200 degrees. Patients in the second group had the total field of vision less than 200 degrees. Patients in these both groups received conventional treatment during follow-up. The third group was formed by patients with developed, obvious clinical form of glaucoma, who received additionally magnetic stimulation and electrophoresis in combination with oral administration of systemic antioxidants. The fourth group was control one.

Results. *It was found that only comprehensive treatment of glaucoma, which included combination of magnetic stimulation, electrophoresis, antihomotoxic drugs, systemic antioxidants, allows achieving improvement of the quality of life after 1–3 years and stabilization visual functions for a long period.*

Conclusions. *The conducted research indicates the high efficiency of comprehensive treatment, which includes a combination of non-invasive magnetic stimulation, electrophoresis, antihomotoxic drugs, systemic antioxidants, which allows 1–3 years after the onset of treatment to stabilize and improve visual functions. Efficacy of provided course of neurotropic treatment remains unchanged at least 3–6 months, and reduction of visual acuity is possible only for the progress of cataract.*

Key words: *glaucoma, outpatient clinic, neuroprotective therapy.*

УДК 618.616:831 DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-07

Синдром фон Хіппеля–Ліндау

І. В. КАНЦЕРА, А. В. ЛИСАК

Національний військово-медичний клінічний центр
«Головний військовий клінічний госпіталь»

Резюме. *Синдром фон Хіппеля–Ліндау (хвороба фон Хіппеля–Ліндау, VHL-синдром) – генна патологія, що зумовлює розвиток в організмі низки поліморфних пухлин. Приблизно у 80% випадків вона успадковується аутосомно-домінантним способом з неповною пенетрантністю гена, тобто ймовірність народження хворої дитини за наявності захворювання у одного з батьків становить від 50 до 100%. Приблизно ще в 20% випадків змінений ген є наслідком нової мутації, яка виникла спонтанно або під час сперматогенезу, оогенезу або на самому початку ембріогенезу. Аберації зачіпають ділянку p25/26, що розташована в короткому плечі 3-ї хромосоми, яка кодує ген пригнічення пухлинного росту VHL. Мутації цього гена запобігають утворенню VHL-білка або призводять до продукування аномального білка, який не може ефективно регулювати ріст і поділ клітин. Унаслідок цього відбувається неконтрольоване зростання і проліферація клітин, що призводить до утворення пухлин і кіст, характерних для синдрому фон Хіппеля–Ліндау. На сьогодні відомо близько 140 мутацій цього гена. Тому знання патогенезу даної патології, раннє обстеження пацієнтів за допомогою сучасних технологій і лабораторних досліджень та генетична діагностика мають*

вирішальне значення для підтвердження правильності діагнозу або ж встановлення факту носійства мутацій. Це, у свою чергу, дає змогу виявити групи пацієнтів стандартного і підвищеного ризику.

Ключові слова: *синдром фон Хіппеля–Ліндау, ангіома сітківки, гемангіобластома, феохромоцитома, новоутворення нирок і підшлункової залози.*

Синдром фон Хіппеля–Ліндау (хвороба фон Хіппеля–Ліндау, *VHL*-синдром) названий за іменами двох вчених – Ю. фон Хіппеля і А. Ліндау, які вперше описали його клінічні прояви. Синдром фон Хіппеля–Ліндау пов'язаний з аберацією в ділянці p25/26, що розташована в короткому плечі 3-ї хромосоми, яка кодує ген пригнічення пухлинного росту *VHL*. Мутації цього гена запобігають утворенню *VHL*-білка або призводять до продукування аномального білка, який не може ефективно регулювати ріст і поділ клітин. Найчастіше маніфестує в молодому віці, але може виникати у людей різного віку і неоднаково проявляється навіть у близьких родичів. Його поширеність становить приблизно 1 випадок на 36 тис. населення. До 65 років приблизно у 90% носіїв хвороби виявляється хоча б один із її симптомів [1–3, 5, 7, 8, 10].

При синдромі фон Хіппеля–Ліндау утворення пухлини та кісти виникає у разі змін у двох алелях гена *VHL* (на відміну від більшості аутосомно-домінантних станів, при яких достатньо одного зміненого алеля). Іноді проявом захворювання виступає одиничний пухлинний процес, через неповне вираження генетичних аберацій [8, 16, 17].

Найчастішими проявами синдрому фон Хіппеля–Ліндау є гемангіобластома центральної нервової системи (ЦНС) (44–72% випадків) та ангіома сітківки ока (45–60% випадків) (табл. 2). Середній вік виникнення таких пухлин – 33 роки, гемангіом сітківки – 25 років. Близько 5% випадків становлять пацієнти віком молодше 10 років. У дитячому віці хвороба фон Хіппеля–Ліндау відрізняється появою неврологічної симптоматики на тлі вже існуючих зорових розладів. У низці випадків захворювання у дітей маніфестує субарахноїдальним крововиливом [12, 14, 19, 21].

Частим проявом синдрому фон Хіппеля–Ліндау є гемангіобластома – доброякісне новоутворення судинного ґенезу, що розвивається в кровоносних судинах ЦНС (головного і спинного мозку) (табл. 1). Найчастіше гемангіобластоми локалізуються в області мозочка. Їх розвиток може викликати головний біль, блювоту без зв'язку з прийомом їжі, м'язову слабкість та атаксію. Пухлина має тонку оболонку, що може сприяти просочуванню крові в навколишні тканини, а гістологічно складається з багатого судинного сплетіння, оточеного полігональними (неопластичними) стромальними клітинами, що дає змогу умовно розділяти два компоненти пухлини – стромальний та судинний (рис. 1).

Таблиця 1

Основні характеристики гемангіобластоми та гемангіобластоми пов'язаної з хворобою фон Хіппеля–Ліндау [16]

Критерій	Спорадичність	VHL-асоційований
Жінки	41%	56%
Вік пацієнта	44 роки (7–82 роки)	23 роки (7–64 роки)
Внутрішньочерепна локалізація	79%	73%
Спінальна локалізація	11%	75%
Декілька критеріїв	5%	65%

Таблиця 2

Залучення внутрішніх органів/тканин при хворобі фон Хіппеля–Ліндау [16]

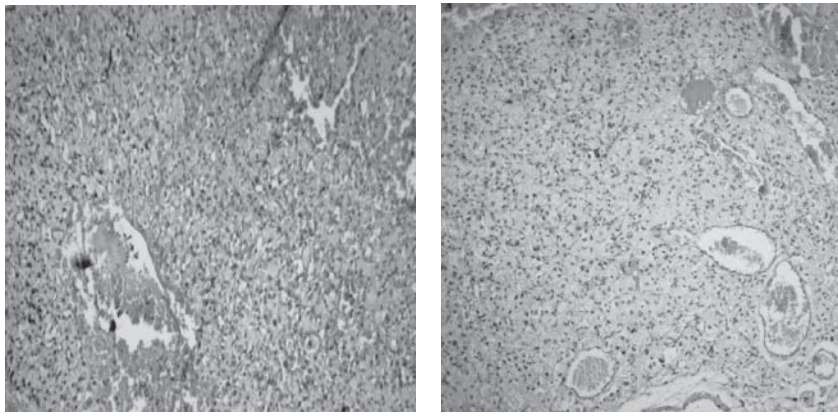
Орган/тканина	Пухлина	Непухлинні ураження
ЦНС	Гемангіобластома	
Око (сітківка)	Гемангіобластома	
Нирки	Світлоклітинний варіант нирковоклітинної карциноми	Кісти
Надниркові залози	Феохромоцитома	
Підшлункова залоза	Нейроендокринна пухлина	Кісти
Внутрішнє вухо	Пухлина ендолімфатичного мішка	
Придаток яєчка	Папілярна цистаденома	

Ангіоми – капілярні новоутворення, які локалізуються при синдромі фон Хіппеля–Ліндау переважно в сітківці ока, у половині випадків вони є двосторонніми і багатофокальними, можуть викликати втрату зору [13, 18].

Нерідкими знахідками при синдромі фон Хіппеля–Ліндау є білатеральний і мультифокальний нирково-клітинний рак та полікістоз нирок, пухлини і кісти підшлункової залози, пухлини репродуктивної системи, феохромоцитома та пухлина ендолімфатичного мішка [14, 16, 18, 20].

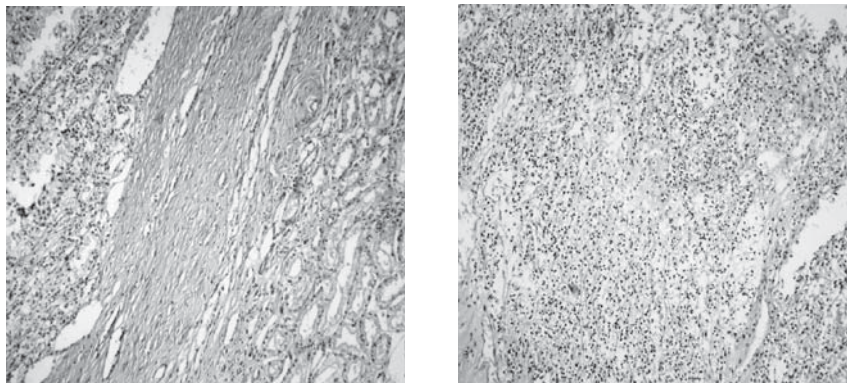
Нирково-клітинний рак є найпоширенішим (40–70% випадків) злоякісним новоутворенням при синдромі Хіппеля – Ліндау, яке зазвичай характеризується латентним клінічним перебігом та виявляється у віці 40–60 років (рис. 2). Наявність класичної тріади симптомів (припухлість та біль в поперековій ділянці, кров у сечі) зазвичай свідчить про розвинене новоутворення. Захворювання частіше носить односторонній характер.

У 45% пацієнтів з синдромом Хіппеля–Ліндау ураження нирок представлено кістами. Поєднання полікістозу нирок з церебральними ангіомами менш характерно, ніж його комбінація з ангіоматозом сітківки.



А **Б**

Рис. 1. Гемангіобластома (мікроскопічна картина, фарбування гематоксилін-еозином, збільшення ×20). А – на фоні переважання стромального компоненту вогнищеві крововиливи в тканину пухлини. В – судинний компонент. Наявні багаточисленні тонкостінні судини різного розміру, які вистелені одношаровим епітелієм (судини капілярного типу). У міжсудинному просторі розташовані інтерстиціальні клітини з гіперхромними ядрами та світлою цитоплазмою



А **Б**

Рис. 2. Світлоклітинний рак нирки (мікроскопічна картина, фарбування гематоксилін-еозином). А – границя між пухлинним фронтом та здоровою тканиною нирки. В – Великі світлі клітини з оптично порожньою цитоплазмою, що містить ліпіди та глікоген. Ядра округлі, мономорфні, що формують альвеолярні, ацинарні, солідні і солідно-залозисті структури

У 35% пацієнтів, які мають синдром фон Хіппеля–Ліндау, полікістоз нирок діагностують посмертно. У дитячому віці при сімейному типі захворювання полікістоз нирок часто є його єдиним проявом [14, 16, 19].

У підшлунковій залозі при синдромі фон Хіппеля–Ліндау можуть з'являтися як доброякісні, так і злоякісні новоутворення, у тому числі кісти і нейроендокринні пухлини (ймовірність розвитку аденокарциноми підшлункової залози у таких хворих не підвищена). Такі пухлини виникають у 70% пацієнтів в середньому у віці 35 років. У 8–17% випадків мають місце нейроендокринні пухлини, які можуть давати метастази, головним чином, в печінку. У більшості випадків вони є повільно зростаючими. Від 30 до 72% уражень підшлункової залози становлять кісти, що носять доброякісний характер і рідко призводять до клінічно значущої ферментативної недостатності, проте відомі випадки повного заміщення кістою нормальних тканин залози з розвитком цукрового діабету [1, 2, 6, 15].

У чоловіків з синдромом фон Хіппеля–Ліндау папілярні цистаденоми становлять 25–60% доброякісних новоутворень придатка яєчка. У жінок можуть утворюватися пухлини широкої зв'язки матки [14, 16].

Феохромоцитома – гормонально активна пухлина, яка формується у внутрішньому (медуллярному) шарі надниркових залоз. Такі пухлини в 95% випадків є доброякісними і майже в половині з них двобічні. Феохромоцитоми особливо небезпечні під час вагітності, тому що супроводжуються високим рівнем материнської та перинатальної смертності. Середній вік хворих з синдромом фон Хіппеля–Ліндау, у яких виникає феохромоцитома, 30 років та виявляється приблизно у 20% всіх випадків. Феохромоцитома може перебігати з артеріальною гіпертензією, збільшеною частотою серцевих скорочень, пітливістю і головним болем. Часто феохромоцитома може виступати єдиним клінічним проявом хвороби, інколи спостерігається у поєднанні з нирково-клітинним раком [13, 15].

Пухлину ендолімфатичного мішка – доброякісну внутрішньочерепну (у внутрішньому вусі) пухлину, нерідко двобічну, виявляють приблизно у 10% хворих з синдромом фон Хіппеля–Ліндау. Вона може викликати дзвін або шум у вухах та запаморочення, пов'язане з порушенням рівноваги, а також парез м'язів обличчя. Без лікування ці пухлини можуть викликати раптову глибоку глухоту. Гістологічно виявляють папілярні кістозні структури, заповнені білковим вмістом. У зв'язку з їх зовнішньою подібністю до аденом, раніше ці пухлини називали «аденокарциномою з низьким ступенем дисплазії» (low-grade), попри відсутність ознак злоякісності [3, 12].

Синдром фон Хіппеля–Ліндау за клінічними (фенотиповими) проявами поділяється на два типи: без феохромоцитоми та з її наявністю.

Залежно від переважною локалізації пухлини виділяють такі її типи (табл. 3):

- 2a – з низьким ризиком розвитку нирково-клітинного раку;
- 2b – з високим ризиком карциноми нирки;
- 2c – розвивається лише феохромоцитома.

При всіх типах та варіантах синдрому фон Хіппеля–Ліндау (крім 2c) існує ймовірність розвитку гемангіобластоми ЦНС та ангіом сітківки (див. табл. 3) [14].

Таблиця 3

Типи хвороби фон Хіппеля–Ліндау [14]

Тип	Клінічні прояви
1	Нирково-клітинний рак і гемангіобластома (ангіоми сітківки, гемангіобластоми ЦНС)
2a	Гемангіобластома (ангіоми сітківки, гемангіобластоми ЦНС) і феохромоцитома
2b	Феохромоцитома і гемангіобластома (ангіоми сітківки, гемангіобластоми ЦНС), нирково-клітинний рак, доброякісні та злоякісні пухлини підшлункової залози, а також кісти
2c	Тільки феохромоцитома

Ми спостерігали пацієнта О., 31 рік, з типовим клінічним перебігом синдрому фон Хіппеля–Ліндау, який перебував на стаціонарному лікуванні в клініці нейрохірургії та неврології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» з 3 по 16 квітня 2012 р.

При поступленні скаржився на головний біль в потиличній ділянці, порушення зору, запаморочення, порушення ходи.

З анамнезу відомо, що пацієнт у 2007 р. переніс оперативне втручання з приводу гемангіобластоми мозочка. У листопаді 2011 р. у зв'язку з появою за даними контрольної магнітно-резонансної томографії (МРТ) нових пухлинних осередків субтенторіальних структур проведено радіохірургічне лікування. В січні 2012 р. у хворого з'явився головний біль, запаморочення, почали наростати порушення зору, ходи. За даними МРТ головного мозку, 2 квітня 2012 р. на фоні поліфокусного пухлинного ураження субтенторіальних структур відмічена оклюзійна гідроцефалія. Четвертого квітня 2012 р. була проведена операція – ендоскопічна перфорація дна 3-го шлуночка.

У післяопераційний період хворий був активний, в ясній свідомості, загальномозкова симптоматика частково регресувала. На 6-ту добу після операції стан погіршився, посилився головний біль, з'явилася сонливість, рівень артеріального тиску підвищився до 150/110 мм рт. ст. Виникло порушення свідомості – оглушення. Був зафіксований один генералізований епінапад.

Стан хворого прогресивно погіршувався, на 8-му добу виникла зупинка дихальної діяльності. Реанімаційні заходи виявились неефективними, констатовано смерть хворого.

Знахідкою при проведенні аутопсії стала наявність у померлого злоякісного утворення обох нирок (гістологічно – низькодиференційований нирково-клітинний світлоклітинний рак).

Таким чином, у даному випадку у пацієнта, який помер у молодому віці (31 рік), впродовж 5 років спостерігали розвиток:

- у 2007 – гемангіобластоми мозочка;
- у 2011 – гемангіобластоми субтенторіальних структур мозочка (рецидив?);
- у 2012 – поліфокусного пухлинного ураження субтенторіальних структур мозочка (прогресування рецидиву?);
- у 2012 – низькодиференційованого двобічного нирково-клітинного світлоклітинного раку.

Розвиток та рецидивування у хворого гемангіобластом ЦНС та злоякісного новоутворення нирок дає змогу запідозрити синдром фон Хіппеля–Ліндау 1-го типу.

Діагноз синдрому (хвороби) фон Хіппеля–Ліндау встановлюють на підставі клінічних критеріїв:

- більше однієї пухлини в ЦНС або оці;
- однієї пухлини в ЦНС або оці та однієї в інших частинах тіла;
- сімейному анамнезі захворювання.

Генетичне тестування проводять з метою виявлення аномального *VHL*-гена у хворого та членів його родини для виявлення групи ризику.

Висновки

Діагностика синдрому фон Хіппеля–Ліндау істотно ускладнена, оскільки він характеризується формуванням множинних пухлин і різноманіттям клінічних проявів. Тому на практиці всім пацієнтам, у яких діагностована поодинока гематоангіобластома або феохромоцитома, носійство мутації гена *VHL* або підтверджений синдром фон Хіппеля–Ліндау, необхідне ретельне динамічне спостереження. Також з огляду на аутосомно-домінантний тип спадкування хвороби і, беручи до уваги високу пенетрантність аномального гена, важливим є багаторазове обстеження членів сім'ї для пошуку мутації гена *VHL* і раннього розпізнавання хвороби, оскільки профілактики хвороби фон Хіппеля–Ліндау не існує.

Література

1. Ершова Е. В., Юкина М. Ю., Трошина Е. А., Бельцевич Д. Г., Мустафаева Э. З. Синдром фон Хиппеля-Линдау. Ожирение и метаболізм. 2011. № 2. С. 65–68.
2. Калинина Л. В., Гусев Е. Наследственные болезни метаболизма и факоматозы : монографія. М., 1981. 248 с.
3. Козлова С. И., Демикова Н. С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование : монографія. М. : КМК, 2007. 448 с.
4. Колеватов А. П., Шевчук Е. В., Заривчацкий М. Ф. Феохромоцитома, ассоциированная с беременностью: обзор литературы. *Пермский медицинский журнал.* 2013. № 30. С. 121–127 с.
5. Blansfield J. A., Choyke L., Morita S. Y., Choyke P. L., Pingpank J. F., Alexander H. R., Seidel G., Shutack Y., Yuldasheva N., Eugeni M., Bartlett D. L., Glenn G. M., Middelton L., Linehan W. M., Libutti S. K. Clinical, genetic and radiographic analysis of 108 patients with von Hippel-Lindau disease manifested by pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 2007. Vol. 142(6). P. 814–818.
6. Endocrine pancreatic tumors in von Hippel-Lindau disease: clinical, histological, and genetic features / Corcos O. et al. *Pancreas. 2*008. Vol. 37(1). P. 85–93.
7. Decker H. J., Weidt E. J., Brieger J. Genetic characteristics of Von Hippel-Lindau disease. *Cancer Genet. Cytogenet*. 1997. Vol. 93 (1). P. 74–83.
8. DeLellis R. A., Lloyd R. V., Heitz P. U., Eng C. World Health Organization classifi cation of tumours: Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. *IARC*: Press (Lyon). 2004.
9. Central nervous system involvement in von Hippel-Lindau disease / Filling-Katz M. R. et al. *Neurology*. 1991. Vol. 41. P. 41–46.
10. Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease related tumors / Jimenez C. Et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94 (2). P. 386–391.
11. Kirn H. J., Butman J. A., Brewer C., Zalewski C., Vortmeyer A. O., Glenn G., Oldfi eld E. H., Lonser R. R. Tumors of the endolymphatic sac in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for their natural history, diagnosis, and treatment. *J. Neurosurg.* 2005. Vol. 102. P. 503–512.
12. Pheochromocytomas in VHL disease: distinct histopathologic phenotype compared to pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 / Koch C. A. et al. *Endocrine Pathol.* 2002. Vol.13 (1). P. 17–27.
13. Latif F., Tory K., Gnarra J., Yao M., Duh F. M., Orcutt M. L., Stackhouse T., Kuzmin I., Modi W., Geil L. Identifi cation of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993. Vol. 260. P. 1317–1320.
14. Lonser R. R., Glenn G. M., Walther M., Chew E. Y., Libutti S. K., Linehan W. M., Oldfield E. H. von Hippel-Lindau disease. *Lancet.* 2003. Vol. 361(9374). P. 2059–67.
15. Lubensky I. A., Gnarra J. R., Bertheau P., Walther M. M., Linehan W. M., Zhuang Z. Allelic deletion of the VHL gene detected in multiple microscopic clear cell renal lesions in von Hippel-Lindau disease patients. *Am. J. Pathol.* 1996. Vol.149. P. 2089–2094.

16. Louis D. N., Ohgaki H., Wiestler O. D., Cavenee W. K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System Revised : 4th Edition. P. 304–306.

17. von Hippel–Lindau disease: a genetic study / Maher E. R. et al. *J. Med. Genet.* 1991. Vol. 28. P. 443–447.

18. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel–Lindau disease / Neumann H. P. et al. *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. P. 1531–1538.

19. Ploussard G., Droupy S., Ferlicot S., Pies R., Rocher L., Richard S., Benoit G. Local recurrence after nephron-sparing surgery in von Hippel-Lindau disease. *Urology.* 2007. Vol. 70 (3). P. 435–439.

20. Singh A. D., Shields C. L., Shields J. A. Hippel-Lindau disease. *Surv. Ophthalmol.* 2001. Vol. 46 (2). P. 117–142.

21. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma / Weise M. et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2002. Vol. 87. P. 1955–1960.

22. Wong W. T., Liang K.J., Hammel K., Coleman H. R., Chew E. Y. Intravitreal Ranibizumab Therapy for retinal Capillary Hemangioblastoma Related to von Hippel-Lindau Disease. *Ophthalmol*. 2008. Vol. 115. P. 1957–1964.

Синдром фон Хиппеля–Линдау

И. В. КАНЦЕРА, А. В. ЛЫСАК

Национальный военно-медицинский клинический центр «Главный военный клинический госпиталь»

Резюме. *Синдром фон Хиппеля–Линдау (болезнь фон Хиппеля–Линдау, VHL-синдром) – генная патология, обуславливающая развитие в организме ряда полиморфных опухолей. Примерно в 80% случаев она наследуется аутосомно-доминантным способом с неполной пенетрантностью гена, то есть вероятность рождения больного ребенка при наличии заболевания у одного из родителей составляет от 50 до 100%. Примерно еще в 20% случаев измененный ген является результатом новой мутации, которая возникла спонтанно либо во время сперматогенеза, оогенеза либо в самом начале эмбриогенеза. Аберрации затрагивают участок p25/26, расположенный в коротком плече 3-й хромосомы, которая кодирует ген подавления опухолевого роста VHL. Мутации этого гена предотвращают образование VHL-белка или приводят к продуцированию аномального белка, который не может эффективно регулировать рост и деление клеток. Вследствие этого происходит неконтролируемый рост и пролиферация клеток, что приводит к образованию опухолей и кист, характерных для синдрома фон Хиппеля–Линдау. На сегодняшний день известно около 140 мутаций данного гена. Поэтому знание патогенеза этой патологии, раннее обследование пациентов с помощью современных технологий и лабораторных исследований, а также генетическая диагностика имеют решающее значение для подтверждения правильности диагноза или установления факта носительства мутаций. Это в свою очередь позволяет выявить группы пациентов стандартного и повышенного риска.*

Ключевые слова: *синдром фон Хиппеля–Линдау, ангиома сетчатки, гемангиобластома, феохромоцитома, новообразования почек и поджелудочной железы.*

Von Hippel-Lindau Syndrome

I. V. KANTSERA, A. V. LYSAK

National Military Medical Clinical Center «Main Military Clinical Hospital»

Summary. *Von Hippel-Lindau syndrome (von Hippel-Lindau disease, VHL-syndrome) is a genetic disorder causing a number of various types of tumors in the human body. Approximately 80% of cases have autosomal dominant inheritance pattern with partial gene penetration, i.e. the probability of having a child with the disease is 50 to 100% if one of the parents is affected. In around 20% more cases, the mutation of the gene occurs spontaneously either during spermatogenesis or oogenesis, or at the very beginning of the embryogenesis. Aberrations occur in p25/26 site, located in the short arm of the 3rd chromosome encoding VHL tumor suppressor. Mutations of this gene cause abnormalities in VHL protein interfering with the normal cell cycle. Consequently, uncontrollable growth and proliferation of cells occur, which results in forming tumors and cysts characteristic of von Hippel-Lindau syndrome. Up to date, there are approximately 140 known mutations of this gene. This is why pathophysiology understanding of the disease, early clinical examination with the help of current techniques and laboratory diagnostics, as well as genetic testing are crucial for the correct diagnosis and confirming the presence of mutation. This, in turn, allows detecting standard-risk and high-risk groups.*

Key words: *von Hippel-Lindau syndrome, retinal angioma, hemangioblastoma, pheochromocytoma, neoplasms of the kidneys and pancreas.*

УДК 616.71-001.59-844 DOI: 10.32751/2310-4910-2019-26-08

Об'єктивізація результатів хірургічного лікування постраждалих з септичними незрощеннями великогомілкової кістки

А.К. РУШАЙ[1], О.В. БОРЗИХ[2], О.О. МАРТИНЧУК[3], Н.О. БОРЗИХ[4], В.Г. ШИПУНОВ[2]

[1] – *Національний медичний університет імені О.О. Богомольця*
[2] – *Національний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»*
[3] – *Міська клінічна лікарня № 1, Київ*
[4] – *ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»*

Резюме

Обґрунтування. *Кількість септичних незрощень великогомілкової кістки останнім часом має тенденцію до зростання, що стає медичною і соціальною*