

Національна академія медичних наук України  
Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені  
О. О. Шалімова»

**ВОЙТІВ ЯРОСЛАВ ЮРІЙОВИЧ**

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

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

14.01.03 – Хірургія

**РЕФЕРАТ**

**дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук**

Київ – 2023

**Дисертацією є рукопис**

Робота виконана у Національному університеті охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України.

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор, академік НАМН України **Усенко Олександр Юрійович**, Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри хірургії та трансплантології

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор **Копчак Володимир Михайлович**, Державна установа «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України, керівник відділу відділу хірургії підшлункової залози та жовчних проток;

доктор медичних наук, професорка **Петрушенко Вікторія Вікторівна**, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, в.о. ректора, завідувачка кафедри ендоскопічної та серцево-судинної хірургії;

доктор медичних наук, професор **Дронов Олексій Іванович**, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри загальної хірургії №1.

Захист відбудеться “22” вересня 2023 року о 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01 у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

З дисертацією можна ознайомитись на офіційному сайт <https://surgery.org.ua/> та у науковій бібліотеці Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» НАМН України за адресою: 03680, м. Київ, вул. Героїв Севастополя, 30

**Вчений секретар**  
спеціалізованої вченої ради Д 26.561.01,  
доктор медичних наук, професор

**Тивончук О.С.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Дисплазія сполучної тканини - 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 (Marwa K., 2022; Konyushevskaya A., 2022). Недиференційована дисплазія сполучної тканини - це не єдина нозологічна одиниця, а гетерогенна група, при якій набір клінічних ознак не вкладаєт ься в жодне із спадкових моногенних захворювань (Кадуріна Т., 2019; Dotsenko N.Y., 2021).

Дані про поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини 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% (Милиця К.М., 2006; Mosca M., 2019). Проте, практично відсутні літературні дані про можливість діагностики НДСТ у хворих хірургічного профілю (Бойко ВВ, 2021), коли виявлена патологія сполучної тканини може бути як причиною так і маркером хірургічної патології та післяопераційних ускладнень (Adetayo O.A., 2015).

У літературі практично відсутні дані про роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії, зокрема неспроможності швів анастомозів, евентрацій, кишкових нориць. Зустрічаються публікації про роль патології сполучної тканини у розвитку післяопераційних вентральних гриж (Feleshtynskyy Y.P., 2012; Четвериков С.Г., 2012; Польовий В.П., 2016), спайкової кишкової непрохідності (Arung W., 2011; Fortin C., 2015). 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 (Goodman S.M., 2011; Cahill R.A., 2018).

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 (Воуко V.V., 2013). Розвиток неспроможності анастомозів супроводжується летальністю 14-21,7%, при розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність виростає до 43-82,9% (Гриценко С.Й., 2019).

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 (Teixeira P., 2019).

Не дивлячись на те, що роль регенераційних, репараційних процесів у формуванні післяопераційного рубця, анастомозів порожнистих органів травлення є безсумнівною (Marjanovic G., Nopt U., 2011) наукових публікацій

на сучасному методичному рівні про роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у цих патологічних процесах практично немає.

Відомо про можливість прогнозування деяких хірургічних ускладнень на основі генетичних досліджень: післяопераційного парезу кишок, перитоніту (Полянський І.Ю., 2020; Moroz P.V., 2022), виразкових кровотеч (Гринчук Ф.В., 2021; Forgerini M. et al., 2021), злукової кишкової непрохідності (Gemmati D. et al., 2018).

Залишається відкритим питання про генетичну детермінацію та вплив поліморфізму генів в українській популяції на ризик розвитку неспроможності міжкишкових анастомозів, зовнішніх кишкових норниць 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 недиференційованої дисплазії сполучної тканини у пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення.
2. Визначити фенотипові, метаболічні, генетичні критерії та можливість скринінгової діагностики недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих.
3. Виявити морфологічні та імуногістохімічні особливості тканин порожнистих органів травлення та передньої черевної стінки у хворих з хірургічними захворюваннями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.
4. Провести клінічно-морфологічні, клінічно-генетичні паралелі у хворих з хірургічними захворюваннями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини на підставі оцінки фенотипових, гістологічних, імуногістохімічних та генетичних ознак дисплазії.

5. Провести генетично-статистичне дослідження поліморфізму генів MMP-2 (C<sup>-1306</sup> → T) та TIMP-2 (G<sup>303</sup> → 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 недиференційованою дисплазією сполучної тканини.
9. Розробити та оцінити ефективність прогностично-лікувального алгоритму та методів індивідуалізованого, патогенетично обґрунтованого лікування хворих з післяопераційними ускладненнями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини.

**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.

**Наукова новизна дослідження.**

- вивчено поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини 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 фенотипічними маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення є: вісцеральний (78,6%), судинний (73%), аритмічний (54,7%) синдроми;
- вперше встановлено, що найбільш інформаційними фенотипічними маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини 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 фенотипічними ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини та з досліджуваними післяопераційними ускладненнями (неспроможність швів, кишкові нориці, евентрації), а саме: нерівномірна, вогнищева експресія  $\alpha$ -SMA в клітинах

гладком'язового диференціювання та фіброблестах та слабка експресія Collagen IV в ділянках сполучної тканини;

- доповнена наукова інформація щодо дослідження поліморфізму генів MMP-2 (C<sup>-1306</sup> → T), та TIMP-2 (G<sup>303</sup> → 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 (G<sup>303</sup> → 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<sup>-1306</sup> → T) та TIMP-2 (G<sup>303</sup> → 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<sup>-1306</sup> → T) та G/G алелі гену TIMP-2 (G<sup>303</sup> → A), що статистично достовірно супроводжуються гіпопротеїнемією; підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові та ГАГ сечі; зниженою експресією моноклональних антитіл до  $\alpha$  – SMA та Collagen IV в тканинах стінки кишок та апоневрозу, що потребує змін в прогностично-лікувальній тактиці;

- вперше обґрунтовано використання напрацьованих протекційних 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 методів хірургічного лікування, з дотриманням принципів мінімально достатнього об'єму операційного втручання, у пацієнтів з окремими післяопераційними ускладненнями на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини;

- 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 норниць;
- напрацьований 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 норичі, який передбачає колоноскопичне кліпування внутрішнього отвору норичі 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 норниць 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» (Цюрих, 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, симпозиумах 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, симпозиумах:*
- 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, 7 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.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Матеріал і методи дослідження:

Дисертаційна робота є клінічним дослідженням яке проводилось 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.

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 дисплазії сполучної тканини за Т.Ю. Смольноюю (2003): грижі черевної стінки, грижі стравохідного отвору діафрагми, дивертикули стравоходу, дивертикули кишечника, доліхосигма, геморой тощо. Метою була оцінка поширеності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих, формування груп дослідження, напрацювання інформаційних критеріїв діагностики (табл.1).

Таблиця 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

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 на 1 етапі:

- пацієнти обох статей із хірургічною патологією органів травлення, що асоціюється з патологією сполучної тканини згідно критеріїв за Т.Ю. Смольною (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, 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). Для оцінки ступеню вираженості недиференційованої дисплазії сполучної тканини використовували власну модифікацію скринінг-шкали Т.Ю. Смольнової (2003 р.). Клінічні прояви синдрому недиференційованої дисплазії сполучної тканини у шкалі оцінюються як малі, середні та великі ознаки, кожному з яким

присвоєна певна кількість балів (1,2,3). 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).

Недиференційовану дисплазію сполучної тканини підтверджували використанням оригінального способу діагностики (патент України на корисну модель №120158) який передбачає кількісну оцінку найбільш інформаційних фенотипових і вісцеральних ознак патології сполучної тканини та за допомогою ультразвукографії визначає ширину білої лінії живота та наявність спланхноптозу.

Для оцінки стану метаболізму сполучної тканини вивчали вміст у сироватці крові вільного оксипроліну методом L.Bergman і R.Loxley (1969) та рівень глікозаміногліканів у сечі методом ЦПХ-преципітації у перерахунку на грам креатиніну (1991).

Для проведення комплексного патоморфологічного дослідження тканин апоневрозу, тонкої та товстої кишок, грижевих мішків проводили гістологічні (реакції з гематоксилином та еозином, пікрофуксином за Ван Гізоном, PAS-реакція) та імуногістохімічні дослідження (моноклональні антитіла до  $\alpha$ -SMA, моноклональні антитіла до Collagen IV).

Досліджуваній групі пацієнтів були проведені молекулярно-генетичні дослідження, а саме: аналіз поліморфізму генів MMP-2 (C<sup>-1306</sup> → T) та TIMP-2 (G<sup>303</sup> → A). Метою було виявлення генетично детермінованих тригерів патології сполучної тканини у даної групи хворих. Проводились 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 MMP-2, rs243865; TIMP-2 rs9900972. Після ампліфікації проводився дискримінаційний аналіз вищевказаних генів.

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.

*Критерії включення* пацієнтів у дослідження на 3 етапі:

- пацієнти обох статей із неспроможністю швів порожнистих органів травлення;
- пацієнти обох статей із тонко-, товстокишковими норицями;
- 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).

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.

Використовувались загальноклінічні методи обстеження: 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,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази), показники метаболізму сполучної тканини (оксипролін сироватки, глікозаміноглікани сечі) та молекулярно-генетичні дослідження (Real Time PCR).

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.

Статистичні обчислення результатів досліджень проводили з використанням програми «Statistica 7.0» (SPSS) та Excel 2000. 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 порівняння частоти якісних ознак у двох групах використовували двосторонній точний критерій Фішера. Для оцінки ступеню зв'язків між ознаками були використані методи кореляційного аналізу. 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.

Участь пацієнтів в дослідженні була цілком добровільною. 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 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.

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.).

### **Результати дослідження та їх обговорення.**

Для оцінки поширеності недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хірургічних хворих та напрацювання інформаційних критеріїв діагностики ми провели комплексне дослідження пацієнтів з хірургічними захворюваннями органів травлення. Аналіз отриманих даних свідчить, що найчастіше зустрічались наступні фенотипові синдроми: вісцеральний (84,2%), торакодіафрагмальний (66,7%), судинний (65 %).

Дослідивши групи пацієнтів з післяопераційними ускладненнями, нами встановлено, що загалом, фенотипові ознаки недиференційованої дисплазії сполучної тканини 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 евертраціями – 72,6% (8 пацієнтів).

Встановлено, що найбільш інформаційними фенотиповими маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини у хворих з абдомінальними післяопераційними ускладненнями – є вісцеральний, судинний та аритмічний синдроми. Найчастіше у всіх досліджуваних групах виявлявся вісцеральний синдром, котрий включає у себе: птоз внутрішніх органів, дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, товстої кишки, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки, пролапси статевих органів у жінок. Другий за частотою зустрічання - судинний синдром: аневризми, патологічна звивистість артерій; варикозне розширення вен нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії тощо. Аритмічний синдром виявлявся у 50% обстежених пацієнтів з післяопераційними ускладненнями.

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 з моноклональними антитілами до  $\alpha$ -SMA виявлена спільна для обох груп нерівномірна, слабка вогнищева експресія в клітинах гладком'язового диференціювання та фібробластах; при імуногістохімічному дослідженні з моноклональними антитілами 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 нориць, евентрацій та патологією сполучної тканини є ознаками порушень репаративної регенерації та підтверджують роль дисплазії сполучної тканини у розвитку цих 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.

Отримані нами дані дослідження поліморфних варіантів генів MMP-2 ( $C^{-1306} \rightarrow T$ ) та TIMP-2 ( $G^{303} \rightarrow A$ ) в дослідженій нами частині української популяції, в цілому, відповідають популяційним частотам у європейській популяції та США.

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% ( $p > 0,05$ )) (табл.1.).

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% ( $p < 0,05$ ).

Зовнішні кишкові нориці в 1,5 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.

Таблиця 1.

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

Показник	Група порівняння 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 евентраціями) n=11	
	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%	абс./%	
ММР2 (C <sup>1306</sup> →T)	CC	38 (47,5%)	26 (59,1%)	11 (64,7%)	10 (52,6%)	6 (54,5%)
	CT	34 (42,5%)	16 (36,4%)	5 (29,4%)	7 (36,8%)	4 (36,4%)
	TT	8 (10%)	2 (4,5%)	1 (5,9%)	2 (10,5%)	1 (9,1%)
Тест Харді-Вайнберга ( $\chi^2$ , 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 $\chi^2$ , ( $\chi^2$ , 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	
TIMP2 (G <sup>303</sup> →A)	GG	50 (50%)	24 (54,5%)	14 (82,4%)	15 (78,9%)	5 (45,5%)
	GA	32 (40%)	15 (34,1%)	3 (17,6%)	4 (21,1%)	5 (45,5%)
	AA	8 (10%)	5 (11,4%)	0 (%)	0 (%)	1 (9,1%)
Тест Харді-Вайнберга ( $\chi^2$ , p)	$\chi^2=0,18$ , 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	
Тест $\chi^2$ , ( $\chi^2$ , 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	

Алельний поліморфізм промотору генів ММР-2 (C<sup>1306</sup>→T) та TIMP-2 (G<sup>303</sup>→A) у пацієнтів з евентраціями статистично вірогідно не відрізняється від показників контрольної групи. Таким чином, розвиток післяопераційних евентрацій не підтвердив наявності 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.

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 ММР-2 (C<sup>1306</sup>→T) та G/G варіанту гену TIMP-2 (G<sup>303</sup>→A) як ризикових по виникненню неспроможності швів анастомозів та зовнішніх кишкових норіць, 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 MAT до  $\alpha$  – SMA, а саме «+» для G/G варіанту генотипу та «++» для G/A варіанту. Така ж тенденція спостерігалась стосовно експресії MAT 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.

Нами встановлено, 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, що необхідно враховувати при виборі хірургічної тактики та комплексного патогенетично обґрунтованого лікування.

Отримані дані свідчать, 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.

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 помірного прямого кореляційного зв'язку ( $r=0,514$ ) між показниками вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів відповідно ступеням тяжкості дисплазії сполучної тканини, що можна вважати інформаційним діагностичним критерієм недиференційованої дисплазії сполучної тканини та використовувати для прогнозування розвитку та перебігу деяких ускладнень.

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.

Провівши комплексний патоморфологічний, молекулярно-генетичний аналіз та оцінивши кореляцію з низкою клінічно-лабораторних показників у пацієнтів з неспроможністю анастомозів, ми вважаємо, що необхідно виділити 3 принципово різні групи факторів ризику розвитку неспроможності швів:

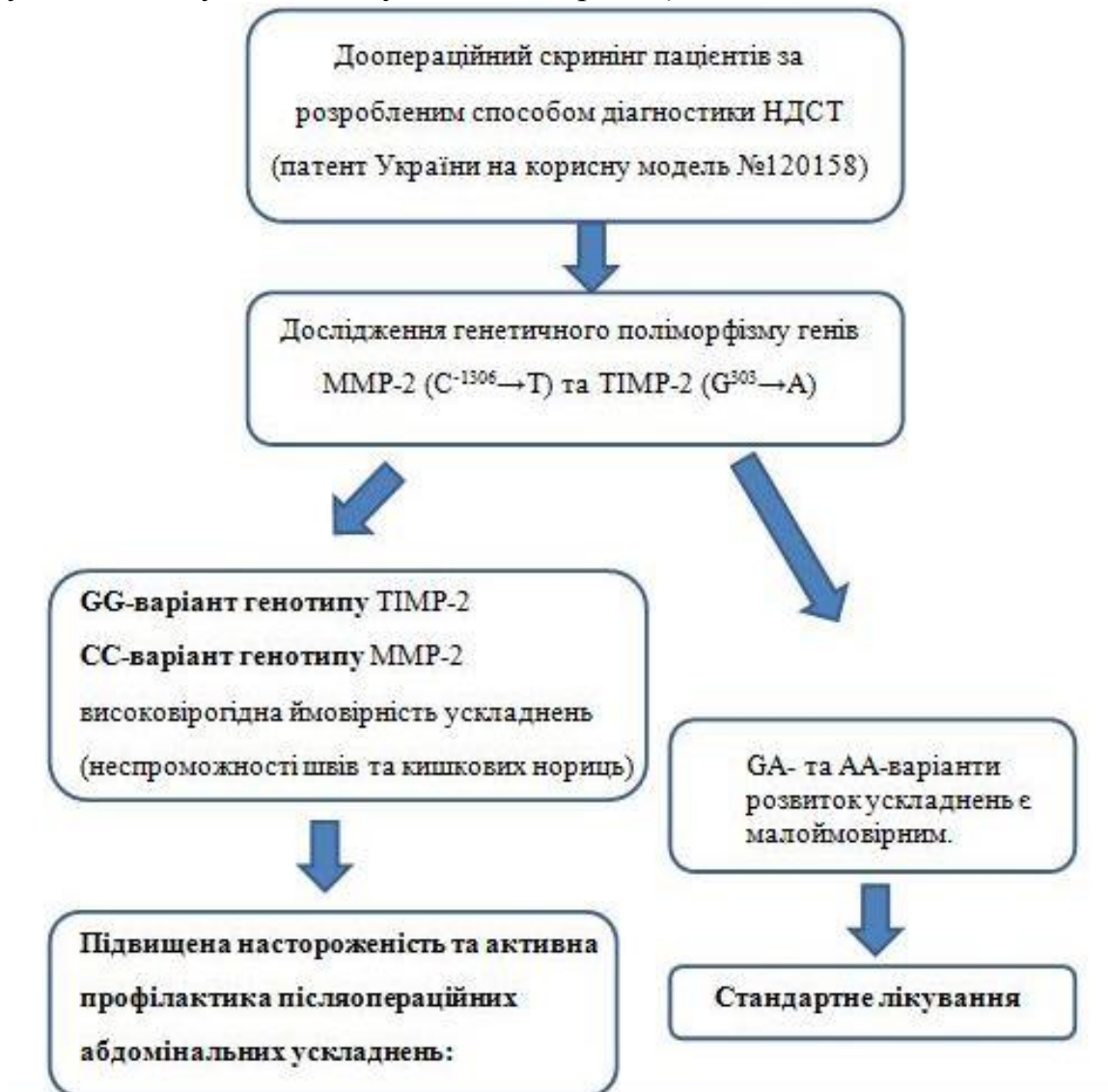
1. Фактори на які ми не можемо впливати або впливати обмежено (на даному етапі розвитку медичної науки): генетично зумовлені особливості репараційних процесів.
2. Фактори, на які ми можемо вплинути: наявність запального процесу, підвищення внутрішньокишкового тиску, гіпопротеїнемія, локальне інфікування 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.

Враховуючи, виявлену нами роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини у розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення, кишкових норниць, морфологічно підтверджені ознаки порушень репаративної регенерації, ознаки активізації протеолізу та їх зв'язок з генетичних поліморфізмом MMP-2 (C<sup>-1306</sup>→T) та TIMP-2 (G<sup>303</sup>→A) ми розробили прогностично-лікувальний алгоритм який спрямований на попередження розвитку ускладнень, превентивне використання методів підвищення надійності на всіх етапах лікування та адекватне, патогенетично обґрунтоване лікування цих ускладнень (рис.1.).



**Рис.1. Прогностично-лікувальний алгоритм для попередження розвитку післяопераційних абдомінальних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини**

Напрацьований прогностично-лікувальний алгоритм передбачає скринінг пацієнтів на наявність недиференційованої дисплазії сполучної тканини із використанням розробленого методу (патент України на корисну модель №120158) з подальшим генетичним дослідженням поліморфізму генів ММР-2 (C<sup>-1306</sup>→T) та ТІМР-2 (G<sup>303</sup>→A). Визначення генетичного поліморфізму дозволяє прогнозувати розвиток післяопераційних ускладнень. Пацієнти, які є носіями алелей GG-варіант генотипу ТІМР-2 та CC-варіанту генотипу ММР-2, складають групу ризику розвитку неспроможності швів та кишкових нориць та потребують проведення комплексних профілактично-лікувальних заходів починаючи з до-, інтра- та післяопераційному етапі.

*Доопераційний етап:*

- щадний харчовий режим;
- механічна очистка товстої кишки;
- деконтамінація кишечника;
- 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;
- 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-, колоанальні 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 кишки.

На основі аналізу отриманих результатів дослідження, 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.

При пошкодженнях дванадцятипалої кишки, пов'язаних 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 все рідше. 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

Нами напрацьовано малоінвазивний ендоскопічний спосіб лікування неспроможності швів дванадцятипалої кишки, який передбачає встановлення 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).

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.

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).

Вкрай важливим, на нашу думку, є те, що запропоновані методики передбачають раннє ентеральне харчування через зонд типу «Нагараджа» Fr6-9 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 мікроеюности.

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 колоноскопичне 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,  $p < 0,05$ ).

Оцінюючи результати нашого дослідження, 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 та консервативні лікувальні заходи спрямовані на корекцію регенераційно-репараційних процесів.

Напрацьована нами прогностично-лікувальна тактика з використанням способів малоінвазивного лікування неспроможності швів ДПК, дуоденальних та товстокишкових нориць довела 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.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та практичне вирішення наукової проблеми – прогнозування виникнення деяких післяопераційних абдомінальних ускладнень, пов'язаних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини та напрацювання прогностично-лікувальної тактики у таких хворих. 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%), торакодіафрагмальний (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  $\alpha$ -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  $\alpha$  – 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±5,14 до 27,2±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±5,2 до 4,2±0,7 ліжко-днів,  $p < 0,05$ ), летальних випадків у групах дослідження не було.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ 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(3):95-99. DOI: 10.26779/2522-1396.2017.10,05.
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<sup>-1306</sup>→T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G<sup>303</sup>→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<sup>-1306</sup> → T) and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 (G<sup>303</sup> → 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; співавтор 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; співавтор 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 матричної металопротеїнази-2 (G<sup>303</sup>→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):14-16. 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 нориць. Вісник Вінницького національного медичного університету. 202;25(1):83-7. *(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<sup>1306</sup>→T) та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-2 (G<sup>303</sup>→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 (G<sup>303</sup> - 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. Фенотипові 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 симпозіуму: Сучасна діагностична та лікувальна ендоскопія; 2019 верес.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<sup>-1306</sup> →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 методику, 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: Multidisziplinäre 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, Zhytnyk 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, U. 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, U. 2020. жовт. 2020. 4 с. *(Здобувач спільно з науковим консультантом 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 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 нориці. Патент України UA144058, U. 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 колоноскопічне обстеження та лікування обстеження; співавтор Москаленко В.В. допомігав 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. допомігав в наборі клінічного матеріалу та оформленні патенту).

## АНОТАЦІЯ

**Войтів Я.Ю. Недиференційована дисплазія сполучної тканини як фактор ризику в абдомінальній хірургії.** – 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.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної проблеми сучасної хірургії – 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.

Встановлено, що 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.

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.

Виявлено, що носії С/С алелю гену MMP-2 (C<sup>-1306</sup>→T) та G/G алелю гену TIMP-2 (G<sup>303</sup>→A) є ризиковими по виникненню неспроможності швів анастомозів і кишкових нориць та достовірно супроводжуються зниженими показниками загального білку (59,24±1,48 проти 68,32±2,16 p=0,046); підвищеними показниками маркерів білкового катаболізму, а саме вільного оксипроліну крові (187,3±9,8 мкмоль/л проти 55,2±3,8 мкмоль/л, p=0,02) та ГАГ сечі (156,32±7,9 мкмоль/л проти 87,45±8,5 мкмоль/л, p=0,04); зниженою експресією моноклональних антитіл до α – SMA та Collagen IV у тканинах кишкової стінки та апоневрозу.

Доведено, що зміни лікувальної тактики у пацієнтів з прогностично неблагоприємним варіантом генотипу при неспроможності швів ДПК, дозволяють на 35% скоротити терміни лікування (з 38,21±4,16 до 25,4±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%).

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).

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.

**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. As 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» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation is devoted to solving the current problem of modern surgery - improving the results of treatment of patients with surgical diseases of the digestive organs, by studying pathogenetic mechanisms of development, genetic determination of postoperative abdominal complications, working out of new informational methods of diagnosis and predicting the course, effective surgical methods of treatment of postoperative complications against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia.

It is established that patients with surgical diseases of the digestive organs are most often found the following phenotypic syndromes: visceral (84,2%), thoracodiaphragmatic (66,7%), vascular (65%) syndromes.

The most informative phenotypic markers of undifferentiated connective tissue dysplasia 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.

The 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.

On the basis of the comprehensive pathomorphological examination of patients with signs of connective tissue dysplasia and patients with postoperative complications, a number of common morphological features were found in the study groups: uneven, focal expression of  $\alpha$ -SMA in smooth muscle differentiation cells and fibroblasts and weak expression of Collagen IV in connective tissue areas.

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  $\alpha$ -SMA and Collagen IV in the tissues of the intestinal wall and aponeurosis.

It has been proven that changes in treatment tactics in patients with a prognostically unfavorable variant of the genotype in the case of failure of the duodenal sutures allow to shorten 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%).

The developed prognostic-treatment algorithm for patients with duodenal fistulas allows to reduce the duration of treatment 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%;

The use of the developed method of treatment in patients with of colonic fistula, allows to reduce the duration of treatment by 43% (from  $14,32 \pm 5,2$  to  $4,2 \pm 0,7$  hospital days,  $p < 0,05$ ), there were no deaths in the research groups.

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