

DOI: 10.26693/jmbs03.07.084

УДК 616.33-006-089.86-036.8

В'юн С. В.

ХІРУРГІЧНА ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ РИЗИКУ НЕСПРОМОЖНОСТІ СТРАВОХІДНО-КИШКОВОГО АНАСТОМОЗУ

Харківський національний медичний університет, Україна

serhii.viun@gmail.com

Проведено аналіз лікування 74 хворих з раком шлунка, яким була виконана гастректомія. Стандартна передопераційна підготовка була доповнена визначенням групи ризику неспроможності стравохідно-кишкового анастомозу для кожного пацієнта. Було виділено три ступені ризику неспроможності стравохідно-кишкового анастомозу: I ступінь (незначний ризик), II ступінь (помірний ризик), III ступінь (високий ризик).

Відповідно до обумовлених інтраопераційним ризиком розвитку неспроможності швів нами запропонована наступна хірургічна тактика. При незначному ризику неспроможності вважали за можливе виконання гастректомії з одномоментним її анастомозуванням одним з відомих способів. В якості рекомендації вирішувалося питання необхідності декомпресії зони анастомозу. При помірному ризику розвитку неспроможності швів вважали обов'язковим виконання декомпресії зони анастомозу (інтубація трансназально проведеним зондом за зону анастомозу); також проведення курсу доопераційної та післяопераційної фотодинамічної терапії (за розробленою нами методикою). Передопераційна фотодинамічна терапія виконувалась з метою зменшення розмірів пухлиної та запальної інфільтрації, реканалізації при стенозах стравохідно-шлункового переходу. Фотодинамічну терапію також застосовували в ранньому післяопераційному періоді після отримання морфологічного висновку про наявність пухлинних клітин в краях резекції. При високому ризику неспроможності швів ми виконувати гастректомію з розвантажувальною єюностомією.

Ключові слова: рак шлунка, гастректомія, неспроможність стравохідно-кишкового анастомозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в контексті науково-дослідної роботи кафедри хірургії № 1 ХНМУ «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітини,

судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів на високий ризик розвитку післяопераційних ускладнень», № державної реєстрації 0116U004991.

Введення. Гастректомія (ГЕ), до теперішнього часу залишається для хворих з раком шлунка (РШ) єдиним хірургічним методом лікування і шансом на довгострокове виживання. Зниження ризику високотравматичних операцій з приводу РШ і розширення показань до них у пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень в післяопераційному періоді представляє одну з найактуальніших проблем хірургії [1, 2].

До теперішнього часу немає однозначної думки про можливість проведення радикальних операцій хворим РШ з високим ризиком неспроможності швів стравохідно-кишкових анастомозів (СКА), що мають, як правило, обтяжливу супутню патологію [3]. Помилки діагностики та прогнозування ступеня операційного ризику призводять до невиправданої відмови від хірургічного втручання у хворих з резектабельною пухлиною [4, 5].

Ряд авторів відзначають, що у даної групи хворих обсяг оперативного втручання і лімфодиссекції є визначальним фактором ризику ускладненого перебігу раннього післяопераційного періоду [6, 7]. У той же час, сучасні успіхи анестезіології та реаніматології, вдосконалення хірургічної техніки і впровадження нових технологій лікування РШ сприяє успішному виконанню високотравматичних хірургічних втручань і забезпечує хороші безпосередні результати оперативного лікування хворих РШ груп високого хірургічного ризику [8, 9].

До теперішнього часу актуальною залишається проблема вибору оптимальної хірургічної тактики у пацієнтів похилого віку, що страждають РШ [10, 11].

Відсутність алгоритму передопераційної оцінки функціональної операбельності хворого, труднощі доопераційного стадіювання пухлинного процесу, сумніви в необхідності виконання високотравматичних втручань з урахуванням віддалених результатів, високий ризик ускладненого перебігу раннього

післяопераційного періоду, надає актуальність даному дослідженню [12].

Мета дослідження. Поліпшення результатів лікування хворих на рак шлунка та зниження частоти ускладнень раннього післяопераційного періоду групи пацієнтів високого хірургічного ризику шляхом удосконалення передопераційної підготовки, з прогнозуванням ризику виникнення ускладнень і впровадження лікувально-діагностичного алгоритму у цих хворих.

Матеріали і методи дослідження. Проведено вивчення та аналіз результатів хірургічного лікування хворих з неспроможністю стравохідного анастомозу після резекції стравоходу та шлунку, гастректомії з формуванням стравохідного анастомозу, які перебували на лікуванні у 2014–2017 роках у відділенні захворювань стравоходу та шлунково-кишкового тракту ДУ «ІЗНХ ім. В. Т. Зайцева НАМНУ». Серед оперованих хворих переважали особи старше 50 років (78,4%). В дослідженні були включені пацієнти від 40 до 72 років.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

Всі хворі були обстежені за стандартною схемою, що включає: клініко-анамнестичне дослідження, основні клініко-лабораторні та біохімічні показники крові, коагулограма, показники імунограми та спеціальні методи дослідження: електрокардіографія, рентгенографія органів грудної порожнини та рентгенологічне дослідження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з використанням контрастної речовини, ультразвукова діагностика органів грудної та черевної порожнин, комп'ютерна томографія органів грудної та черевної порожнин з використанням контрастної речовини, відеоендоскопія з заборою біопсійного матеріалу та гістоморфологічні дослідження.

Отримані дані обробляли методом аналізу таблиць сполученості за допомогою пакета програм Statistica.

Результати дослідження та їх обговорення. Всі досліджувані пацієнти мали пухлини тіла або кардіального відділу шлунку Т 3-4 (відповідно до класифікації UICC (7-е видання, 2009). Розподіл хворих по локалізації пухлинного ураження в шлунку було наступним: у 46 (62,2%) – в області тіла і у 22 (29,7%) – в проксимальному відділі (з них у 14 (18,9%) – в області кардії (III тип по Siewert JR),

у 8 (10,8%) – з переходом на абдомінальний відділ стравоходу (II тип за Siewert JR). У 6 (8, 1%) хворих пухлина розташовувалася в куксі резектованого органу.

За даними гістологічних досліджень переважна більшість новоутворень була представлена аденокарциномою (94,8%). На всі інші види пухлин доводилося 5,2%.

Діагностична програма у хворих РШ вирішувала наступні завдання: встановлення факту, локалізації, розмірів і місцевої поширеності пухлини; ідентифікація характеру (гістологічної структури та ступеня диференціювання) пухлинної тканини; виявлення можливих метастазів в регіонарні лімфатичні вузли; виявлення віддалених метастазів; встановлення показань і протипоказань до оперативного лікування, визначення ступеня операційного ризику.

Для вирішення цих завдань проводилося комплексне клініко-інструментальне обстеження хворих. Всі пацієнти обстежені в обсязі клінічного мінімуму (клінічний аналіз крові, коагулограма, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі). В біохімічному аналізі крові оцінювали протеїнограму, рівень глюкози, загального білірубіну, печінкових ферментів, амілази, електролітний баланс.

Всім хворим з підозрою на пухлинне ураження шлунка виконували стандартне обстеження, що включало в себе рентгеноскопію шлунка, рентгенографію органів грудної клітини, фіброгастродуоденоскопію (ФГДС) з біопсією та УЗД органів черевної порожнини, МСКТ та МРТ.

Обов'язковим етапом ФГДС було виконання біопсії з п'яти точок. ФГДС також використовувалася в післяопераційному періоді для контролю за станом зони анастомозу. При морфологічному дослідженні матеріалу біопсії, отриманого під час ФГДС, відображалися такі характеристики новоутворення: характер ураження (пухлинний або непухлинний), гістологічний тип неоплазії (WHO (2000); первинне або вторинне ураження і наявність інвазії в підслизовий шар слизової оболонки. При плануванні оперативного лікування призначали ЕКГ і консультацію терапевта, а також ЕхоКГ.

Нами була розроблена та впроваджена методика розподілу пацієнтів і їх лікування в залежності від ступеня ризику неспроможності СКА.

З огляду на колективний досвід клініки, а також доступні нам літературні відомості щодо основних причин неспроможності СКА, для визначення ступеня ризику розвитку цього ускладнення нами враховані такі фактори: 1. ішемія передбачуваного анастомозу; 2. інфікування черевної порожнини; 3. наявність гіперглікемії; 4. білковий дефіцит; 5. супутні захворювання, що негативно впливають на репарацію тканин (перш за все, цукровий діабет);

6. стадія пухлинного процесу; 7. наявність анемії; 8. ступінь тяжкості стану пацієнта; 9. вид оперативного втручання (планове / ургентне); 10. обсяг і тривалість оперативного втручання.

Для зручності в практичній діяльності ургентного хірурга, кожному з цих критеріїв присвоєно тільки три можливих параметра: 0 балів – фактор відсутній, 1 бал – відповідає незначним змін і 2 бали – значні відхилення. Вид оперативного втручання оцінювався наступним чином: «планове» 1 –бал, «ургентне» – 2 бали.

Обсяг і тривалість оперативного втручання оцінювали за кількістю резектованих органів: GE 1 бал, GE в комбінації з резекцією одного або декількох органів 2 бали. У кожному конкретному випадку проводиться підсумовування балів, а ступінь ризику розвитку неспроможності швів визначається наступним чином:

I ступінь (незначний ризик) – від 1 до 5 балів;

II степнь (помірний ризик) – від 6 до 10 балів;

III ступінь (високий ризик) – від 11 до 20 балів.

У поясненні даної градації необхідно підкреслити, що незначний ризик розвитку неспроможності швів при найсприятливішій хірургічній ситуації завжди мав місце, наявність незначних відхилень до чотирьох чинників, що враховувались, створювало помірний ступінь ризику; наявність відхилень більше 3 факторів, або виражених відхилень критеріїв визначала високий ризик неспроможності. У тих випадках, коли враховувався критерій, який мав домінантне значення (наприклад, явна ішемія), йому надавалося 5 балів, що також становило високий ризик розвитку ускладнень.

Незначний ризик неспроможності визначено нами у пацієнтів, оперованих переважно у плановому порядку, в умовах достатнього кровопостачання анастомозуючих ділянок органів, при відсутності перитоніту і первинного інфікування черевної порожнини, проявів ШКК, адекватної декомпресії зони анастомозу, відсутності або незначному білковому і імунodefіциті, відсутності або компенсації супутніх захворювань.

Помірний ризик неспроможності швів анастомозу встановлювався нами у хворих, оперованих планово і ургентно, в умовах помірних порушень анастомозуючих ділянок кишки, які компенсувалися за рахунок проведення попереджувальних заходів.

Високий ризик неспроможності швів встановлювали у пацієнтів, оперованих, переважно, ургентно, в умовах виражених порушень будь-якого з врахованих параметрів, незначних порушеннях 3-х і більше врахованих параметрів.

Відповідно до обумовлених ризиків розвитку неспроможності швів нами запропонована наступна хірургічна тактика. При незначному ризику не-

спроможності вважали за можливе виконання GE з одномоментним її анастомозуванням одним з відомих способів. В якості рекомендації вирішувалося питання необхідності декомпресії зони анастомозу. Післяопераційний період забезпечували адекватним консервативним лікуванням, що включало антибіотикотерапію і імунокоррекцію, а також посиндромну корекцію органних порушень.

При помірному ризику розвитку неспроможності швів вважали обов'язковим вимвиконання декомпресії зони анастомозу (інтубація трансназально проведенням зондом за зону анастомозу); також проведення курсу доопераційної та післяопераційної ФДТ (за розробленою нами методикою). Передопераційна ФДТ виконувалась з метою зменшення розмірів пухлини, реканалізації при стенозах стравохідно-шлункового переходу. ФДТ також застосовували в ранньому післяопераційному періоді після отримання морфологічного висновку про наявність пухлинних клітин в кряях резекції. Післяопераційний період був забезпечений адекватним консервативним лікуванням.

При високому ризику неспроможності швів ми виконували GE з розвантажувальною єюностомою (рисунком). Післяопераційний період забезпечували адекватним консервативним лікуванням, що включало раннє ентеральне зондове харчування, парентеральне харчування, антибіотикотерапію та імунокоррекцію, а також посиндромну корекцію виявлених метаболічних порушень.

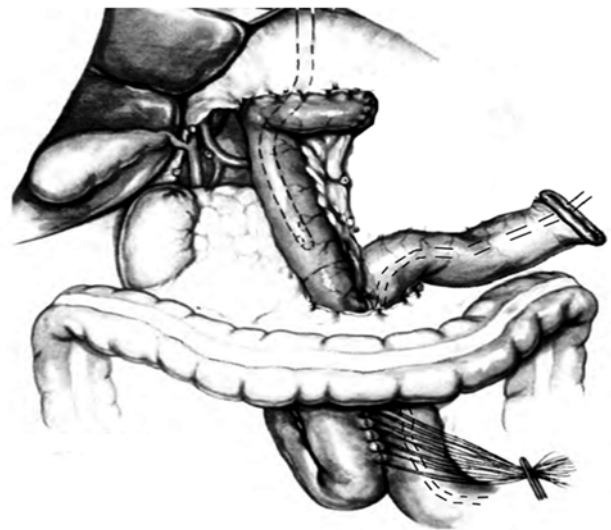


Рис. Гастректомія з розвантажувальною єюностомою

Серед усіх хворих було 10 пацієнтів з I ступенем ризику (незначний ризик), 49 пацієнтів з II ступенем ризику (помірний ризик) і 15 пацієнтів з III ступенем (високий ризик). У даній роботі ми свідомо відбирали пацієнтів з помірною (ближче до

високої) і високим ступенем ризику розвитку неспроможності стравохідно-кишкового анастомозу. До I ступеня ризику відносились пацієнти з незначними відхиленнями в клініко-лабораторних дослідженнях, без важких супутніх захворювань і з непоширеним пухлинним процесом. До II ступеня ризику відносились пацієнти з значимими відхиленнями в клініко-лабораторних показниках, з супутньою патологією та помірним поширенням пухлинного процесу. До III ступеня ризику відносились пацієнти яким було потрібно ургентне оперативне лікування в зв'язку з кровотечею або перфорацією пухлини, з поширеною стадією пухлинного процесу, значними змінами в клініко-лабораторних показниках, наявністю важкої супутньої патології та важким соматичним станом пацієнта.

Таким чином завдяки більш ретельному обстеженню хворих, визначення функціональної операбельності пацієнтів, та визначення чіткої резектабельності пухлини, точної кількості уражених лімфатичних вузлів, нам вдалося чітко визначити обсяг оперативного втручання, вид лімфодисекції. Корекція відхилень у клініко-лабораторних показниках, профілактичне лікування хронічних захворювань, дозволило покращити загальний стан хворих, та підвищити рівень функціональної операбельності хворих. Визначення ступеня ризику розвитку неспроможності стравохідно-кишкового анастомозу, дозволило вибрати хірургічну тактику окремо для кожного пацієнта. Запропонована методика дозволила знизити ризик розвитку ускладнень в ранньому післяопераційному періоді.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Однією з причин незадовільних результатів лікування хворих на рак шлунка, які перенесли гастректомії, є розвиток неспроможності езофагоєюноанастомозу, яка складає в групі порівняння 12,0%, найбільш часто виникають у хворих старшої вікової групи, в разі наявності двох і більше супутніх захворювань, в III–IV стадії розвитку пухлинного процесу і при наявності ускладнень з боку пухлини.

Обстеження в доопераційному періоді за запропонованим нами алгоритмом послідовності діагностичних заходів, що дало можливість чітко визначити обсяг майбутнього оперативного втручання, анестезіологічної допомоги, а також методика розподілу пацієнтів та їх лікування в залежності від ступеня ризику неспроможності стравохідно-кишкового анастомозу дозволили досягти максимального зменшення ускладнень в ранньому післяопераційному періоді. Розроблена комплексна програма послідовних заходів дозволила істотно знизити ризик розвитку неспроможності езофагоєюноанастомозу, навіть при ускладненому перебігу раку шлунка і поліпшити безпосередні результати хірургічного лікування раку шлунка за рахунок зниження рівня летальності в ранньому післяопераційному періоді з 10,8% до 4,2%, а також показники річної, дворічної і трирічної виживаності відповідно до 93,6%, 75,7% і 47,2%.

Можливо стверджувати, що застосування методики розподілу хворих по групах з різним ризиком розвитку неспроможності для подальшого планування хірургічної тактики має гарні результати, а дослідження в цьому напрямку є перспективними.

References

1. Ahmetzyanov FSh. Puti resheniya problemyi hirurgicheskogo lecheniya raka zheludka. *Kazanskiy med zh.* 2017; 4: 32-40. [Russian]
2. Baryishev AG, Hachaturyan NV, Valyakis DA, Lyisenko AO, Kalincheva YuS, Bodnya MV. Otsenka funktsionalnoy effektivnosti razlichnykh sposobov vosstanovleniya pischevaritelnoy sistemiyi posle gastrektomii. *Innovatsionnaya meditsina Kubani.* 2016; 3: 41-8. [Russian]
3. Boyko VV, Labash P, Zamyatin PN. Analiz tendentsiy smertnosti naseleniya ot raka pischevoda v stranah Tsentralnoy i Vostochnoy Evropyi. *Collection of materials of the 2nd International scientific conference "Problems and prospects of territories socio-economic development"*. Opole, Poland. 2014: 219-21. [Russian]
4. Boyko VV, Savvi SA, Ivanova YuV, Bodrova AYU, Zhidetskiy VV, Mushenko EV. Transhiatalnaya ekstirpatsiya pischevoda pri nesostoyatelnosti pischevodnykh anastomozov i povrezhdeniyah pischevoda, oslozhnennykh mediastinitom. *Harkivska hirurhichna shkola: medichniy naukovopraktichniy zhurnal.* 2016; 2: 52-5. [Russian]
5. Volkov SV. Nesostoyatelnost pischevodno-kishechnogo anastomozu u bolnykh posle tipovykh i kombinirovannykh gastrektomiy: klinicheskie i hirurgicheskie aspektyi. *Vestnik ChGU.* 2010; 3: 44-51. [Russian]
6. Biondi A, Cananzi FC, Persiani R, Papa V, Degiuli M, Doglietto GB, D'Ugo D. The road to curative surgery in gastric cancer treatment: a different path in the elderly? *J Am Coll Surg.* 2012; 215(6): 858-67. PMID: 23036827. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.021
7. Chernyavskiy AA, Lavrov NA. Sovremennyye podhodyi k hirurgicheskomy lecheniyu raka pischevodno-zheludochnogo perehoda. *Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii.* 2012; 2: 13-23. [Russian]
8. Maruyama K, Katai H. Surgical treatment of gastric cancer in Japan, trend from standardization to individualization. *Chirurgia (Bucur).* 2014; 109(6): 722-30. PMID: 25560493
9. Rossi M, Dellagiocoma G, Dalle Ore G, Bovolato M, Pellini F, Cadamuro M, Moretto G, et al. 1998. Gastric cancer. Which resection? *Minerva chir.* 1998; 53(1-2): 9-14. PMID: 9577130

10. Sakurai K, Muguruma K, Nagahara H, Kimura K, Toyokawa T, Amano R, et al. The outcome of surgical treatment for patients with gastric carcinoma. *J Surg Oncol.* 2015; 111(7): 848-54. PMID: 25753213. PMCID: PMC5023995. DOI: 10.1002/jso.23896
11. Wei HB, Wei B, Zheng ZH, Zheng F, Qiu WS, Guo WP, et al. Comparative study on three types of digestive reconstruction after total gastrectomy. *ZaZhi.* 2012 Jul; 9(4): 301-4. PMID: 18521694. DOI: 10.1007/s11605-008-0548-1
12. Wei MT, Zhang YC, Deng XB, Yang TH, He YZ, Wang ZQ. Transthoracic vs transhiatal surgery for cancer of the esophagogastric junction: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(29): 1083-92. PMID: 25110447. PMCID: PMC4123349. DOI: 10.3748/wjg.v20.i29.10183

УДК 616.33-006-089.86-036.8

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ
ПИЩЕВОДНО-КИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА**

Вьюн С. В.

Резюме. Проведен анализ лечения 74 больных с раком желудка, которым была выполнена гастрэктомия. Стандартная предоперационная подготовка была дополнена определением группы риска несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза для каждого пациента. Было выделено три степени риска несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза: I степень (незначительный риск), II степень (умеренный риск), III степень (высокий риск). Согласно обусловленным интраоперационным риском развития несостоятельности швов предложена следующая хирургическая тактика. При незначительном риске несостоятельности считали возможным выполнение гастрэктомии с одномоментным ее анастомозированием одним из известных способов. В качестве рекомендации решался вопрос о необходимости декомпрессии зоны анастомоза. При умеренном риске развития несостоятельности швов считали обязательное выполнение декомпрессии зоны анастомоза (интубация трансназально проведенным зондом за зону анастомоза) также проведение курса предоперационной и послеоперационной фотодинамической терапии (по разработанной нами методике). Предоперационная фотодинамическая терапия выполнялась с целью уменьшения размеров опухолевой и воспалительной инфильтрации, реканализации при стенозах пищеводно-желудочного перехода. Фотодинамическую терапию также применяли в раннем послеоперационном периоде после получения морфологического вывода о наличии опухолевых клеток в краях резекции. При высоком риске несостоятельности швов мы выполняли гастрэктомию с разгрузочной еюностомой.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза.

UDC 616.33-006-089.86-036.8

**Surgical Tactics of the Gastric Cancer Patients Treatment Depending
on the Degree of the Esophageal-intestinal Anastomotic Leak Development Risk**

Viun S. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to improve the results of treatment for patients with gastric cancer and reduce the frequency of complications of the early postoperative period in a group of patients with high surgical risk by improving preoperative preparation, with prediction of the risk of complications and the introduction of treatment and diagnostic algorithm in these patients.

Material and methods. We analyzed the treatment of 74 patients with gastric cancer who underwent gastrectomy. Standard preoperative preparation was supplemented with a definition of the risk group for insolvency of the esophageal-intestinal anastomosis for each patient. Three degrees of risk of insolvency of the esophageal-intestinal anastomosis were identified: degree I (minor risk), degree II (moderate risk), and degree III (high risk). Patients with insignificant deviations in clinical and laboratory studies, without severe concomitant diseases and with an uncommon tumor process were treated as the risk degree I. Patients with risk degree II included patients with significant deviations in clinical laboratory parameters, with comorbidities and moderate spread of the tumor process. Patients who required urgent surgical treatment due to bleeding or perforation of the tumor, a common stage of the tumor process, significant changes in clinical and laboratory parameters, the presence of severe concomitant pathology and the severe somatic condition of the patient were referred to the risk degree III.

Results and discussion. According to the intraoperative risk of joint failure, the following surgical tactics were proposed. With a slight risk of insolvency, it was considered possible to perform a gastrectomy with simultaneous anastomosing with one of the known methods. As a recommendation, we suggested resolving the issue in need for decompression of the anastomosis zone. With a moderate risk of suture failure, it was considered

mandatory to perform decompression of the anastomosis zone (intubation with a transnasal probe for the anastomosis zone) and also to conduct a course of preoperative and postoperative photodynamic therapy (according to the method developed by us). Preoperative photodynamic therapy was performed in order to reduce the size of tumor and inflammatory infiltration, recanalization with stenosis of the esophageal-gastric junction. Photodynamic therapy was also used in the early postoperative period after receiving a morphological conclusion about the presence of tumor cells at the resection edges. At high risk of suture failure, we performed a gastrectomy with unloading jejunostomy. Among all patients, there were 10 patients with the risk degree I (minor risk), 49 patients with the risk degree II (moderate risk) and 15 patients with the risk degree III (high risk).

Conclusions. We developed a comprehensive program of successive measures that significantly reduced the risk of developing an esophageal-intestinal anastomosis, even with a complicated course of gastric cancer, and improved the immediate results of surgical treatment of gastric cancer by reducing the mortality rate in the early postoperative period from 10.8% to 4.2%. The annual, two-year and three-year survival was 93.6%, 75.7% and 47.2%, respectively.

Keywords: gastric cancer, gastrectomy, esophageal-intestinal anastomosis failure.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 02.09.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування