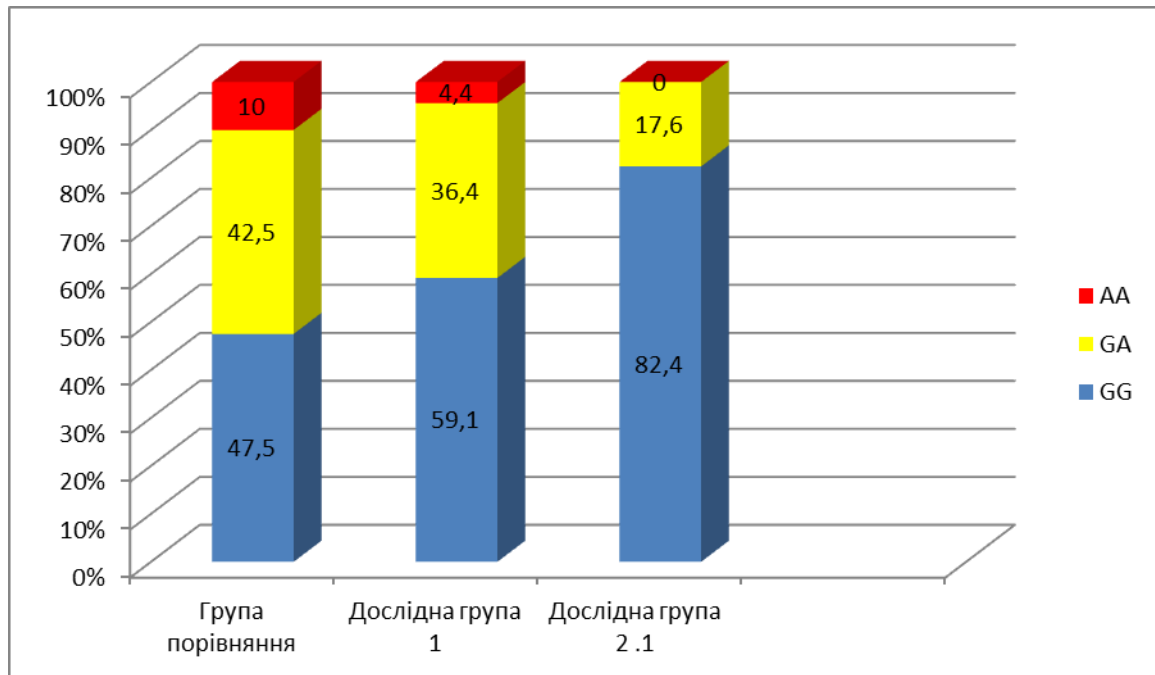


Рис. 6.1.2. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) гену *TIMP2* ($G^{303} \rightarrow A$)

Отже, у результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів *MMP-2* ($C^{1306} \rightarrow T$) та *TIMP-2* ($G^{303} \rightarrow A$) нами були визначені варіанти генотипів, які асоційовані з ризиком розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення.

Так, у дослідній групі з неспроможністю швів носії гомозиготного *CC* генотипу гену *MMP-2* зустрічались в 1,36 рази частіше, у порівнянні з контрольною групою. У той же час, мінорних гомозигот *TT* у групі хворих з неспроможністю швів було майже вдвічі менше ніж у контролі (5,9% проти 10% ($p > 0,05$)).

При аналізі носіїв генотипів *TIMP-2* ми отримали статично достовірні дані: у групі з неспроможністю швів *GG* варіант становив 82,4%, що у 1,6 рази вище за показники контрольної групи (82,4% проти 54,4%, $p < 0,05$). Носіїв мінорних гомозигот *AA* генотипу у групі з неспроможністю швів не

було виявлено, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10%.

Виявлені нами відмінності алельних варіантів досліджуваних генів у групах з неспроможністю швів анастомозів стали обґрунтуванням для визначення молекулярно-генетичних маркерів, що кодують основні ланки патогенезу цього ускладнення та напрацювання способу прогнозування неспроможності швів анастомозів.

Запропонований нами спосіб, який включає генетичне дослідження поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A), відрізняється тим, що при виявленні GG-варіанті гену TIMP-2 (G³⁰³→A) прогнозуємо розвиток неспроможності швів, при виявленні AA-варіанту генотипу розвиток неспроможності є малоімовірним [272].

Напрацьований персоналізований спосіб дає змогу прогнозувати ймовірність розвитку неспроможності швів анастомозів та дозволяє попередити розвиток цього небезпечного ускладнення та покращити можливості лікувальної тактики у таких хворих.

6.2. Визначення значущості деяких клінічно-лабораторних показників та методи генетичного прогнозування зовнішніх кишкових нориць

Зовнішні кишкові нориці є важким ускладненням в абдомінальній хірургії, яке становить реальну загрозу для життя пацієнта. До цього часу у хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку кишкових нориць, лікувальної тактики при розвитку цих ускладнень [35,90,95].

Причинами високих показників летальності є прогресуючий перитоніт, сепсис, синдром мальнутриції, водноелектролітні порушення, печінково-ниркова недостатність, ентеральна недостатність [273].

Ми дослідили можливий зв'язок деяких лабораторних показників в залежності від генетичного поліморфізму генів MMP-2 та TIMP-2 у хворих із зовнішніми кишковими норицями.

Показники загального аналізу крові у хворих з зовнішніми кишковими норицями не мали статистично вірогідних зв'язків в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів MMP-2 та TIMP-2 (табл. 6.2.1.).

Таблиця 6.2.1

Показники загального аналізу крові в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями, n= 19

Показник	MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ →T)		
	C/C (n=10)	C/T (n=7)	T/T (n=2)
Еритроцити (x10 ¹² /л)	3,81±0,21	4,12±0,34	3,98
Лейкоцити (x10 ⁹ /л)	7,9±0,23	6,12±0,41	7,7
Гемоглобін, г/л	112,05±4,56	110,57±3,76	119

Еозинофіли (%)	2,27±0,18	1,81±0,58	1,9
Нейтрофіли (абс.)	4,06±0,16	3,88±0,61	5,23
Лімфоцити (абс.)	2,1±0,22	2,04±0,12	2,64
Тромбоцити (x10 ⁹ /л)	191,50±16,2	217,97±8,08	221,47
	TIMP2 (G ³⁰³ →A)		
	G/G (n=15)	G/A (n=4)	A/A (0)
Еритроцити(x10 ¹² /л)	3,12±0,23	4,02±0,2	-
Лейкоцити(x10 ⁹ /л)	6,2±0,23	7,1±0,79	-
Еозинофіли (%)	1,04±0,22	1,22±0,51	-
Нейтрофіли (абс.)	5,81±0,56	4,96±0,41	-
Лімфоцити (абс.)	1,84±0,14	2,05±0,32	-
Тромбоцити	258,50±11,12	280,30±7,49	-

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* p<0,05; ** p<0,01).

Аналіз показників білкового обміну в досліджуваних групах пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями дозволив виявити низку закономірностей, які свідчать про зміни деяких показників в залежності від досліджуваних генотипів.

Ми виявили (табл. 6.2.2.) зниження в крові рівня загального білка, який у хворих наявністю варіанту С/Т генотипу MMP2 (C⁻¹³⁰⁶→T) на 13% менше у групі з С/Т поліморфізмом. Показники білку у пацієнтів з мінорним Т/Т варіантом були в межах норми. Схожі тенденція відмічена з показниками альбуміну. Достовірно найнижчий показник спостерігався у пацієнтів групи з С/Т поліморфізмом (27,81 г/л±1,36, p<0,05). У групі з наявністю варіанту

C/C генотипу та групі з мінорним T/T варіантом альбумін достовірно не відрізнявся.

Схожа тенденція стосовно показників загального білку та альбуміну спостерігалась у варіантах генотипів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$). Достовірно нижчі показники виявлені у носіїв G/G варіанту ($51,21 \pm 2,98$ г/л і $27,82 \pm 1,43$ г/л, відповідно).

Таким чином, вважаємо, що хворі з C/T варіантом генотипу MMP2 ($C^{1306} \rightarrow T$) та G/G гену TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) потребують особливої уваги щодо корекції рівня альбуміну в крові, як парентеральним шляхом, так і раннім ентеральним введенням білкових препаратів при збереженій функції травлення.

Зміни рівня сечовини та креатиніну в плазмі крові хворих з досліджуваних груп були статистично невірогідними.

Зміни показників сироваткового оксипроліну та ГАГ сечі (табл. 6.2.2.) свідчили про підвищену протеолітичну активність у пацієнтів з кишковими норицями. Достовірно найвижчими показниками характеризувались носії C/C варіанту генотипу MMP2 ($C^{1306} \rightarrow T$) та G/G поліморфізму гену TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$).

Таблиця 6.2.2.

Показники білкового обміну в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями, n= 19

Показник	MMP2 ($C^{1306} \rightarrow T$)		
	C/C (n=10)	C/T (n=7)	T/T (n=2)
Загальний білок (г/л)	$58,10 \pm 2,85$	$51,34 \pm 2,11$ *	$61,3$ *
Альбуміни (г/л)	$30,54 \pm 1,39$	$27,81 \pm 1,36$ *	$30,5$

Сечовина (ммоль/л)	5,41±0,91	4,91±0,77	3,8
Креатинін (мкмоль)	79,1±6,88	66,9±8,30	72,5
Вільний оксипролін, мкмоль/л	135,2±7,6	71,8±5,5 **	58,1**
ГАГ сечі, ммоль/л	141,33±7,2	76,45±3,9 **	70,16**
	TIMP2 (G ³⁰³ →A)		
	G/G (n=15)	G/A (n=4)	A/A
Загальний білок (г/л)	51,21±2,98	58,13±3,12 *	-
Альбуміни (г/л)	27,82±1,43	32,03±1,12	-
Сечовина (ммоль/л)	7,02±1,06	8,22±1,34	-
Креатинін (мкмоль)	82,9±5,49	88,2±6,67	-
Вільний оксипролін, мкмоль/л	171,3±9,2	89,2±4,9 **	-
ГАГ сечі, ммоль/л	148,32±8,2	99,26±7,8 **	-

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Функцію печінки ми оцінювали за активністю деяких ферментних систем. Основну увагу звертали на АсАТ, АлАТ, γ – глутамілтранспептидазу та лужну фосфатазу, які є основними індикаторами синдрому цитолізу, який виникає при порушенні структури клітин печінки, в першу чергу гепатоцитів.

Значне, вірогідне підвищення рівня ферментних систем може свідчити про розвиток печінкової недостатності та зниження активності “печінкового

бар'єру" з подальшим розвитком системного ендотоксикозу та поліогранної недостатності.

Більшість виявлених змін, не мали статистично вірогідної різниці між активністю ферментів у хворих з різними варіантами генотипів (табл.6.2.3.), хоча була тенденція показників ЛДГ у групах С/С варіанту генотипу MMP2 (С⁻¹³⁰⁶ →Т) та G/G поліморфізму гену TIMP2 (G³⁰³ →А) .

Таблиця 6.2.3.

Показники деяких ферментних систем в залежності від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями, n= 19

Показник	MMP2 (С ⁻¹³⁰⁶ →Т)		
	С/С (n=10)	С/Т (n=7)	Т/Т (n=2)
АсАТ (ОД/л)	41,42±3,82	36,43±4,12	35,6
АлАТ (ОД/л)	46,39±4,67	35,07±4,78	32,1
ГГТП (ОД/л)	59,44±6,07	43,34±5,12	44,1
ЛДГ (ОД/л)	421,4±14,02	334,7±21,12*	312,5*
Лужна фосфатаза (ОД/л)	128,16±13,21	144,15±11,42	112,8
	TIMP2 (G ³⁰³ →А)		
	G/G (n=15)	G/A (n=4)	A/A
АсАТ (ОД/л)	46,78±5,11	41,48±5,16	-
АлАТ (ОД/л)	41,22±4,67	38,92±4,14	-

ГГТП (ОД/л)	51,78±3,45	47,33±2,14	-
ЛДГ (ОД/л)	412,51±18,56	251,98±14,12*	-
Лужна фосфатаза (ОД/л)	121,05±14,23	97,51±11,24	-

Примітка: приведені тільки статистично значимі відмінності (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Отже, виявлені особливості деяких лабораторних показників вказують на патогенетичне значення С/С алелей гену MMP-2 та G/G варіанту гену TIMP-2 як ризикових по виникненню кишкових нориць, які, на відміну від інших груп генетичних поліморфізмів, супроводжуються гіпопротеїнемією, гіпоальбумінемією, значно підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі.

Носії ризикових алелей поліморфізмів гена TIMP-2 також відрізнялися зниженою експресією МАТ до α – SMA, а саме «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту. Така ж тенденція спостерігалась стосовно експресії МАТ до Collagen IV, показник «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту (табл.6.2.4.).

Ми вважаємо, ці фактори мають патогенетичне значення у розвитку кишкових нориць та повинні враховуватись при напрацювання профілактично-лікувальної тактики у таких хворих.

Між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ у групі пацієнтів із зовнішніми кишковими норицями виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між показниками вільного оксипроліну ($r = 0,574$) та показниками рівня глікозаміногліканів ($r = 0,514$) (див. розділ 3.2.).

Таблиця 6.2.4

Залежність деяких клініко-лабораторних показників від генотипів вивчених поліморфізмів у пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями, n= 19

Показник	MMP2 (C ⁻¹³⁰⁶ → T)			Критерій F	Рівень значущості, p
	C/C (n=10)	C/T (n=7)	T/T (n=2)		
Заг. білок	58,10±2,85	51,34±2,14	61,3	9,013	0,05
Вільний оксипролін, мкмоль/л	135,2±7,6	71,8±5,5	58,1	4,132	0,004
ГАГ сечі, мкмоль/л	141,33±7,2	76,45±3,9	70,16	4,832	0,005
	TIMP2 (G ³⁰³ → A)				
	G/G (n=15)	G/A (n=4)	A/A		
Заг. білок	51,21±2,98	58,13±3,12	-	10,587	0,04
Вільний оксипролін, мкмоль/л	171,3±9,2	89,2±4,9	-	5,713	0,002
ГАГ сечі, ммоль/л	148,32±8,2	99,26±7,8	-	6,878	0,03
Експресія МАТ до α-SMA	+	++	-	-	-
Експресія МАТ до Collagen IV	+	++	-	-	-

Виявлений кореляційний зв'язок між показниками маркерів біодеградації колагену та ступеня тяжкості НДСТ, є інформаційним діагностичним критерієм та може використовуватись для прогнозування розвитку та перебігу патологічного процесу у хворих з кишковими норицями [274].

Аналіз клінічних показників у хворих з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю та тривалістю перебігу тонко-, товстокишкових нориць. Так, у групі із середньою ($25,12 \pm 3,49$ діб) та тяжкою дисплазією ($28,19 \pm 4,06$ діб) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії ($15,43 \pm 2,17$) та з легким ступенем дисплазії ($18,34 \pm 2,9$).

Загальна летальність у дослідній групі ($n=30$) становила 10%, що дещо нижче літературних даних - 16,5-57,5% [232].

У групі пацієнтів з середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (8,3%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були 2 летальні випадки, що становить 20%. Варто відмітити, що у 4 хворих з 4 класом ASA і середнім ступенем дисплазії зафіксовано 1 летальний випадок - 25%, що практично відповідає літературним даним (22-30%). У хворих (5) з аналогічним 4 класом ASA у групі з тяжкою дисплазією летальність становила 40%, що майже вдвічі більше.

Це дозволяє стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями та однаковим соматичним статусом (ASA 4) є несприятливою прогностичною ознакою та у 1,6 рази (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків [232].

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$), та TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із ризиком розвитку кишкових нориць нами був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у досліджуваних групах пацієнтів.

Результати генетичного розподілу поліморфізму MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 6.2.1.

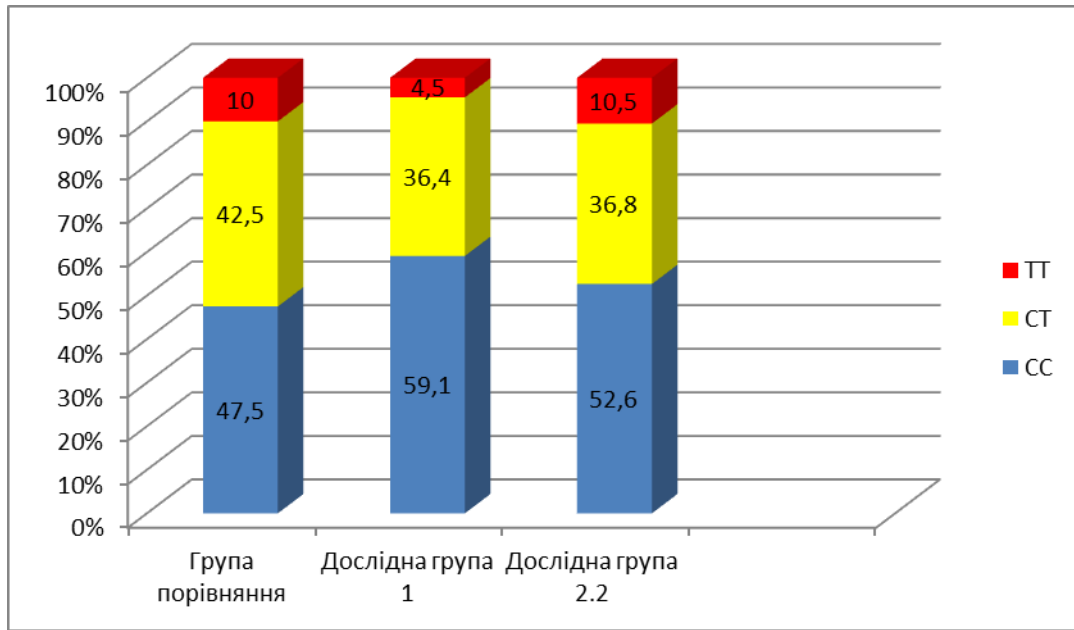


Рис 6.2.1. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору
(C⁻¹³⁰⁶ → T) гену MMP2

Аналіз мультиплікативної моделі успадкування гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶ → T), при порівнянні групи контролю (n=80) та дослідної групи з зовнішніми кишковими норицями (n=19) підтвердив відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга (p>0,05). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи ми не знайшли статистично значущі відмінності у розподілі генотипів у групі хворих та в групі практично здорових людей (p>0,05).

При аналізі моделей успадкування TIMP-2 (G³⁰³ → A), у групах контролю (n=80) та дослідної групи (n=19) нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі генотипів (p<0,05).

Результати генетичного розподілу поліморфізму TIMP-2 (G³⁰³ → A) у досліджуваних групах пацієнтів, представлені на рис. 6.2.2.

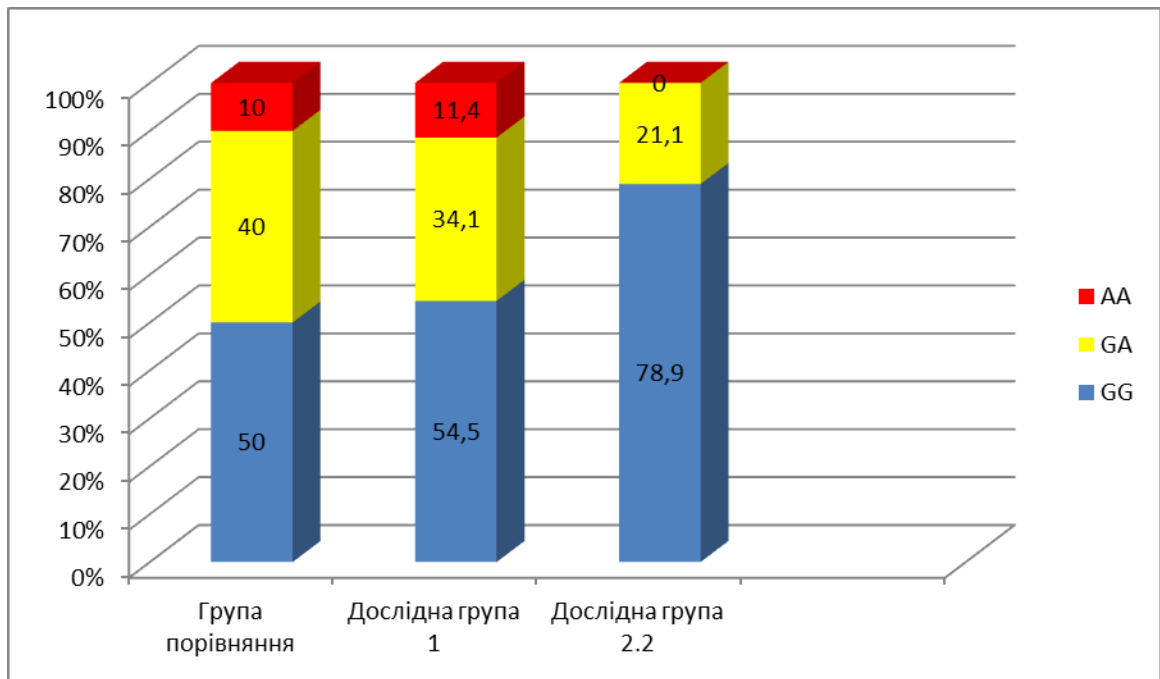


Рис. 6.2.2. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору ($G^{303} \rightarrow A$) гену TIMP-2

При аналізі алельного поліморфізму промотору гена TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$), у групах контролю (n=80) та дослідної групи з зовнішніми кишковими норицями (n=19) нам вдалося знайти значущі відмінності, котрі були на межі статистичної значущості: $p=0,057$ [239].

Так, домінуючий гомозиготний GG варіант в 1,58 рази, перевищував показники контролю ($p=0,057$). Гетерозиготний GA генотип у дослідній групі зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1% проти 40%, $p=0,057$). Носіїв гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями не було виявлено, тоді як аналогічний варіант у контрольній зустрічався у 10% випадків [248].

Отже, провівши комплексне генетично-статистичне дослідження поліморфізму генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) нами були визначені варіанти генотипів, які асоційовані з ризиком розвитку зовнішніх кишкових нориць.

Виявлені нами відмінності алельних варіантів гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групах з зовнішніми кишковими норицями слугують основою для напрацювання способу прогнозування розвитку зовнішніх кишкових нориць, який відрізняється тим, що при виявленні GG-варіанті генотипу прогнозують розвиток зовнішньої кишкової нориці, при виявленні GA- та AA-варіантів розвиток кишкових нориць є малоімовірним [275].

Запропонований нами спосіб, який включає генетичне дослідження поліморфізму гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) дає змогу прогнозувати ймовірність розвитку зовнішніх кишкових нориць, що дозволяє персоналізувати лікувальну тактику, попередити розвиток цього ускладнення, вдосконалити етапи та способи операційних втручань, напрацювати нові хірургічні методи лікування.

6.3. Визначення значущості деяких клінічно-лабораторних показників та методи генетичного прогнозування евентрацій

Евентрація - це одне з найбільш небезпечних ускладнень в абдомінальній хірургії, яке зустрічається у 0,2-7% (2% в середньому) пацієнтів після лапаротомій [122]. Евентрація може призводити до розвитку кишкової непрохідності, післяопераційного перитоніту, формування кишкових нориць [276].

Розрізняють 4 ступені евентрації:

I ступінь - підшкірна евентрація, за якої спостерігається розходження всіх шарів передньої черевної стінки, крім шкіри;

II ступінь - часткова евентрація, коли дном рани передньої черевної стінки є кишка, шлунок або великий сальник;

III ступінь - повна евентрація: розходження усіх шарів передньої черевної стінки із виповненням рани великим сальником і петлями тонкої кишки;

IV ступінь - істинна евентрація або евісцерація, що характеризується виходом внутрішніх органів за межі черевної стінки [277].

При дослідженні можливої наявності патології сполучної тканини у групі хворих з евентраціями нами було виявлено підвищені показники маркерів колагенолізу та протеолізу. Так, оцінивши динаміку змін показників метаболізму сполучної тканини, нами встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів та вільного оксипроліну мали прямий кореляційний зв'язок помірної сили відповідно ступеням тяжкості НДСТ.

Виявлено, що при легкому ступені НДСТ рівень сироваткового оксипроліну дорівнював $42,9 \pm 3,3$ мкмоль/л, при середньому ступені $64,2 \pm 3,2$ мкмоль/л, при тяжкому ступені - $93,9$ мкмоль/л, що, більш як, в 4 рази перевищувало показники контрольної групи та майже утричі показники пацієнтів з евентраціями без клінічних ознак дисплазії.

При кореляційному аналізі показників вільного оксипроліну сироватки крові та рівня глікозаміногліканів сечі у хворих з евентраціями, відповідно до ступеню тяжкості НДСТ, ми виявили помірний та помітний прямий кореляційний зв'язок, $r = 0,484$ та $r = 0,521$, відповідно (детально див. розділ 3).

У пацієнтів з евентраціями показник глікозаміноглікану сечі ($61,03 \pm 2,7$; $p < 0,05$) на 27% перевищував показники групи контролю ($44,68 \pm 1,8$) навіть у групі без фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини.

Виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем біохімічних маркерів біодеградації колагену та ступенями тяжкості НДСТ, може свідчити про певну детермінацію порушень функції сполучної тканини, регенераційних та репаративних процесів у хворих з післяопераційними евентраціями.

Враховуючи роль матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у процесах синтезу та протеолізу, ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу, обміні білків сполучної тканини, здатність впливати на проникність судинної стінки та ангиогенез актуальність їх вивчення у контексті патогенезу виникнення евентрацій ми дослідили можливі генетичні передумови розвитку цього ускладнення.

Провівши детальний генетично-статистичний аналіз моделей успадкування генів MMP2 та TIMP-2, а саме: кодомінантної, домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної у групах контролю та дослідної групи з евентраціями. Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи, статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей не виявлено ($p > 0,05$) [266].

У дослідних 2 групі з евентраціями розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по СС, СТ і ТТ варіантам (рис.6.3.2). При порівнянні з дослідною 1 групою (фенотипові ознаки НДСТ) розподіл співпадав по СС і СТ алелям, носіїв гомозиготного ТТ генотипу було вдвічі менше (4,5% проти 9,1% ($p > 0,05$)).

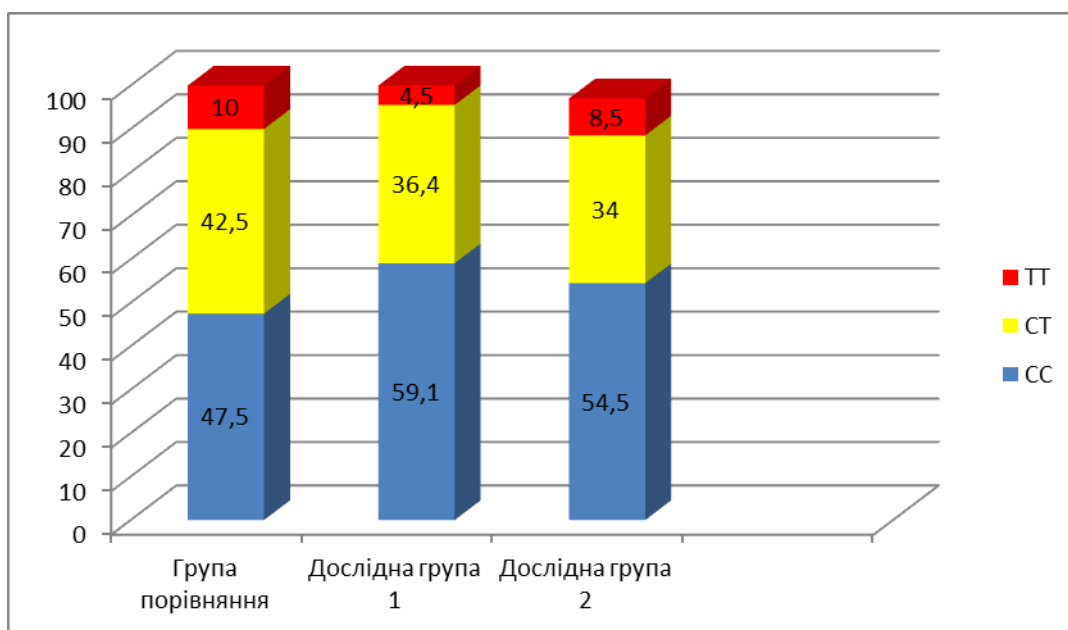


Рис. 6.3.1. Розподіл частоти аельного поліморфізму (%) промотору гену MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ →T)

Гетерозиготний GA генотип гену TIMP-2 у дослідній групі 2 (пацієнти з евентраціями) зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1% проти 40%, $p=0,057$) та в 1,6 рази рідше ніж у дослідній 1 групі ($p>0,05$). Кількість носіїв гомозиготного AA генотипу в досліджуваних групах суттєво не відрізнялись (рис.6.3.2).

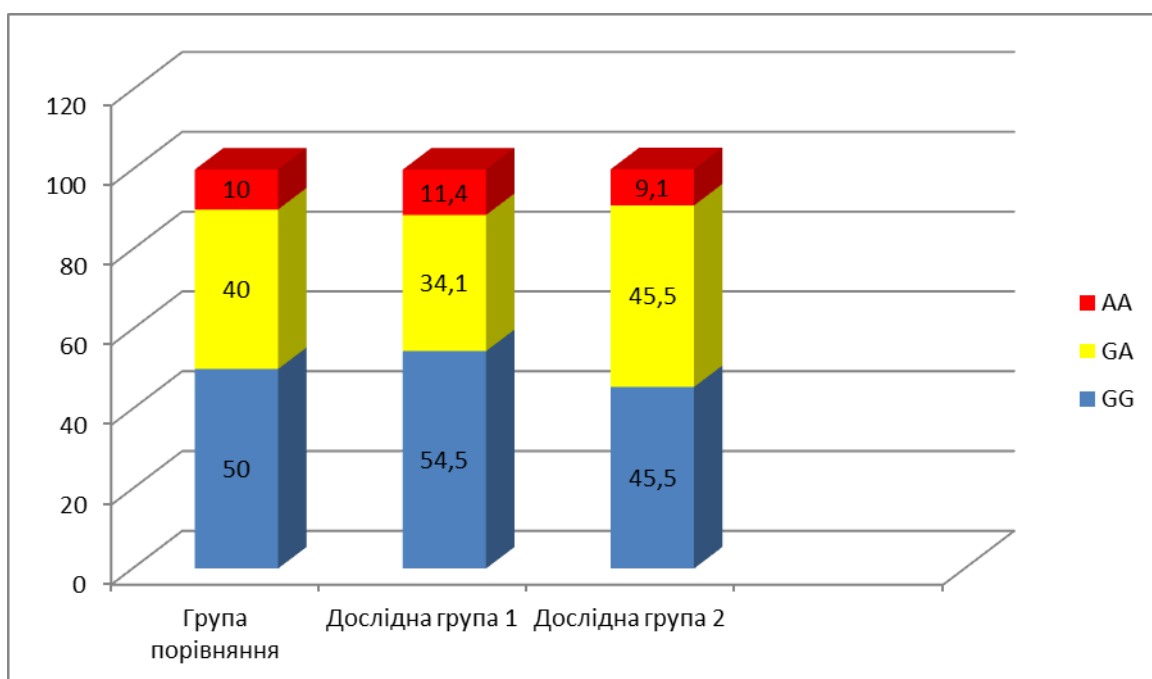


Рис. 6.3.2. Розподіл частоти алельного поліморфізму (%) промотору ($G^{303} \rightarrow A$) гену TIMP2

Отже, при аналізі частоти алельного поліморфізму гена MMP-2 та TIMP-2 у дослідній групі з евентраціями нами не було виявлено статистично достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по CC, CT і TT варіантам.

У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$), та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) нами встановлено, що поліморфні варіанти вказаних генів достовірно не асоціюють з розвитком евентрації.

Однією з основних причин, яка у викликає евентрацію, за даними літератури є нагноєння післяопераційної рани [277].

Отримані нами дані, в основному підтверджують класичні механізми розвитку евентрації, який є достатньо складним та зумовлений дією багатьох чинників які, можна об'єднати у 2 групи:

Загальні сприяючі чинники – різні стани, що супроводжуються порушенням гомеостазу, гіпопротеїнемією, інтоксикацією, пригніченням функції кісткового мозку, що призводить до нестачі фібрину і, як наслідок, порушення утворення колагену в рані та порушення регенераційних процесів. До них належать: анемія, гіпопротеїнемія, канцероматоз, жовтяниця, цироз печінки, діабет, уремія, кахексія, ожиріння, перитоніт, кишкова непрохідність, авітаміноз, гіпокоагуляція, порушення клітинних і гуморальних факторів природного імунітету.

Найчастіше евентрація виникає після ургентних абдомінальних операцій у літніх і ослаблених пацієнтів, яким перед операцією не проводилася належна передопераційна підготовка.

Місцеві сприяючі чинники – технічні помилки та неправильна тактика хірурга, дефекти при зшиванні окремих різних шарів передньої черевної стінки (ушивання апоневрозу рідкими швами, використання невідповідного шовного матеріалу, що швидко розсмоктується, дронування черевної порожнини через основну лапаротомну рану).

6.4. Резюме до розділу 6.

Наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів та зовнішніми кишковими норицями є обтяжуючим коморбідним фактором, що важко піддається лікуванню та супроводжується вищими показниками летальності, що необхідно враховувати при виборі хірургічної тактики та комплексного патогенетично обґрунтованого лікування.

Нами виявлено, що тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів, яка ускладнена розповсюдженим перитонітом є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) збільшує частоту летальних випадків. Тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями, є несприятливою прогностичною ознакою та у 1,6 рази (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Дослідивши зв'язок деяких клініко-лабораторних показників пацієнтів з післяопераційними ускладненнями з генотипами вивчених поліморфізмів, ми виявили дані, що вказують на патогенетичне значення C/C алелю гену MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та G/G варіанту гену TIMP-2 (G³⁰³→A) як ризикових по виникненню неспроможності швів анастомозів та зовнішніх кишкових нориць, які, на відміну від інших груп генетичних поліморфізмів, статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією, підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі.

У той же час, носії ризикових алелей поліморфізмів гена TIMP-2 відрізнялися зниженою експресією МАТ до α – SMA, а саме «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту. Така ж тенденція спостерігалась стосовно експресії МАТ до Collagen IV, показник «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту. Таким чином, вказані генетичні алелі мають морфологічне підтвердження генетичного триггеру у патогенезі

розвитку неспроможності швів порожнистих органів травлення та кишкових нориць.

Запропоновані способи прогнозування ускладнень, які передбачають генетичне дослідження поліморфізму генів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) дає змогу прогнозувати ймовірність розвитку неспроможності швів анастомозів та зовнішніх кишкових нориць, що, в подальшому, дозволяє покращити вибір лікувальної тактики у таких хворих.

Виявлений нами, статистично вірогідний, ризиковий GG-варіант гену TIMP-2 (G³⁰³→A) став основою для напрацювання способів прогнозування розвитку неспроможності швів та зовнішніх кишкових нориць. Прогнозування розвитку вказаних ускладнень дозволяє персоналізувати лікувальну тактику, попередити їх розвиток, вдосконалити етапи та способи операційних втручань, напрацювати нові хірургічні методи лікування.

Післяопераційні евентрації не підтвердили наявність генетичного тригера з боку досліджених нами поліморфізмів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A). На нашу думку це свідчить про підтвердження класичної теорії патогенезу евентрацій, а саме підвищений внутрішньочеревний тиск, ранева інфекція, технічні помилки, різкі метаболічні порушення тощо [126,266,277].

Молекулярно-генетичні дослідження є новим перспективним напрямом для напрацювання сучасних персоналізованих діагностичних критеріїв та моделей прогнозування розвитку та перебігу післяопераційних абдомінальних ускладнень.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Войтів ЯЮ. Аналіз деяких післяопераційних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2020. с.74-91.
2. Войтів ЯЮ. Структура і аналіз неспроможності швів анастомозів у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2):13-17. DOI: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.2.
3. Войтів ЯЮ. Асоціація між поліморфізмом гену тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 ($G^{303} \rightarrow A$) та зовнішніми кишковими норицями. Буковинський медичний вісник. 2020;24(4):7-11. DOI: 10.24061/2413-0737.
4. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Неспроможність швів кишкових анастомозів: фактори ризику та прогнозування на основі генетичних досліджень. Клінічна хірургія. 2022;3-4(89):3-7. DOI: 10.26779/2522-1396.2022.3-4.03
5. Войтів ЯЮ. Спосіб прогнозування неспроможності швів порожнистих органів травлення на основі генетичних досліджень. Scientific Collection «Interconf». Prague; 2021nov.21-22; Czech Republic. 2021; 87. p.225-231. DOI: 10.51582/interconf.21-22.11.2021.030
6. Voitiv Y, Zhytnyk D. Method for predicting anastomotic dehiscence of hollow digestive organs. II Internationalen Wissenschaftlich-Praktischen Konferenz: Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster; 2021nov.26; Wien, Österreich. 2021. P.85-87. DOI: 10.36074/logos-26.11.2021.v3.2.
7. Voitiv Y, Zhytnik D. Enterocutaneous fistula: a way of prediction based on

genetic research. 2nd International Scientific and Practical Conference: Scientific Goals and Purposes in XXI Century; 2022Jan.19-20; Seattle, USA. InterConf.2022;95:548-552. DOI:10.51582/interconf.19-20,01.2022.059.

РОЗДІЛ 7. ПРОГНОСТИЧНО-ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ТА МЕТОДИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ДЕЯКИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

7.1. Прогностично-лікувальна тактика для попередження розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Незважаючи на вдосконалення існуючих методик та напрацювання нових хірургічних технологій, неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення, на даний час, є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення таких ускладнень, за даними різних авторів, досягає від 2 - 8,1% при тонкокишкових анастомозах, до 3,8 - 14,6% при операціях на товстій кишці [33,34,52]. Неспроможність анастомозів супроводжується летальністю 14-21,7% [42], при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність зростає до 43-82,9% [45]. До цього часу у хірургічній спільноті немає єдиної точки зору щодо алгоритму ефективної індивідуалізованої хірургічної тактики при розвитку цих ускладнень.

У хворих з НДСТ після планових та ургентних оперативних втручань вірогідно частіше виникають ускладнення у вигляді неспроможності кишкових швів та анастомозів. На нашу думку, певні механізми розвитку цих ускладнень мають генетичну детермінованість. Лікування таких пацієнтів стандартними методами малоефективне, що зумовлено специфічними, генетично зумовленими порушеннями процесів репарації та регенерації, які потрібно цілеспрямовано коригувати.

Проведені нами дослідження свідчать, що наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення є обтяжуючим коморбідним фактором, що важко піддається лікуванню та супроводжується високими показниками летальності [232].

Аналіз пацієнтів дослідної групи 2.1. з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю та тривалістю перебігу основного захворювання, а саме неспроможності швів анастомозів.

Так, у групі із середньою ($22,59 \pm 3,49$ діб) та тяжкою дисплазією ($25,12 \pm 3,56$ діб) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії ($15,43 \pm 2,11$) та з легким ступенем дисплазії ($16,21 \pm 2,61$) [235].

Загальна летальність у дослідній групі становила 11,9%, що дещо нижче літературних даних - 14-21,7% [46]. У групі пацієнтів з середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (6,7%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були 4 летальні випадки, що становить 40%.

Це дозволяє стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів, є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Перебіг та розповсюдженість перитоніту, викликаного неспроможністю швів анастомозів, також прямо корелювала з вираженістю НДСТ. У групі хворих з легким ступенем дисплазії сполучної тканини частіше спостерігались місцеві та відмежовані форми перитоніту (з 1 ступінь Мангеймського індексу перитоніту (МІП) – менше 20 пунктів), інфільтрати, нориці. У групі з середньою вираженістю дисплазії частіше спостерігались розповсюджені форми перитоніту (місцевий – 4, дифузний – 7, розлитий – 3), 1 ступінь МІП (10 хворих), 2 ступінь МІП (5). У групі хворих з тяжкою дисплазією були тільки розповсюджені форми перитоніту (дифузний - 1, розлитий - 5, загальний - 2) та 2 ступінь МІП (8 хворих), 3 ступінь МІП (1 хворий); в 1-го пацієнта розвинулась заочеревинна флегмона [237].

Аналіз клінічних показників у хворих з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю та тривалістю перебігу тонко-, товстокишкових нориць. Так, у групі із середньою ($25,12 \pm 3,49$ діб) та тяжкою дисплазією ($28,19 \pm 4,06$ діб) середній

ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії ($15,43 \pm 2,17$) та з легким ступенем дисплазії ($18,34 \pm 2,9$).

Загальна летальність у дослідній групі ($n=30$) становила 10%, що дещо нижче літературних даних - 16,5-57,5% [232].

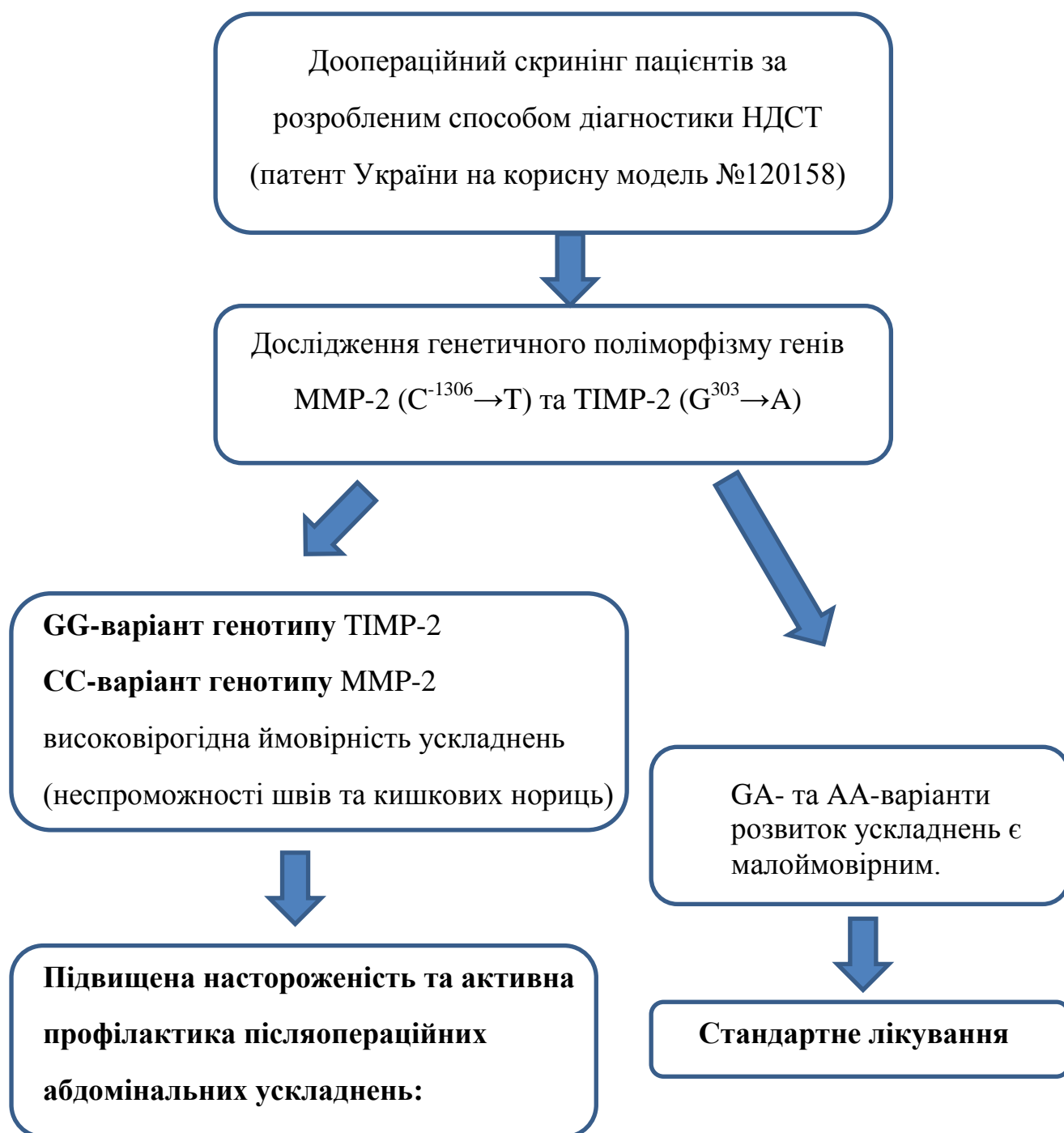
У групі пацієнтів з середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (8,3%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були 2 летальні випадки, що становить 20%. Варто відмітити, що у 4 хворих з 4 класом ASA і середнім ступенем дисплазії зафіксовано 1 летальний випадок - 25%, що практично відповідає літературним даним (22-30%). У хворих (5) з аналогічним 4 класом ASA у групі з тяжкою дисплазією летальність становила 40%, що майже вдвічі більше.

Це дозволяє стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями та однаковим соматичним статусом (ASA 4) є несприятливою прогностичною ознакою та у 1,6 рази (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Ми вважаємо, що наявність ознак дисплазії сполучної тканини потрібно враховувати при виборі хірургічної тактики та комплексного патогенетично обґрунтованого лікування у таких хворих.

Враховуючи, виявлену нами роль НДСТ у розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових нориць, морфологічно підтверджені ознаки порушень репаративної регенерації, ознаки активізації протеолізу та їх зв'язок з генетичним поліморфізмом MMR-2 ($C^{1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) ми розробили прогностично-лікувальний алгоритм який спрямований на превентивне використання методів підвищення надійності на всіх етапах лікування та адекватне, патогенетично обґрунтоване лікування ускладнень (рис. 7.1.1.).

Прогностично-лікувальний алгоритм для попередження розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень у хворих з НДСТ



➤ Доопераційний етап:

- щадний харчовий режим (рідка їжа, без клітковини);
- механічна очистка товстої кишки;
- деконтамінація кишечника (а/б +метронідазол per os);

- епідуральна анестезія.

➤ **Інтраопераційний етап:**

- максимально прецизійна техніка анастомозу та мінімізація натягу ділянки анастомозу;
- надання переваги латеро-латеральному тонкокишковому, тонко-товстокишковому анастомозу;
- використання монофіламентного тривалорозсмоктувального шовного матеріалу типу PDS (полідіоксанон);
- використання циркулярних степлерів з укріплюючими швами при колоанальних анастомозах та езофагогастроанастомозах;
- формування харчових мікроєюностом при операціях на проксимальних відділах порожнистих органів травлення (езофагоентеро-, ДПК);
- розширення показів до протекційних стом при операціях на дистальних відділах порожнистих органів травлення (товстокишкові-, колоананальні анастомози);
- лаваж товстої кишки з антисептиками;

➤ **Післяопераційний етап:**

- консервативна терапія, спрямована на покращення регенераторно-репараційних процесів в тканинах,
- раціональна антибіотикопрофілактика та антибіотикотерапія
- пролонговане знеболення шляхом епідуральної анестезії,
- щадний харчовий режим та раннє ентеральне харчування при відновленні функції кишечника.

➤ **Консервативні заходи спрямовані на покращення регенераторно-репараційних процесів в тканинах** (корекція показників білку (альбумін 20%), корекція анемії, корекція протеолітичної активності, медикаментозні засоби спрямовані на покращення периферичної мікроциркуляції, реології крові та оптимізацію мезентеріального кровообігу; активна тромбопрофілактика).

- ❖ **При розвитку ускладнень (неспроможність швів, кишкові нориці) у пацієнтів з неблагоприємним варіантом генотипу** слід надавати перевагу малоінвазивним, малотравматичним методам хірургічного лікування з використанням тактики «damage control» з дотриманням принципу мінімально достатнього об'єму операційного втручання.
- ❖ Для лікування неспроможності швів ДПК слід використовувати методику ендоскопічного закриття дефекту кишки, шляхом тимчасового (14-21 діб) встановлення нітинолового покритого саморозправного стенту, який забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного шлункового соку, жовчі, панкреатичного секрету в ділянку дефекту та за його межі (патент України на корисну модель №144554).
- ❖ При ускладненні у вигляді дуоденальної нориці слід використовувати, комбінований метод з ендоскопічним встановлення саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапією з боку зовнішнього отвору нориці, яка за рахунок негативного тиску, дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращує мікроциркуляцію та зменшує набряк тканин (патент України на корисну модель №143521).
- ❖ Для лікування товстокишкових нориць, рекомендовано використовувати розроблений малоінвазивний метод, який передбачає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope», з попереднім висіченням зони фіброзно зміненого епітелію, що дозволяє адекватно співставити та фіксувати краї дефекту кишки (патент України на корисну модель №144058).

7.2. Методи хірургічного лікування неспроможності анастомозів порожнистих органів травлення у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Незважаючи на розвиток нових хірургічних технологій, в структурі неспроможності швів порожнистих органів травлення, неспроможність швів дванадцятипалої кишки (ДПК) вважається хірургами одним з найважчих ускладнень [278-280].

Частота виникнення цього ускладнення, за даними різних авторів, коливається від 0,6 до 18% [33,52]. Розвиток неспроможності швів ДПК супроводжується високою летальністю сягаючи 30%, а при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність виростає до 43-82,9% [281].

Специфічними причинами неспроможності швів ДПК є: агресивний вміст кишки (жовч, панкреатичні ферменти), високий тиск в ДПК, технічні топографоанатомічні складності при ушиванні дефекту, наявність довгої привідної петлі [46].

До цього часу у хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку неспроможності швів ДПК, алгоритму хірургічної тактики при розвитку цих ускладнень. У сучасних літературних джерелах серед методів хірургічного лікування зустрічаються публікації про ефективне використання EndoVAC терапії при даному ускладненні [282,294].

На нашу думку, недоліком вказаних методик є те, що велика кількість дуоденального секрету (жовч, сік підшлункової залози) не завжди може бути аспірована з просвіту і вимагає високих показників розрідження тиску, використання EndoVAC системи потребує наявності дороговартісної апаратури для вакуум-терапії. Технічно складним і часто неможливим є проведення зонду для ентерального харчування, який спричиняє зміщення і міграцію губки EndoVAC. Міграція губки через дефект ДПК може

спричинити ускладнення з боку інших структур цієї анатомічної ділянки (судини, жовчні шляхи, ПШЗ).

Нами напрацьовано малоінвазивний ендоскопічний спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки, який передбачає постановку нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту під ендоскопічним контролем (патент України на корисну модель №143521).

Спосіб виконують наступним чином: після заведення відеогастроскопу в дистальну частину ДПК, через інструментальний канал ендоскопу за зв'язку Трейца проводять металеву струну-провідник. По струні заводять нітиноловий покритий саморозкривний стент. Проксимальну частину стента розкривають у шлунку, дистальну в дистальних відділах ДПК так, щоб ділянка дефекту знаходилась посередині стенту. Струну-провідник видаляють назовні. Через інструментальний канал за зв'язку Трейца заводять зонд для ентерального харчування. Відеогастроскоп виводять назовні, контролюючи розкриття та розташування стенту в ДПК. Стент видаляють ендоскопічно через 14-21 день. При необхідності, правильність розташування стенту контролюють з допомогою рентгеноскопії [283].

Ми оцінили результати лікування 14 хворих з неспроможністю швів ДПК та пошкодженнями ДПК. З них 7 пацієнтів лікували з використанням розробленого прогностично-лікувального алгоритму та напрацьованої методики, яка передбачає ендоскопічну постановку нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту ДПК.

Хворих з групи порівняння (n=7) лікували з використанням класичних операційних втручань з лапаротомного доступу (ушивання дефекту ДПК – 3, реконструктивні операції на виключення ДПК - 4).

Усім пацієнтам, що лікувались за класичною методикою проводилось дренажування черевної порожнини (2-4 дренажі), лапаростома сформована у 1-му випадку. Проводилась комплексна консервативна терапія (антибіотики згідно бакпосіву, інфузії, парентеральне

харчування, октреостатин 0,5-1,0 на добу, інгібітори протонної помпи 80-120 мг добу), перев'язки.

В 4-х випадках розвинулись ускладнення у вигляді дуоденальної нориці (2), підпечінкового абсцесу (2), спостерігали раневі інфекційні ускладнення (3).

Середній ліжко-день хворих групи порівняння становив $38,21 \pm 4,16$ діб, що на 35% більше ніж у дослідній групі хворих з ендоскопічною постановкою стента. Загальна летальність у групі становила 16%.

Хворі дослідної групи отримували комплексну консервативну терапію (антибіотики згідно бакпосіву, інфузії, октреостатин 0,5 на добу, інгібітори протонної помпи 80-160 мг добу ентеральне череззондове харчування), перев'язки.

Терміни видалення стента у дослідній групі в середньому 17,5 діб. Спостерігали одне ускладнення у вигляді міграції стента в тонку кишку (рис. 7.2.1.).



Рис. 7.2.1. Рентгенологічна картина «міграції» стента в початкові відділи тонкої кишки

Ускладнення у вигляді міграції ліквідували ендоскопічним ендоскопічним шляхом (рис.7.2.2.)

У 2-х хворих сформувалась низькодебітна дуоденальна нориця, яка в подальшому самостійно закрилась. Середній ліжко-день $25,4 \pm 3,7$ діб. Загальна летальність у групі становила 9%.

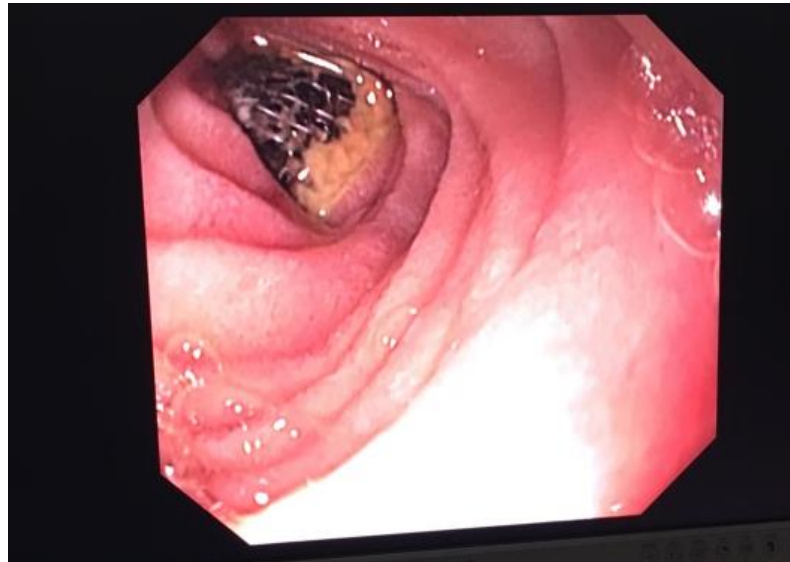


Рис. 7.2.2. Стент (міграція) у просвіті початкових відділів порожньої кишки

Клінічний приклад. Пацієнтка К. 1980 р.н. поступила у реанімаційне відділення ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова» з діагнозом: Основний: Виразкова хвороба Ш. Виразка ампули ДПК ускладнена перфорацією, перитонітом (стан п/о 17.04., 23.04., 29.04.). Двобічна нижньодольова пневмонія. Сепсис. Виразка ампули ДПК (2). Рубцево-виразкова деформація ампули ДПК. Хр.гастродуоденіт. Помірний гастростаз. Рефлюкс-езофагіт. Дисметаболічна енцефалопатія. Соматоморфний невротичний розлад, виражений астено-депресивний, іпохондричний синдром, психогенна дисфагія.

З анамнезу: прооперована у ЛПЗ за місцем проживання з приводу перфораційної виразки 12п.кишки (операція №1: В/с лапаротомія. Ушивання виразки передньої стінки, екстериторизація виразки задньої стінки. Пілоропластика. Лаваж. ДЧП. Операція №2 – Реллапаротомія. Ревізія.

Усунення неспроможності швів. Санація. Дренування черевної порожнини.). Операція №3 – Ререлопаротомія, ушивання ДПК на дуоденостомі. Лаваж. Дренування черевної порожнини. Стан пацієнтки важкий, динаміка негативна. Рекомендовано перевід для вирішення тактики подальшого лікування у НІХТ ім. О.О Шалімова.

На момент поступлення стан вкрай важкий, сепсис, у свідомості, але різко загальмована, вкрай виснажена, на парентеральному харчуванні, скарги на виражену загальну слабкість, болі в п/о рані, підвищення температури тіла до 38,0 градусів. При огляді: в правому підребері дуоденостома по якій виділяється дуоденальний вміст з жовчю.

Дані обстежень при поступленні:

ЗАК: Лейк. $17,9 \times 10^9$; еритроц. $3,3 \times 10^{12}$; Нв 99 г/л; ШОЕ 32 мм/г.

БАК: Заг. білок 50,0 г/л, білірубін заг. 10,0 мкмоль/л, прямий 2,0 мкмоль/л глюкоза 5,8 ммоль/л, креатинін 92 мкмоль/л, сечовина 12,9 ммоль/л.

ЕКГ синусова тахікардія із ЧСС 135/хв, вертикальне положення ЕВС, метаболічні зміни в міокарді.

КТ головного мозку: Додаткових об'ємних утворень не виявлено.

КТ ОГК, ОЧП, заочеревинного простору, малого тазу: Стан п/о. КТ-ознаки двосторонньої полісегментарної пневмонії, ускладненої плевритом, не можна виключити ТЕЛА (дрібних гілок). У черевній порожнині і порожнині малого тазу рідинних скупчень не виявлено.

ФБС+санація: Характер секрету – мокрота із слиною. Взято на бак. посів.

Невропатолог: Соматоморфний невротичний розлад, виражений астено-депресивний, іпохондричний синдром, психогенна дисфагія.

Самостійне ентеральне харчування неможливе.

Проведена пункційна трахеостомія у зв'язку з необхідністю постійною бронхосанації та стійким пригніченням ковтального рефлексу.

ФГДС: Стороннє тіло (дренажі) ДПК. Виразка (дефект) ампули ДПК. Рубцево-виразкова деформація ампули ДПК. Хрон. гастродуоденіт. Помірний гастростаз. Рефлюкс-езофагіт.

При проведенні фіброгастродуоденоскопії візуалізовано дефект стінки ДПК в ділянці ушивання перфораційного отвору, діаметром близько 15 мм через який, в просвіті ДПК видно силіконовий дренаж (рис. 7.2.3-7.2.4.).



Рис. 7.2.3. Силіконовий дренаж у просвіті ДПК на фіброгастродуоденоскопії



Рис. 7.2.4. Виразка на протилежній стінці ДПК

Під ендотрахеальним наркозом видалено дренаж з ДПК. Проведено ендоскопічну ревізію стравоходу, шлунку, ДПК – виявлено дефект стінки цибулини ДПК близько 15x7 мм (рис. 7.2.5.).

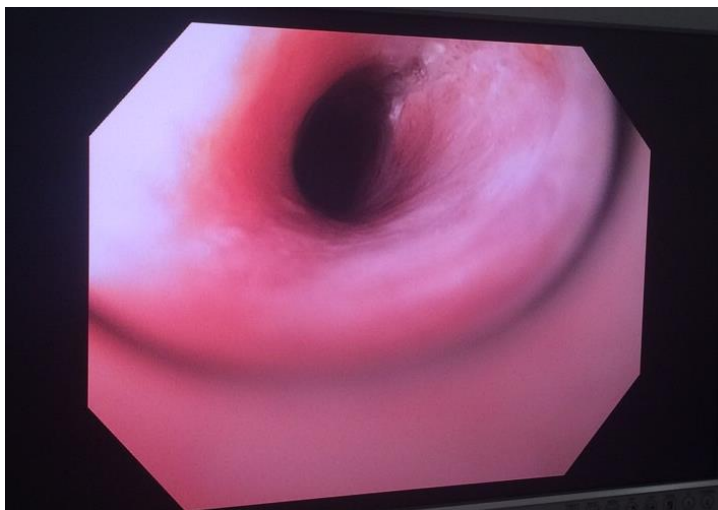


Рис. 7.2.5. Дефект в стінці ДПК після видалення дренажу

Під контролем відеоендоскопу по струні встановили нітіноловий саморозправляючий стент (l-10 см, d-2см). Проксимальну частину стенту розкрили у препілоричній частині шлунка, дистальну – перед великим дуоденальним сосочком (рис. 7.2.6.).

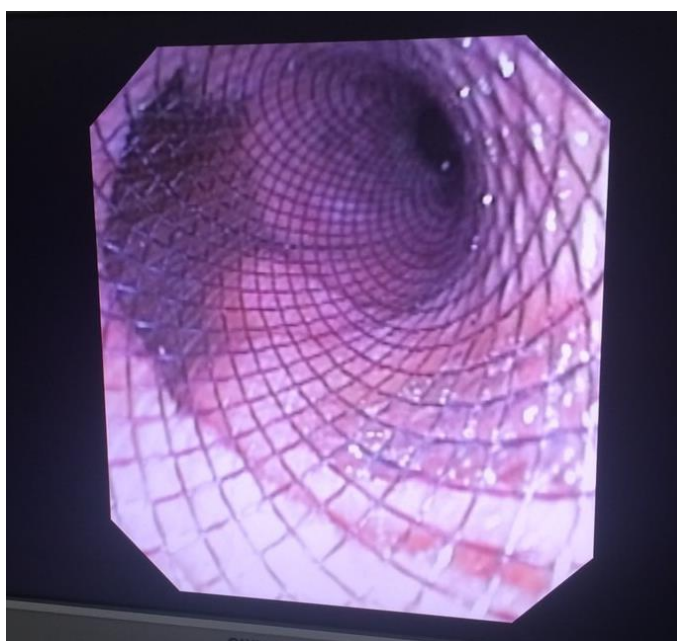
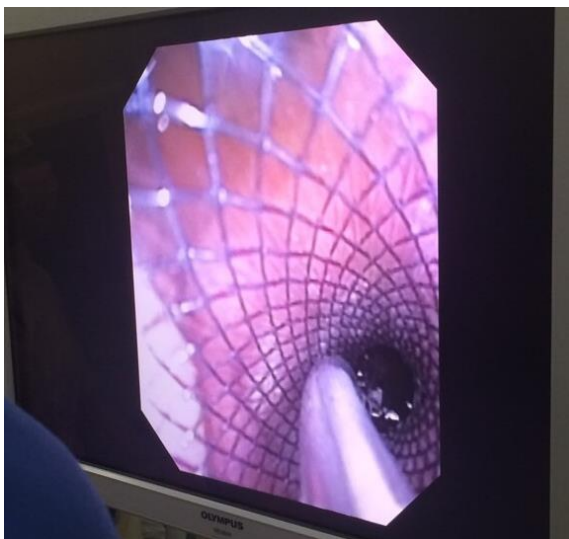


Рис. 7.2.6. Нітіноловий стент встановлений в ДПК

Гемостаз стабільний. Через стент в тонку кишку для ентерального харчування заведений зонд типу «Нагараджа» Fr.6-9 (рис. 7.2.7.).



**Рис. 7.2.7. Зонд для ентерального харчування типу «Нагараджа»
Fr.6 заведений через стент**

Післяопераційний період перебігав без ускладнень. В результаті проведеного лікування стан хворої значно покращився, відновлено самостійне ентеральне харчування.

Через 19 діб в плановому порядку провели ендоскопічне видалення стенту (рис. 7.2.9.),



Рис. 7.2.9. Ендоскопічне видалення стента з ДПК

Проведений аналіз клінічно-лабораторних показників свідчить про доцільність, патогенетичну обґрунтованість напрацьованого нами алгоритму лікування хворих з неспроможністю швів ДПК.

Розроблена прогностично-лікувальна тактика з використанням малоінвазивних методик, сприяє покращенню результатів лікування, а саме скорочення термінів лікування та зниження кількості ускладнень та летальності. Середній ліжко-день хворих пролікованих за нашою методикою становив $25,4 \pm 3,7$ діб, що на 35% менше ніж у групі хворих оперованих з лапаротомного доступу. Загальна летальність у групі становила 9%, що майже вдвічі нижче за показники летальності групи порівняння яка дорівнювала 16%.

7.3. Методи хірургічного лікування кишкових нориць у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини

Частота виникнення зовнішніх кишкових нориць, після різних операцій на органах черевної порожнини, за даними Schecter et al. (2019) становить 1-2%. від усіх абдомінальних операцій, але вони створюють багато проблем як з хірургічної точки зору, так і з точки зору лікування самого хворого [98].

Зовнішня дуоденальна нориця є, відносно рідкісним ускладненням, і зустрічається в 3-14% всіх зовнішніх кишкових нориць [287]. Більшість ЗДН виникають як ускладнення після оперативних втручань на шлунку, дванадцятипалій кишці і жовчних протоках [288,289].

Незважаючи на розвиток нових хірургічних технологій, зовнішні дуоденальні нориці є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення цього ускладнення, за даними різних авторів, коливається від 0,6 до 18% [290-292].

Летальність при високих кишкових норицях, наближається до 68% [291]. Найбільші труднощі виникають при лікуванні несформованих дуоденальних нориць на тлі перитоніту; летальність при цьому становить 82-90,1% [292].

Лікування цього патологічного стану залишається важким завданням для хірургів і часто протікає на тлі важкого соматичного статусу пацієнтів, супроводжується великими втратами дуоденального вмісту, явищами дегідратації, мальнутриції і сепсису. Як правило, в анамнезі у цих пацієнтів неодноразові операції і тривале дороговартісне консервативне лікування.

До цього часу у хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на класифікацію зовнішніх дуоденальних нориць, стандартизовану хірургічну тактику при розвитку цього ускладнення. На думку J. Rossi та співавт., високодебітною слід вважати норицю при виділенні понад 200 мл дуоденального вмісту в добу, в той час як інші автори визначають таку норицю при дебеті понад 500 мл на добу [293]. Діагностика ґрунтується на

наявності дуоденального вмісту в виділеннях з дренажу або з післяопераційної рани, а також на даних фістулографії, фіброгастродуоденоскопії, комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії. Подальше використання променевих методів діагностики необхідне для оцінки ефективності дренажів і виявлення рідинних скупчень в черевній порожнині.

У сучасних літературних джерелах зустрічаються публікації про ефективне використання EndoVAC терапії при даному ускладненні [294].

На нашу думку, недоліком вказаної методики є те, що при використанні EndoVAC велика кількість дуоденального секрету (жовч, сік підшлункової залози, шлунковий секрет) не завжди може бути аспірована з просвіту і вимагає високих показників розрідження тиску від 125 до 200 мм рт.ст. Іншим важливим аспектом є те, що проведення зонду для ентерального харчування є технічно складним і часто неможливим та спричиняє зміщення і міграцію губки EndoVAC. Міграція губки через дефект ДПК може спричинити ускладнення з боку інших структур цієї анатомічної ділянки (пошкодження судин, жовчних шляхи, ПШЗ, арозивні кровотечі тощо).

Ми розробили та запатентували малоінвазивний ендоскопічний спосіб лікування дуоденальних норниць, який передбачає ендоскопічне закриття зони норичі дванадцятипалої кишки та VAC терапію. Закриття зони норичі виконують шляхом тимчасового встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту дванадцятипалої кишки, який видаляють через 14-21 добу, а VAC терапію проводять з боку зовнішнього отвору норичі (патент України на корисну модель №144554).

Спосіб виконують наступним чином. Після заведення відеогастроскопу в дистальну частину ДПК, через інструментальний канал ендоскопу за зв'язку Трейца проводять металеву струну-провідник. По струні заводять нітиноловий покритий саморозкривний стент. Проксимальну частину стента розкривають у шлунку, дистальну в дистальних відділах ДПК так, щоб ділянка дефекту знаходилась посередині стенту. Струну-провідник

видаляють назовні. Через інструментальний канал за зв'язку Трейца заводять зонд для ентерального харчування. Відеогастроскоп виводять назовні, контролюючи розкриття та розташування стенту в ДПК. При необхідності, правильність розташування стенту контролюють з допомогою рентгеноскопії. Стент видаляють ендоскопічно через 14-21 день. Через зовнішній отвір нориці вводиться спеціальна пориста губка, яка під'єднана до аспіраційної VAC системи. Локально створюване розрідження тиску 75-125 мм рт. ст. передається на раневий дефект через спеціальну пористу губчасту систему, що забезпечує видалення ексудату, кишкового секрету з норицевого каналу [295, 296].

Об'єктом дослідження були 11 хворих з зовнішніми дуоденальними норицями, які лікувались у відділі торако-абдомінальної хірургії ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова».

Пацієнтів дослідної групи (6) лікували використовуючи розроблений прогностично-лікувальний алгоритм та оригінальну напрацьовану методикою, яка передбачає ендоскопічне встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту ДПК з проведенням VAC терапії з боку зовнішнього отвору нориці (патент України на корисну модель №144554).

Хворих з групи порівняння (n=5) лікували з використанням класичних операційних втручань з лапаротомного доступу.

Тактику комплексного консервативного лікування обирали дотримуючись принципів протоколу «S-S-N-A-P» (Stabilization; control of Sepsis and Skin care; Nutrition; definition of fistula Anatomy; Plan to deal with the fistula) [287].

Хворі дослідної групи отримували комплексну консервативну терапію (антибіотики згідно бакпосіву, інфузії, октреостатин 0,5 на добу, інгібітори протонної помпи 80-160 мг добу, ентеральне череззондове харчування), перев'язки, контроль та заміни VAC системи.

Запропонований нами комбінований підхід з ендоскопічним встановленням нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці, сприяє покращенню результатів лікування, а саме скорочення термінів лікування та зниження кількості ускладнень та летальності.

Проведений аналіз клінічно-лабораторних показників свідчить про доцільність, патогенетичну обґрунтованість напрацьованого нами методу хірургічного лікування таких хворих. Застосування розробленого способу лікування дозволило знизити кількість післяопераційних ускладнень та на 32% скоротити терміни лікування (з $41,16 \pm 5,14$ до $27,2 \pm 4,7$ ліжко-днів, $p > 0,05$). Загальна летальність у дослідній групі знизилась на 43% у порівнянні з показниками летальності групи порівняння (12% і 21% відповідно).

Запропонований метод лікування передбачає раннє ентеральне харчування через зонд заведений за дуоденоюнальний перехід, що є вкрай необхідним для успішного лікування хворих з дуоденальними норицями. Ми рекомендуємо використовувати зонд типу «Нагараджа» Fg6-9.

Встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного шлункового соку, жовчі, панкреатичного секрету в ділянку дефекту та за його межі. VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці, за рахунок негативного тиску дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращує мікроциркуляцію та зменшує набряк тканин. Мінімізується подразнення шкіри та мацерація, що зменшує больовий синдром та скорочує терміни лікування та знижує кількість раневих інфекційних ускладнень.

Клінічний приклад. Пацієнт К. 1962 р.н. поступив у реанімаційне відділення ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова» з діагнозом: Виразкова хвороба Ш. Виразка ДПК ускладнена перфорацією, перитонітом (стан п/о ушивання перфорації, санації та дронування черевної порожнини). Неспроможність

швів ДПК). Зовнішня дуоденальна нориця. Правобічна нижньодольова пневмонія. Сепсис.

На момент поступлення стан вкрай важкий, сепсис, у свідомості, виснажений, на парентеральному харчуванні, скарги на виражену загальну слабкість, болі в п/о рані, підвищення температури тіла до 38,5 градусів. При огляді: 2 дренажі з підпечінкового простору з який виділяється дуоденальний вміст

Дані комп'ютерної томографії при поступленні (візуалізується затікання рідини та газ в правому підпечінковому просторі з поширенням в правий боковий канал та праву здухвинну ділянку) (Рис.7.3.1).



Рис. 7.3.1. КТ ознаки затікання рідини та наявність газу в правому підпечінковому просторі з поширенням на правий боковий канал та праву здухвинну ділянку.

При проведенні фіброгастродуоденоскопії візуалізовано дефект стінки ДПК в ділянці ушивання перфораційного отвору (Рис. 7.3.2), діаметром близько 10 мм через який, з просвіту ДПК видно силіконовий дренаж встановлений в правому підпечінковому просторі (Рис. 7.3.3.).

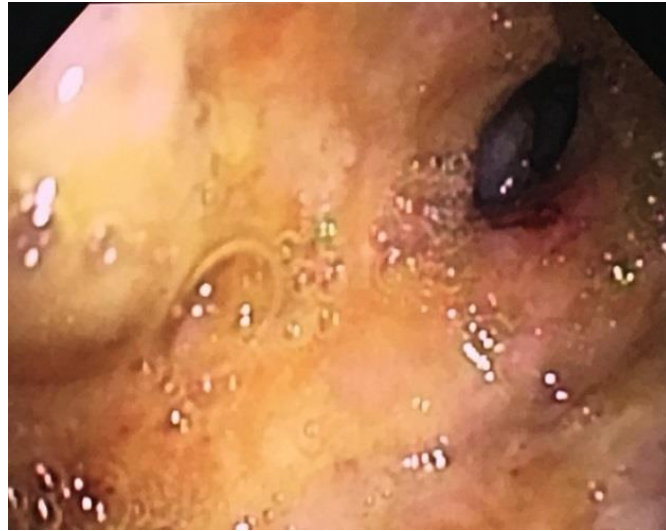


Рис. 7.3.2 Дефект стінки ДПК візуалізований на фіброгастроуденоскопії

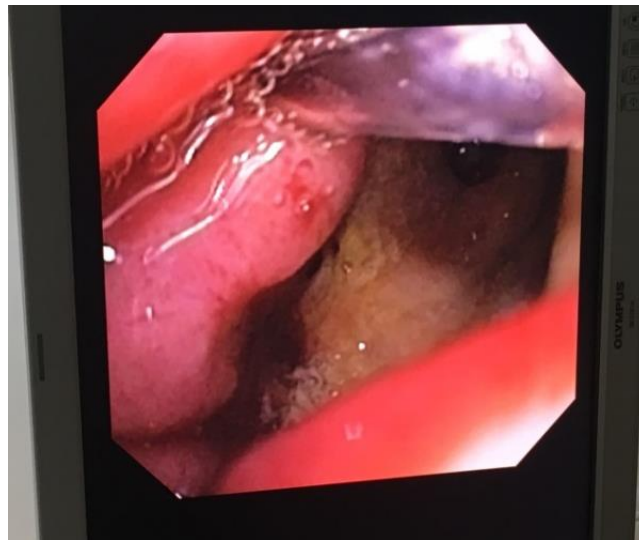


Рис. 7.3.3. Силіконовий дренаж у правому підпечінковому просторі візуалізований з просвіту ДПК на фіброгастроуденоскопії

Під ендотрахеальним наркозом проведено ендоскопічну ревізію шлунка, ДПК – виявили дефект стінки цибулини ДПК близько 10 мм, залишки шовного матеріалу. Під контролем відеоендоскопу по струні встановили нітіоловий саморозправний стент (1-10 см, d-2см). Проксимальну частину стенту розкрили у препілоричній частині шлунка, дистальну – за великим дуоденальним сосочком (рис. 7.3.4.). Гемостаз стабільний. Через стент за зв'язку Трейца завели зонд для ентерального харчування типу «Нагараджа» 6Fr.

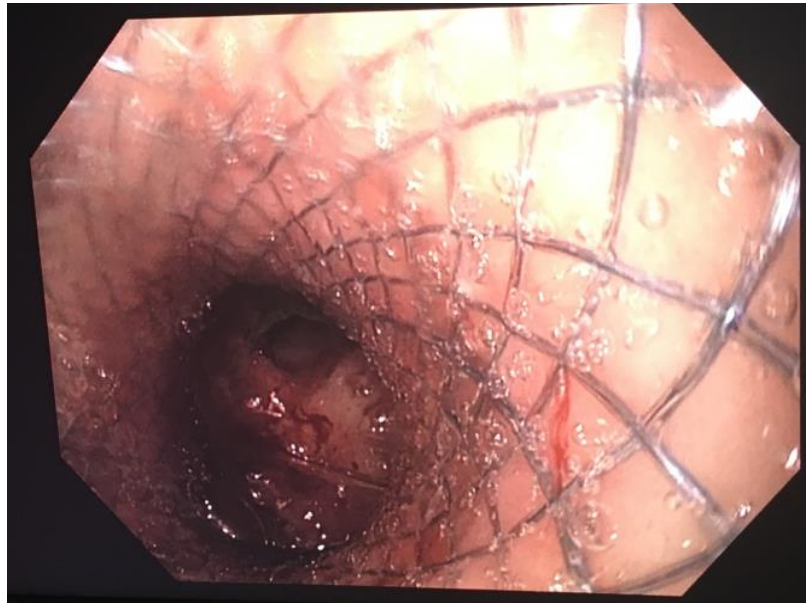


Рис. 7.3.4. Ендоскопічно встановлений стент в ДПК

До зовнішнього отвору дуоденальної нориці, в місці контрапертур, де були встановлені дренажі введено спеціальну пористу губку, яку під'єднали до аспіраційної VAC системи з розрідженням 75 мм водного стовпчика (рис. 7.3.5-7.3.6.).



Рис. 7.3.5. VAC терапія через зовнішній отвір дуоденальної нориці



Рис. 7.3.6. VAC терапія через зовнішній отвір дуоденальної нориці
(пориста губка в каналі нориці)

VAC систему замінювали через кожні 3-5 діб. При правильно встановленому стенті дебіт дуоденальних виділень через норицю значно зменшується (рис. 7.3.7).



Рис. 7.3.7. VAC терапія через зовнішній отвір дуоденальної нориці. Результат лікування.

Післяопераційний період перебігав без ускладнень.

У результаті проведеного лікування стан хворого значно покращився, відновлено самостійне ентеральне харчування. Через 15 діб в плановому порядку провели ендоскопічне видалення стенту (рис. 7.3.8), VAC систему від'єдали через 16 діб (провівши 4 заміни VAC системи). В задовільному стані хворий виписаний для подальшого спостереження та лікування та реабілітації у ЛПЗ за місцем проживання.

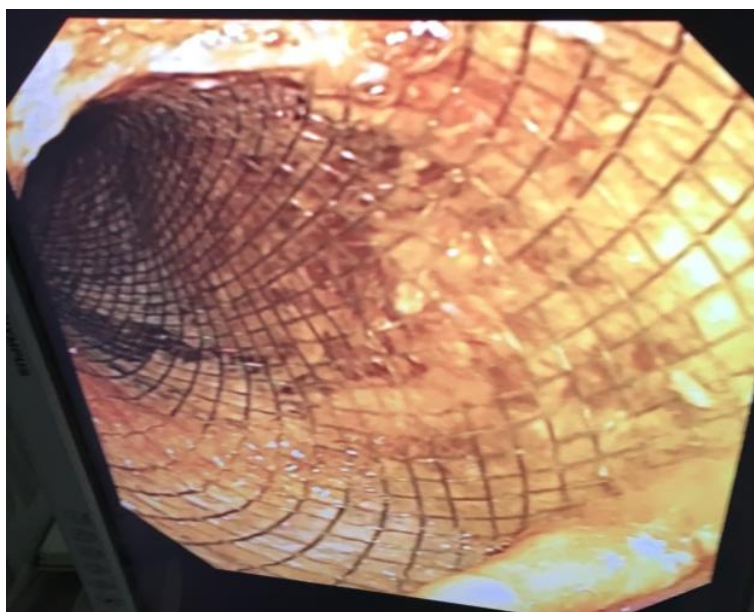


Рис. 7.3.8. Встановлений нітіноловий стент в ДПК через 15 діб

Лікування товстокишкових нориць, також є одним з складних питань сучасної абдомінальної хірургії. В структурі класичної класифікації кишкових нориць Schein et al., (1991), вони відносяться до III типу нориць [100].

Зовнішні товстокишкові нориці (в англійських джерелах Colocutaneous fistulas) зазвичай пов'язані з ятрогенною травмою товстої кишки, неспроможністю товстокишкових анастомозів, ускладненнями колоректального раку, дивертикулітами та запальними захворюваннями кишок [297].

Клінічні наслідки цього ускладнення різноманітні, при цьому хірургічне втручання, згідно сучасних тенденцій, використовують при неефективності

консервативного лікування [298,299]. Близько 90% нориць закриваються спонтанно. Однак повністю це відбувається лише у 30% нориць [300].

За даними авторів, виявлено, що відтермінування остаточного хірургічного втручання на 6 тижнів знижує ризик ускладнень з 20% до 11% [301].

У літературі описано спосіб лікування товстокишкової нориці який передбачає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope» (OTSC) [302].

Спосіб достатньо ефективний, проте його недоліком є висока ймовірність рецидиву нориці. На нашу думку, це пов'язано з тим, що не враховується те, що краї кишкового дефекту при норицях вже є епітелізовані, нерідко з фіброзними змінами. Ці зміни обмежують можливість захоплення всього отвору нориці до ковпачка OTSc кліпси. За даними деяких авторів частота рецидиву таких нориць сягає 40-50% [303,304].

Ми розробили та запатентували малоінвазивний спосіб лікування товстокишкової нориці, який за рахунок видалення зони фіброзно зміненого епітелію з країв дефекту, забезпечував би зниження частоти рецидивів (патент України на корисну модель №144058).

Спосіб полягає в колоноскопичному кліпуванні внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope», зону фіброзно зміненого епітелію висікають, повністю захоплюючи зону перфорації всередину ковпачка кліпси, співставляють та фіксують краї дефекту кишки. Висічення фіброзно зміненого епітелію з країв кишкової нориці дозволяє повністю захопити зону перфорації всередину ковпачка кліпси, краще співставити та фіксувати краї дефекту, що забезпечує зниження частоти рецидивів.

Спосіб виконують наступним чином.

Після введення відеоколоноскопу проводять ревізію прямої та товстої кишок. Після виявлення локалізації кишкової нориці оцінюють розміри дефекту, стан країв дефекту. Далі виконують висічення фіброзно зміненого

епітелію з країв дефекту. Внутрішній отвір нориці клінують кліпсами типу «over the scope» (OTSc) 10,5-20 мм в діаметрі. При закритті дефекту перфоровану ділянку захоплюють всередину ковпачка, а кліпса розкривається дистальніше, захоплюючи краї кишкового дефекту. Таким чином формують надійне закриття дефекту при захопленні всієї ділянки перфорації всередину кліпси, закріплюючи її з високою силою стиснення на рівні глибокого м'язового шару. ВідеокOLONоскоп виводять назовні, контролюючи розташування кліпси та адекватне захоплення країв дефекту [305].

Клінічний приклад. Пацієнтка Г. 1986 р.н. поступила у клініку з діагнозом Сформована рецидивуюча зовнішня товстокишкова нориця. Стан після дренивання абсцесу передньої черевної стінки. Ревматизм. Ревмокардит. Поліартрит.

Поступила в відділення хірургії стравоходу, шлунка, кишечника ДУ «НІХТ ім. О.О. Шалімова» зі скаргами на наявність нориці на передній черевній стінці.

В анамнезі низка операційних втручань:

1998р. – розкриття абсцесу, дренивання.

1999р. – резекція 30 см клубової кишки.

2008р. – лапаротомія, висічення нориці.

2015р. – розкриття абсцесу.

2019р. – розкриття абсцесу, на 2-гу п/о добу з рани почались виділення кишкового вмісту.

Пацієнтці після дообстеження (фістулографія, колоноскопія) та відповідної передопераційної підготовки було виконано оперативне втручання – колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці з висіченням фіброзно змінених тканин. Після введення відеокOLONоскопу та ревізії прямої та товстої кишок було виявлено норицевий дефект стінки сигмовидної кишки до 4-5 мм в діаметрі, краї дефекту були епітелізовані з явними фіброзними змінами (рис. 7.3.9.).



Рис. 7.3.9. Норицевий дефект стінки сигмовидної кишки

Провели висічення фіброзно зміненого епітелію з країв дефекту. Внутрішній отвір нориці кліпували кліпсою типу «over the scope» (OTSc) діаметром 12 мм. При закритті дефекту перфорована ділянка була повністю захоплена всередину ковпачка кліпси (рис. 7.3.10.). Краї дефекту кишки співставили та зафіксували.



Рис. 7.3.10. Закриття дефекту стінки кліпували кліпсою типу «over the scope» (OTSc)

П/о період протікав без ускладнень. Хвора в задовільному стані виписана з хірургічного стаціонару. Впродовж 6 міс спостережень даних за рецидивів не було (рис. 7.3.11.).



Рис. 7.3.11. Результат лікування

За вказано методикою проліковано 10 пацієнтів. Хворих з групи порівняння (8) лікували з використанням класичних операційних втручань з лапаротомного доступу. Оцінку в групі порівняння проводили проспективно та ретроспективно, аналізуючи карти стаціонарних хворих.

Проведений аналіз клінічно-лабораторних показників показав ефективність та патогенетичну обґрунтованість розробленого малоінвазивного методу хірургічного лікування хворих з товстокишковими норицями. Застосування розробленого способу лікування дозволило на 43% скоротити терміни лікування (з $14,32 \pm 5,2$ до $4,2 \pm 0,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$).

Рецидив товстокишкової нориці розвинувся у 2 пацієнтів, що становить 25% і є нижчим за літературні показники, що сягають 40-50% [303,304].

Операційне лікування за класичною резекційною методикою з використанням лапаротомного доступу є більш радикальним та, в нашому випадку, безрецидивним. Проте більш ніж утрічі подовжується період госпіталізації ($14,32 \pm 5,2$) та з'являється ризик післяопераційних ранніх та пізніх ускладнень. В нашому випадку відмічено 2 раневі інфекційні ускладнення.

Летальних випадків не спостерігалось в обидвох групах дослідження.

7.3. Резюме до розділу 7

На нашу думку, у сучасних умовах розвитку хірургічної техніки все частіше перевагу слід надавати малоінвазивним (ендо-, лапаро-, торакоскопичним) методам хірургічного лікування. Це підтверджується даними літератури, при порівнянні лапароскопічних та відкритих операцій авторами не виявлено статистичної різниці у неспроможності анастомозу, деякі дослідження показують, що при лапароскопічних операціях відсоток неспроможності анастомозу є нижчим [285, 286].

Особливо актуальною є малотравматичність хірургічних методик та прецизійність хірургічної техніки у пацієнтів з ознаками НДСТ. В останні роки, при пошкодженнях дванадцятипалої кишки, пов'язаної з травмою, неспроможністю швів, розвитком дуоденальних нориць все частіше використовується тактика втручань «damage control», тоді як розширені операції з лапаротомного доступу, такі як: виключення ДПК, пілоричного каналу, дивертикуляризація дванадцятипалої кишки або часткова дуоденопанкреатектомія, застосовуються рідко [306,307]. Використання EndoVAC™ терапії є хорошим варіантом при дефектах та перфораціях порожнистих органів травлення, але має анатомічні та технічні обмеження, оскільки для його розміщення зазвичай використовують природні отвори [99].

Безумовно, наявність ознак дисплазії сполучної тканини потрібно враховувати при виборі хірургічної тактики та комплексного патогенетично обґрунтованого лікування у таких хворих.

Враховуючи, вивлену нами роль НДСТ в розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових нориць, морфологічно підтвержені ознаки порушень репаративної регенерації, ознаки активізації протеолізу та їх зв'язок з генетичних поліморфізмом MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) ми розробили прогностично-лікувальний

алгоритм для спрямований на превентивне використання лікувальних методик підвищення надійності на всіх етапах лікування.

При розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень у вигляді неспроможності швів ДПК, адекватним та патогенетично обґрунтованим лікуванням вважаємо запропоновану методику ендоскопічного закриття дефекту дванадцятипалої кишки, шляхом тимчасового встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного шлункового соку, жовчі, панкреатичного секрету в ділянку дефекту та за його межі, що прискорює загоєння рани, мінімізує ймовірність розвитку таких ускладнень як перитоніт, високодебітна висока кишкова нориця тощо.

При розвитку ускладнення у вигляді дуоденальної нориці нами запропонований комбінований метод з ендоскопічним встановлення саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці, яка за рахунок негативного тиску, дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращує мікроциркуляцію та зменшує набряк тканин.

Вкрай важливим, на нашу думку, є те, що запропоновані методики передбачають раннє ентеральне харчування через зонд типу «Нагараджа» Ftb-9 заведений за дуоденоєюнальний перехід, що є надзвичайно важливим для успішного лікування таких хворих. Класичні варіанти хірургічного лікування часто потребують парентерального харчування чи додаткового формування харчової мікроєюности.

Для лікування товстокишкових нориць, рекомендовано використовувати розроблений малоінвазивний метод, який передбачає колоноскопічне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope», з попереднім висіченням зони фіброзно зміненого епітелію, що дозволяє адекватно співставити та фіксувати краї дефекту кишки.

На основі отриманих результатів ми вважаємо, що напрацьовані методики вкладається в загальне правило «less is better» [307] та можуть бути рекомендовані для хірургічного лікування хворих з неспроможністю швів ДПК, травмами та пошкодженнями ДПК, дуоденальними, товстокишковими норицями.

Напрацьований нами прогностично-лікувальний алгоритм з використанням способів малоінвазивного лікування неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових нориць показали свою ефективність та переваги над класичними «лапаротомними» втручаннями у пацієнтів з верифікованою патологією сполучної тканини, що відображено у покращенні результатів лікування, а саме скороченню термінів лікування, зниженню кількості ускладнень, рецидивів та летальності.

Перелік друкованих праць, опублікованих за матеріалами, викладеними в цьому розділі:

1. Войтів ЯЮ. Структура і аналіз неспроможності швів анастомозів у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(2):13-17. DOI: 10.24061/1727-0847.18.2.2019.2.
2. Усенко ОЮ, Смержевський ВЙ, Янь Сяо. Венозний тромбоемболізм у хірургії органів травлення. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2017;16(1):51-55. DOI: 10.24061/1727-0847.16.1.2017.11.
3. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС. Мініінвазивний спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Клінічна хірургія. 2020;87(5-6):21-25. DOI: 10.26779/2522-1396.2020.5-6.21
4. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Щербина СІ. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Буковинський медичний вісник. 2021;2(98):114-118. DOI:10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.18.
5. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС. Спосіб лікування дуоденальних норниць. Вісник Вінницького національного медичного університету. 202;25(1):83-7.
6. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Смержевський ВЙ. Використання мініінвазивного доступу в колоректальній хірургії. Збірник наукових праць: Актуальні проблеми сучасної хірургії та колопроктології. 2018; Київ, с. 44-45
7. Усенко ОЮ, Тивончук ОС, Войтів ЯЮ, Виноградов РІ. Аналіз досвіду використання лапароскопічного доступу в хірургії товстої кишки. Збірник наукових праць 24 З'їзду хірургів України. 2018; Київ. 2018.с. 561-563.
8. Усенко ОЮ, Тивончук ОС, Войтів ЯЮ, Москаленко ВВ. Досвід застосування лапароскопічних втручань при патології ободової та прямої кишок. Матеріали XI симпозиуму: Сучасна діагностична та лікувальна

ендоскопія; 2019верес.19-20; Коблево, Україна, 2019.44 с.

9. Usenko OU, Tyvonchuk OS, Voitiv YY, Moskalenko VV. The use of minimally invasive access in colorectal surgery. 27 International Congress of the EAES, 2019 June.5-6; Sevilla, Spain. 2019. p.165.

10. Войтів ЯЮ. Малоінвазивний спосіб лікування дуоденальних норниць. Збірник тез наукових робіт міжнародної конференції: Нові досягнення у галузі медичних та фармацевтичних наук; 2020листоп.21; Одеса. Україна. 2020. с. 19-23.

11. Войтів ЯЮ. Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Scientific progress of medicine and pharmacy of the EU countries; 2021April 23-24; Czestochowa, Republic of Poland. 2021. p.23-26.

12. Usenko OU, Tyvonchuk OS, Voitiv YY. Minimally invasive method of treatment of the duodenal fistula. 29th Annual Congress of the EAES; 2021nov.24-27; Barselona, Spain. 2021. p.165.

13. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Патент України. UA 144554, U. 2020. жовт. 2020. 4 с.

14. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Атаманський ІМ, Тивончук ОС, Москаленко ВВ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування товстокишкової норичі. Патент України UA144058, U. 2020. серп. 2020,4 с.

15. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування дуоденальної норичі. Патент України. UA143521, U. 2020. липень. 2020. 4 с.

РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Недиференційована дисплазія сполучної тканини асоціюються з розвитком багатьох хірургічних захворювань серед яких різні види гриж, варикозна хвороба, гастроезофагеальний та дуоденогастральний рефлюкси, дивертикули порожнистих органів травлення, птоз внутрішніх органів, аневризми судин та ін. [206, 308, 309,310].

До цього часу дані про розповсюдженість НДСТ суперечливі, що пов'язано з різними класифікаційними і діагностичними підходами. Низка авторів відзначає, що рівень поширеності ДСТ співвідноситься з частотою основних соціально значимих неінфекційних захворювань та становить, за різними літературними даними, від 20 до 80%. [2, 12, 4, 311].

Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні причин, механізмів розвитку, постійне вдосконалення техніки операційних втручань, методів діагностики та лікування, проблема післяопераційних ускладнень, на нашу думку, в абдомінальній хірургії залишаються далекими від кінцевого вирішення.

У вітчизняних та закордонних літературних джерелах практично відсутні публікації про роль патології обміну сполучної тканини у розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, розвитку кишкових нориць та евентрацій.

На сучасному етапі розвитку медичної науки і генетики, з'явилася можливість по-новому поглянути на етіологію та патогенез багатьох хірургічних захворювань. Завдяки низці зарубіжних досліджень зараз відомі деякі гени, що відповідають за розвиток деяких онкологічних, загальнохірургічних захворювань, в тому числі післяопераційних ускладнень: відомий зв'язок алельного поліморфізму гену теплового шоку *HSP70-2* та розвитку зовнішніх кишкових нориць [253], генетично визначений рівень експресії MMP та їх участь у ремоделюванні екстрацелюлярного матриксу при неспроможності швів колоректальних

анастомозів [203, 204, 238], післяопераційному перитоніті [249], рівень та співвідношення колагенів у розвитку післяопераційних вентральних гриж [124].

Проте, різноманітні причини, особливості розвитку та фенотипова неоднорідність абдомінальних післяопераційних ускладнень, обумовлюють складність виявлення їх генетичних асоціацій. Як правило, у генетичних дослідженнях неможливо однозначно встановити конкретний ген чи групу генів, які є тригерами конкретного патологічного процесу. Це пов'язано з неоднорідністю досліджуваних груп та складним, часто мультифакторним етіопатогенезом хірургічних ускладнень.

Відсутність повного обсягу інформації щодо можливих етіологічних чинників та патогенетичних механізмів розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень обмежує спектр лікувальних, прогностичних та профілактичних заходів. Безумовно, проблемою є також низька доступність пацієнтів до сучасних методів молекулярно-генетичної діагностики із застосуванням фундаментальних законів генетики і інженерії. Проте стрімкий розвиток генної інженерії у світі дає надію на позитивні перспективи цього напрямку медицини для пошуку нових методів лікування і профілактики хірургічних ускладнень.

Враховуючи сучасне реформування вітчизняної медицини та інтеграцію України в європейський простір, нам необхідно ґрунтовніше оцінити та дослідити нові, недосліджені тригери абдомінальних післяопераційних ускладнень, патогенетичні механізми репаративної регенерації у ділянці формування анастомозів, розробити нові прогностичні фактори та способи ефективного малоінвазивного хірургічного лікування.

На першому, клінічно-фенотиповому етапі дослідження, ми провели проспективне клінічне обстеження пацієнтів з різною хірургічною патологією з метою оцінки поширеності НДСТ у хірургічних хворих, з формуванням груп дослідження та напрацювання інформаційних критеріїв скринінг-діагностики патології сполучної тканини.

Дослідивши пацієнтів з післяопераційними ускладненнями, нами встановлено, що загалом, фенотипові ознаки НДСТ були виявлені у 80% випадків: у групі пацієнтів із зовнішніми кишковими норицями – 90% (27 пацієнтів); у групі пацієнтів із неспроможністю швів анастомозів – 78,1% (25 пацієнтів); та у групі пацієнтів із евентраціями – 72,6% (8 пацієнтів).

Найбільш інформаційними фенотиповими маркерами НДСТ у обстежених хворих є - вісцеральний, судинний та аритмічний синдроми. Найчастіше у всіх досліджуваних групах виявлявся вісцеральний синдром, котрий включає в себе: птоз внутрішніх органів, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастроезофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок. Вказаний синдром виявлявся у 72-83% пацієнтів. Найчастіше у групі пацієнтів з кишковими норицями (83,3%), рідше всього у пацієнтів з евентраціями (72,6%), у групі пацієнтів з неспроможністю швів – 78,1%.

Другий за частотою - судинний синдром: аневризми, патологічна звивистість артерій; варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варикоцеле; телеангіоектазії тощо. У групі пацієнтів з неспроможністю швів зустрічався у 73,8%; у групі пацієнтів кишковими норицями – 70%; у пацієнтів з евентраціями - 54,5%.

Аритмічний синдром, що включав у себе шлуночкову та передсердну екстрасистолію різних градацій, пароксизмальні тахіаритмії, міграцію водія ритму, атріовентрикулярна і внутрішньошлуночкові блокади виявлявся у 50% обстежених пацієнтів з післяопераційними ускладненнями.

Опрацювавши дані клінічного матеріалу, ми вибрали найбільш інформаційні показники, на основі яких розроблена оцінювальна скринінг-шкала, яка дозволяє чітко діагностувати та визначити ступінь вираженості НДСТ, використовуючи загальнодоступні методи обстежень, одразу при поступленні хворого в стаціонар.

В оцінювальній скринінг-шкалі, основну увагу приділено ознакам, що характеризують вісцеральні прояви ДСТ, особливо функціонально-морфологічні зміни органів травлення, що вкрай важливо в абдомінальній хірургії.

Сума балів до 8 відповідає легкому ступеню тяжкості (незначна НДСТ); від 9 до 16 – середнього ступеня тяжкості (помірна); від 17 і більше –тяжкого ступеня (виражена НДСТ) [233,312].

При вивченні динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня вільного оксипроліну та глікозаміногліканів мали прямий кореляційний зв'язок із ступенем тяжкості НДСТ. Так, при легкому ступені НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив $46,9 \pm 2,8$ мкмоль/л, при середньому ступені $75,2 \pm 3,2$ мкмоль/л та тяжкому ступені - $122,1 \pm 3,6$ мкмоль/л, що практично в 6 разів перевищувало показники контрольної групи.

При вивченні динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, при легкому ступені НДСТ рівень глікозаміногліканів становив $80,94 \pm 2,8$ мкмоль/л, що високовірогідно, вдвічі більше за показники контрольної групи які становили $44,68 \pm 1,8$. При середньому ступені ($105,12 \pm 3,5$ мкмоль/л) та тяжкому ступені ($127,54 \pm 3,4$ мкмоль/л), рівень ГАГ практично в 3 рази перевищував показники контрольної групи [232].

Проаналізувавши результати обстежень, та виявивши високу поширеність фенотипових ознак НДСТ в хірургічних хворих, ми напрацювали та запатентували спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини який оцінює найбільш інформаційні фенотипові та вісцеральні ознаки патології сполучної тканини та за допомогою ультрасонографії аналізуються ширина білої лінії живота та оцінюється стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору визначаючи наявність діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу (патент України на корисну модель №120158 UA) [234,236].

На другому етапі в групу дослідження 1 ми відібрали 74 пацієнтів з наявністю не менше 3-х ознак-фенів з сумарним індексом виявлюваності не менше 1,92 за фенотиповою скринінг-шкалою Л.В. Соловйової (2013). НДСТ підтверджували використанням оригінального способу діагностики НДСТ та оцінкою метаболічних маркерів; гістологічних та імуногістохімічних досліджень.

Проведена оцінка стану метаболізму сполучної тканини шляхом визначення вмісту основних маркерів колагенолізу - вільного оксипроліну у сироватці крові та рівня глікозаміногліканів у сечі.

Шляхом проведення кореляційного аналізу між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ нами було виявлено у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів наявність високого прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,734$) та помірного прямого кореляційного зв'язку ($r = 0,467$) між показниками вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів, відповідно.

Між показниками метаболізму сполучної тканини та ступеню тяжкості НДСТ у групі пацієнтів із зовнішніми кишковими норицями виявлено помітний прямий кореляційний зв'язок між показниками вільного оксипроліну ($r = 0,574$) та показниками рівня глікозаміногліканів ($r = 0,514$) [232].

Провівши кореляційний аналіз між показниками вільного оксипроліну сироватки крові та рівня глікозаміногліканів сечі у групі пацієнтів з евентраціями, виявлено помірний ($r = 0,484$) та помітний ($r = 0,521$) прямий кореляційний зв'язок.

Отже, ми виявили пряму кореляцію рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену та ступеня тяжкості НДСТ. Більш виразно кореляційний зв'язок спостерігається у пацієнтів з кишковими норицями та неспроможністю швів.

Проведені нами гістологічні та імуногістохімічні дослідження показали, що в групі пацієнтів без фенотипових ознак НДСТ структура тканин тонкої та товстої кишки та апоневрозу, яка передбачала аналіз волокнистих структур, основної речовини та фібробластів, базальної мембрани судин, відповідала морфологічній нормі, які достатні для забезпечення трофічної та репаративної функції полужної тканини.

У групі дослідження 1 (з фенотиповими ознаками дисплазії) з наявністю у них фенотипового вісцерального синдрому, середнього (9 -16 балів) та тяжкого ступеню дисплазії (понад 17 балів) згідно напрацьованої нами діагностичної скринінг шкали, було досліджено тканини грижевих мішків пацієнтів з післяопераційними вентральним (рубцевими) грижами (n=23). У тканинах грижевого мішку відмічали незначну периваскулярну лімфоплазмоцитарну інфільтрацію, розростання сполучної тканини, ангиоматоз, повнокрів'я судин та гіаліноз їх стінок. При дослідженні тканини апоневрозу у пацієнтів з цієї групи нами знайдено порушення нормальної будови, нерівномірний набряк, ознаки дезорганізації сполучної тканини різного ступеня вираженості, диспластичні зміни в ній, крововиливи різного розміру, вогнищеві периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати, на окремих неоангиоматоз.

При проведенні ІГХД з МАТ до α -SMA в зоні фіброзної тканини грижевого мішку, апоневрозу відмічали вогнищеву слабо виражену експресію з інтенсивністю до 1 балу яка переважно представлена в стінках судин.

При проведенні ІГХД з МАТ до Collagen IV в тканинах грижевого мішка нами виявлено слабо позитивну реакцію переважно в базальних мембранах судин, в гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин з інтенсивністю забарвлення до 1 балу у ділянках сполучної тканини. У тканинах апоневрозу зміни були схожими: переважно визначали відсутність експресії Collagen IV в колагенових волокнах, в сполучній тканині різного ступеня зрілості, вогнищеву позитивну експресію на невеликих ділянках

переважно навколо судин. Слід зазначити наявність позитивної експресії в стінках судин різного калібру від 1 до 2 балів, що може відповідати наявності компенсаторних можливостей в тканині з диспластичними змінами [245].

Вказаній групі пацієнтів ми провели молекулярно-генетичні дослідження, а саме аналіз поліморфізму генів MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ → T), rs243865 та TIMP2 (G³⁰³ → A), rs9900972. Метою дослідження було виявлення генетично детермінованих передумов патології сполучної тканини у даної групи хворих.

Групу порівняння, що, водночас, слугувала для визначення поліморфізму генів MMP-2, TIMP-2 в українській популяції складало 80 практично здорових людей.

Отримані нами дані дослідження поліморфних варіантів генів MMP2 (C-1306 → T), та TIMP2 (G303 → A) в українській популяції (n=80) в цілому відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США [254,255].

Найближчими за частотою генотипних варіацій досліджуваних генів були популяції Австрії [256], Нідерландів [257].

При цьому, ми встановили суттєві відмінності при порівнянні з популяціями африканської та азійської раси [258,259]. У вказаних популяціях частота основного C алеля гена MMP-2 (rs243865) становила 93,7% (Африка) та 90% (Азія), що значно перевищує показники нашої контрольної групи (76%) та європейської популяції (75,5%). Тоді як, мінорний T алель зустрічався у 24% контрольної групи, і в 10% (Азія) та 6,7% (Африка), відповідно [254].

При аналізі моделей успадкування гену MMP2 (C⁻¹³⁰⁶ → T), а саме: кодомінантної, домінантної, рецесивної, наддомінантної та адитивної у групах контролю (n=80) та дослідної групи 1 з фенотиповими ознаками НДСТ (n=44) виявлено, що розподіл генотипів відповідає закону Харді-Вайнберга (p>0,05). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи, ми не виявили статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі

хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми виявили найкращу - рецесивну модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке.

З метою виявлення можливої асоціації поліморфних варіантів генів TIMP2 ($G^{303} \rightarrow A$) із розвитком НДСТ був проведений однофакторний статистичний аналіз частоти генотипів у групах дослідження 1 та групі порівняння. Відповідність розподілу генотипів до закону Харді-Вайнберга у групі порівняння була перевірена за допомогою тесту χ^2 із 1 ступенем свободи, без використання корекції Йетса. Розподіл генотипів у групі порівняння відповідає закону Харді-Вайнберга ($p > 0,05$). Використавши тест χ^2 із 2 ступенями свободи нам не вдалося виявити статистично значущі відмінності у розподілі генотипів в групі хворих та в групі практично здорових людей ($p > 0,05$).

На третьому етапі дослідження, відповідно до критеріїв включення, було відібрано пацієнтів з післяопераційними хірургічними ускладненнями, що склали групу дослідження 2 ($n=73$).

Відповідно було сформовано 3 підгрупи дослідження, а саме:

Група 2.1. - пацієнти з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення ($n=32$);

Група 2.2. – пацієнти з тонко-, товстокишковими норицями, ($n=30$);

Група 2.3. – пацієнти з евентраціями, ($n=11$).

Метою дослідження на цьому етапі було виявлення спільних морфологічних, генетичних ознак та статистично вірогідна ідентифікація можливих тригерів патології сполучної тканини у групі з підтвердженими ознаками НДСТ ($n=74$) та у групі хворих з деякими післяопераційними хірургічними ускладненнями ($n=73$).

На підставі проведеного комплексного патоморфологічного дослідження у пацієнтів з ознаками дисплазії сполучної тканини та пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (неспроможність анастомозів, евентрації

та нориці) ми виявили низку спільних морфологічних ознак у групах дослідження 1 та групах дослідження з післяопераційними ускладненнями.

Відмічено схожі гістологічні зміни: виражене розростання сполучної тканини, дифузна або вогнищева лімфогістіоплазмоцитарна інфільтрація, ангіоматоз, повнокрів'я судин, гіаліноз їх стінок. Візуалізуються пучки фіброзної тканини, що дифузно проростають між м'язовими волокнами, на окремих ділянках фіброзна тканина виповнює більшість площі поля зору.

При ІГХД з МАТ до α -SMA нами виявлена спільна для обох груп нерівномірна, слабка вогнищева експресія в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах; при ІГХД з МАТ до Collagen IV тканин ми зафіксували нерівномірну слабку позитивну експресію у базальній мембрані судин, у гладком'язових клітинах м'язового шару стінки судин, у ділянках сполучної тканини [242,245].

Виявлені нами спільні гістологічні та імуногістохімічні особливості тканин тонкої, товстої кишок у групах пацієнтів з неспроможністю швів міжкишкових анастомозів, кишкових нориць та патологією сполучної тканини підтверджують роль дисплазії сполучної тканини в розвитку цих ускладнень.

У результаті генетичного та статистичного аналізу поліморфізму генів MMP-2 (C¹³⁰⁶ → T) та TIMP-2 (G³⁰³ → A) у дослідних групах 2.1, 2.2., 2.3. ми визначили варіанти генотипів, які асоційовані з розвитком деяких абдомінальних післяопераційних ускладнень.

При вивченні частоти алельного поліморфізму гена MMP-2 у дослідній групі 2 не було виявлено статистично достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по CC, CT і TT варіантам.

При аналізі носіїв генотипів TIMP-2 ми отримали статично достовірні дані: у групі з післяопераційними ускладненнями GG варіант генотипу становив 72,3%, що у 1,5 рази вище за показники контрольної групи (72,3% проти 50%, $p < 0,05$). Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з

післяопераційними ускладненнями було 2,1%, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10%. Гетерозиготний варіант GA у дослідній групі 2 практично вдвічі перевищував показники зустрічання у порівнянні з загальнопопуляційними показниками (21,1% проти 40%, $p < 0,05$).

У той же час, частота алельного поліморфізму генів MMR-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та T1MR-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групі з післяопераційними ускладненнями та у групі з фенотиповими ознаками НДСТ мала практично однакові тенденції та статистично вірогідно не відрізнялася. Виявлені асоціації можуть свідчити про генетично детермінований зв'язок НДСТ з розвитком деяких післяопераційних ускладнень та потребують подальшого вивчення.

Для уточнення можливої генетичної детермінації вищевказаних патологічних станів ми провели генетично-статистичне дослідження, розділивши групу з післяопераційними ускладненнями на окремі групи пацієнтів: з розвитком неспроможності швів порожнистих органів травлення (група 2.1.), зовнішніх кишкових нориць (2.2.) та евентрацій (2.3.).

Ми виявили, що у дослідній групі з неспроможністю швів носії гомозиготного CC генотипу гену MMR-2 зустрічались в 1,36 рази частіше, у порівнянні з контрольною групою. У той же час, мінорних гомозигот TT у групі хворих з неспроможністю швів було майже вдвічі менше ніж у контролі (5,9% проти 10% ($p > 0,05$)).

При аналізі носіїв генотипів T1MR-2 ми отримали статично достовірні дані: у групі з неспроможністю швів GG варіант становив 82,4%, що у 1,6 рази вище за показники контрольної групи (82,4% проти 54,4%, $p < 0,05$). Носіїв мінорних гомозигот AA генотипу у групі з неспроможністю швів не було виявлено, тоді як аналогічний генотип у контрольній групі зустрічався у 10% [262,264].

При аналізі частоти алельного поліморфізму гена MMR-2 у дослідній групі з кишковими норицями не було виявлено статистично достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму

промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по СС, СТ і ТТ варіантам.

У той же час, відмінності частоти розподілу генотипів гена TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$), у групах контролю та дослідної групи 2.2 були на межі статистичної значущості: $p=0,057$. Так, домінуючий гомозиготний GG варіант в 1,58 рази, перевищував показники контролю (78,9% проти 50%, $p=0,057$) та в 1,46 рази дослідної групи 1 (78,9% проти 54,5%, $p>0,05$). Гетерозиготний GA генотип у дослідній групі 2 зустрічався удвічі рідше, ніж у контролі (21,1% проти 40%, $p<0,05$) та в 1,6 рази рідше ніж у дослідній 1 групі ($p>0,05$). Носіїв гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями ми не знайшли, тоді як аналогічний варіант у контрольній та дослідній групі 1 зустрічався у 10% та 11,4% випадків [248,261,265].

При аналізі частоти алельного поліморфізму гена MMP-2 та TIMP-2 у дослідній групі з евентраціями (2.3) ми не виявили статистично достовірних відмінностей у порівнянні з контролем. Розподіл частоти поліморфізму промотору гену MMP-2, загалом, відповідав показникам контрольної групи по СС, СТ і ТТ варіантам [266].

У результаті статистично-генетичного поліморфізму генів MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$), та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) ми встановили, що поліморфні варіанти вказаних генів достовірно не асоціюють з розвитком евентрації.

Ми вважаємо, що виявлені результати є підставою для подальшого вивчення та пошуку нових молекулярно-генетичних маркерів, що кодують основні ланки патогенезу післяопераційних ускладнень.

На IV етапі дослідження ми напрацьовували прогностично-лікувальну тактику та оригінальні методики хірургічного лікування пацієнтів з післяопераційними хірургічними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці) з врахуванням ролі НДСТ.

На нашу думку, необхідно виділити 3 принципово різні групи факторів ризику розвитку неспроможності швів:

1. Фактори на які ми не можемо впливати або впливати обмежено (на даному етапі розвитку медичної науки) – генетично зумовлені особливості репараційних процесів;
2. Фактори, на які ми можемо вплинути (наявність запального процесу, підвищення внутрішньокишкового тиску, гіпопротеїнемія, локальне інфікування в зоні анастомозу, інтрамуральне і загальне порушення кровопостачання, зміни мікроциркуляції, крововтрата, анемія, тривалість операції);
3. Ятрогенні фактори (технічні помилки при формуванні анастомозу(непрецизійне, грубе накладання швів, надмірна чи недостатня мобілізація стінки органу), неправильний вибір методу анастомозування та шовного матеріалу, натяг в ділянці анастомозу, променева, хіміотерапія).

З огляду на майже не досліджену можливість генетичного прогнозування розвитку післяопераційних ускладнень, а саме, неспроможності швів анастомозів, кишкових нориць, евентрацій ми проаналізували зв'язок поліморфізму генів, MMP-2 та TIMP-2 з основними клінічно-лабораторними, морфологічними показниками.

В літературі є поодинокі публікації про можливість прогнозування на основі генетичних досліджень післяопераційного парезу кишок [38]; особливостей розвитку та перебігу перитоніту [40]; гострого панкреатиту [209].

Водночас, літературних даних про прогностичну роль поліморфізму генів MMP2 та TIMP2 в розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень ми не знайшли.

При аналізі результатів лабораторних досліджень, у пацієнтів групи дослідження 2.1., з неспроможністю швів, ми відібрали дані показників, значення яких статистично значуще відрізнялися у залежності від генотипу ($p < 0,05$). Результати наших досліджень вказують на патогенетичне значення C/C алелей гену MMP-2 та G/G варіанту гену TIMP-2 як ризикових по

виникненню неспроможності швів анастомозів, які, на відміну від інших груп генетичних поліморфізмів, супроводжуються гіпопротеїнемією, підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі.

Ми вважаємо, ці фактори мають певне патогенетичне значення у розвитку неспроможності швів міжкишкових анастомозів.

Ми розробили спосіб генетичного прогнозування неспроможності швів, який передбачає генетичне дослідження поліморфізму генів MMP-2 (C¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) і при виявленні GG-варіанті гену TIMP-2 (G³⁰³→A) ми прогнозуємо підвищений ризик розвитку неспроможності швів, при виявленні AA-варіанту генотипу розвиток неспроможності не прогнозується [272].

Напрацьований спосіб є персоналізованим та дає можливість прогнозувати ймовірність розвитку неспроможності швів анастомозів, попередити розвиток цього небезпечного ускладнення та покращити можливості хірургічної лікувальної тактики у таких хворих.

Аналіз хворих з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю та тривалістю перебігу кишкових норниць. Так, у групі із середньою (25,12±3,49 діб) та тяжкою дисплазією (28,19±4,06 діб) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії (15,43±2,17) та з легким ступенем дисплазії (18,34±2,9). Загальна летальність у дослідній групі (n=30) становила 10%, що дещо нижче літературних даних - 16,5-57,5%.

У групі пацієнтів з середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (8,3%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були 2 летальні випадки, що становить 20%. Варто відмітити, що у 4 хворих з 4 класом ASA і середнім ступенем дисплазії зафіксовано 1 летальний випадок - 25%, що практично відповідає літературним даним у 22-30%. У хворих (5) з аналогічним 4 класом ASA у групі з тяжкою дисплазією летальність становила 40%, що майже вдвічі більше.

Це дозволяє стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями та однаковим соматичним статусом (ASA 4) є несприятливою прогностичною ознакою та у 1,6 рази (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Виявлені нами відмінності алельних варіантів гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у групах з зовнішніми кишковими норицями слугують основою для напрацювання способу прогнозування розвитку зовнішніх кишкових нориць, який відрізняється тим, що при виявленні GG-варіанті генотипу прогнозують розвиток зовнішньої кишкової нориці, при виявленні GA- та AA-варіантів розвиток кишкових нориць є малоімовірним [275].

Дослідивши зв'язок деяких клініко-лабораторних показників пацієнтів з післяопераційними ускладненнями з генотипами вивчених поліморфізмів, ми виявили дані, що вказують на патогенетичне значення C/C алелю гену MMP-2 ($C^{1306} \rightarrow T$) та G/G варіанту гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) як ризикових по виникненню неспроможності швів анастомозів та зовнішніх кишкових нориць, які, на відміну від інших груп генетичних поліморфізмів, статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією, підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі.

У той же час, носії ризикових алелей поліморфізмів гена TIMP-2 відрізнялися зниженою експресією МАТ до α – SMA, а саме «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту. Така ж тенденція спостерігалась стосовно експресії МАТ до Collagen IV, показник «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту. У результаті, вказані генетичні алелі мають морфологічне підтвердження генетичного триггеру у патогенезі розвитку неспроможності швів порожнистих органів травлення та кишкових нориць.

Виявлений нами, статистично вірогідний, ризиковий GG-варіант гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) став основою для напрацювання способів прогнозування розвитку неспроможності швів та зовнішніх кишкових нориць.

Прогнозування розвитку вказаних ускладнень дозволяє персоналізувати лікувальну тактику, попередити їх розвиток, вдосконалити етапи та способи операційних втручань, напрацювати нові хірургічні методи лікування.

Післяопераційні евентрації не підтвердили наявність генетичного тригера з боку досліджених нами поліморфізмів MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A). На нашу думку це свідчить про підтвердження класичної теорії патогенезу евентрацій, а саме абдомінальний «компартмент синдром», ранева інфекція, технічні помилки, різкі метаболічні порушення тощо.

Отже, отримані результати свідчать, що наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів та зовнішніми кишковими норицями є обтяжуючим коморбідним фактором, що важко піддається лікуванню та супроводжується вищими показниками летальності. Це необхідно враховувати при виборі хірургічної тактики та комплексного патогенетично обґрунтованого лікування.

Ми встановили, що НДСТ тяжкого ступеню є несприятливою прогностичною ознакою у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів, і при ускладненні у вигляді розповсюдженого перитоніту на 87,5% збільшує частоту летальних випадків. Тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями, також виявився несприятливою прогностичною ознакою та у на 62,5% збільшив частоту летальних випадків. Так, у групі пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів із середньою (22,59±3,49 діб) та тяжкою дисплазією (25,12±3,56 діб) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії (15,43±2,11) та з легким ступенем дисплазії (16,21±2,61).

Враховуючи, вивлену нами роль НДСТ у розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових нориць, морфологічно підтверджені ознаки порушень репаративної регенерації, ознаки активізації протеолізу та їх зв'язок з генетичним поліморфізмом MMP-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) ми розробили прогностично-лікувальний алгоритм який спрямований на превентивне використання методів

підвищення надійності на всіх етапах лікування та адекватне, патогенетично обґрунтоване лікування ускладнень. Напрацьований алгоритм передбачає скринінг пацієнтів на наявність НДСТ із використанням розробленого методу (патент України на корисну модель №120158) з подальшим генетичним дослідженням поліморфізму генів MMR-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A). Визначення генетичного поліморфізму MMR-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та TIMP-2 (G³⁰³→A) дозволяє прогнозувати розвиток післяопераційних ускладнень. Пацієнти, які є носіями алелей GG-варіант генотипу TIMP-2 та CC-варіанту генотипу MMR-2, складають групу ризику розвитку неспроможності швів та кишкових нориць та потребують проведення комплексних профілактично-лікувальних заходів починаючи з доопераційного етапу.

Консервативні лікувальні міроприємства повинні бути спрямовані на покращення регенераторно-репараційних процесів в тканинах, а саме корекцію показників білку, анемії, корекцію протеолітичної активності, медикаментозні засоби спрямовані на покращення периферичної мікроциркуляції, реології крові та оптимізацію мезентеріального кровообігу; активна тромбопрофілактика.

У структурі неспроможності швів порожнистих органів травлення, неспроможність швів ДПК вважається хірургами одним з найбільш небезпечних ускладнень [279,280]. До цього часу серед хірургів немає єдиної точки зору на алгоритм хірургічної тактики при розвитку цього ускладнення. У сучасних літературних джерелах серед методів хірургічного лікування дефектів ДПК зустрічаються публікації про ефективне використання EndoVAC терапії [282].

Ми розробили та запатентували малоінвазивний спосіб лікування неспроможності швів ДПК, який полягає в постановці нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту кишки (патент України на корисну модель №143521).

Спосіб виконують наступним чином: після заведення відеогастроскопу в дистальну частину ДПК, через інструментальний канал ендоскопу за

зв'язку Трейца проводять металеву струну-провідник. По струні заводять нітиноловий покритий саморозкривний стент. Проксимальну частину стента розкривають у шлунку, дистальну в дистальних відділах ДПК так, щоб ділянка дефекту знаходилась посередині стенту. Струну-провідник видаляють назовні. Через інструментальний канал за зв'язку Трейца заводять зонд для ентерального харчування «Нагараджа». Відеогастроскоп виводять назовні, контролюючи розкриття та розташування стенту в ДПК. Стент видаляють ендоскопічно через 14-21 день. При необхідності, правильність розташування стенту контролюють з допомогою рентгеноскопії [283].

Встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного дуоденального вмісту в ділянку дефекту та за його межі, що прискорює загоєння рани, мінімізує ймовірність розвитку таких ускладнень як перитоніт, висока кишкова нориця тощо.

Ми порівняли результати лікування пацієнтів з неспроможністю швів ДПК на тлі НДСТ з класичними методиками з лапаротомного доступу, яким виконувалось ушивання дефекту ДПК, реконструктивні операції на виключення ДПК.

Проведений аналіз клінічно-лабораторних показників свідчить про доцільність, патогенетичну обґрунтованість напрацьованого нами методу хірургічного лікування таких хворих. Середній ліжко-день хворих пролікованих за нашою методикою становив $25,4 \pm 3,7$ діб, що на 35% менше ніж у групі хворих оперованих з лапаротомного доступу. Загальна летальність у групі становила 9%, що майже вдвічі нижче за показники летальності групи порівняння (16%) [284].

Незважаючи на розвиток нових хірургічних технологій дуоденальні нориці є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення цього ускладнення, за даними різних авторів, коливається від 0,6 до 18% [278,290].

При розвитку цього ускладнення ми використовували напрацьований спосіб з комбінованим ендоскопічним встановлення саморозправного стента в ділянку дефекту та VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці з розрідженням 75-125 мм рт.ст., яка за рахунок негативного тиску, дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращує мікроциркуляцію та зменшує набряк тканин (патент України на корисну модель №144554).

Запропоновані методики лікування передбачають раннє ентеральне харчування через зонд типу «Нагараджа» Fr6-9 заведений за дуоденоєюнальний перехід, тоді як при класичних лапаротомних операційних методах необхідне парентеральне харчування чи мікроєюностома.

Встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного шлункового соку, жовчі, панкреатичного секрету в ділянку дефекту та за його межі. VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці, за рахунок негативного тиску дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращує мікроциркуляцію та зменшує набряк тканин. Мінімізується пошкодження шкіри, що зменшує больовий синдром та скорочує терміни лікування, знижує кількість раневих інфекційних ускладнень.

Застосування розробленого способу лікування дозволило знизити кількість післяопераційних ускладнень та на 32% скоротити терміни лікування (з $41,16 \pm 5,14$ до $27,2 \pm 4,7$ ліжко-днів, $p > 0,05$). Загальна летальність у дослідній групі становила знизилась на 43% у порівнянні з показниками летальності групи порівняння (12% і 21% відповідно).

Ми розробили та запатентували малоінвазивний колоноскопичний спосіб лікування товстокишкової нориці, який включає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the score», зону фіброзно зміненого епітелію висікають, повністю захоплюють зону перфорації всередину ковпачка кліпси, співставляють та фіксують краї дефекту кишки [305]. Застосування розробленого способу

лікування дозволило на 43% скоротити терміни лікування (з $14,32 \pm 5,2$ до $4,2 \pm 0,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$). У 2 пацієнтів пролікованих за розробленою методикою розвинувся рецидив товстокишкової нориці, що становить 25% і є вдвічі нижчим за показники літератури (40-50%) [303,304].

Ми вважаємо, що у сучасних умовах розвитку хірургічної техніки все частіше перевагу слід надавати малоінвазивним (ендо-, лапаро-, торакоскопичним) методам хірургічного лікування. Особливо актуальним є максимальна прецизійність техніки, малотравматичність хірургічних методик у пацієнтів з НДСТ, консервативні лікувальні заходи спрямовані на корекцію регенераційно-репараційних процесів.

Розроблена прогностично-лікувальна тактика з використанням малоінвазивних методик лікування неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових нориць показали свою ефективність та переваги над класичними «лапаротомними» втручаннями у пацієнтів верифікованою патологією сполучної тканини, що відображено у покращенні результатів лікування, а саме скороченню термінів лікування, зниженню кількості ускладнень, рецидивів та летальності.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової проблеми – покращення результатів лікування хворих з хірургічними захворюваннями органів травлення, шляхом вивчення патогенетичних механізмів розвитку, генетичної детермінації післяопераційних абдомінальних ускладнень, напрацювання нових інформаційних методів діагностики та прогнозування перебігу, ефективних хірургічних методів лікування окремих післяопераційних ускладнень на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Отримані в процесі дослідження результати дозволили зробити наступні висновки:

1. У пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення найчастіше зустрічаються наступні фенотипові синдроми недиференційованої дисплазії сполучної тканини: вісцеральний (84,2%), торакодифрагмальний (66,7%) та судинний (65 %) синдроми.
2. Тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення та кишковими норицями є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) та у 1,6 рази (на 62,5%), відповідно, збільшує частоту летальних випадків.
3. Пряма кореляція рівня біохімічних маркерів протеолізу ($r = 0,734$ для вільного оксипроліну; $r = 0,514$ для глікозаміногліканів) та ступеня тяжкості недиференційованої дисплазії сполучної тканини, є інформаційним діагностичним критерієм прогнозування розвитку та перебігу ускладнень у хворих з неспроможністю швів анастомозів та кишковими норицями.
4. У пацієнтів з фенотиповими ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та з післяопераційними абдомінальними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), є спільні регенераторно-репараційні порушення з характерними морфологічними проявами: нерівномірна, вогнищева експресія α -SMA у клітинах гладком'язевого

диференціювання та фібробластах; слабка експресія Collagen IV у ділянках сполучної тканини.

5. У пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення у 1,6 рази частіше виявляються носії гомозиготного GG варіанту гену TIMP-2 (82,4% проти 50%, $p < 0,05$), носії мінорних гомозигот AA генотипу відсутні, тоді як аналогічний генотип у групі порівняння має місце у 10% ($p < 0,05$).

6. Зовнішні кишкові нориці у 1,5 рази частіше зустрічаються у носіїв гомозиготного GG генотипу гена TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) (78,9% проти 50%, $p = 0,057$) та вдвічі рідше у гетерозигот GA (21,1% проти 40%, $p < 0,05$), носіїв мінорного гомозиготного AA генотипу у групі з кишковими норицями виявлено не було.

7. Алельний поліморфізм промотору генів MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняється від показників групи порівняння.

8. Носії C/C алелю гену MMP-2 ($C^{-1306} \rightarrow T$) та G/G алелю гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$) є ризиковими по виникненню неспроможності швів анастомозів і кишкових нориць та достовірно супроводжуються зниженими показниками загального білку ($59,24 \pm 1,48$ проти $68,32 \pm 2,16$ $p = 0,046$); підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові ($187,3 \pm 9,8$ мкмоль/л проти $55,2 \pm 3,8$ мкмоль/л, $p = 0,02$) та ГАГ сечі ($156,32 \pm 7,9$ мкмоль/л проти $87,45 \pm 8,5$ мкмоль/л, $p = 0,04$); зниженою експресією моноклональних антитіл до α – SMA та Collagen IV у тканинах кишкової стінки та апоневрозу.

9. Зміни лікувальної тактики у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипу при неспроможності швів ДПК, дозволяє на 35% скоротити терміни лікування (з $38,21 \pm 4,16$ до $25,4 \pm 3,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$) та знизити показники летальності у дослідній групі до 9%, що майже вдвічі нижче за показники летальності групи порівняння (16%).

10. Напрацьований прогностично-лікувальний алгоритм у хворих з дуоденальними норицями, дозволяє скоротити терміни лікування на 32% (з $41,16 \pm 5,14$ до $27,2 \pm 4,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$) та на 43% знизити показники летальності у дослідній групі (12% і 21% відповідно).

11. Застосування розробленого способу лікування у хворих з товстокишковими норицями дозволяє на 43% скоротити терміни лікування (з $14,32 \pm 5,2$ до $4,2 \pm 0,7$ ліжко-днів, $p < 0,05$), летальних випадків у групах дослідження не було.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою скринінг-діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини слід використовувати розроблений метод, який передбачає кількісну оцінку найбільш інформаційних фенотипічних і вісцеральних ознак патології сполучної тканини та за допомогою ультрасонографії визначає ширину білої лінії живота та наявність спланхноптозу.

2. Для прогнозування розвитку неспроможності швів порожнистих органів травлення та зовнішніх кишкових нориць, доцільно використовувати, напрацьований нами, генетичний спосіб, який включає дослідження поліморфізму гену TIMP-2 ($G^{303} \rightarrow A$): при виявленні GG-варіанту генотипу прогнозуємо розвиток неспроможності швів та кишкових нориць, при виявленні GA та AA - варіантів розвиток цих ускладнень є малоімовірним.

3. У разі розвитку неспроможності швів ДПК, слід використовувати методику ендоскопічного закриття дефекту кишки, шляхом тимчасового (14-21 діб) встановлення нітинолового покритого саморозправного стенту, який забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного шлункового соку, жовчі, панкреатичного секрету в ділянку дефекту та за його межі.

4. При дуоденальних норицях слід використовувати комбінований метод з ендоскопічним встановленням саморозправного стента у ділянку дефекту та VAC терапією з боку зовнішнього отвору нориці, яка за рахунок негативного тиску, дозволяє видалити ексудат, кишковий секрет, покращує мікроциркуляцію та зменшує набряк тканин.

5. Для лікування товстокишкових нориць, рекомендовано використовувати розроблений малоінвазивний метод, який передбачає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу «over the scope», з попереднім висіченням зони фіброзно зміненого епітелію, що дозволяє адекватно співставити та фіксувати краї дефекту кишки.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Marwa K, Anjum F. Undifferentiated Connective Tissue Disease. [Updated 2022 Jun 19]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572061/>.
2. Konyushevskaya A, Franchuk M. Syndrome of Undifferentiated Connective Tissue Dysplasia. Pulmonological Aspects. CH [Internet]. 2022 Feb.28;7(42):147-54.
3. Dotsenko NY, Gerasimenko LV, Boev SS, Shekhunova IA, Dedova VO. Manifestations unclassified connective tissue dysplasia, depending on age. Ukr J of Rheum. 2012;1(47):19 - 23.
4. Кадурина Т, Горбунова В, редактори. Дисплазия соединительной ткани СПб: Элби; 2009. 714 с.
5. Mosca M, Tani C, Talarico R, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): simplified systemic autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2011 Mar;10(5):256-8.
6. Милиця КМ. Методологія виявлення хворих на дисплазію сполучної тканини серед хворих хірургічного стаціонару, як захід попередження гриж черевної стінки. Укр Мед Альм. 2009;3:103-105.
7. Бойко ВВ, Пархоменко КЮ, Ніконов ВВ, Феськов ОЕ, Гавриков ОЄ. Коморбідна патологія в герніології. Emergency Medicine. 2021; 17(1):17-23. DOI: <https://DOI.org/10.22141/2224-0586.17.1.2021.225709>
8. Adetayo OA, Salcedo SE, Borad V, Richards SS, Workman AD, Ray AO. Fibrous dysplasia: an overview of disease process, indications for surgical management and a case report. Eplasty. 2015 Feb 26;15:434-473. PMID: 25848443.
9. Spinillo A, Beneventi F, Epsis O. The effect of newly diagnosed undifferentiated connective tissue disease on pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016;199:632–634.

10. Romero R, Friel L, Velez D, Edwards A. Genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010; 203:301-361.
11. Назаренко ЛГ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини: погляд акушера (оглядова стаття). *Здоровье женщины.* – 2013; 1:12-19. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2013_1_3..
12. Shulhai O, Kabakova A, Klym L, Shulhai A-M, Glushko K. The problem of gastropnoxis as a manifestation of undifferentiated connective tissue dysplasia in the clinical practice of pediatric gastroenterologist. *CH* [Internet]. 2021Sep.20;13:112-7. Available from: <https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1094>.
13. Kim JJ, Liang MK. Submarian Predictors of relaparotomy after nontrauma emergency general surgery with initial fascial closure. *Am. J. Surg.* 2012; 202(5):549-552.
14. Сорокман ТВ, Ластівка ІВ. Епідеміологія та структура дисплазій сполучної тканини в дітей. *Здоровье ребенка.* 2009; 1(16):57-61.
15. Дехтяр ВБ. Залежність анамнестичної характеристики дітей, хворих на бронхіальну астму, щодо розвитку у них недиференційованої дисплазії сполучної тканини. *Галицький лікарський вісник.* 2009;16(1):27-30.
16. Bravo JF, Wolff C. Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobility Syndrome and Vascular Ehler Danlos Syndrome. *Arthritis Rheum.* 2016; 54(2):515-523.
17. Solyeyko OV, Chernykh MO. Intracardial hemodynamic features in patients with Q-myocardial infarction based on undifferentiated connective tissue dysplasia. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014;22:147-150.
18. Воловар ОС. Фенотипові ознаки дисплазії сполучної тканини у пацієнтів із захворюваннями скронево-нижньощелепного суглоба. *Український медичний часопис.* 2013;2:188-192.
19. Польовий ВП, Сидорчук РІ, Арсенюк ВВ, Райляну СІ, Паляниця АС, Карлійчук ОО. Роль дисплазії сполучної тканини в розвитку поєднаної

- хірургічної патології. Клінічна та експериментальна патологія. 2016;15(4):79-82.
20. Feleshtynskyu YP. Suchasni sposoby khirurhichnoho likuvannia pisliaoperatsiynukh hryzh zhyvota. *Zdorovia Ukr.* 2012;24-27 [in Ukrainian].
21. Польовий ВП, Власов ВВ, Арсенюк ВВ. Дисплазія сполучної тканини, як предиктор виникнення гриж передньої черевної стінки. Чернівці: Медуніверситет; 2016. 288 с.
22. Милиця КМ. Реконструктивновідновлювальні операції на передній черевній стінці при синдромі недиференційованої системної дисплазії сполучної тканини [автореферат]. Запоріжжя: Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України; 2009. 18 с.
23. Четвериков СГ, Єршомін ЮВ, Осадчий ДМ, Вододюк ВЮ. Вплив дисплазії сполучної тканини на якість життя хворих з післяопераційною грижею черевної стінки. *Клінічна хірургія.* 2012; 3:21-24.
24. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Human Reproduction Update.* 2015;21:536–551.
25. Кресюн ВЙ, Мельниченко МГ, Антоненко КО, Квашніна АА. Спайкова непрохідність кишечника у дітей при дисплазії сполучної тканини. *Клін. хірургія.* 2016;10:21-25.
26. Арсенюк ВВ, Гринів ОВ, Смотров МІ. Дисплазія сполучної тканини як предиктор виникнення спайкової хвороби черевної порожнини у дітей та шляхи профілактики спайкової непрохідності кишечника. *Клінічна хірургія.* 2017;6:28-29.
27. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J. Gastroenterol.* 2011;17: 4545-4553.
28. Goodman SM, Figgie MP, Mackenzie CR. Perioperative management of patients with connective tissue disease. *HSS J.* 2011 Feb;7(1):72-9. DOI: 10.1007/s11420-010-9180-1. PMID: 22294961; PMCID: PMC3026116.
29. Cahill R.A. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation / R.A. Cahill, H.P. Redmond // *Idid.* – 2018. – Vol. 14 – P. 4861-4866.

30. Криворучко ИА, Бойко ВВ, Иванова ЮВ. Повторные операции при внутрибрюшных послеоперационных осложнениях. Клин. хірургія. 2008;11-12:50-51.
31. Volk A, Kersting S, Held HC, Saeger HD. Risk factors for morbidity and mortality after single-layer continuous suture for ileocolonic anastomosis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;90(1):11-16.
32. Kang CI, Chung DR, Peck KR. Risk factors for mortality and impact of broad-spectrum cephalosporin resistance on outcome in bacteraemic intra-abdominal infections caused by Gram-negative bacilli. *Scand. J. Infect. Dis.* 2011;43(3):202-208.
33. Boyko VV, Leonov AV, Taraban IA, Lehachov VK, Leonov VV, Nespromozhnist kyshkovykh anastomoziv. *Kharkivska khirurhichna shkola.* 2013;6(63):5-8. [In Ukrainian].
34. Гриценко СЙ. Фактори ризику неспроможності колоректальних анастомозів при обтураційній непрохідності (огляд літератури). Шпитальна хірургія. Журнал імені Л. Я. Ковальчука. 2019; (3), 97–105.
35. Teixeira PGR, Inaba K, Dubose J, Salim A, Brown C, Rhee P, et al. Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: A major resource burden. *Am Surg.* 2009;75(1):30–32.
36. Alekseeva NT, Hlukhov AA, Ostroushko AP. Rol kletok fibroblastycheskoho dyfferona v protsesse zazhyvleniya ran. *Vestnyk eksperymentalnoi y klynicheskoi khyrurhyu.* 2012; 5(3): 601–608.
37. Marjanovic G, Hopt U. Physiologie der Anastomosenheilung. *Chirurg* [serial online] 82, 41–47 (2011). DOI: 10,1007/s00104-010-1898-2.
38. Полянський ІЮ, Москалюк ВІ, Андрієць ВВ. Післяопераційний парез кишечника: прогнозування та лікувальна тактика на основі генетичних досліджень. *Art of medicine.* 2020;3 (15):140-143.
39. Полянський ІЮ, Москалюк ВІ, Мороз ПВ, Андрієць ВВ, Гринчук АФ. Лікування гострого перитоніту: перехід від доказової до персоналізованої медицини на основі генетичних досліджень. *Scientific and practical journal*

[інтернет];2020жов:148;4(8):151. доступний у: <https://art-of-medicine.ifnmu.edu.ua/index.php/aom/article/view/64>.

40. Grynchuk FV, Dutka II, Panchuk II, Volkov RA, Sheremet MI, Maksymyuk VV, Tarabanchuk VV, Bilyk II, Myshkovskii YM. Justification of genetic factors for predicting the risk of acute bleeding in peptic ulcer disease. *J Med Life*. 2020, 13(2): 255-259. DOI: 10.25122/jml-2020-0041. PMID: 32742523; PMCID: PMC7378332.

41. Бойко ВВ, Иванова ЮВ, Криворучко ІА, Савви СА, Рылов АИ, Кравец ІС, та інші. Хирургическая тактика у больных при высоком риске возникновения несостоятельности швов кишечных анастомозов. *Клінічна хірургія*. 2010;10:5–11.

42. Pitel S, Lefèvre JH, Tiret E. Redo coloanal anastomosis: a retrospective study of 66 patients. *Ann Surg*. 2012; 256 (5):806-811.

43. Peel AL, Taylor EW. Proposed definitions for the audit of postoperative infection: A discussion paper. Surgical Infection Study Group. *Ann. R. Coll. Surg. Engl*. 1991, 73, 385–388.

44. Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KGM. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *BJS* 2002, 88, 1157–1168.

45. Sharonne de Z, Usama AA, Rogier AR. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies. *Int. J. Colorectal Dis*. 2012;27:843-853.

46. Melnyk VM, Poida OI. Khirurhichna taktyka pry nespromozhnosti shviv mizhkyshkovykh anastomoziv. *Klinichna khirurhiia*. 2016; №6:8-12. [In Ukrainian].

47. Krasilnikov DM, Minnullin MM, Nikolaev YU. Diagnosis and complex treatment of seam's lack of the gastrointestinal tract of patients with gastric ulcer and duodenal ulcer. *Creative surgery and oncology*. 2012;(3):49-55. [In Russian] DOI:10.24060/2076-3093-2012-0-3-49-55.

48. Rahbari NN, Weitz J, Hohenberger W, Heald RJ, Moran B, Ulrich A, Holm T, Wong WD, Turet E, Moriya Y, et al. Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: A proposal by the International Study Group of Rectal Cancer. *Surgery* 2010, 147: 339–351.
49. Kulu Y, Ulrich A, Bruckner T, Contin P, Welsch T, Rahbari NN, Büchler MW, Weitz J. Validation of the International Study Group of Rectal Cancer definition and severity grading of anastomotic leakage. *Surgery* 2013, 153: 753–761.
50. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: it's later than you think. *Ann Surg.* 2007 Feb;245(2):254-8. DOI: 10,1097/01.sla.0000225083.27182.85.
51. Boccola MA, Buettner PG, Rozen WM, Siu SK, Stevenson AR, Stitz R, Ho YH. Risk factors and outcomes for anastomotic leakage in colorectal surgery: a single-institution analysis of 1576 patients. *World J Surg.* 2011 Jan;35(1):186-95. DOI: 10,1007/s00268-010-0831-7.
52. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009 Feb;208(2):269-78. DOI: 10,1016/j.jamcollsurg.2008.10,015. Epub 2008 Dec 4.
53. den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, van der Vlies CH, Oostenbroek RJ, Menon AG, Steup WH, van de Velde CJ. Improved diagnosis and treatment of anastomotic leakage after colorectal surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2009 Apr;35(4):420-6. DOI: 10,1016/j.ejso.2008.04.009. Epub 2008 Jun 27.
54. Bell SW, Walker KG, Rickard MJ, Sinclair G, Dent OF, Chapuis PH, Bokey EL. Anastomotic leakage after curative anterior resection results in a higher prevalence of local recurrence. *Br J Surg.* 2003 Oct;90(10):1261-6. DOI: 10,1002/bjs.4219.
55. Ramphal W, Boeding JRE, Gobardhan PD, Rutten HJT, de Winter LJMB, Crolla RMPH, Schreinemakers JMJ. Oncologic outcome and recurrence rate following anastomotic leakage after curative resection for colorectal cancer. *Surg*

Oncol. 2018 Dec;27(4):730-736. DOI: 10,1016/j.suronc.2018.10.003. Epub 2018 Oct 10.

56. van den Tol PM, van Rossen EE, van Eijck CH, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel H. Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells. *Ann Surg*. 1998 Feb;227(2):242-8. DOI: 10,1097/00000658-199802000-00014.

57. Baskaranathan S, Philips J, McCredde P, Solomon MJ. Free colorectal cancer cells on the peritoneal surface: correlation with pathologic variables and survival. *Dis Colon Rectum*. 2004 Dec;47(12):2076-9. DOI: 10,1007/s10350-004-0723-8.

58. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 15;15(2):425-30. DOI: 10,1158/1078-0432.CCR-08-0149.

59. Wu Y, Zhou BP. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. *Cell Cycle*. 2009 Oct 15;8(20):3267-73. DOI: 10.4161/cc.8.20.9699. Epub 2009 Oct 3.

60. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg*. 2003 Feb;90(2):215-9. DOI: 10,1002/bjs.4038.

61. Bohle B, Pera M, Pascual M, Alonso S, Mayol X, Salvado M, Schmidt J, Grande L. Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice. *Surgery*. 2010 Jan;147(1):120-6. DOI: 10,1016/j.surg.2009.06.035. Epub 2009 Sep 20.

62. Lindgren R, Hallböök O, Rutegård J, Sjö Dahl R, Matthiessen P. What is the risk for a permanent stoma after low anterior resection of the rectum for cancer? A six-year follow-up of a multicenter trial. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jan;54(1):41-7. DOI: 10,1007/DCR.0b013e3181fd2948.

63. Kube R, Mroczkowski P, Granowski D, Benedix F, Sahn M, Schmidt U, Gastinger I, Lippert H; Study group Qualitätssicherung Kolon/Rektum-Karzinome

(Primärtumor) (Quality assurance in primary colorectal carcinoma). Anastomotic leakage after colon cancer surgery: a predictor of significant morbidity and hospital mortality, and diminished tumour-free survival. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Feb;36(2):120-4. DOI: 10,1016/j.ejso.2009.08.011. Epub 2009 Sep 22.

64. La Regina D, Di Giuseppe M, Lucchelli M, Saporito A, Boni L, Efthymiou C, Cafarotti S, Marengo M, Mongelli F. Financial Impact of Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery. *J Gastrointest Surg*. 2019 Mar;23(3):580-586. DOI: 10,1007/s11605-018-3954-z. Epub 2018 Sep 13.

65. Hammond J, Lim S, Wan Y, Gao X, Patkar A. The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes. *J Gastrointest Surg*. 2014 Jun;18(6):1176-85. DOI: 10,1007/s11605-014-2506-4.

66. Murrell ZA, Stamos MJ. Reoperation for anastomotic failure. *Clin Colon Rectal Surg*. 2006 Nov;19(4):213-6. DOI: 10,1055/s-2006-956442.

67. Macarthur DC, Nixon SJ, Aitken RJ. Avoidable deaths still occur after large bowel surgery. Scottish Audit of Surgical Mortality, Royal College of Surgeons of Edinburgh. *Br J Surg*. 1998 Jan;85(1):80-3. DOI: 10,1046/j.1365-2168.1998.00554.x.

68. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. DOI: 10,1097/CCM.0b013e31827e83af.

69. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Dis Colon Rectum*. 2001 Feb;44(2):243-50. DOI: 10,1007/BF02234300.

70. Cortet M, Grimault A, Cheynel N, Lepage C, Bouvier AM, Faivre J. Patterns of recurrence of obstructing colon cancers after surgery for cure: a population-based study. *Colorectal Dis*. 2013 Sep;15(9):1100-6. DOI: 10,1111/codi.12268.

71. Щаєва СН, Магідов ЛО. Оцінка ризику післяопераційної летальності при екстреній хірургії ускладненого колоректального раку. Тазова хірургія та онкологія. 2021;1:21-7.
72. Santi C, Casali L, Franzini C, Rollo A, Violi V. Applications of indocyanine green-enhanced fluorescence in laparoscopic colorectal resections. *Updates Surg.* 2019 Mar;71(1):83-88. DOI: 10,1007/s13304-018-00609-w. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30511261.
73. Kudzus S, Roesel C, Schachtrupp A, et al. Intraoperative laser fluorescence angiography in colorectal surgery: a noninvasive analysis to reduce the rate of anastomotic leakage. *Langenbeck's Arch Surg.* 2010; 395:1025-30.
74. Нестеров МІ, Рамазанов МР, Газієв РМ, та співавт. Практичні результати застосування апарату для дослідження насичення киснем гемоглобіну артеріальної крові та інтрамурального тиску при формуванні міжкишкових анастомозів. *Сучасні проблеми науки та освіти.* 2014;3:542.
75. Lundy JB. A primer on wound healing in colorectal surgery in the age of bioprosthetic materials. *Clin Colon Rectal Surg.* 2014 Dec;27(4):125-33. DOI: 10,1055/s-0034-1394086.
76. Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part I. *Microsurgery.* 2006;26(3):131-6. DOI: 10,1002/micr.20197.
77. Enestvedt CK, Thompson SK, Chang EY, Jobe BA. Clinical review: Healing in gastrointestinal anastomoses, part II. *Microsurgery.* 2006;26(3):137-43. DOI: 10,1002/micr.20198.
78. Clark IM, Swingler TE, Sampieri CL, Edwards DR. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40(6-7):1362-78. DOI: 10,1016/j.biocel.2007.12.006. Epub 2007 Dec 24.
79. Chakraborti S, Mandal M, Das S, Mandal A, Chakraborti T. Regulation of matrix metalloproteinases: an overview. *Mol Cell Biochem.* 2003 Nov;253(1-2):269-85. DOI: 10,1023/a:1026028303196.

80. Braskén P, Renvall S, Sandberg M. Fibronectin and collagen gene expression in healing experimental colonic anastomoses. *Br J Surg*. 1991 Sep;78(9):1048-52. DOI: 10,1002/bjs.1800780908.
81. Krarup PM, Eld M, Jorgensen LN, Hansen MB, Ågren MS. Selective matrix metalloproteinase inhibition increases breaking strength and reduces anastomotic leakage in experimentally obstructed colon. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Sep;32(9):1277-1284. DOI: 10,1007/s00384-017-2857-x. Epub 2017 Jul 17.
82. Krarup PM, Eld M, Heinemeier K, Jorgensen LN, Hansen MB, Ågren MS. Expression and inhibition of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9 and MMP-12 in early colonic anastomotic repair. *Int J Colorectal Dis*. 2013 Aug;28(8):1151-9. DOI: 10,1007/s00384-013-1697-6. Epub 2013 Apr 26.
83. Stumpf M, Klinge U, Wilms A, Zabrocki R, Rosch R, Junge K, et al. Changes of the extracellular matrix as a risk factor for anastomotic leakage after large bowel surgery. *Surgery*. 2005 Feb;137(2):229-34. DOI: 10,1016/j.surg.2004.07.011.
84. Baker EA, Leaper DJ. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: relationship to wound healing. *Wound Repair Regen*. 2003 Jul-Aug;11(4):268-74. DOI: 10,1046/j.1524-475x.2003.11406.x.
85. Pasternak B, Matthiessen P, Jansson K, Andersson M, Aspenberg P. Elevated intraperitoneal matrix metalloproteinases-8 and -9 in patients who develop anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a pilot study. *Colorectal Dis*. 2010 Jul;12(7 Online):e93-8. DOI: 10,1111/j.1463-1318.2009.01908.x. Epub 2009 Apr 16.
86. Edomskis P, Goudberg MR, Sparreboom CL, Menon AG, Wolthuis AM, D'Hoore A, et al. Matrix metalloproteinase-9 in relation to patients with complications after colorectal surgery: a systematic review. *Int J Colorectal Dis*. 2021 Jan;36(1):1-10. DOI: 10,1007/s00384-020-03724-6. Epub 2020 Aug 31.

87. Ioannidis O, Paraskevas G, Kakoutis E, Kotronis A, Papadimitriou N, Chatzopoulos S, et al. Coexistence of multiple omphalomesenteric duct anomalies. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2012 Aug;22(8):524-6.
88. Scozzari G, Arezzo A, Morino M. Enterovesical fistulas: diagnosis and management. *Tech Coloproctol*. 2010 Dec;14(4):293-300. DOI: 10.1007/s10151-010-0602-3. Epub 2010 Jul 9.
89. Bensouda A, El Hader K, Sbihi L, Benkabbou A, Karmouni T, Tazi K, et al. Entero-urinary fistula. *Tunis Med*. 2010 Nov;88(11):814-9.
90. Coccolini F, Ceresoli M, Kluger Y et al. Open abdomen and entero-atmospheric fistulae: An interim analysis from the International Register of Open Abdomen (IROA). *Injury*. 2019 Jan;50(1):160-166. DOI: 10.1016/j.injury.2018.09.040. Epub 2018 Sep 24.
91. Bhama AR, Schluskel AT. Evaluation and Management of Rectovaginal Fistulas. *Dis Colon Rectum*. 2018 Jan;61(1):21-24. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001004.
92. VanBuren WM, Lightner AL, Kim ST, Sheedy SP, Woolever MC, Menias CO, et al. Imaging and Surgical Management of Anorectal Vaginal Fistulas. *Radiographics*. 2018 Sep-Oct;38(5):1385-1401. DOI: 10.1148/rg.2018170167
93. Tuma F, McKeown DG, Al-Wahab Z. Rectovaginal Fistula. 2022 Oct 24. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30570971
94. Kalra A, Wehrle CJ, Tuma F. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Peritoneum. 2022 Jul 25. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30521209.
95. Teixeira PG, Inaba K, Dubose J, Salim A, Brown C, Rhee P, et al. Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: a major resource burden. *Am Surg*. 2009 Jan;75(1):30-2. DOI: 10.1177/000313480907500106.
96. Holzheimer RG, Mannick JA, editors. *Surgical Treatment: Evidence-Based and Problem-Oriented*. Munich: Zuckschwerdt; 2001.

97. Whelan J, Ivatury R. Enterocutaneous fistulas: an overview. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2011;37(3):251–258. DOI: 10,1007/s00068-011-0097-2.
98. Schechter WP, Hirshberg A, Chang DS, et al. Enteric fistulas: principles of management. *J Am Coll Surg.* 2009 Oct;209(4):484-91. DOI: 10,1016/j.jamcollsurg.2009.05.025.
99. Glatz T., Fischer A., Hoepfner J., Thimme R., Walker C., Richter-Schrag H.J. Vacuum sponge therapy using the pull-through technique via a percutaneous endoscopic gastrostomy to treat iatrogenic duodenal perforation. *Endoscopy.* 2015;47 Suppl 1:E567-8. DOI: 10,1055/s-0034-1393369.
100. Schein M, Decker GA. Postoperative external alimentary tract fistulas. *Am J Surg.* 1991 Apr;161(4):435-8. DOI: 10,1016/0002-9610(91)91107-t.
101. Wang YN, Li XQ, Guo F, Yang AM, Qian JM, Li JN et al. The 465th case: intestinal obstruction, gastrointestinal hemorrhage and duodenal fistula. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2018 Aug 01;57(8):614-616.
102. Li G, Cheng K, Zhao Z, Wang J, Zhu W, Li J. Treatment of 21 cases of chronic radiation intestinal injury by staging ileostomy and closure operation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2018 Jul 25;21(7):772-778.
103. Martinolich J, Croasdale DR, Bhakta AS, Ata A, Chismark AD, Valerian BT, Canete JJ, Lee EC. Laparoscopic Surgery for Diverticular Fistulas: Outcomes of 111 Consecutive Cases at a Single Institution. *J Gastrointest Surg.* 2019 May;23(5):1015-1021. DOI: 10,1007/s11605-018-3950-3
104. Hamzaoui L, Medhioub M, Ghannei O, Sassi S, Bouzaidi K, Azouz MM. Fistule cholédocho-duodénale compliquant une maladie de Crohn [Choledocoduodenal fistula complicating a Crohn's disease]. *Presse Med.* 2017 Jul-Aug;46(7-8 Pt 1):782-784. DOI: 10,1016/j.lpm.2017.05.010.
105. Badic B, Leroux G, Thereaux J, Joumond A, Gancel CH, Bail JP, et al. Colovesical Fistula Complicating Diverticular Disease: A 14-Year Experience. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2017 Apr;27(2):94-97. DOI: 10,1097/SLE.0000000000000375.

106. Shaydakov ME, Pastorino A, Tuma F. Enterovesical Fistula. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 30422531.
107. Kaimakliotis P, Simillis C, Harbord M, Kontovounisios C, Rasheed S, Tekkis PP. A Systematic Review Assessing Medical Treatment for Rectovaginal and Enterovesical Fistulae in Crohn's Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Oct;50(9):714-21. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000607.
108. Bessi G, Siproudhis L, Merlini l'Héritier A, Wallenhorst T, Le Balc'h E, Bouguen G, Brochard C. Advancement flap procedure in Crohn and non-Crohn perineal fistulas: a simple surgical approach. *Colorectal Dis*. 2019 Jan;21(1):66-72. DOI: 10.1111/codi.14417.
109. Cullis P, Mullassery D, Baillie C, Corbett H. Crohn's disease presenting as enterovesical fistula. *BMJ Case Rep*. 2013 Nov 18;2013:bcr2013201899. DOI: 10.1136/bcr-2013-201899.
110. Huttenhuis JM, Kouwenhoven EA, van Zanten RA, Veneman TF. Malignant Gastrocolic Fistula: Review of the Literature and Report of a Case. *Acta Chir Belg*. 2015 Nov-Dec;115(6):423-5. DOI: 10.1080/00015458.2015.11681145.
111. Iwamuro M, Hasegawa K, Hanayama Y, Kataoka H, Tanaka T, Kondo Y, Otsuka F. Enterovaginal and colovesical fistulas as late complications of pelvic radiotherapy. *J Gen Fam Med*. 2018 Jun 21;19(5):166-169. DOI: 10.1002/jgf2.184.
112. Seeras K, Qasawa RN, Akbar H, Lopez PP. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 1, 2022. Colovesicular Fistula.
113. Shaydakov ME, Pastorino A, Tuma F. Enterovesical Fistula. 2022 Sep 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
114. Pariente B, Hu S, Bettenworth D, Specia S, Desreumaux P, Meuwis MA, et al. Treatments for Crohn's Disease-Associated Bowel Damage: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Apr;17(5):847-856. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.043.

115. Quinn M, Falconer S, McKee RF. Management of Enterocutaneous Fistula: Outcomes in 276 Patients. *World J Surg.* 2017 Oct;41(10):2502-2511. DOI: 10.1007/s00268-017-4063-y.
116. Menenakos E, Hahnloser D, Nassiopoulos K, Chanson C, Sinclair V, Petropoulos P. Laparoscopic surgery for fistulas that complicate diverticular disease. *Langenbecks Arch Surg.* 2003 Jul;388(3):189-93. DOI: 10.1007/s00423-003-0392-4.
117. Lightner AL, Faubion WA, Fletcher JG. Interdisciplinary Management of Perianal Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017 Sep;46(3):547-562. DOI: 10.1016/j.gtc.2017.05.008.
118. Amin M, Nallinger R, Polk HC. Conservative treatment of selected patients with colovesical fistula due to diverticulitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1984 Nov;159(5):442-4.
119. Farooqi N, Tuma F. Intestinal Fistula. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30480947.
120. Rodríguez-Hermosa JI, Codina-Cazador A, Ruiz B, Roig J, Gironès J, Pujadas M, et al. Risk factors for acute abdominal wall dehiscence after laparotomy in adults. *Cir Esp* 2005; 77: 280-286. DOI: 10.1016/s0009-739x(05)70854-x.
121. Бойко ВВ, Савві СО, Житецький ВВ, Новиков ЄА. Профілактика евентрацій після повторних операцій на органах черевної порожнини. *Харківська хірургічна школа.* 2012; 2(53):11-12.
122. Kenig J, Richter P, Żurawska S, Lasek A, Zbierska K. Risk factors for wound dehiscence after laparotomy - clinical control trial. *Polski Przegląd Chirurgicalny.* 2012 Nov;84(11):565-573. DOI: 10.2478/v10035-012-0094-0.
123. Aksamija G, Mulabdic A, Rasic I, Aksamija L. Evaluation of Risk Factors of Surgical Wound Dehiscence in Adults After Laparotomy. *Medical Archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina).* 2016 Oct;70(5):369-372. DOI: 10.5455/medarh.2016.70.369-372.

124. Harrison B, Sanniec K, Janis JE. Collagenopathies-Implications for Abdominal Wall Reconstruction: A Systematic Review. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2016 Oct 24;4(10):e1036. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001036.
125. Морар ІК, Іващук ОІ, Бодяка ВЮ та ін. Післяопераційна евентрація. Клінічна та експериментальна патологія. 2017; № 1 (59):177-181.
126. Gembal P, Grzegorzcyk W, Grabowski B, et al. Eventrations--the prospective analysis of risk factors of eventrations patients after laparotomy treated in 8 surgical departments of Podkarpacie District. *Wiadomosci Lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 2006 ;59(11-12):767-771.
127. Giuliani A, Romano L, Papale E, Puccica I, Di Furia M, Salvatorelli A, et al. Post-surgical abdominal damage: management and treatment with vacuum therapy and biological mesh. *Chirurgia* 2019;32:275-9. DOI: 10.23736/S0394-9508.18.04912-4.
128. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2000 Dec;10(6):312-20. DOI: 10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x.
129. Halper J, Kjaer M. Basic components of connective tissues and extracellular matrix: elastin, fibrillin, fibulins, fibrinogen, fibronectin, laminin, tenascins and thrombospondins. *Adv Exp Med Biol*. 2014;802:31-47. DOI: 10.1007/978-94-007-7893-1_3.
130. Попова Л, Жуков В, Горбач Т. Функціональна біохімія сполучної тканини. Харків; 2011. 92 с.
131. Hayakawa M, Kobayashi M, Hoshino T. Microfibrils: a constitutive component of reticular fibers in the mouse lymph node. *Cell Tissue Res*. 1990 Oct;262(1):199-201. DOI: 10.1007/BF00327763.
132. Kamrani P, Marston G, Jan A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jan 24, 2022. Anatomy, Connective Tissue.
133. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011 Jan 1;3(1):a004978. DOI: 10.1101/cshperspect.a004978.

134. Ehrlich HP, Krummel TM. Regulation of wound healing from a connective tissue perspective. *Wound Repair Regen.* 1996 Apr-Jun;4(2):203-10. DOI: 10.1046/j.1524-475X.1996.40206.x.
135. Mescher AL. Macrophages and fibroblasts during inflammation and tissue repair in models of organ regeneration. *Regeneration (Oxf).* 2017 Jun 6;4(2):39-53. DOI: 10.1002/reg2.77.
136. Pinnell SR. Regulation of collagen synthesis. *J Invest Dermatol.* 1982 Jul;79 Suppl 1:73s-76s. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12545835.
137. Lykkesfeldt J, Michels AJ, Frei B. Vitamin C. *Adv Nutr.* 2014 Jan 1;5(1):16-8. DOI: 10.3945/an.113.005157.
138. Marini JC, Forlino A, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, et al. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers.* 2017 Aug 18;3:17052. DOI: 10.1038/nrdp.2017.52.
139. Last JA, Reiser KM. Collagen biosynthesis. *Environ Health Perspect.* 1984 Apr;55:169-77. DOI: 10.1289/ehp.8455169.
140. Ogawa M, Larue AC, Watson PM, Watson DK. Hematopoietic stem cell origin of connective tissues. *Exp Hematol.* 2010 Jul;38(7):540-7. DOI: 10.1016/j.exphem.2010.04.005.
141. Shekhter AB. Connective tissue as an integral system: role of cell-cell and cell-matrix interactions. *Connect Tissue Res.* 1986;15(1-2):23-31. DOI: 10.3109/03008208609001970.
142. Yang X, Wang Y, Yan S, Sun L, Yang G, Li Y, Yu C. Effect of testosterone on the proliferation and collagen synthesis of cardiac fibroblasts induced by angiotensin II in neonatal rat. *Bioengineered.* 2017 Jan 2;8(1):14-20. DOI: 10.1080/21655979.2016.1227141.
143. Whitney GA, Kean TJ, Fernandes RJ, Waldman S, Tse MY, Pang SC, Mansour JM, Dennis JE. Thyroxine Increases Collagen Type II Expression and Accumulation in Scaffold-Free Tissue-Engineered Articular Cartilage. *Tissue Eng Part A.* 2018 Mar;24(5-6):369-381. DOI: 10.1089/ten.TEA.2016.0533.

144. Menendez C, Baldelli R, Camiña JP, Escudero B, Peino R, Dieguez C, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol.* 2003 Jan;176(1):7-12. DOI: 10,1677/joe.0,1760007.
145. Rutgers M, Saris DB, Vonk LA, van Rijen MH, Akrum V, Langeveld D, van Boxtel A, Dhert WJ, Creemers LB. Effect of collagen type I or type II on chondrogenesis by cultured human articular chondrocytes. *Tissue Eng Part A.* 2013 Jan;19(1-2):59-65. DOI: 10,1089/ten.TEA.2011.0416.
146. Armstrong G., Jude E. The role of matrix metalloproteinases in wound healing. *J Am Podiatr Med Assoc* 92 (1): 1218. 2002.
147. Martins V.L., Caley M., O'Toole E.A. Matrix metalloproteinases and epidermal wound repair. *Cell Tissue Res.* 351: 255268. 2013.
148. Dotsenko NY, Gerasimenko LV, Boev SS, Shekhunova IA, Dedova VO. Manifestations unclassified connective tissue dysplasia, depending on age. *Forecast. Ukrainian Journal of Rheumatology.* - 2012. - №1. (47). - с. 19 - 23.
149. Antunes M, Scirè CA, Talarico R, Alexander T, Avcin T, Belocchi C, Doria A, Franceschini F. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018;4(Suppl 1):e000786.
150. Bodolay E, Szegedi G. Undifferentiated connective tissue disease. *Orv Hetil.* 2009 May 10;150(19):867-72.
151. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. *J Rheumatol.* 2002 Nov;29(11):2345-9.
152. Mercado U. Mixed connective tissue disease, or should it be Sharp's syndrome? Comment on the article by Farhey and Hess. *Arthritis Care Res.* 1999 Jun;12(3):227. DOI: 10,1002/1529-0131(199906)12:3<227::aid-art11>3.0.co;2-2.
153. Фелештинський ЯП. Післяопераційні грижі живота: Монографія. К.: Бізнес-Логіка.2012;214 с.
154. Burgmeier C, Dreyhaupt J, Schier F. Comparison of inguinal hernia and asymptomatic patent processus vaginalis in term and preterm infants. *J Pediatr Surg.* 2014 Sep; 49(9):1416-8. DOI: 10,1016/j.jpedsurg.2014.03.013.

155. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH. Connective tissue diseases in children. *Rheumatology*. 2014;105:868–875.
156. Брек ОО. Стан сполучної тканини та його вплив на результати хірургічного лікування пацієнтів із післяопераційними вентральними грижами. *Харківська хірургічна школа*. 2015; 1:31–35.
157. Rosenbaum RB. Connective tissue diseases, vasculitis and the nervous system. *Aminoff's neurology and general medicine*. 2014; 1003–1029 с. DOI: 10,1016/b978-0-12-407710-2.00050-3.
158. Oberg S, Andersen K, Rosenberg J. Etiology of inguinal hernias: a comprehensive review. *Front. Surg.* 2017; 4(52):1–8. DOI: 10.3389/fsurg.2017.00052.
159. Criss CN, Petro CC, Krpata DM, Scafler CV, Lai N, Fiutem J, et al. Functional abdominal wall reconstruction improves core physiology and quality-of-life. *Surgery*. 2014; 156(1):176–182. DOI: 10,1016/j.surg.2014.04.010.
160. Strigard K, Clay L, Stark B, Gunnarsson U, Falk P. Giant ventral hernia — relationship between abdominal wall muscle strength and hernia area. *BMC Surg*. 2016 Aug 2; 16(1):50. DOI: 10,1186/ S12893-016-0166-x.
161. Брек ОО. Морфометричні та гістологічні зміни тканин у хворих після операцій з приводу післяопераційних гриж черевної порожнини. *Клінічна хірургія*. 2015; 5:27–30.
162. Yetkin E, Ileri M. Dilating venous disease: Pathophysiology and a systematic aspect to different vascular territories. *Med Hypotheses*. 2016 Jun;91:73-76. DOI: 10,1016/j.mehy.2016.04.016.
163. Ghaderian SM, Khodaii Z. Tissue remodeling investigation in varicose veins. *Int J Mol Cell Med*. 2012 Winter;1(1):50-61.
164. Sansilvestri-Morel P, Rupin A, Badier-Commander C, Fabiani JN, Verbeuren TJ. Chronic venous insufficiency: dysregulation of collagen synthesis. *Angiology*. 2003 Jul-Aug;54(1):S13-S18. DOI:0,1177/0003319703054001S03.

165. Kirsch D, Dienes HP, Küchle R, Duschner H, Wahl W, Böttger T, Junginger T. Changes in the extracellular matrix of the vein wall — the cause of primary varicosis? *Vasa*. 2000 Aug;29(3):173-177. DOI:10,1024/0301-1526.29.3.173.
166. Birdina J, Pilmane M, Ligers A. The Morphofunctional Changes in the Wall of Varicose Veins. *Ann Vasc Surg*. 2017 Jul;42:274-284. DOI:10,1016/j.avsg.2016.10.064.
167. Oreshko LS, Sitkin SI, Seliverstov PV, Oreshko AYu, Solov'eva EA, Zhuravleva MS, et al. Osobennosti funktsional'nykh narushenii gastroduodenobiliarnoi sistemy u bol'nykh tseliakiei. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2015; 11(123): 50–6.
168. Romash IB, Mishchuk VH. The frequency of visceral and phenotypic markers in patients with the combination of undifferentiated connective tissue disease and gastroesophageal reflux disease. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73(7):1492–98.
169. Dzhulai GS, Sekareva EV, Dzhulai TE. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezni i soedinitel'notkannye displazii v aspekte premorbidnosti i komorbidnosti. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 2(102): 16-20.
170. Romash IB, Mishchuk VH. Improvement of magnesium and calcium deficiency in patients with gastroesophageal reflux disease associated with undifferentiated connective tissue disease. *Галицький лікарський вісник*. 2019;4:36–40.
171. Солейко ОВ, Рикало НА, Осипенко ІП, Солейко ЛП. Синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини: від концепції патогенезу до стратегії лікування. Навчальний посібник для студ. вищих мед. навч. закладів III-IV рівнів акред. Вінниця: Нова книга; 2014. 168 с.:іл.
172. Antunes M, Scirè CA, Talarico R. et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2019;4:e000786.
173. McKusick VA. Hereditary disorders of connective tissue. *Bull N Y Acad Med*. 1959 Mar;35(3):143-56. PMID: 13629198.

174. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res*. 2003 May 2;92(8):827-39. DOI: 10.1161/01.RES.0000070112.80711.3D.
175. Fassina G, Ferrari N, Brigati C, Benelli R, Santi L, Noonan DM, Albini A. Tissue inhibitors of metalloproteinases: regulation and biological activities. *Clin Exp Metastasis*. 2000;18(2):111-20. DOI: 10.1023/a:1006797522521.
176. Chen GL, Wang SC, Shen TC, Tsai CW, Chang WS, Li HT, Wu CN, Chao CY, Hsia TC, Bau DT. The association of matrix metalloproteinase-2 promoter polymorphisms with lung cancer susceptibility in Taiwan. *Chin J Physiol*. 2019 Sep-Oct;62(5):210-216. DOI: 10.4103/CJP.CJP_43_19.
177. Banday MZ, Sameer AS, Mir AH, Mokhdomi TA, Chowdri NA, Haq E. Gene. Matrix metalloproteinase (MMP) -2, -7 and -9 promoter polymorphisms in colorectal cancer in ethnic Kashmiri population - A case-control study and a mini review. 2016 Sep 1; 589(1):81-89. Epub 2016 May 21.
178. Zhang K, Chen X, Zhou J, Yang C, Zhang M, Chao M, Zhang L, Liang C. Association between MMP2-1306 C/T polymorphism and prostate cancer susceptibility: a meta-analysis based on 3906 subjects. *Oncotarget*. 2017 Jul 4;8(27):45020-45029. DOI: 10.18632/oncotarget.16972.
179. Beton O, Arslan S, Acar B, Ozbilum N, Berkan O. Association between MMP-3 and MMP-9 polymorphisms and coronary artery disease. *Biomed Rep*. 2016 Dec;5(6):709-714. DOI: 10.3892/br.2016.782.
180. Yi Z, Yi H, Xue C, Zhi Z. Association between matrix metalloproteinase-8 -799C/T polymorphism and instability of carotid plaque. *Ather Risk Comm*. 2012;29(1):60-63.
181. Liutkeviciene R, Lesauskaite V, Sinkunaite-Marsalkiene G, Zaliuniene D, Zaliaduonyte-Peksiene D, Mizariene V, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases Polymorphisms in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Genet*. 2015 Jun;36(2):149-55. DOI: 10.3109/13816810.2013.838274.

182. Schwarze U, Hata R-I, McKusick VA, Shinkai H, Hoyme HE, et al. 2004. Rare autosomal recessive cardiac valvular form of Ehlers-Danlos syndrome results from mutations in the COL1A2 gene that activate the nonsense-mediated RNA decay pathway. *Am J Hum Genet.* 2004 May;74(5):917-30. DOI: 10,1086/420794.
183. Malfait F, Symoens S, De Backer J, Hermanns-Le T, Sakalihan N, et al. 2007. Three arginine to ^ cysteine substitutions in the pro-alpha (I)-collagen chain cause Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood. *Hum. Mutat.* 2007 Apr;28(4):387-95. DOI: 10,1002/humu.20455.
184. Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, Tsipouras P, Wenstrup RJ. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998 Apr 28;77(1):31-7. DOI: 10,1002/(sici)1096-8628(19980428)77:1<31::aid-ajmg8>3.0.co;2-o.
185. Linsenmayer TF, Gibney E, Igoe F, Gordon MK, Fitch JM, et al. 1993. Type V collagen: molecular structure and fibrillar organization of the chicken $\alpha 1(V)$ NH2-terminal domain, a putative regulator of corneal fibrillogenesis. *J Cell Biol.* 1993 Jun;121(5):1181-9. DOI: 10,1083/jcb.121.5.1181. PMID: 8501123.
186. Malfait F, Coucke P, Symoens S, Loeys B, Nuytinck L, De Paepe A. The molecular basis of classic Ehlers-Danlos syndrome: a comprehensive study of biochemical and molecular findings in 48 unrelated patients. *Hum Mutat.* 2005 Jan;25(1):28-37. DOI: 10,1002/humu.20107.
187. Schwarze U, Atkinson M, Hoffman GG, Greenspan DS, Byers PH. Null alleles of the COL5A1 gene of type V collagen are a cause of the classical forms of Ehlers-Danlos syndrome (types I and II). *Am J Hum Genet.* 2000 Jun;66(6):1757-65. DOI: 10,1086/302933.
188. Symoens S, Syx D, Malfait F, Callewaert BL, De Backer J, et al. 2012. Comprehensive molecular analysis demonstrates type V collagen mutations in over

- 90% of patients with classic EDS and allows to refine diagnostic criteria. *Hum Mutat.* 2012 Oct;33(10):1485-93. DOI: 10.1002/humu.22137.
189. Wenstrup RJ, Florer JB, Willing MC, Giunta C, Steinmann B, et al. 2000. COL5A1 haploinsufficiency is a common molecular mechanism underlying the classical form of EDS. *Am J Hum Genet.* 2000 Jun;66(6):1766-76. DOI: 10.1086/302930.
190. Pepin MG, Byers PH. Ehlers-Danlos Syndrome Type IV. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, et al., eds. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1494/?report=printable> (Accessed on May 18, 2013).
191. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, Byers PH. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med.* 2000 Mar 9;342(10):673-80. DOI: 10.1056/NEJM200003093421001.
192. Quentin E, Gladen A, Rodén L, Kresse H. A genetic defect in the biosynthesis of dermatan sulfate proteoglycan: galactosyltransferase I deficiency in fibroblasts from a patient with a progeroid syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Feb;87(4):1342-6. DOI: 10.1073/pnas.87.4.1342.
193. Nitschke Y, Baujat G, Botschen U, Wittkamp T, Moulin du M, et al. 2012. Generalized arterial calcification of infancy and pseudoxanthoma elasticum can be caused by mutations in either ENPP1 or ABCC6. *Am J Hum Genet.* 2012 Jan 13;90(1):25-39. DOI: 10.1016/j.ajhg.2011.11.020.
194. Hovnanian A. Modifier genes in pseudoxanthoma elasticum: novel insights from the Ggcx mouse model. *J Mol Med (Berl).* 2010 Feb;88(2):149-53. DOI: 10.1007/s00109-009-0576-7.
195. Hendig D, Arndt M, Szliska C, Kleesiek K, Gotting C. 2007. SPP1 promoter polymorphisms: identification of the first modifier gene for pseudoxanthoma elasticum. *Clin. Chem.* 53:829–36.

196. Callewaert BL, Renard M, Huchtagowder V, Albrecht B, Hausser I, et al. 2011. New insights into the pathogenesis of autosomal-dominant cutis laxa with report of five ELN mutations. *Hum Mutat.* 2011 Apr;32(4):445-55. DOI: 10.1002/humu.21462.
197. Zhang MC, He L, Giro M, Yong SL, Tiller GE, Davidson JM. Cutis laxa arising from frameshift mutations in exon 30 of the elastin gene (ELN). *J Biol Chem.* 1999 Jan 8;274(2):981-6. DOI: 10.1074/jbc.274.2.981.
198. Hadj-Rabia S, Callewaert BL, Bourrat E, Kempers M, Plomp AS, et al. 2013. Twenty patients including 7 probands with autosomal dominant cutis laxa confirm clinical and molecular homogeneity. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Feb 25;8:36. DOI: 10.1186/1750-1172-8-36.
199. Loeys BL, Van Maldergem L, Mortier G, Coucke P, Gerniers S, et al. 2002. Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum Mol Genet.* 2002 Sep 1;11(18):2113-8. DOI: 10.1093/hmg/11.18.2113.
200. Callewaert BL, Su C-T, Van Damme T, Vlummens P, Malfait F, et al. 2013. Comprehensive clinical and molecular analysis of 12 families with type 1 recessive cutis laxa. *Hum Mutat.* 2013 Jan;34(1):111-21. DOI: 10.1002/humu.22165.
201. Urban Z, Huchtagowder V, Schürmann N, Todorovic V, Zilberberg L et al. 2009. Mutations in LTBP4 cause a syndrome of impaired pulmonary, gastrointestinal, genitourinary, musculoskeletal, and dermal development. *Am J Hum Genet.* 2009 Nov;85(5):593-605. DOI: 10.1016/j.ajhg.2009.09.013.
202. Krishnan N, Dickman MB, Becker DF. Proline modulates the intracellular redox environment and protects mammalian cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2008 Feb 15;44(4):671-81. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.10.054.
203. Stumpf M, Cao W, Klinge U, Klosterhalfen B, Kasperk R, Schumpelick V. Collagen distribution and expression of matrix metalloproteinases 1 and 13 in

patients with anastomotic leakage after large-bowel surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2002 Jan;386(7):502-6. DOI: 10,1007/s00423-001-0255-9.

204. Agren MS, Andersen TL, Mirastschijski U, Syk I, Schiødt CB, Surve V et al. Action of matrix metalloproteinases at restricted sites in colon anastomosis repair: an immunohistochemical and biochemical study. *Surgery.* 2006 Jul;140(1):72-82. DOI: 10,1016/j.surg.2005.12.013.

205. Милица НН, Торпов ЮД. Грыжа или грыжевая болезнь: новый взгляд на патогенез заболеваний. *Клінічна хірургія.* 2009. №1. – С.35-37.

206. Junge K, Klinge U, Rosch R, Mertens PR, Kirch J, Klosterhalfen B, et al. Decreased collagen type I/III ratio in patients with recurring hernia after implantation of alloplastic prostheses. *Langenbecks Arch Surg.* 2004 Feb;389(1):17-22. DOI: 10,1007/s00423-003-0429-8.

207. Silver FH, Christiansen DL, Snowhill PB, Chen Y (2000) Role of storage on changes in the mechanical properties of tendon and self-assembled collagen fibers. *Connect Tissue Res.* 2000;41(2):155-64. DOI: 10.3109/030082000009067667.

208. Потапов ВО, Банахевич ДЛ, Золотарьов ДЛ, Акимова КБ, Єчин АВ. Роль дисплазії сполучної тканини в розвитку рецидиву генітального пролапсу. *Таврический медико-биологический вестник.* 2012. Т. 15, № 2, ч. 2 (58). С. 166-169.

209. Maksymyuk VV, Polyansky IY, Tarabanchuk VV, Haruk LM.. Some Genetic Aspects of Acute Pancreatitis. *Galician Medical Journal,* 23(3). 2016. DOI:10.21802/gmj.2016.3.51.

210. Atkinson J.J., Toennies H.M., Holmbeck K., Senior R.M. Membrane type 1 matrix metalloproteinase is necessary for distal airway epithelial repair and keratinocyte growth factor receptor expression after acute injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293:610.

211. Marjanovic, G., Hopt, U. Physiologie der Anastomoseneheilung. *Chirurg* 82, 41–47 (2011). DOI: 10,1007/s00104-010-1898-2.

212. Зербіно ДД, Ольхова ОВ, Жураєв РК. Синдром Марфана: історичний ракурс і сучасний погляд на етіологію, патогенез, діагностику, клініку та лікування. Укр. мед. часопис, 6 (80) – 11-12. – 2010. С.97-100.
213. Beighton PH, Grahame R, Bird HA. Hypermobility of joints. Heidelberg. New-York, 1983. p. 178.
214. Kokotova EP, Peretolchina TF. Analysis of detection of clinical phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the digestive system [in russian]. Vestnik of Ural state medical academy. 2013; 26: 30–36.
215. Bondjers G, Björkerud S. Spectrophotometric determination of hydroxyproline in connective tissue on the nanogram level. Anal Biochem. 1973 Apr;52(2):496-504. DOI: 10,1016/0003-2697(73)90054-7.
216. Frits AH. Techniques in diagnostic human biochemical genetics: a laboratory manual. New York : Wiley-Liss, 1991. – P. 79-85.
217. Конвенція про захист прав та гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини. Конвенція про права людини та біомедицину. (ETS-164). [Інтернет]. Доступно на: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/994_334
218. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження. [Інтернет]. Доступно на: http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/990_005.
219. Наказ МОЗ України. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. №690 від 23.09.2009р. [Інтернет] Доступно на: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>.
220. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM et al. A global reference for human genetic variation Nature. – 526. – P.68-74. – [Internet]. Available from: <http://www.internationalgenome.org/home>.

221. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition Rosai-Elsevier Inc, 2011. Vol 1, Ch. 2,3-p.25-95.
222. Cherng S, Young J, Ma H. Alpha-smooth muscle actin (α -SMA) J Am Sci. 2008;4:10.
223. Shinde AV, Humeres C, Frangogiannis NG. The role of α -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017 Jan;1863(1):298-309. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.006.
224. Grotendorst GR, Rahmanie H, Duncan MR. Combinatorial signaling pathways determine fibroblast proliferation and myofibroblast differentiation. FASEB J. 2004 Mar;18(3):469-79. DOI: 10.1096/fj.03-0699com.
225. Sun KH, Chang Y, Reed NI, Sheppard D. α -Smooth muscle actin is an inconsistent marker of fibroblasts responsible for force-dependent TGF β activation or collagen production across multiple models of organ fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2016 May 1;310(9):L824-36. DOI: 10.1152/ajplung.00350.2015.
226. Rao K B, Malathi N, Narashiman S, Rajan ST. Evaluation of myofibroblasts by expression of alpha smooth muscle actin: a marker in fibrosis, dysplasia and carcinoma. J Clin Diagn Res. 2014 Apr;8(4):ZC14-7. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7820.4231.
227. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry, 4th Edition Theranostic and genomic applications.-2014.-960p.
228. Петров СВ, Райхлин НТ. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека, 4-е издание.-2012, Казань.-612с.[In Russian].
229. Griffin J, Treanor D. Digital pathology in clinical use: where are we now and what is holding us back? Histopathology. 2017 Jan;70(1):134-145. DOI: 10.1111/his.12993.
230. Румянцев ПО, Саенко ВА, Румянцева УВ, Чекин СЮ. Статистические методы анализа в клинической практике. Проблемы эндокринологии. 2009. Т.55. №6. С.48-56.

231. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.-М.:Медиа-сфера, 2004. 312с.
232. Войтів ЯЮ. Аналіз деяких післяопераційних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine: Collective monograph. Riga: Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2020. 344 p.
233. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Частота та критерії діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих хірургічного стаціонару. Клінічна хірургія. №10. 2017. С. 5-7.
234. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Щербина СІ. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Буковинський медичний вісник. Т. 25, №2 (98). 2021. С.114-118.
235. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Недиференційована дисплазія сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення. Клінічна хірургія. № 6. 2019. С. 3-6.
236. Усенко ОЮ., Войтів ЯЮ., Щербина СІ. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Патент 120158 UA, МПК А61В 8/12 (2017); власник НМАПО імені П.Л. Шупика - № u2017 03889; заявл. 20.04.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл.№20, 2017 р.
237. Войтів ЯЮ. Структура і аналіз неспроможності швів анастомозів у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т. 18, №2. 2019. С.13-17.
238. Stumpf M, Junge K, Wendlandt M, et al. Risk factors for anastomotic leakage after colorectal surgery. Zentralbl Chir. 2009 Jun;134(3):242-8. [In German]. DOI: 10,1055/s-0028-1098773.

239. Усенко ОЮ., Войтів ЯЮ. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку зовнішніх кишкових нориць. Харківська хірургічна школа. № 5-6 (98-99). 2019. С. 10-15.
240. Voitiv YY, Dzhemiliev A. Connective tissue pathology as a risk factor for intestinal fistula development. East European Scientific Journal. №12 (52). 2019. P.57-61.
241. Voitiv Y, Zhytnyk D. Phenotypic signs of undifferentiated dysplasia of the connective tissue in patients with intestinal fistula. I International Scientific and Practical Conference «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung» (10.09.2021), Zürich, Schweiz. – P.238-240.
242. Войтів ЯЮ, Дядик ОО. Особливості патоморфологічних змін апоневрозу у хворих з евентраціями. Клінічна та експериментальна патологія. Т. 19, №4(74). 2020. С.14-16.
243. Мохов ЕМ, Розенфельд ИИ, Маркин ИЕ. Изучение процессов репаративной регенерации тканей в области компрессионных межкишечных анастомозов, сформированных при помощи модифицированных имплантатов из нитинола. Фундаментальные исследования. 2014. №7-2. С.320-328.
244. Войтів ЯЮ. Особливості проявів недиференційованої дисплазії у хворих хірургічного профілю. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. Т. 16, №3. 2017. С.95-99.
245. Войтів ЯЮ. Особливості патоморфологічних змін сполучної тканини у хворих з неспроможністю швів порожнистих органів травлення. Challenges and achievements of medical science and education: Collective monograph. Riga, Latvia: “Baltija Publishing”. - 2020.-436p.
246. Войтів Я.Ю. Гістологічний та імуногістохімічний аналіз змін сполучної тканини у хворих із зовнішніми кишковими норицями / Я.Ю. Войтів, О.Ю. Усенко, О.О. Дядик . - Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – Т. 20, №1. – 2020. – С.98-104.

247. Войтів ЯЮ, Дядик ОО. Особливості патоморфологічних змін апоневрозу у хворих з евентраціями. Клінічна та експериментальна патологія. Т. 19, №4(74). 2020. С.14-16.
248. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ. Генетичні та морфологічні аспекти розвитку зовнішніх кишкових нориць. Клінічна хірургія. 2020. №87(7-8). Р. 38-42.
249. Hirahara I, Inoue M, Okuda K, Ando Y, Muto S, Kusano E. The potential of matrix metalloproteinase-2 as a marker of peritoneal injury, increased solute transport, or progression to encapsulating peritoneal sclerosis during peritoneal dialysis--a multicentre study in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb;22(2):560-7. DOI: 10,1093/ndt/gfl566.
250. Hästbacka J, Hynninen M, Kolho E, Pettilä V, Tervahartiala T, Sorsa T, et al. Collagenase 2/matrix metalloproteinase 8 in critically ill patients with secondary peritonitis. *Shock.* 2007 Feb;27(2):145-50. DOI: 10,1097/01.shk.0000239771
251. Meijer MJ, Mieremet-Ooms MA, van Hogezaand RA, Lamers CB, Hommes DW, Verspaget HW. Role of matrix metalloproteinase, tissue inhibitor of metalloproteinase and tumor necrosis factor-alpha single nucleotide gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007 Jun 7;13(21):2960-6. DOI: 10.3748/wjg.v13.i21.2960.
252. Scharl M, Bruckner RS, Rogler G. The two sides of the coin: Similarities and differences in the pathomechanisms of fistulas and stricture formations in irritable bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2016 Aug;4(4):506-14. DOI: 10,1177/2050640616635957.
253. Chen J, Ren JA, Han G, Gu GS, Wang GF, Wu XW, et al. Polymorphism of heat shock protein 70-2 and enterocutaneous fistula in Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 21;20(35):12559-65. DOI: 10.3748/wjg.v20.i35.12559.
254. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). dbSNP Short Genetic Variation. NCBI. 2017. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs243865>.

255. Population Diversity (Alleles in RefSNP orientation). dbSNP Short Genetic Variation. NCBI. 2017. [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs9900972>.
256. Mossböck G, Weger M, Faschinger C, Zimmermann C, Schmut O, Renner W, et al. Role of functional single nucleotide polymorphisms of MMP1, MMP2, and MMP9 in open angle glaucomas. *Mol Vis*. 2010 Aug 28;16:1764-70. PMID: 20808730.
257. van Diemen CC, Postma DS, Siedlinski M, Blokstra A, Smit HA, Boezen HM. Genetic variation in TIMP1 but not MMPs predict excess FEV1 decline in two general population-based cohorts. *Respir Res*. 2011 Apr 27;12(1):57. DOI: 10,1186/1465-9921-12-57.
258. Xu E, Lai M, Lv B, Xing X, Huang Q, Xia X. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-2 promoter is associated with colorectal cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Nov 19;324(3):999-1003. DOI: 10,1016/j.bbrc.2004.09.150.
259. Li Y, Sun DL, Duan YN, Zhang XJ, Wang N, Zhou RM, et al. Association of functional polymorphisms in MMPs genes with gastric cardia adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in high incidence region of North China. *Mol Biol Rep*. 2010 Jan;37(1):197-205. DOI: 10,1007/s11033-009-9593-4.
260. Rijcken E, Sachs L, Fuchs T, Spiegel HU, Neumann PA. Growth factors and gastrointestinal anastomotic healing. *J Surg Res*. 2014 Mar;187(1):202-10. DOI: 10,1016/j.jss.2013.10,013.
261. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dzhemiliev A. Polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G³⁰³→A) genes in patients with enterocutaneous fistula. *Medical Science*. №24 (105). 2020. P. 2835-2843.
262. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Dzhemiliev A. Analysis of polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (c-1306 → t) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (g303 → a) genes in patients with anastomotic leak in hollow

- digestive organs. *Georgian Med News*. 2020 Oct;(307):7-12. PMID: 33270569.
263. Voitiv YY, Smorzhevskiy VY, Galochka IP. Polymorphism of matrix metalloproteinase-2 (C-1306→t) gene in patients with intestinal anastomotic leak in Ukrainian population. International scientific conference: Medicine and healthcare in modern society: topical issues and current aspects, Lublin, Republic of Poland, 26-27 February. 2021. - P.29-33.
264. Voitiv Y, Usenko O, Dosenko V, Dyadyk O, Valikhnovska K, Dzhemiliev A. Genetic and morphological aspects of intestinal anastomotic leak development. *Medical Science*. №24 (106). 2020. P. 4278-4285.
265. Войтів ЯЮ, Усенко ОЮ. Асоціація між поліморфізмом гену тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 (G303→A) та зовнішніми кишковими норицями. *Буковинський медичний вісник*. – №24(4). -2020. – С. 7-11.
266. Войтів ЯЮ, Усенко ОЮ, Dosenko ВЄ. Аналіз поліморфізму генів матриксної металопротеїнази-2 (C⁻¹³⁰⁶→T) та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 (G³⁰³→A) у хворих з евентраціями. *Харківська хірургічна школа*. № 4. 2020. С. 9-15.
267. Colozzi S, Clementi M, Cianca G, De Santis G, Sista F, et al. Early Postoperative Eventration: Surgical Treatment with Use of Biological Prosthesis. *J Clin Case Rep*. 2006; 6: 773. DOI: 10.4172/2165-7920,1000773.
268. Shchaieva SN. Nadannia ekstrenoi khirurhichnoi dopo moykhvorym z uskladnenym kolorektalnym rakom u zahalnohirurhichnykh statsionarakh: bahatofaktorny analiz bezposerednikh ta viddalenykh rezultativ liku- vannia. *Onkologichna koloproktologhiia*. 2019;9(2):38-46 [In Ukrainian].
269. Косован ВМ. Прогнозування факторів ризику виникнення неспроможності швів та вибір методу формування анастомозу під час реконструктивно-відновних операцій на товстій кишці. *Клінічна хірургія*. 2012. № 1–С. 9–12.

270. Моррисон ВВ, Кудин ГБ, Нефедова НА. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в динамике экспериментальной синегнойной интоксикации. Анестезиология и реаниматология. № 3. 2000. С. 41-43.
271. Войтів ЯЮ. Спосіб прогнозування неспроможності швів порожнистих органів травлення на основі генетичних досліджень. [In Ukrainian] Scientific Collection «Interconf». Prague, Czech Republic (21-22.11.2021). 2021. № 87. P.225-231. DOI 10.51582/interconf.21-22.11.2021.030
272. Voitiv Y, Zhytnyk D. Method for predicting anastomotic dehiscence of hollow digestive organs. II Internationalen Wissenschaftlich-Praktischen Konferenz “Multidisziplinäre forschung: perspektiven, probleme und muster» (26.11.2021), Wien, Österreich. - P.85-87. DOI 10.36074/logos-26.11.2021.v3.263
273. Loyd DA, Gabe SM, Windsor AC. Nutrition and management of enterocutaneous fistula. Br J Surg. 2006 Sep;93(9):1045-55. DOI: 10.1002/bjs.5396.
274. Voitiv Y, Zhytnyk D. Phenotypic signs of undifferentiated dysplasia of the connective tissue in patients with intestinal fistula. I International Scientific and Practical Conference «Grundlagen der modernen wissenschaftlichen forschung» (10.09.2021), Zürich, Schweiz. P.238-240.
275. Voitiv Y, Zhytnyk D. Enterocutaneous fistula: a way of prediction based on genetic research. InterConf. 2022. (95), 548-552. DOI: 10.51582/interconf.19-20,01.2022.059.
276. Измайлов СГ, Гараев ВН. Профилактика и лечение эвентрации после релапаротомии. Хирургия. 2001; 12:14-15.
277. Stoppa R, Louis D, Verhaeghe P, Henry X, Plachot JP. Current surgical treatment of post-operative eventrations. Int Surg. 1987 Jan-Mar;72(1):42-4. PMID: 2954925.
278. Locksom JM, Tyburski JG, Sohn RL, Williams M, Harvey E, Steffes CP, et al. Prognostic determinants in duodenal injuries. Am Surg. 2004 Mar;70(3):248-55; discussion 255. PMID: 15055849.

279. Sanjanwala S, Thati V, Rohondia O, Rambhia S (2016) Comparison of operative procedures for re-leaks duodenal perforation: a cross-sectional analysis from a tertiary care hospital in a developing country. *Int Surg J* 3:1314–1317. DOI:10.18203/2349-2902.isj20162230
280. Jung, CY., Kim, SW. & Bae, JM. Duodenal Leakage—Damage Control Using Modified Tube Duodenostomy. *Indian J Surg* 82, 1168–1172 (2020). DOI:10.1007/s12262-020-02379-5.
281. Shalkov YL, Leonov VV. *Kyshechnye shvy y anastomozy v khyrurhycheskoi praktyke*. Kharkov: Kollehyum; 2008. — 192 p. [In Russian].
282. De Moura DTH, de Moura BFBH, Manfredi MA, Hathorn KE, Bazarbashi AN, Ribeiro IB, et al. Role of endoscopic vacuum therapy in the management of gastrointestinal transmural defects. *World J Gastrointest Endosc.* 2019 May 16;11(5):329-344. DOI: 10.4253/wjge.v11.i5.329.
283. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники; НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Патент України UA144554, У. 2020 жовт. 2020. 11 с.
284. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС. Мініінвазивний спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. *Клінічна хірургія*. - №87(5-6). – 2020. – С. 21-25.
285. Ito M, Sugito M, Kobayashi A, et al. Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection. *Int J Colorectal Dis.* 2008 Jul;23(7):703-7. DOI: 10.1007/s00384-008-0470-8.
286. Lee DS, Youk EG, Choi Sl, et al. Anastomotic leakage after laparoscopic versus open resection for rectal cancer: a retrospective study. *Journal of the Korean Society of Coloproctology* 2007;23(5):350-357. DOI:10.3393/jksc.2007.23.5.350
287. Miliadis K, Deligiannidis N, Papavramidis TS, Ioannidis K, Xiros N, Papavramidis S. Biliogastric diversion for the management of high-output

- duodenal fistula: report of two cases and literature review. *J Gastrointest Surg.* 2009 Feb;13(2):299-303. DOI: 10,1007/s11605-008-0677-6.
288. Захараш МП, Бекмударов АР, Захараш ЮМ. Хирургическое лечение дуоденальных свищей. *Хирургия*, 2012; 3, 49-53.
289. Verma GR, Kaman L, Singh G, Singh R, Behera A, Bose SM. External duodenal fistula following closure of duodenal perforation. *Indian J Gastroenterol.* 2006 Jan-Feb;25(1):16-9. PMID: 16567889.
290. Білянський ЛС, Бекмуратов АР. Хірургічне лікування хворих з дуоденальними норичцями та пошкодженнями дванадцятипалої кишки *Хірургія України*, 2019; 4, 45-49. DOI:10.30978/su2019-4-11
291. Кучерук ВВ. Принципи консервативного лікування хворих з зовнішньою норичцею дванадцятипалої кишки. *Клінічна хірургія*, 2005; 11–12, 82–83.
292. Скипенко ОГ, Чекунов ДА, Беджанян АЛ, Багмет НН. Наружный дуоденальный свищ. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 8, 2016; 86-88. DOI:10,17116/hirurgia2016886-88.
293. Rossi JA, Sollenberger LL, Rege RV, Glenn J, Joehl RJ. External duodenal fistula. Causes, complications, and treatment. *Arch Surg.* 1986 Aug;121(8):908-12. DOI: 10,1001/archsurg.1986.01400080050009.
294. Kelm M, Seyfried F, Reimer S, Krajcinovic K, Miras AD, Jurowich C, et al. Proximal jejunal stoma as ultima ratio in case of traumatic distal duodenal perforation facilitating successful EndoVAC[®] treatment: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2017 Nov 16;41:401-403. DOI: 10,1016/j.ijscr.2017.11.022.
295. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування дуоденальної норичці. Патент України. UA143521, U. 2020. липень. 2020. 10 с.
296. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС. Спосіб лікування дуоденальних норичць. *Вісник Вінницького національного медичного університету* Т. 25, №1. – 2021. – С.83-87.

297. Nugroho AN, Dina Soraya AA, Prawirohardjo AN, Rhatomy S. Management of colocutaneous fistula with laparoscopic surgery: Case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021 Sep 23;70:102883. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102883.
298. Agha RA, Franchi T, Sohrabi C, Mathew G, Kerwan A, Thoma A, et al. The SCARE 2020 guideline: updating consensus surgical case report (SCARE) guidelines. *Int. J. Surg.*, 84 (2020), 226-230.
299. Berry SM, Fischer JE. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am*. 1996 Oct;76(5):1009-18. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70495-3.
300. E.P. Weledji Perspectives on enterocutaneous Fistula : a review article fistula formation. *Med Clin Rev*, 3 (2:5) (2017), 1-7. DOI:10.21767/2471-299X.1000047
301. Nikfarjam M, Champagne B, Reynolds HL, Poulouse BK, Ponsky JL, Marks JM. Acute management of stoma-related colocutaneous fistula by temporary placement of a self-expanding plastic stent. *Surg Innov*. 2009 Sep;16(3):270-3. DOI: 10.1177/1553350609345851.
302. Arezzo A, Verra M, Reddavid R, Cravero F, Bonino MA, Morino M. Efficacy of the over-the-scope clip (OTSC) for treatment of colorectal postsurgical leaks and fistulas. *Surg Endosc*. 2012 Nov;26(11):3330-3. DOI: 10.1007/s00464-012-2340-2.
303. Bhama AR, Maykel JA. Diagnosis and Management of Chronic Anastomotic Leak. *Clin Colon Rectal Surg*. 2021 Nov 23;34(6):406-411. DOI: 10.1055/s-0041-1732322.
304. Bartell N, Bittner K, Kaul V, Kothari TH, Kothari S. Clinical efficacy of the over-the-scope clip device: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020 Jun 28;26(24):3495-3516. DOI: 10.3748/wjg.v26.i24.3495.
305. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Атаманський ІМ, Тивончук ОС, Москаленко ВВ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування товстокишкової нориці. Патент України UA144058, U. 2020. серп. 2020. 8 с.

306. Mayberry J, Fabricant L, Anton A, Ham B, Schreiber M, Mullins R. Management of full-thickness duodenal laceration in the damage control era: evolution to primary repair without diversion or decompression. *Am. Surg.* 2011;77(6):681–685. DOI: 10,1177/000313481107700619
307. Ordoñez C, García A, Parra MW, Scavo D, Pino LF, Millán M, et al. Complex penetrating duodenal injuries: less is better. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 May;76(5):1177-83. DOI: 10,1097/TA.0000000000000214.
308. Klinge U, Si ZY, Zheng H, Schumpelick V, Bhardwaj RS, Klosterhalfen B. Abnormal collagen I to III distribution in the skin of patients with incisional hernia. *Eur Surg Res.* 2000;32(1):43-8. DOI: 10,1159/000008740.
309. Menashi S, Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT. Collagen in abdominal aortic aneurysm: typing, content, and degradation. *J Vasc Surg.* 1987 Dec;6(6):578-82. DOI: 10,1067/mva.1987.avs0060578.
310. Taniguchi S, Ueda K, Inoue T, Li TS, Kuga T, Hamano K. Impact of collagen subtype proportions in peritoneal tissues on inguinal hernia formation in adults and infants. *Pediatr Surg Int.* 2006 Jul;22(7):600-4. DOI: 10,1007/s00383-006-1701-0.
311. Войтів ЯЮ. Фенотипічні ознаки дисплазії сполучної тканини у пацієнтів з післяопераційними вентральними грижами. *Молодий вчений.* 2019; 2 (66):361-363.

ДОДАТКИ

Додаток №1. Патенти України на корисну модель, отримані за темою дисертації:

1. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Щербина СІ. винахідники, НМАПО імені П.Л. Шупика, патентовласник. Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Патент України UA120158, У. 2017. жовт. 2017. 4 с.
2. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки. Патент України. UA 144554, У. 2020. жовт. 2020. 4 с.
3. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Атаманський ІМ, Тивончук ОС, Москаленко ВВ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування товстокишкової нориці. Патент України UA144058, У. 2020. серп. 2020.4 с.
4. Усенко ОЮ, Войтів ЯЮ, Терешкевич ІС, Тивончук ОС, Виноградов РІ. винахідники, НІХТ ім. О.О. Шалімова НАМН України, патентовласник. Спосіб лікування дуоденальної нориці. Патент України. UA143521, У. 2020. липень. 2020. 4 с.



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120158** (13) **U**
 (51) МПК (2017.01)
A61B 8/00
A61B 8/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
 ЕКОНОМІЧНОГО
 РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2017 03889	(72) Винахідник(и): Усенко Олександр Юрійович (UA), Войтів Ярослав Юрійович (UA), Щербина Сергій Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 20.04.2017	(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.10.2017	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.10.2017, Бюл.№ 20	

(54) СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

(57) Реферат:

Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини включає оцінку найбільш інформативних фенотипічних та вісцеральних ознак патології сполучної тканини. Додатково, за допомогою ультразвукографії визначають ширину білої лінії живота та оцінюють стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору. При наявності діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу діагностують недиференційовану дисплазію сполучної тканини.

UA 120158 U

UA 120158 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до хірургії, і може бути використана для діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

5 Недиференційована дисплазія сполучної тканини (НДСТ) є однією з невирішених проблем медицини та хірургії, зокрема. Проблема дисплазій сполучної тканини набуває з кожним роком все більшої актуальності як в Україні, так і у світових масштабах. Про це свідчить велика кількість наукових публікацій, присвячених даній патології, які в першу чергу акцентують увагу на значній поширеності захворювання, появі нових клінічних особливостей перебігу та різноманітності проявів, що трактує необхідність розробки сучасних методів діагностики та лікування.

10 Дана корисна модель направлена на створення способу діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини, враховуючи фенотипічні ознаки патології сполучної тканини та особливості патології у хворих хірургічного стаціонару.

15 Прототипом вибрано спосіб оцінки ступеня вираженості дисплазії сполучної тканини, який полягає у виявленні у хворого 6-8 і більше фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини при залученні в патологічний процес не менше 2 різних органів і систем та виявленні ознак сімейного накопичення проявів дисплазії сполучної тканини у родичів хворого, яких обстежували по тій же діагностичній програмі. Факт порушення обміну сполучної тканини підтверджується лабораторно (Кадурина Т.И. Современные представления о дисплазии соединительной ткани / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова// Казанский медицинский журнал. - 2007. - Т. 88, № 5 (приложение). - С. 2-5).

20 Суттєві ознаки аналога і корисної моделі, що збігаються, є такі - виявлення фенотипічних та/або вісцеральних ознак дисплазії сполучної тканини.

25 Недоліком аналога є те, що в оцінювальній таблиці недостатньо ознак, що характеризують вісцеральні прояви ДСТ, особливо функціонально-морфологічні зміни органів травлення, що вкрай важливо в абдомінальній хірургії. Частина фенотипічних ознак ДСТ, які використовуються даною методикою мають тендерне спрямування, тому більш підходять для використання в гінекології. Лабораторне підтвердження факту порушення обміну сполучної тканини достатньо специфічне, вимагає спеціального обладнання і реактивів, перебування хворого на спеціальному режимі перед обстеженням. Крім того, зміна концентрації біохімічних маркерів сполучної тканини в сироватці крові або сечі спостерігається не тільки при дисплазії сполучної тканини, а й при хворобах ендокринної системи, пухлинах, при лікуванні деякими лікарськими препаратами.

30 В основу корисної моделі поставлена задача удосконалення способу діагностики дисплазії сполучної тканини шляхом ультрасонографічного визначення ширини білої лінії живота та оцінки стану органів черевної порожнини та заочеревинного простору, що спрощує скринінг-діагностику дисплазії сполучної тканини та передбачає можливість широкого використання в практичній медицині, зокрема в абдомінальній хірургії.

40 Поставлена задача вирішується тим, що в способі діагностики НДСТ, який оцінює найбільш інформативні фенотипічні та вісцеральні ознаки патології сполучної тканини, згідно з корисною моделлю, додатково, за допомогою ультрасонографії аналізують ширину білої лінії живота та оцінюють стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору визначаючи наявність діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу.

45 Спосіб виконують наступним чином. При об'єктивному обстеженні пацієнта, одразу при госпіталізації хворого в стаціонар, використовуючи загальнодоступні методи обстежень оцінюється наявність фенотипічних та вісцеральних ознак патології сполучної тканини, які розділяють на малі (1 бал), середні (2 бали) та великі (3 бали). Отримані цифрові показники підставляються в оцінювальну скринінг-шкалу діагностики НДСТ. Додатково за допомогою ультрасонографії високочастотним лінійним датчиком (8 МГц/42 мм) аналізують ширину білої лінії живота (середня ширина білої лінії 7 мм \pm 5 мм в епігастральній ділянці, 13 мм \pm 7,3 мм над пупком і 8 мм \pm 6,2 мм під пупком за Coldron et al., 2007) та оцінюють стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору конвексним датчиком (3,5 МГц/60°/60 мм). При наявності діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу діагностують дисплазію сполучної тканини.

50 Таким чином, головними відмінними (від прототипу) ознаками є:

55 1. Розроблений спосіб діагностики НДСТ включає точну і швидку кількісну характеристику фенотипічних та вісцеральних ознак патології сполучної тканини з можливістю скринінг-діагностики НДСТ.

60 2. У запропонованому способі додатково, за допомогою ультрасонографії аналізують ширину білої лінії живота та оцінюють стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору визначаючи наявність діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу.

UA 120158 U

Приклад. Пацієнтка Н. 1963 р.н. госпіталізована у клініку з діагнозом післяопераційна
вентральна грижа (M3W3R1). ІМТ 24,2 кг/м². Пацієнтка об'єктивно обстежена з оцінкою
фенотипічних та вісцеральних ознак патології сполучної тканини. Отриманий результат
5 дозволив запідозрити НДСТ. За допомогою ультрасонографії виявлено наявність діастазу
прямих м'язів живота та спланхноптозу, що дозволило діагностувати НДСТ. Результат
підтверджений лабораторними обстеженнями: загальний оксипролін у сечі за добу визначали
за методом Бергман і Локсей. Добова концентрація вільного оксипроліну у сечі склала 69,5 мг/д
(норма 1,3-1,5 мг/д). Глікозаміноглікани (ГАГ) у сечі визначали методом ЦПХ преципітації.
10 Концентрація ГАГ склала 101 (норма - 50 од. ЦПХ / г креатиніну).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини, який включає оцінку
найбільш інформативних фенотипічних та вісцеральних ознак патології сполучної тканини, який
15 **відрізняється** тим, що додатково, за допомогою ультрасонографії визначають ширину білої
лінії живота та оцінюють стан органів черевної порожнини та заочеревинного простору і при
наявності діастазу прямих м'язів живота та спланхноптозу діагностують недиференційовану
дисплазію сполучної тканини.

20

Комп'ютерна верстка А. Крулевський

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **143521** (13) **U**
 (51) МПК (2020.01)
A61B 17/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 02475</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.04.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 27.07.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.07.2020, Бюл.№ 14</p>	<p>(72) Винахідник(и): Усенко Олександр Юрійович (UA), Войтів Ярослав Юрійович (UA), Терешкевич Іван Степанович (UA), Тивончук Олександр Степанович (UA), Виноградов Роман Ігорович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАМН УКРАЇНИ, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680 (UA)</p>
--	--

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НЕСПРОМОЖНОСТІ ШВІВ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ

(57) Реферат:

Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки включає ендоскопічне закриття дефекту дванадцятипалої кишки. Закриття дефекту виконують шляхом тимчасового встановлення нітінолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту дванадцятипалої кишки, який видаляють через 14-21 добу.

UA 143521 U

UA 143521 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до хірургії, і може бути використана для малоінвазивного хірургічного лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки (ДПК).

Відомий спосіб лікування неспроможності швів ДПК, який включає ендоскопічне закриття дефекту дванадцятипалої кишки спеціальною пористою губкою з використанням EndoVAC терапії [Proximal jejunal stoma as ultima ratio in case of traumatic distal duodenal perforation facilitating successful EndoVAC® treatment: A case report M. Kelm, F. Seyfried, S. Reimer et al. International Journal of Surgery. 2017; 41:401-403].

Недоліком даного способу є тривалі терміни лікування і високе число ускладнень, таких як перитоніт, висока дуоденальна нориця.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити такий спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки, який за рахунок герметичного закриття дефекту кишки забезпечував би скорочення терміну лікування та знижував кількість ускладнень.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки, що включає ендоскопічне закриття дефекту дванадцятипалої кишки, згідно з корисною моделлю, закриття дефекту виконують шляхом тимчасового встановлення нітінолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту дванадцятипалої кишки, який видаляють через 14-21 добу.

Встановлення нітінолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного шлункового соку, жовчі, панкреатичного секрету в ділянку дефекту та за його межі, що скорочує терміни лікування та знижує кількість таких ускладнень як перитоніт, висока кишкова нориця тощо.

Вказані у формулі корисної моделі терміни видалення стента обрані на підставі клінічних досліджень 11-ти хворих.

Спосіб здійснюють наступним чином.

Після заведення відеогастроскопу в дистальну частину ДПК, через інструментальний канал ендоскопу за зв'язку Трейца проводять металеву струну-провідник. По струні заводять нітіноловий покритий саморозкривний стент. Проксимальну частину стента розкривають у шлунку, дистальну - в дистальних відділах ДПК так, щоб ділянка дефекту знаходилась посередині стента. Струну-провідник видаляють назовні. Через інструментальний канал за зв'язку Трейца заводять зонд для ентерального харчування. Відеогастроскоп виводять назовні, контролюючи розкриття та розташування стента в ДПК. При необхідності, правильність розташування стента контролюють за допомогою рентгеноскопії. Стент видаляють ендоскопічно через 14-21 день.

Приклад. Пацієнт Н. 1960 р.н., госпіталізований у реанімаційне відділення ДУ "НІХТ ім. О.О. Шалімова" з діагнозом: Виразкова хвороба III. Виразка ДПК ускладнена перфорацією, перитонітом (стан п/о ушивання перфорації, санації та дренивання черевної порожнини). Неспроможність швів ДПК. Зовнішня дуоденальна нориця.

На момент госпіталізації: стан важкий, у свідомості, виснажений, на парентеральному харчуванні, скарги на виражену загальну слабкість, болі в правому підребер'ї, підвищення температури тіла до 38,1 градусів. При огляді: в правій підреберній ділянці контрапертура, дренаж, по якій виділяється дуоденальний вміст із жовчю.

Під ЕТН провели ендоскопічну ревізію шлунка, ДПК - виявили дефект стінки цибулини ДПК близько 5 мм, залишки шовного матеріалу. Під контролем відеоендоскопу по струні встановили нітіноловий саморозправляючий стент 1-10 см, d-2 см. Проксимальну частину стента розкрили у препілоричній частині шлунка, дистальну - за ВДС. Гемостаз стабільний. Через стент за зв'язку Трейца завели зонд для ентерального харчування.

Післяопераційний період протікав без ускладнень. Хворий отримував комплексну консервативну терапію (а/б, інфузії, альбумін, амінокислоти, ентеральне харчування), перев'язки. В результаті проведеного лікування стан хворого значно покращився, відновлено самостійне ентеральне харчування. Через 14 днів у плановому порядку провели ендоскопічне видалення стента.

У задовільному стані хворий виписаний для подальшого спостереження та лікування й реабілітації у ЛПЗ за місцем проживання.

По запропонованому способу проліковано 11 хворих, терміни видалення стента в середньому - 17,5 діб. Спостерігали одне ускладнення у вигляді міграції стента. У той же час при лікуванні 11-ти хворих за способом-аналогом середні терміни лікування - 34 доби, в 4-х випадках розвинулись ускладнення у вигляді дуоденальної нориці, підпечінкового абсцесу.

Таким чином, порівняно з аналогом, спосіб за корисною моделлю скорочує терміни лікування хворих та кількість ускладнень.

UA 143521 U

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки, що включає ендоскопічне закриття дефекту дванадцятипалої кишки, який **відрізняється** тим, що закриття дефекту виконують шляхом тимчасового встановлення нітінолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту дванадцятипалої кишки, який видалають через 14-21 добу.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144058** (13) **U**
 (51) МПК (2020.01)
A61B 17/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 02474</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.04.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 25.08.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.08.2020, Бюл.№ 16</p>	<p>(72) Винахідник(и): Усенко Олександр Юрійович (UA), Войтів Ярослав Юрійович (UA), Атаманський Ілля Михайлович (UA), Тивончук Олександр Степанович (UA), Москаленко Віталій Вікторович (UA)</p> <p>(73) Власник(и): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАЛІМОВА НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680 (UA)</p>
--	---

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ТОВСТОКИШКОВОЇ НОРИЦІ

(57) Реферат:

Спосіб лікування товстокишкової нориці включає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу "over the scope". При цьому зону фіброзно зміненого епітелію висікають, повністю захоплюють зону перфорації всередину ковпачка кліпси, співставляють та фіксують краї дефекту кишки.

UA 144058 U

UA 144058 U

Корисна модель належить до медицини, а саме до хірургії, і може бути використана для малоінвазивного хірургічного лікування товстокишкових нориць.

Відомий спосіб лікування товстокишкової нориці, який включає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу "over the scope" [Arezzo A., Verra M., Reddavid R. et al. Efficacy of the over-the-scope clip (OTSc) for treatment of colorectal postsurgical leaks and fistulas. Surg Endosc. 2012 Nov; 26(11):3330-3.].

Недоліком даного способу є висока ймовірність рецидиву нориці, тому що не враховується те, що краї кишкового дефекту при норицях є епітелізовані, нерідко з фіброзними змінами. Ці зміни обмежують можливість захоплення всього отвору нориці до ковпачка OTSc кліпси. За даними літератури частота рецидиву нориці сягає 40-50 %.

В основу корисної моделі поставлена задача - розробити такий спосіб лікування товстокишкової нориці, який за рахунок видалення зони фіброзно зміненого епітелію з країв дефекту забезпечував би зниження частоти рецидивів.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування товстокишкової нориці, який включає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу "over the scope", згідно з корисною моделлю, зону фіброзно зміненого епітелію висікають, повністю захоплюють зону перфорації всередину ковпачка кліпси, співставляють та фіксують краї дефекту кишки.

Висічення фіброзно зміненого епітелію з країв кишкової нориці дозволяє повністю захопити зону перфорації всередину ковпачка кліпси, краще співставити та фіксувати краї дефекту, що забезпечує зниження частоти рецидивів.

Після введення відеоклоноскопа проводять ревізію прямої та товстої кишок. Після виявлення локалізації кишкової нориці оцінюють розміри дефекту, стан країв дефекту. Далі виконують висічення фіброзно зміненого епітелію з країв дефекту. Внутрішній отвір нориці клінують кліпсами типу "over the scope" (OTSc) 10,5-12 мм в діаметрі. При закритті дефекту перфоровану ділянку захоплюють всередину ковпачка, а кліпса розкривається дистальніше, захоплюючи краї кишкового дефекту. Таким чином формують надійне закриття дефекту при захопленні всієї ділянки перфорації всередину кліпси, закріплюючи її з високою силою стиснення на рівні глибокого м'язового шару. Відеоклоноскоп виводять назовні, контролюючи розташування кліпси та адекватне захоплення країв дефекту.

Приклад.

Пацієнтка Г. 1986 р. н. була госпіталізована у клініку з діагнозом сформована рецидивуюча зовнішня товстокишкова нориця. Стан після дренивання абсцесу передньої черевної стінки. Ревматизм. Ревмокардит. Поліартрит.

Госпіталізована в відділення хірургії стравоходу, шлунка, кишечника ДУ "НІХТ ім. О.О. Шалімова" зі скаргами на наявність нориці на передній черевній стінці.

В анамнезі низка операційних втручань:

1998 р. - розкриття абсцесу, дренивання;

1999 р. - резекція 30 см клубової кишки;

2008 р. - лапаротомія, висічення нориці;

2015 р. - розкриття абсцесу;

2019 р. - розкриття абсцесу, на 2-гу п/о добу з рани почалися виділення кишкового вмісту.

Пацієнтці після дообстеження (фістулографія, колоноскопія) та відповідної передопераційної підготовки було виконано оперативне втручання - колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці з висіченням фіброзно змінених тканин. Після введення відеоклоноскопа та ревізії прямої та товстої кишок було виявлено норицевий дефект стінки сигмовидної кишки до 4-5 мм в діаметрі, краї дефекту були епітелізовані з явними фіброзними змінами. Провели висічення фіброзно зміненого епітелію з країв дефекту. Внутрішній отвір нориці кліпували кліпсою типу "over the scope" (OTSc) діаметром 12 мм. При закритті дефекту перфорована ділянка була повністю захоплена всередину ковпачка кліпси. Краї дефекту кишки співставили та зафіксували.

П/о період протікав без ускладнень. Хвора в задовільному стані виписана з хірургічного стаціонару. Впродовж 6 міс. спостережень даних за рецидив не було.

По запропонованому способу проліковано 3 хворих, рецидивів не спостерігали. У той же час із 3 хворих, пролікованих за способом-аналогом, у одного хворого розвинувся рецидив. Отже, порівняння з способом-аналогом показує, що запропонований спосіб знижує частоту рецидивів нориці.

UA 144058 U

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

5 Спосіб лікування товстокишкової нориці, який включає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору нориці кліпсою великого калібру типу "over the scope", який **відрізняється** тим, що зону фіброзно зміненого епітелію висікають, повністю захоплюють зону перфорації всередину ковпачка кліпси, співставляють та фіксують краї дефекту кишки.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **144554** (13) **U**
 (51) МПК (2020.01)
A61B 17/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
 ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
 СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
 УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

<p>(21) Номер заявки: u 2020 02476</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.04.2020</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 13.10.2020</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 12.10.2020, Бюл.№ 19</p>	<p>(72) Винахідник(и): Усенко Олександр Юрійович (UA), Войтів Ярослав Юрійович (UA), Терешкевич Іван Степанович (UA), Тивончук Олександр Степанович (UA), Виноградов Роман Ігорович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці): НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ХІРУРГІЇ ТА ТРАНСПЛАНТОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. ШАПІМОВА НАМН УКРАЇНИ, вул. Героїв Севастополя, 30, м. Київ, 03680 (UA)</p>
---	---

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ДУОДЕНАЛЬНОЇ НОРИЦІ

(57) Реферат:

Спосіб лікування дуоденальної нориці включає ендоскопічне закриття зони нориці дванадцятипалої кишки та VAC терапію. Закриття зони нориці виконують шляхом тимчасового встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту дванадцятипалої кишки, який видаляють через 14-21 добу. VAC терапію проводять з боку зовнішнього отвору нориці.

UA 144554 U

UA 144554 U

Корисна модель належить до галузі медицини, а саме до хірургії, і може бути використаний для малоінвазивного хірургічного лікування дуоденальної нориці.

Відомий спосіб лікування дуоденальної нориці, який включає ендоскопічне закриття дефекту дванадцятипалої кишки (ДЖ) спеціальною пористою губкою з використанням EndoVAC терапії [Proximal jejunal stoma as ultima ratio in case of traumatic distal duodenal perforation facilitating successful EndoVAC® treatment: A case report M. Kelm, F. Seyfried, S. Reimer et al. International Journal of Surgery. 2017; 41:401-403].

Недоліком даного способу є тривалі терміни лікування і високе число ускладнень, таких як абсцеси черевної порожнини, ранові ускладнення.

В основу корисної моделі поставлена задача розробити такий спосіб лікування дуоденальної нориці, який за рахунок герметичного закриття дефекту кишки та проведення VAC терапії з боку зовнішнього отвору нориці знижував би терміни лікування та кількість ускладнень.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування дуоденальної нориці, який включає ендоскопічне закриття дефекту дванадцятипалої кишки та VAC терапію, згідно з корисною моделлю, закриття дефекту виконують шляхом встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту дванадцятипалої кишки, який видалають через 14-21 добу, а VAC терапію проводять з боку зовнішнього отвору нориці.

Встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту забезпечує герметичність ДПК, запобігає потраплянню агресивного шлункового соку, жовчі, панкреатичного секрету в ділянку дефекту та за його межі. VAC терапія з боку зовнішнього отвору нориці, за рахунок негативного тиску, дозволяє видалити екссудат, кишковий секрет, покращити мікроциркуляцію та зменшити набряк тканин, що скорочує терміни лікування та знижує кількість ускладнень.

Вказані у формулі корисної моделі терміни видалення стента вибрані на підставі клінічних досліджень 9-ти хворих.

Спосіб виконують наступним чином. Після заведення відеогастроскопа в дистальну частину ДПК, через інструментальний канал ендоскопу за зв'язку Трейца проводять металеву струну-провідник. По струні заводять нітиноловий покритий саморозправний стент. Проксимальну частину стента розкривають у шлунку, дистальну в дистальних відділах ДПК так, щоб ділянка дефекту знаходилась посередині стента. Струну-провідник видалають назовні. Через інструментальний канал за зв'язку Трейца заводять зонд для ентерального харчування. Відеогастроскоп виводять назовні, контролюючи розкриття та розташування стента в ДПК. При необхідності, правильність розташування стента контролюють за допомогою рентгеноскопії. Стент видалають ендоскопічно через 14-21 день. Через зовнішній отвір нориці вводиться спеціальна пориста губка, яка під'єднана до аспіраційної VAC системи. Локально створюване розрідження тиску передається на рановий дефект через спеціальну пористу губчасту систему, що забезпечує видалення екссудату, кишкового секрету з норицевого каналу.

Приклад. Пацієнт К., 1963 р. н., госпіталізований у реанімаційне відділення ДУ "НІХТ ім. О.О. Шалімова" з діагнозом: Виразкова хвороба III. Виразка ДПК ускладнена перфорацією, перитонітом (стан п/о ушивання перфорації, санації та дренивання черевної порожнини). Зовнішня дуоденальна нориця. Правобічна нижньодольова пневмонія. Сепсис.

На момент прийняття стан вкрай тяжкий, сепсис, у свідомості, виснажений, на парентеральному харчуванні, скарги на виражену загальну слабкість, болі в п/о рані, підвищення температури тіла до 38,5 градусів. При огляді: в правій здухвинній ділянці контрапертура, дренаж по якій виділяється дуоденальний вміст з жовчю.

Під ЕТН провели ендоскопічну ревізію верхніх відділів ШКТ, виявлено дефект зацибулинного відділу ДПК близько 5 мм в діаметрі, краї дефекту із запальними змінами. Під контролем відеоендоскопа по струні встановили нітиноловий саморозправний стент 1-10 см, d-2 см. Проксимальну частину стента розкрито у препілоричній частині шлунка, дистальну - за дефектом стінки кишки. Гемостаз стабільний. Через стент за зв. Трейца заведено зонд для ентерального харчування. До зовнішнього отвору нориці введено спеціальну пористу губку, яку під'єднали до аспіраційної VAC системи з розрідженням 50 мм.

П/опер. період протікав без ускладнень. Хворий отримувала комплексну консервативну терапію (а/б, інфузії, альбумін, амінокислоти, ентеральне харчування), перев'язки. В результаті проведеного лікування стан хворого значно покращився, відновлено самостійне ентеральне харчування. Через 15 діб в плановому порядку виконано ендоскопічне видалення стента. VAC систему від'єднали через 18 діб.

У задовільному стані виписаний для подальшого спостереження і лікування та реабілітації у ЛПЗ за місцем проживання.

UA 144554 U

По запропонованому способу проліковано 9 хворих, терміни видалення стента в середньому 18,5 діб. Спостерігали одне ускладнення - міграція стента, яку ліквідували ендоскопічним шляхом. У той же час при лікуванні 9-ти хворих за способом-аналогом середні терміни лікування 38 діб, в 4-х випадках розвинулись ускладнення у вигляді заочеревинної флегмони (1), підпечінкового абсцесу (3), ранові ускладнення.

Таким чином, порівняння з аналогом показує, що запропонований спосіб скорочує терміни лікування хворих та кількість ускладнень.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб лікування дуоденальної нориці, який включає ендоскопічне закриття зони нориці дванадцятипалої кишки та VAC терапію, який **відрізняється** тим, що закриття зони нориці виконують шляхом тимчасового встановлення нітинолового покритого саморозправного стента в ділянку дефекту дванадцятипалої кишки, який видаляють через 14-21 добу, а VAC терапію проводять з боку зовнішнього отвору нориці.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601

Додаток №2. Акти впровадження результатів роботи у науковій та практичній діяльності.

11 актів впровадження у лікувальні установи м. Києва, Львівської та Чернівецької областей.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
 НІХТ ім. О. О. Шалімова НАМН України
 к. мед. н. Костенко А. А.
 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки.

2. Заявник: Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України, вул. Героїв Севастополя 30, м. Київ, 03680.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Терешкевич І. С., Тивончук О. С., Виноградов Р. І.

Джерела інформації Деклараційний патент на винахід № 143521 від 27.07.2020, бюл. № 14/2020.

3. Впроваджено _____

4. Термін впровадження з 12.03.2019 р. по 15.12. 2021 р.

5. Загальна кількість спостережень 8.

6. Ефективність впровадження

Показник	За даними розробників	Організації що впроваджує
Скорочення терміну лікування	На 48,5%	Аналогічні показники
Зменшення частоти ускладнень	На 27,3%	Аналогічні показники

7. Зауваження та пропозиції _____

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням торако-абдомінальної хірургії, к. мед. н.

Пустовіт А. А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
 НХТ ім. О. О. Шалімова НАМН України
 к. мед. н. Костенко А. А.
 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозиції для впровадження:** Спосіб лікування дуоденальної нориці.
- 2. Заявник:** Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України, вул. Героїв Севастополя 30, м. Київ, 03680.
- Автори:** Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Терешкевич І. С., Тивончук О. С., Виноградов Р. І.
- Джерела інформації** Деклараційний патент на винахід № 144554 від 12.10.2020, бюл. № 19/2020.
- 3. Впроваджено** _____
- 4. Термін впровадження** з 18.02.2019 р. по 07.12. 2021 р.
- 5. Загальна кількість спостережень** 9.
- 6. Ефективність впровадження**

Показник	За даними розробників	Організації що впроваджує
Скорочення терміну лікування	На 51,3%	Аналогічні показники
Зменшення частоти ускладнень	На 33,3%	Аналогічні показники

7. Зауваження та пропозиції _____

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням торако-абдомінальної
 хірургії, к. мед. н.



Пустовіт А. А.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
 НІХТ ім. О. О. Шалімова НАМН України
 к. мед. н. Костенко А. А.
 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування товстокишкової нориці.

2. Заявник: Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН України, вул. Героїв Севастополя 30, м. Київ, 03680.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Атаманський І. М., Тивончук О. С., Москаленко В. В.

Джерела інформації Деклараційний патент на винахід № 144058 від 25.08.2020, бюл. № 16/2020.

3. Впроваджено _____

4. Термін впровадження з 17.08.2019 р. по 15.12. 2021 р.

5. Загальна кількість спостережень 6.

6. Ефективність впровадження

Показник	За даними розробників	Організації що впроваджує
Зменшення частоти рецидивів нориці	На 37,3%	Аналогічні показники

7. Зауваження та пропозиції _____

Відповідальний за впровадження

Зав. відділенням торако-абдомінальної хірургії, к. мед. н.

Пустовіт А. А.

ОКНП «Чернівецька ОКЛ»
Підприємство, організація
Ідентифікаційний код

Типова форма № ПВ - 3
ЗАТВЕРДЖЕНА
наказом Мінстату України
від 24.03.95 № 79
код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
(винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

«2/» грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель №120158 від 25.10.2017, бюл. № 20/2017.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Щербина С.І.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України

Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або промисловий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно сукупності суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії виробу.

Діагностика захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування «22» 11 2018 р.



Керівник організації

Домбровський Д.Б.

Член комісії:

З хірургічним відділенням

Тюсов А.В.

Голова комісії
Голова хірургічного відділення

Рудой О.Д.

ОКНП «Чернівецька ОКЛ»
Підприємство, організація
Ідентифікаційний код

Типова форма № ПВ - 3
ЗАТВЕРДЖЕНА
наказом Міністерства України
від 24.03.95 № 79
код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
(винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

« 21 » грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель №144554
від 12.10.2020, бюл. № 19/2020.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб лікування дуоденальної нориці.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Терешкевич І. С., Тивончук О. С., Виноградов
Р. І.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН
України

**Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або
промисловий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно
сукупності суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії
виробу.**

Лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування «22» 11 2020 р.



Голова організації

Домбровський Д.Б.

Член комісії:

З хірургічним відділенням

Тюєв А.В.

Ординатор хірургічного

відділення

Рудой О.Д.

ОКНП «Чернівецька ОКЛ»
Підприємство, організація
Ідентифікаційний код

Типова форма № ПВ - 3

ЗАТВЕРДЖЕНА
наказом Мінстату України
від 24.03.95 № 79
код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
(винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

« 21 » грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель № 144058 від 25.08.2020, бюл. № 16/2020.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб лікування товстокишкової нориці.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Атаманський І. М., Тивончук О. С., Москаленко В. В.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України

Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або промисловий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно сукупності суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії виробу.

Лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування « 22 » 11 2020 р.



Службове місце

Член комісії:

Зав. хірургічним відділенням

Ініціатор хірургічного відділення

Домбровський Д.Б.

Тюєв А.В.

Рудой О.Д.

ОКНП «Чернівецька ОКЛ»
Підприємство, організація
Ідентифікаційний код

Типова форма № ПВ - 3

ЗАТВЕРДЖЕНА
наказом Мінстату України
від 24.03.95 № 79
код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
(винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

«21» грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель №143521 від 27.07.2020, бюл. № 14/2020.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Терешкевич І. С., Тивончук О. С., Виноградов Р. І.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України

Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або промисловий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно сукупності суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії виробу.

Лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування «21» 09 2020 р.



Керівник організації

Член комісії:

Зав. хірургічним відділенням

Ординатор хірургічного відділення

Домбровський Д.Б.

Тюсв А.В.

Рудой О.Д.



Типова форма № ПВ - 3
ЗАТВЕРДЖЕНА
наказом Міністерства України
від 24.03.95 № 79
код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
(винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

“ // ” грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель №120158 від 25.10.2017, бюл. № 20/2017.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Щербина С.І.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України

Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або промисловий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно сукупності суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії виробу.

Діагностика захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування “ 15 ” грудня 2019 р.

Керівник організації

Члени комісії:

Зав. хірургічним відділенням

Ординатор хірургічного відділення

Корольчук В.Л.

Селецький Р.С.





Типова форма № ПВ - 3
ЗАТВЕРДЖЕНА
 наказом Мінстату України
 від 24.03.95 № 79
 код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
 (винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

“ // ” грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель №143521 від 27.07.2020, бюл. № 14/2020.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Терешкевич І. С., Тивончук О. С., Виноградов Р. І.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
 ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України

Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або промисловий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно сукупності суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії виробу.

Лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування 21.09.2020 р.

Керівник організації

Члени комісії:

Зав. хірургічним відділенням

Ординатор хірургічного відділення

Корольчук В.Л.

Селецький Р.С.





Типова форма № ПВ - 3

ЗАТВЕРДЖЕНА
наказом Міністерства України
від 24.03.95 № 79
код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
(винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

“ // ” грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель № 144058 від 25.08.2020, бюл. № 16/2020.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб лікування товстокишкової нориці.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Атаманський І. М., Тивончук О. С., Москаленко В. В.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова» НАМН України

Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або промисловий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно сукупності суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії виробу.

Лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування 21.09.2020

Керівник організації

Члени комісії:

Зав. хірургічним відділенням

Ординатор хірургічного відділення

Корольчук В.Л.

Селецький Р.С.





Типова форма № ПВ -
ЗАТВЕРДЖЕНА
 наказом Мінстату України
 від 24.03.95 № 79
 код по ОКУД

**Акт про використання об'єкта промислової власності
 (винаходу, корисної моделі, промислового прикладу)**

« // » грудня 2021 р.

Назва і номер охоронного документа Патент України на корисну модель №14455.
 від 12.10.2020, бюл. № 19/2020.

Назва винаходу, корисної моделі або промислового прикладу

Спосіб лікування дуоденальної нориці.

Автори: Усенко О. Ю., Войтів Я. Ю., Терешкевич І. С., Тивончук О. С., Виноград
 Р. І.

Підприємство (організація, об'єднання) на якому використаний об'єкт
 Національний інститут хірургії та трансплантології ім. О. О. Шалімова НАМН Украї
 ни

**Технічний об'єкт у якому використано винахід, корисну модель або промисло
 вий приклад згідно формулі винаходу або корисної моделі або згідно сукупнос
 ті суттєвих ознак промислового прикладу, зображення на фотографії виробу.**

Лікування гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини.

Дата початку користування 21.08.2020

Керівник організації

Члени комісії:

Зав. хірургічним відділенням

Ординатор хірургічного
 відділення

Корольчук В.Л.

Селецький Р.С.

