

**Гнатейко Олег Зіновійович**, доктор медичних наук, професор, кафедра пропедевтики педіатрії та медичної генетики, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010;  
директор, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, Україна, 79008  
E-mail: root@ihp.lviv.ua

**Макух Галина Василівна**, керівник лабораторії, лабораторія генетичних досліджень, ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України», вул. Лисенка, 31-а, м. Львів, Україна, 79008  
E-mail: makukh\_halyna@ukr.net

УДК 616.006-089; 616.36-002.17-08-092.9

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.109164

## ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ БІЛКІВ, АЗОТ-ВМІСНИХ КОМПОНЕНТІВ І ЛІПІДІВ В ПЛАЗМІ КРОВІ ТА АСЦИТИЧНІЙ РІДИНИ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

© О. Ф. Дзигал

*Метою дослідження було визначення вмісту білків, токсичних властивостей та концентрації ліпід-вмісних сполук в асцитичній рідині у хворих з цирозом печінки в різні стадії захворювання. Отримані дані свідчать про порушення білкового гомеостазу, підвищення в крові вмісту атерогенних ліпопротеїдів та обумовлені цими змінами порушення структури мембран гепатоцитів у хворих з цирозом печінки на всіх стадіях*

**Ключові слова:** цироз печінки, асцитична рідина, плазма крові, патогенетично обґрунтована терапія

### 1. Вступ

Лікування хворих на цироз печінки (ЦП) та його ускладнення залишається однією з найскладніших проблем хірургії, зокрема, хірургічної гепатології та біліарної хірургії. За даними ВООЗ, частота ЦП в країнах світу становить 20–40 хворих на 100 тис. населення [1] та продовжує неухильно зростати [2–4]. За результатами автопсії, вона коливається від 1 до 11 % [5, 6]. Невтішні високі показники захворюваності на ЦП, що обумовлені зростанням захворюваності на гострий вірусний гепатит, особливо за рахунок вірусних гепатитів типів В, С та D, внаслідок чого відзначається хронізація запально-деструктивного процесу в паренхімі печінки [7, 8] з формуванням ЦП та інших ускладнень [8, 9]. Розповсюдженість захворювання у чоловіків віком понад 40 років в 2 рази перевищує такий показник загалом у популяції [10]. Серед причин смерті ЦП стабільно займає 8 місце в світі [11], а серед осіб працездатного віку в економічно розвинутих країнах захворювання входить до числа шести провідних причин смерті [1]. Отже, проблема ЦП є ще не вирішеною, вона залишається актуальною, та на її вирішення мають бути спрямовані значні зусилля фахівців практичного кола, експериментально-дослідних установ та закладів організації охорони здоров'я.

### 2. Обґрунтування дослідження

Розвитку запально-деструктивних уражень печінки з формуванням ЦП сприяють несприятлива екологічна обстановка, контакт з гепатотропними от-

рутами, вживання алкоголю. Відомо, що хронізація патологічного процесу в печінці протягом першого року відбувається у 15–22,7 % хворих на вірусні гепатити В і С [12]. Зі збільшенням терміну захворювання на вірусний гепатит В – приблизно протягом 3–5 років – хронізація процесу відзначається у 40,9 % хворих, а також у 74,4 % хворих із вірусним гепатитом С. Показано, що приблизно в 20–30 % таких хворих розвивається ЦП, а близько у 20 % захворювання трансформується на рак [2, 13]. Таким чином, економічні витрати держави та соціальні збитки, зважаючи на працездатний вік переважної більшості хворих на ЦП, зростають щорічно, а медична актуальність зазначеної вище проблеми робить її однією з найважливіших в галузі абдомінальної хірургії.

Стабільно високий рівень алкоголізму, зростання наркоманії, посилені економічними труднощами, сприяють зростанню захворюваності печінки, а також загалом органів гастро-дуодено-гепатобіліарної системи, оскільки саме вона є провідною в підтриманні та регуляції гомеостазу. Тяжкий перебіг ЦП, несприятливий прогноз і – в більшості випадків – невдалість терапії, яка запроваджується, робить актуальними намагання фахівців підвищити ефективність лікування вказаного контингенту хворих. Цілком очевидно, що для таких пацієнтів повинні бути використані спеціальні хірургічні технології, а також вжитий індивідуальний підхід, на підставі якого слід розробити індивідуальну тактику лікування. Одним із можливих заходів їх комплексного лікування є повторне використання асцитичної рідини (АР),

проте, це питання є предметом обговорень, оскільки недостатньо дослідженими є всі ланки ймовірного її ре-використання [14–18].

Саме тому у дослідженні проведена низка ретроспективних обчислювань і простежено в порівняльному аспекті кількісний вміст білків крові, а також низку інших сполук, які визначають особливості перебігу ендотоксичних реакцій, в крові і АР хворих на ЦП.

### 3. Мета дослідження

Визначення вмісту білків, токсичних та атерогенних властивостей АР у хворих з ЦП в різні стадії захворювання для визначення подальшої тактики терапії.

### 4. Матеріали і методи дослідження

Клініко-лабораторні дослідження проводили на базі хірургічного відділення МКЛ № 11 м. Одеси.

З 2010 р. по 2016 р. були проліковані 262 хворих із ЦП від 36 до 69 років. Жінок було 164 (62,6 %), чоловіків – 98 (37,4 %) особи. Вік 67 пацієнтів (25,6 %) перевищував 40 років, вік 97 хворих (37,0 %) перевищував 50 років, вік 56 хворих (21,4 %) був понад 60 років: загалом середній вік хворих дорівнював  $52,3 \pm 9,3$  роки. Діагноз ЦП ставили на підставі аналізу скарг хворих, даних анамнезу захворювання, клінічного обстеження хворих, біохімічного аналізу крові, виконання УЗД органів гепатопанкреатодуоденальної ділянки, комп'ютерної томографії, ендоскопічної ретроградної панкреатохолангіографії, тощо. Тяжкість захворювання визначали за класифікацією печінкової дисфункції за Child-Pugh [9].

За результатами проведеного комплексного діагностичного обстеження і наступного лікування всі хворі були ретроспективно розділені на 4 групи: 1-а група – хворі з ЦП в стадії компенсації ( $n=33$ , 12,6 %, середній вік –  $44,1 \pm 6,7$  роки), 2-а група – хворі з ЦП в стадії субкомпенсації ( $n=152$ , 58,0 %, середній вік –  $48,8 \pm 6,9$  роки), 3-а група – хворі з ЦП в стадії декомпенсації ( $n=61$ , 23,3 %, середній вік –  $56,1 \pm 8,4$  роки) і 4-а група – хворі з ЦП в критичній термінальній стадії ( $n=16$ , 6,1 %, середній вік –  $58,8 \pm 9,7$  роки). Контрольну групу становили 19 здорових осіб (середній вік –  $38,8 \pm 9,1$  роки), без захворювань печінки, які проходили професійний медичний огляд.

В плазмі крові, а також в АР хворих на ЦП визначали вміст білків (альбумінів, глобулінів) за Лоурі [19] та білкових фракцій (електрофорез на папері), а також загального білірубину, залишкового азоту, сечовини, креатиніну за допомогою стандартних наборів фірми “Lachema” [20]. Вміст холестерину і лецитину визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинах «Silufol» UV 250 фірми «Chemapol» [21].

Отримані результати обробляли статистично із застосуванням критерію Стьюдента. Відмінності вважалися статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

### 5. Результати досліджень

Вміст загального білка в плазмі крові хворих на ЦП в 1-ї та 2-ї груп не розрізнявся суттєво з відповідними показниками, що були отримані в контрольних спостереженнях ( $p > 0,05$ ). У хворих 3-ї та 4-ї групи вміст загального білка в плазмі крові дорівнював  $54,7 \pm 5,0$  г/л та  $43,7 \pm 4,4$  г/л, відповідно, що виявилось на 29,6 % ( $p < 0,05$ ) та на 43,8 % ( $p < 0,01$ ) менше контрольних показників. За таких умов клінічного перебігу захворювання відзначено суттєво менший вміст загального білка в АР хворих всіх груп ( $p < 0,01$ ) (рис. 1).

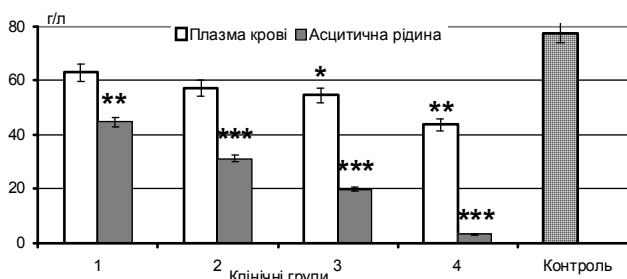


Рис. 1. Вміст загального білка в плазмі крові та АР хворих на ЦП; \* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими в контролі

Практично аналогічна ситуація склалася при визначенні вмісту альбумінів в плазмі крові та АР у хворих на ЦП (рис. 2). Це підтверджувалося стрімким зменшенням вмісту альбумінів в АР хворих залежно від стадії вираженості патологічного процесу – у хворих 3-ї та 4-ї груп в АР вдавалося ідентифікувати лише незначні концентрації досліджуваного компонента, що було суттєво менше, ніж в контрольних спостереженнях ( $p < 0,001$ ).

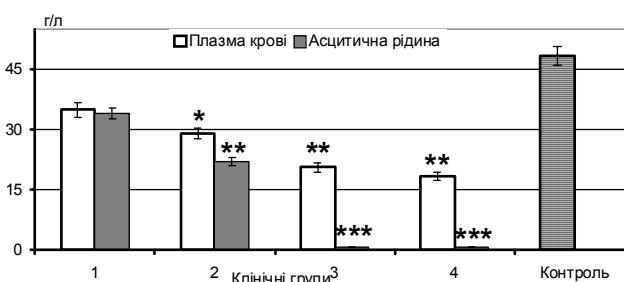


Рис. 2. Вміст альбумінів в плазмі крові та АР хворих на ЦП; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими в контролі

Менші за розміром та масою білки – глобуліни різних фракцій – взагалі не виявлялися в АР хворих обстежених груп. Простежується тенденція щодо гіперпротеїнеміїв плазмі крові, що проявляється зростанням вмісту  $\alpha_1$ - та  $\alpha_2$ -глобулінів в середньому на 2,2–73,8 %,  $\gamma$ -глобулінів – на 37,6–217 %, а також зміною вмісту  $\beta$ -глобулінів в середньому на 3,1–7,9 % (табл. 1).

Таблиця 1  
Кількісна характеристика глобулінів у плазмі крові у хворих на цироз печінки в різні стадії його маніфестації

Стадія вираженості цирозу печінки у лікованих хворих	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta$	$\gamma$
Контрольна група, n=19	4,5±0,4	6,5±0,5	12,7±1,4	14,1±1,6
I стадія, n=33	6,8±0,9	10,7±1,3	11,3±1,5	19,4±2,0
II стадія, n=152	5,2±0,7	11,3±1,4	12,7±1,7	22,1±2,3
III стадія, n=61	4,6±0,5	8,9±0,8	12,9±1,7	23,5±2,4
IV стадія, n=16	5,2±0,5	8,6±0,8	13,1±1,7	30,6±3,1

Вміст загального білірубину в плазмі крові відповідав стадії вираженості ЦП – у хворих 3-ї групи досліджуваній показник в 5,7 разів перевищував відповідний контрольний показник ( $p < 0,001$ ). За таких умов вміст цієї сполуки в АР також був підвищений. Аналогічна ситуація склалася при визначенні вмісту залишкового азоту – в плазмі крові та АР відзначено суттєво підвищення його концентрації порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (табл. 2).

Вміст сечовини та креатиніну в АР у хворих на ЦП був меншим відповідно таких показників в контролі (табл. 2).

Вміст холестерину в АР хворих на ЦП був на 41,2 % (1-а група,  $p < 0,05$ ) на 52,9 % (2-а група,  $p < 0,01$ ), на 29,4 % (3-я група,  $p < 0,05$ ) та на 41,1 % (4-а група,  $p < 0,05$ ) менше, ніж в контрольних спостереженнях (рис. 3).

Виражене зменшення вмісту лецитину також виявили в АР у хворих на ЦП (рис. 4).

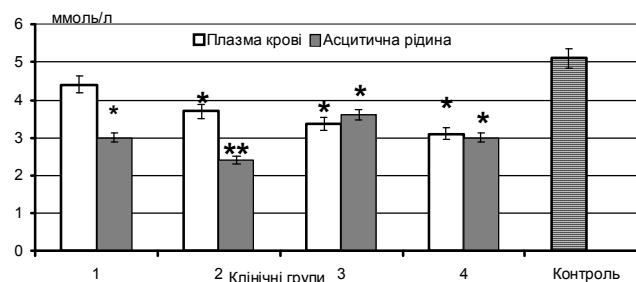


Рис. 3. Вміст холестерину в плазмі крові та АР хворих на ЦП; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими в контролі

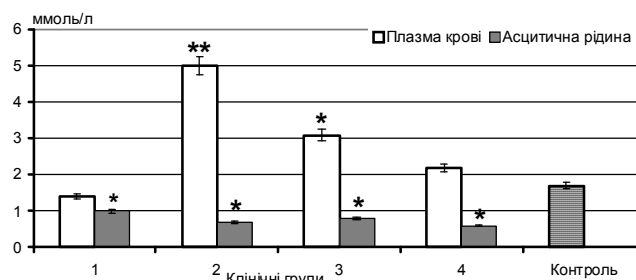


Рис. 4. Вміст лецитину в плазмі крові та АР хворих на ЦП; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими в контролі

### 6. Обговорення результатів дослідження

Отже, зважаючи на концентрацію білків, а також інших досліджуваних сполук (рис. 1–4, табл. 1, 2), зрозуміло, що у хворих з першою стадією перебігу патологічного процесу в паренхімі печінки при відсутності активного деструктивного (альтеруєчого) процесу характерною є відносна компенсація її функції, яка проявляється переважно шляхом збереження білок-синтезуючої функції.

Таблиця 2  
Кількісна характеристика загального білірубину та азот-вмісних речовин у плазмі крові та асцитичній рідині у хворих на цироз печінки в різні стадії його маніфестації

Стадія вираженості цирозу печінки у лікованих хворих	Рідина, в якій проводили визначення	Загальний білірубін, мкмоль/л	Залишковий азот, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	Креатинін, ммоль/л
Контрольна група (плазма крові), n=19		15,6±3,3	16,5±1,8	5,1±0,6	0,08±0,01
I стадія, n=33	Плазма крові	18,6±2,2	18,1±1,9	5,1±0,5	0,06±0,01
	АР	5,9±0,6**	6,7±0,7**	2,1±0,2**	–
II стадія, n=152	Плазма крові	33,7±3,4**	26,4±2,3*	5,5±0,5	0,08±0,01
	АР	18,1±2,1	21,1±2,0	3,0±0,3*	–
III стадія, n=61	Плазма крові	89,4±8,8***	36,7±3,2**	9,1±0,8**	1,00±0,01
	АР	38,4±4,1***	26,4±2,9*	5,9±0,5	–
IV стадія, n=16	Плазма крові	15,1±1,3	21,4±2,2	7,3±0,7	0,07±0,01
	АР	9,1±0,8	17,8±1,8	4,6±0,4	–

Примітки: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – вірогідні розбіжності досліджуваного показника порівняно з такими в контролі

За таких умов в організмі хворих простежуються порушення ліпідного обміну та помірна інтоксикація.

У хворих на ЦП в стадії субкомпенсації характерною є помірна активація функцій печінки з чітким зниженням білок-синтезуючої функції, переважно, за рахунок альбуміно-глобулінового дисбалансу (рис. 1, 2, табл. 1), з розвитком хронічної інтоксикації. В плазмі крові (в найбільшому ступені за рахунок трансудації) та АР у таких хворих відзначено зменшення концентрації білка. Вміст токсичних сполук (білірубін, азот-вмісні компоненти) мали тенденцію щодо зростання, проте були статистично тотожними з відповідними даними у практично здорових пацієнтів.

У 61 хворого з ЦП в стадії декомпенсації чітко були простежені диспротеїнемії. Загалом для цієї групи хворих характерними були глибокі порушення функції печінки, що супроводжувалося розвитком гіпо- та диспротеїнемії, а також азотемії. Для АР таких хворих характерно було зменшення вмісту білка – практично в 2,5–3,0 рази ( $p < 0,01$ ). Отже, це є наслідком порушення білок-синтетичної функції печінки. Отримані дані збігаються з результатами клінічних досліджень обстежень, які додатково до печінкової дисфункції виявили порушення кислотно-лужної рівноваги у хворих з ЦП [22]. Обмаль даних наявна в літературі стосовно можливостей ревікористання АР при лікуванні ЦП – йдеться лише про ефективність реінфузії концентрата АР у пацієнтів з портальною гіпертензією [23]. Поодинокі праці обговорюють перспективу діагностичного обстеження АР, але лише в разі диференційного діагнозу асцити при ЦП та нециротичного асцити [24]. Йдеться про підвищення операбельності пацієнтів за умов передопераційного включення реінфузії АР до складу комплексної терапії. Відзначено, що внутрішньовенні ін'єкції концентрату АР позитивно впливали на клінічний стан хворих з ЦП, відновлювали в них білковий баланс, знижували цитолітичний синдром [14].

Цікавими, на думку авторів, є дані стосовно порушення концентрації холестерину та споріднених

ліпід-вмісних компонентів. Ймовірно, що одним із можливих напрямків патогенетично обґрунтованої терапії при лікуванні хворих з ЦП є застосування гіполіпідемічної терапії.

Іншим аспектом, який можна простежити у виявлених показниках, – це вміст досліджуваних сполук в АР хворих на ЦП. Важливо, що в АР ідентифіковані значні концентрації білків та білкових фракцій, як і в плазмі крові (іноді ще й в більшій кількості), що робить АР повноцінним плазмозамінним компонентом при ЦП та при його прогресуванні до печінкової недостатності.

В крові 16 хворих в термінальній стадії захворювання відзначали гіпо- та диспротеїнемію. Вміст білка в АР також був суттєво зменшений. При обстеженні таких хворих переважала клінічна симптоматика – з розвитком виражених набряків нижніх кінцівок, кахексія, виражена серцево-судинна та легенева недостатність, наявність трансудату в плевральній порожнині, тощо. Обстежені біохімічні субстанції в АР в таких хворих або зовсім не визначалися (білкові фракції), або були наявні в незначній кількості (вміст загального білка), або суттєво перевищували (у випадку загального білірубину) відповідні концентрації в плазмі крові, що відкидало навіть теоретичні передпосилки для визначення показання щодо невикористання АР з лікувальною метою у хворих на ЦП в стадії декомпенсації.

## 7. Висновки

1. Для всіх стадій ЦП, який ускладнений наявністю асцити, характерним є порушення білкового гомеостазу, підвищення в крові вмісту холестерину та лецитину.

2. Основні досліджувані показники складу АР відповідали вираженості порушення функціональної активності паренхіми печінки.

3. Визначені властивості АР, а також наявність в ній білків та ліпід-вмісних речовин мають бути враховані при розробці тактики хірургічного лікування хворих на ЦП, який ускладнений асцитом.

## Література

1. Harris, R. Prevalence of clinically significant liver disease within the general population, as defined by non-invasive markers of liver fibrosis: a systematic review [Text] / R. Harris, D. J. Harman, T. R. Card, G. P. Aithal, I. N. Guha // *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. – 2017. – Vol. 2, Issue 4. – P. 288–297. doi: 10.1016/s2468-1253(16)30205-9
2. Garbuzenko, D. V. Current approaches to the management of patients with liver cirrhosis who have acute esophageal variceal bleeding [Text] / D. V. Garbuzenko // *Current Medical Research and Opinion*. – 2016. – Vol. 32, Issue 3. – P. 467–475. doi: 10.1185/03007995.2015.1124846
3. Андреев, Г. Н. Патогенез, диагностика и лечение циррозов печени, осложненных резистентным асцитом [Текст] / Г. Н. Андреев, А. Е. Борисов, А. С. Ибадильдин и др. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегород. гос. акад., 1999. – 191 с.
4. Ascione, T. Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update [Text] / T. Ascione, G. Di Flumeri, G. Boccia, F. De Caro // *Infez Med*. – 2017. – Vol. 25, Issue 2. – P. 91–97.
5. Абдукадырова, М. А. Вирус гепатита С – один из главных экологических факторов хронических гепатитов [Текст] / М. А. Абдукадырова // *Хронические заболевания печени от вирусного гепатита до цирроза печени*. – Ташкент, 1996. – С. 4–5.
6. Ибадильдин, А. С. Полисиндромность цирроза печени [Текст] / А. С. Ибадильдин, Г. Н. Андреев, А. Е. Борисов. – Нижний Новгород: Изд-во Нижегород. гос. акад., 1999. – 196 с.
7. Фролов, В. М. Состояние микрогемодинамики и иммунный статус у больных с хроническими вирусными поражениями печени и их коррекция [Текст] / В. М. Фролов, А. М. Петруня, Л. Л. Пинский // *Врачебное дело*. – 1996. – № 10-12. – С. 144–146.



8. Чесноков, Е. В. Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии [Текст] / Е. В. Чесноков, Э. А. Кашуба. – Тюмень, 2000. – 286 с.
9. Reddy, S. S. From Child-Pugh to Model for End-Stage Liver Disease [Text] / S. S. Reddy, J. M. Civan // Medical Clinics of North America. – 2016. – Vol. 100, Issue 3. – P. 449–464. doi: 10.1016/j.mena.2015.12.002
10. Клинические рекомендации. Гастроэнтерология [Текст] / под ред. В. Т. Ивашкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
11. Керефова, З. Ш. Медико-социальные аспекты циррозов печени вирусной этиологии [Текст] / З. Ш. Керефова, М. Х. Пшегусова, О. З. Губжокова // Символ науки. – 2015. – № 11. – С. 187–190.
12. Yu, X. Ratios of regulatory T cells/T-helper 17 cells and transforming growth factor- $\beta$ 1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated liver cirrhosis [Text] / X. Yu, R. Guo, D. Ming, M. Su, C. Lin, Y. Deng et. al. // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 29, Issue 5. – P. 1065–1072. doi: 10.1111/jgh.12459
13. Алексеева, И. Н. Печень и иммунологическая реактивность [Текст] / И. Н. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, А. Б. Ильевич. – Киев, 1991. – 150 с.
14. Лукьянов, С. В. Реинфузия асцитической жидкости при хирургическом лечении синдрома портальной гипертензии [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С. В. Лукьянов. – Ростов: Ростовский государственный медицинский университет, 2005. – 20 с.
15. Сапронова, Н. Г. Особенности лечения пациентов с вирус-ассоциированным циррозом печени [Текст] / Н. Г. Сапронова, С. В. Лукьянов, Е. В. Чигаева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 6. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=10856>
16. Ярема, И. В. Хирургическая коррекция гемо- и лимфообращения при циррозе печени [Текст] / И. В. Ярема, И. М. Омаров // Вестник хирургии. – 2000. – Т. 159, № 6. – С. 12–14.
17. Ginès, P. Management of Cirrhosis and Ascites [Text] / P. Ginès, A. Cárdenas, V. Arroyo, J. Rodés // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350, Issue 16. – P. 1646–1654. doi: 10.1056/nejmra035021
18. Rochling, F. A. Management of Ascites [Text] / F. A. Rochling, R. K. Zetterman // Drugs. – 2009. – Vol. 69, Issue 13. – P. 1739–1760. doi: 10.2165/11316390-000000000-00000
19. Cadman, E. Determination of protein by a modified Lowry procedure in the presence of some commonly used detergents [Text] / E. Cadman, J. R. Bostwick, J. Eichberg // Analytical Biochemistry. – 1979. – Vol. 96, Issue 1. – P. 21–23. doi: 10.1016/0003-2697(79)90548-7
20. Noma, A. Improved method for simultaneous determination of cholesterol in high- and low-density lipoproteins [Text] / A. Noma, H. Okabe, K. Netsu-Nakayama, Y. Ueno, H. Shinohara // Clin. Chem. – 1979. – Vol. 25, Issue 8. – P. 1480–1481.
21. Кучеренко, Н. Е. Липиды [Текст] / Н. Е. Кучеренко, А. Н. Васильев. – К.: Вища школа, 1985. – 247 с.
22. Scheiner, B. Acid-base disorders in liver disease [Text] / B. Scheiner, G. Lindner, T. Reiberger, B. Schneeweiss, M. Trauner, C. Zauner, G.-C. Funk // Journal of Hepatology. – 2017. doi: 10.1016/j.jhep.2017.06.023
23. Могилевец, Э. В. Хирургические аспекты коррекции асцитического синдрома у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией [Текст] / Э. В. Могилевец // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3. – С. 5–11.
24. Carrier, P. L'ascite non liée à la cirrhose : physiopathologie, diagnostic et étiologies [Text] / P. Carrier, J. Jacques, M. Debette-Gratien, R. Legros, M. Sarabi, E. Vidal et. al. // La Revue de Médecine Interne. – 2014. – Vol. 35, Issue 6. – P. 365–371. doi: 10.1016/j.revmed.2013.12.001

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Грубнік Ю. В.  
Дата надходження рукопису 15.05.2017*

**Дзигал Олександр Федорович**, кандидат медичних наук, доцент, кафедра хірургії № 3 з курсом нейрохірургії, Одеський національний медичний університет, пров. Валіховський, 2, м. Одеса, Україна, 65082  
E-mail: [adzygal@eximneft.com](mailto:adzygal@eximneft.com)