

АНОТАЦІЯ

Квашніна А. А. Діагностика, прогнозування та профілактика післяопераційних перитонеальних спайок у дітей. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» (наукова спеціальність – «Дитяча хірургія»). – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

Незважаючи на значний прогрес у дослідженні патогенезу післяопераційного спайкоутворення, впровадження сучасних хірургічних технік та матеріалів, післяопераційні перитонеальні спайки (ППС) залишаються нерозв'язаною проблемою хірургії. У педіатричній практиці клінічні наслідки ППС мають особливе значення у зв'язку зі збільшенням обсягу та складністю втручань у дитячій хірургії, а також схильністю до спайкоутворення саме у дитячому віці в наслідок активності обмінних процесів у сполучній тканині.

Аналіз сучасних даних літератури показав, що сьогодні недостатньо вивчені питання прогнозування та профілактики післяопераційного адгезіогенезу. Чи не єдиним нині рекомендованим способом профілактики ППС з клінічно доведеною ефективністю є інтраопераційне застосування бар'єрних засобів у вигляді гелів або мембран. Проте не визначено їхній оптимальний склад та спосіб застосування, а також загалом доказова база для цієї категорії засобів ще не є достатньою, особливо у дитячій хірургії. Також не існує загально прийнятих підходів до лікування клінічних наслідків ППС у дітей, зокрема клінічно обґрунтованих показань до хірургічного лікування та його обсягів, способів визначення пацієнтів з високим індивідуальним ризиком спайкозумовлених ускладнень. Розв'язання цих проблем дозволило б значно знизити кількість клінічно маніфестованих наслідків ППС.

Метою роботи було підвищення ефективності діагностики і профілактики післяопераційних перитонеальних спайок у дітей шляхом

визначення фено- й генотипових особливостей та прогнозування ризику інтраабдомінального спайкоутворення.

У процесі роботи передбачалося розв'язати такі завдання: вивчити частоту та клініко-анамнестичні особливості розвитку ППС у дітей; визначити прогностичну значущість фено- й генотипових особливостей дітей для оцінки ризику інтраабдомінального спайкоутворення за наявності стигм сполучнотканинної дисплазії; розробити спосіб прогнозування розвитку перитонеальних спайок у дітей; розробити та вивчити в експерименті ефективність методики інтраабдомінальної профілактики ППС; розробити спосіб інтраопераційної профілактики спайкоутворення у дітей; вивчити ефективність та безпечність запропонованого способу профілактики спайкоутворення у дітей з абдомінальною хірургічною патологією.

Для досягнення мети дослідження вважали за доцільне провести клініко-експериментальне дослідження у кілька етапів: експериментальний, ретроспективний та проспективний.

Клінічні етапи роботи виконано за період 2014–2020 рр. на клінічній базі кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету – у хірургічних відділеннях КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради (КНП «ООДКЛ» ООР). Під нашим спостереженням за цей період перебувало 428 дітей з набутою кишковою непрохідністю, серед яких ППС були етіологічним чинником кишкової непрохідності у кожній п'ятій дитини (20,8 %), а серед дітей старшого віку – більш ніж у половини випадків (52,5 %).

Об'єктом ретроспективного етапу дослідження були післяопераційні перитонеальні спайки у 93 дітей. Більшість з цих дітей госпіталізовано з приводу спайкової кишкової непрохідності (СКН) – 89 (95,7 %), решту – з приводу хронічного абдомінального болю, зумовленого спайками. Первинна операція частіше за все була виконана з приводу гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини (57,2 %), зокрема у 44 (49,4 %) при апендикулярному перитоніті (АП). Цей факт, з одного боку, підкреслює

патогенетичне значення медіаторів запалення у пригніченні фібринолітичних процесів, а з другого – обґрунтовує необхідність розробки способу профілактики утворення ППС саме у пацієнтів з перитонітом.

У більшості хворих визначалися явища пізньої СКН (ПСКН) – у 71 (79,7 %) пацієнта. Середній час до виникнення першого епізоду ПСКН після первинного хірургічного втручання становив при цьому $(26,6 \pm 27,9)$ місяця.

Превалював підгострий клінічний перебіг при всіх строках виникнення СКН. Клінічна симптоматика залежала від віку дитини, давності захворювання, розповсюдження та топіки спайкового процесу, механізму виникнення непрохідності. Розвиток ранньої СКН у всіх наших спостереженнях відбувався на тлі затяжного перебігу перитоніту та системного запалення (94,4 %), у більшості випадків супроводжувався розвитком післяопераційних інфільтратів, абсцесів, оментиту, що й зумовлювали показання до релапаротомії.

Необхідність у хірургічному втручанні виникла у 74 (83,1 %). Найчастіше обсяг хірургічного лікування становив адгезіолізис із ліквідацією кишкової непрохідності (63; 67,8 %). У 22 (29,3 %) випадках інтраопераційно було визначено наявність странгуляції. Необоротні некротичні зміни внаслідок странгуляції, що зумовили виконання резекції ділянки кишечника, були визначені у 12,9 % випадків, що у 4,3 % випадків супроводжувались явищами перитоніту.

Важливе значення для практичної діяльності має визначення пацієнтів за странгуляційним характером СКН, які потребують невідкладного хірургічного лікування. Тому вважали за доцільне провести аналіз зв'язку окремих клініко-параклінічних ознак і характеру інтраабдомінального процесу, визначеного інтраопераційно. Було проаналізовано прогностичну цінність 36 ознак. Статистично достовірний зв'язок із странгуляцією продемонстрували: ажіотована поведінка дитини ($p=0,022$), тахікардія ($p=0,015$), позитивні симптоми подразнення очеревини при первинному огляді ($p \leq 0,001$), наявність гіперлейкоцитозу ($p=0,04$). Високу інформативність має визначення

вільної рідини у череві при УЗД ($p \leq 0,001$) та потовщення стінки кишки ≥ 3 мм ($p=0,012$). При цьому сильний кореляційний зв'язок з наявністю странгуляції ($\chi^2=49,948$; $p \leq 0,001$) демонструє одночасне визначення двох із зазначених ознак, що є клінічним обґрунтуванням активної лікувальної тактики.

Для розробки ефективної та доступної превентивної стратегії вважали за доцільне вивчити ефективність антиадгезивних гелів (ААГ) на основі полімеризованого гіалуронату натрію різного складу в експерименті для оптимізації клінічного застосування засобу. Об'єктом дослідження експериментального етапу були щури лінії *Wistar* ($n=45$). Моделювання ППС проводилося за розробленою методикою, що давала змогу оцінити вплив запропонованого засобу, але при цьому була максимально щадною до піддослідних тварин (патент України на корисну модель від 25.11.2019, № 138302). Була створена модель інтраабдомінального спайкоутворення в асептичних умовах (1-ша серія) та в умовах інфікування (2-га серія). На другому етапі вивчали вплив ААГ на основі гіалуронату натрію на інтраабдомінальне спайкоутворення з макроскопічною та гістологічною оцінкою спайкового процесу.

Як показали результати експериментальних досліджень, застосування ААГ з концентрацією гіалуронату натрію 5 мг/мл ефективно лише при інстиляції великої кількості засобу у черевну порожнину, на нашу думку, за рахунок явища гідрофлотації. Найбільш ефективним було застосування концентрованого гелю (10 мг/мл), який завдяки фізико-хімічним властивостям здатний утримуватись у місці нанесення та розділяти ушкоджені перитонеальні поверхні у місці нанесення протягом критичного для формування спайок часу. Тому для подальшого вивчення клінічного потенціалу засобу для профілактики інтраабдомінального спайкоутворення у дітей вважали за доцільне вибрати локальне застосування концентрованого ААГ.

Наступним завданням дослідження було прогнозування розвитку надмірного післяопераційного спайкоутворення для визначення пацієнтів з

високим індивідуальним ризиком. Основна група – 59 дітей, що були госпіталізовані з приводу ПСКН; група порівняння – 60 дітей, що знаходилися в ООДКЛ на лікуванні з приводу АП, проте не демонстрували ознак кишкової непрохідності протягом періоду спостереження.

Для розробки способу прогнозування СКН був використаний метод бінарної логістичної регресії. Для визначення параметрів логістичної регресії створена вибірка з відомими значеннями СКН в основній та порівняльній групах, що дало можливість оцінити ймовірність розвитку події (в нашому випадку ПСКН) у кожного учасника дослідження з індивідуальним набором предикторів. До списку потенційних предикторів на першому етапі створення моделі було внесено 47 ознак. Після обробки та аналізу даних було визначено релевантні ознаки, шляхом перебирання їхніх комбінацій й оцінкою за допомоги ROC-аналізу була обрана комбінація ознак, що дає найбільшу площу під кривою логістичної функції – area under the curve (AUC) ROC. До розрахунку модифікуючого показника у рівнянні логістичної функції було включено 8 предикторів та відповідні коефіцієнти β : виражені стигми недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) ($\beta_1=1,031$), серединна лапаротомія ($\beta_2=0,710$), лейкопенія при госпіталізації ($\beta_3=0,697$), інтраабдомінальні післяопераційні ускладнення ($\beta_4=0,475$), тривалість втручання ($\beta_5=0,027$), місцевий невідмежований перитоніт ($\beta_6=-0,516$), відсутність блювання ($\beta_7=-0,755$), медіальне положення апендикса ($\beta_8=-1,004$). Для оцінки якості моделі був використаний метод перехресної перевірки. AUC ROC дорівнював 0,796, що свідчило про «дуже добру» роботу прогностичної моделі (специфічність (Sp) = 77 %, чутливість (Se) = 72 %).

Для оцінки персоніфікованих факторів ризику вважали за доцільне дослідити прогностичну цінність вираженості НДСТ та генотипу ацетилювання, ґрунтуючись на даних літератури та власних попередніх досліджень. Для цього нами проведено обстеження 71 дитини. Основну досліджувану групу (ДГ) утворили 36 хворих, яких було прооперовано в ООДКЛ з приводу ПСКН. Група порівняння (ГП) – 35 дітей, госпіталізованих

для проведення планових оперативних втручань, та відповідно характеризують розповсюдженість досліджуваних ознак у дитячій популяції.

Дослідження генотипу ацетилювання проводилося за допомогою визначення мутацій у гені N-ацетилтрансферази 2 (*NAT2*) з використанням полімеразної ланцюгової реакції та аналізу довжини рестрикційних фрагментів. Генетичний поліморфізм *NAT2* визначає швидкий (*RA*), помірний (*IA*) та повільний (*SA*) типи ацетилювання. У разі гомозиготності за будь-яким з мутантних генотипів або гетерозиготності за обома поліморфними алелями людина належить до повільних ацетиляторів (*SA*), інші варіанти генотипу були об'єднані для аналізу у групу швидких ацетиляторів (*RA/IA*).

Відповідно до проведеного аналізу, ППС достовірно частіше розвиваються у швидких ацетиляторів (*RA/IA*): 25 (69,4 %) у ДГ проти 14 (40,0 %) у ГП ($\chi^2=6,215$; $p=0,013$). Наявність досліджених точкових мутацій має протективну дію на післяопераційне спайкоутворення ($\chi^2=4,04$; $p=0,044$).

Усім дітям, включеним до досліджуваних груп, проводилась оцінка вираженості стигм НДСТ відповідно до розробленої анкети. За ступенем вираженості ДСТ-синдрому діти були поділені на три категорії: 10 та більше ознак – виражена ДСТ, 7–10 – помірна, до 6 – варіант норми. Було визначено, що майже у половини дітей ГП були визначені ознаки ДСТ. При цьому частка дітей з НДСТ серед ДГ становила 77,8 %, що достовірно частіше за відповідне значення у ГП ($\chi^2=7,742$; $p=0,006$). Виражена НДСТ трапляється у половини дітей ДГ, тимчасом як у ГП лише у 38,1 % пацієнтів ($\chi^2=10,336$; $p=0,002$). Середня кількість стигм НДСТ дорівнювала 16,4 [5; 21] у ДГ та 10,2 [4; 17] у ГП (t-критерій Стьюдента 2,02; $p=0,040$). Наявність НДСТ у віці після 10 років достовірно частіше виявлялась у дітей з ПСКН, ніж у дітей цього ж віку в популяції ($\chi^2=8,789$; $p=0,004$).

Метою наступного клінічного етапу дослідження було вивчення ефективності та безпечності експериментально розробленого способу застосування ААГ для профілактики післяопераційного спайкоутворення у дітей.

Дослідження проводилося у двох напрямках: 1) ефективність ААГ у первинній профілактиці спайкоутворення – 1-ша серія; та 2) вплив на формування спайок *de novo* після проведення адгезіолізису – 2-га серія. Обидві серії дослідження мали проспективний обсерваційний характер. Було включено 124 дитини у віці від 3 до 16 років, що перебували на лікуванні у хірургічних відділеннях ООДКЛ у період дослідження. Для вивчення ефективності та безпечності розробленого способу профілактики було проаналізовано безпосередні та віддалені результати лікування. Середній період післяопераційного спостереження становив $(14,0 \pm 2,4)$ місяця.

Для оцінки ефективності запропонованого способу інтраопераційної профілактики інтраабдомінального спайкоутворення ми розподілили усіх дітей на дві групи за першим (контрольна (КГ₁; 31) й основна (ОГ₁; 31) групи дітей з АП) і другим напрямком (контрольна (КГ₂; 32) й основна (ОГ₂; 30) групи дітей з першим епізодом ПоСКН, що потребувала хірургічного лікування). Діти всіх груп отримували лікування відповідно до національних і міжнародних протоколів та клінічних рекомендацій.

У пацієнтів основних груп обох серій дослідження оперативний етап лікування доповнювався аплікацією ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл на ділянки ушкодження вісцеральної та парієтальної очеревини. Оцінка безпосередніх результатів проводилася протягом періоду знаходження дитини у стаціонарі та включала контроль клініко-лабораторних показників і сонографічний моніторинг після виписування дитини. Згідно з отриманими результатами, застосування ААГ не має негативного впливу на перебіг безпосереднього післяопераційного періоду. Загальна кількість ускладненого перебігу була однаковою в обох групах і становила 29,0 % випадків (9). Зокрема, частота інтраабдомінальних ускладнень у ОГ₁ сягала 12,9 % проти 16,1 % у КГ₁. Частота ускладнень з боку рани була однаковою в обох групах – по 6,5 % випадки ($p > 0,05$).

При УЗ-моніторингу безпосередніх результатів проводилась оцінка вісцерального слайдингу та дослідження сонографічної анатомії фасціо-перитонеального комплексу. Загалом інтраабдомінальний спайковий процес, розцінювався як виражений (за наявності ехоскопічних ознак спайок у двох та більше анатомічних зонах), помірний (в одній зоні) або відсутній.

У дітей ОГ₁, де проводилася інтраопераційна профілактика ААГ, розповсюдженість інтраабдомінального спайкового процесу була достовірно нижчою у порівнянні із КГ₁. Зокрема, кількість пацієнтів без сонографічних ознак перитонеальних спайок була достовірно вищою ($p=0.043$) у дітей ОГ₁ (64,5 %) проти КГ₁ (38,7 %). У КГ₁ кількість пацієнтів з ознаками вираженого спайкоутворення становила 41,9 %, у порівнянні із 6,5 % у основній ($p=0,002$).

У другій серії дослідження, випадки ускладненого перебігу були поодинокими та достовірно не відрізнялися між групами. Враховуючи, що пацієнти цього етапу досліджень оперовані повторно, УЗ-картина не може бути використана як критерій ефективності запропонованого методу на цьому етапі дослідження, а для оцінки превентивної дії ААГ на повторне формування спайок ми орієнтувалися на віддалені результати.

Віддаленими критеріями ефективності вважали: кількість ушпиталень з приводу СКН і повторних оперативних втручань, наявність порушень пасажу по кишечному тракту, хронічних розладів травлення та больових синдромів, показники якості життя дитини. Серед дітей з АП явища СКН достовірно частіше виникали у пацієнтів КГ₁ ($\chi^2=4,026$; $p=0,045$), де інтраопераційна профілактика не застосовувалась – 16,1 %, у порівнянні з 3,2 % хворих ОГ₁. У дітей ОГ₂ явища СКН виникли повторно в 1,5 рази менше (6,7 %), ніж у дітей КГ₂ (9,4 %). За частотою оперативних втручань було визначено, що випадки ПСКН у хворих ОГ₂ потребували оперативного лікування втричі менше за пацієнтів КГ₂ (3,2 % проти 9,7 %; $\chi^2=1,069$; $p=0,302$).

Також було проведено інтегральну оцінку показників якості життя за допомогою анкетування. Цікаві результати було отримано при порівнянні показників якості життя дітей, прооперованих лише з приводу АП (1-ша серія),

так і з приводу ПоСКН (2-га серія). Середній показник за шкалою для дітей 1-ї серії становив $(22,9 \pm 3,7)$ бала, а для дітей 2-ї серії – $(34,6 \pm 4,3)$ бала (t-критерій Стьюдента $=2,07$; $p=0,04$). Тобто якість життя дітей із перитонеальними спайками є достовірно нижчою, що в черговий раз підкреслює значення цієї проблеми в практиці дитячого хірурга.

Таким чином, інтраопераційне застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл у комплексному лікуванні дітей з АП забезпечило «добрий» безпосередній результат достовірно вдвічі частіше у пацієнтів ОГ₁ (74,2 % проти 38,7 % випадків у КГ₁); «незадовільний» безпосередній результат відзначено в 2,5 рази частіше у хворих КГ₁ (16,1 % проти 6,5 % випадків у ОГ₁; $\chi^2=7,943$; $p=0,019$), а у дітей з ПоСКН – достовірно зниження кількості госпіталізацій у ОГ₂ в п'ять разів (3,2 % проти 16,1 % у хворих КГ₂) та втричі менше повторного оперативного лікування у хворих ОГ₂ за пацієнтів КГ₂ (3,2 % проти 9,7 %).

Вважаємо за необхідне наголосити, що інтраопераційне використання ААГ на основі гіалуронату натрію у дітей з АП та СКН дав можливість зменшити утворення післяопераційних спайок у дітей, не погіршуючи післяопераційний перебіг, уникнути ранньої спайкової кишкової непрохідності та рекомендувати розроблену методику до практичного використання.

Ключові слова: післяопераційні перитонеальні спайки, спайкова кишкова непрохідність, прогнозування, інтраопераційна профілактика, абдомінальна хірургія, антиадгезивні гелі, діти.

SUMMARY

Kvashnina A. A. Diagnosis, prognosis and prevention of postoperative peritoneal adhesions in children. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for the Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy) by specialty 14.01.09 “Pediatric Surgery” (22 – Health Care). – The Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, 2021.

Despite significant progress in the study of the pathogenesis of postoperative adhesions, the introduction of modern surgical techniques and materials, postoperative peritoneal adhesions (PPA) remain an unresolved problem of surgery. The clinical consequences of PPA in the pediatric practice are of particular importance due to the increased volume and complexity of interventions in pediatric surgery, as well as a tendency to adhesions in childhood caused by the activity of metabolic processes in the connective tissue.

Analysis of current literature data has shown that the issues of prognosis and prevention of postoperative adhesiogenesis are insufficiently studied today. Intraoperative use of barrier agents in the form of gels or membranes is perhaps the only currently recommended method of preventing PPA with clinically proven efficacy. However, their optimal composition and the method of application have not been determined, and in general the evidence base for this category of drugs is not yet sufficient, especially in pediatric surgery. There are also no generally accepted approaches to the treatment of clinical consequences of PPA in children, including clinically grounded indications for surgical treatment, ways to identify patients with a high individual risk of adhesions. Addressing these issues would significantly reduce the number of clinically manifested effects of PPA.

The aim of the study was to increase the effectiveness of diagnosis and prediction of the risk of postoperative peritoneal adhesions in children by determining the pheno- and genotypic characteristics and prevention of intra-abdominal adhesions.

In the course of the work the following tasks were intended to solve: to study the frequency and clinical and anamnestic features of PPA development in children;

to determine the prognostic importance of pheno- and genotypic features of children to assess the risk of intra-abdominal adhesions in the presence of stigmas of the connective tissue dysplasia; to develop a method for predicting the development of peritoneal adhesions in children; to develop and study in the experiment the effectiveness of the intra-abdominal PPA prevention method; to develop a method of intraoperative prevention of adhesions in children and to study the effectiveness and safety of the proposed method in children with abdominal surgical pathology.

To achieve the aim of the study, the clinical-experimental study was conducted in several stages: experimental, retrospective and prospective.

The clinical stage of the work was performed for the period 2014–2020 on the clinical basis of the Department of Pediatric Surgery of the Odesa National Medical University – at the surgical departments of the Odessa Regional Children’s Clinical Hospital (ORCCH). During this period, we observed 428 children with acquired intestinal obstruction, among them PPA was the etiological factor of intestinal obstruction in every fifth child (20.8%), and among older children – in more than half of cases (52.5 %).

The object of the retrospective phase of the study was postoperative peritoneal adhesions in 93 children. Most of these children were hospitalized for adhesive intestinal obstruction (AIO) – 89 (95.7%) patients, the rest – for chronic abdominal pain caused by adhesions. Primary surgery was most often performed for purulent-inflammatory diseases of the abdominal organs (57.2%), in particular in 44 (49.4%) patients with appendicular peritonitis. This fact, on the one hand, points out the pathogenetic importance of inflammatory mediators in the suppression of fibrinolytic processes, and on the other hand, justifies the need to develop a method of preventing the formation of PPA in patients with peritonitis.

The majority of patients were diagnosed late AIO (LAIO) – 71 (79.7%) patients. The average period before the onset of the first episode of LAIO after primary surgery was (26.6±27.9) months.

The subacute clinical course prevailed at all stages of AIO. Clinical symptoms depended on the age of the child, the term of the disease, the spread and location of

the adhesion process, the mechanism of obstruction development. The development of early AIO in all our observations took place against the background of prolonged peritonitis and systemic inflammation (94.4%), in most cases accompanied by the development of postoperative infiltrates, abscesses, omentitis, which led to indications for relaparotomy.

The need for surgery was in 74 (83.1%). Most often, the extent of surgical treatment was adhesiolysis with the elimination of intestinal obstruction — 63 (67.8%) cases. In 22 (29.3%) cases, the presence of strangulation was determined intraoperatively. Irreversible necrotic changes caused by strangulation, which led to resection of an intestinal segment were detected in 12.9% of cases, which in 4.3% of cases was accompanied by peritonitis.

In practice it is important to identify patients by strangulation nature of AIO who need urgent surgical treatment. So, it was considered appropriate to analyze the relationship between individual clinical and paraclinical features and the nature of the intra-abdominal process determined intraoperatively. A prognostic value of 36 signs was analyzed. The statistically significant association with strangulation was demonstrated by the following: an agitated behavior of the child ($p=0.022$), tachycardia ($p=0.015$), positive symptoms of peritoneal irritation ($p\leq 0.001$), the presence of hyperleukocytosis ($p=0.04$). Highly informative in the prediction of strangulation is the determination of free fluid in the abdomen by ultrasound ($p\leq 0.001$) and thickening of the intestinal wall ≥ 3 mm ($p=0.012$). At the same time, a strong correlation with the presence of strangulation ($\chi^2=49.948$; $p\leq 0.001$) demonstrates the simultaneous determination of two of these signs, which is a clinical justification for active treatment management.

To develop an effective and affordable preventive strategy, it was considered appropriate to study the effectiveness of anti-adhesive gels (AAG) based on polymerized sodium hyaluronate of different composition in the experiment to optimize clinical use.

The object of study of the experimental phase were Wistar rats ($n=45$). PPA modeling was performed according to the developed method, which allowed to

assess the impact of the proposed agent, but was as sparing as possible to experimental animals (Ukrainian patent for a utility model of 25.11.2019, No. 138302). At the first stage, a model of intra-abdominal adhesions was formed under aseptic conditions (1st series) and infectious conditions (2nd series). At the second stage, the effect of AAG based on sodium hyaluronate on intra-abdominal adhesions under aseptic and infectious conditions was studied, followed by macroscopic and histological examination of the adhesion process.

According to the results of experimental studies, the use of AAG with a concentration of sodium hyaluronate 5 mg/ml is effective only when instilling a large amount of the agent in the abdominal cavity, in our opinion, due to the hydroflotation phenomenon. The most effective was the use of concentrated gel (10 mg/ml), which due to its physical and chemical properties was able to remain at the application site and separate the damaged peritoneal surfaces during the critical time for the formation of adhesions. So, for further study of the clinical potential of the agent for the prevention of intra-abdominal adhesions in children, it was considered appropriate to choose local application of concentrated AAG.

The next task of the study was to predict the development of excessive postoperative adhesions to identify patients with a high individual risk. The main group consisted of 59 children who were hospitalized for LAIO; the comparison group – 60 children who were treated at ORCCH for appendicular peritonitis, but did not have signs of intestinal obstruction during the observation period.

The method of binary logistic regression was used to develop a method for predicting AIO. To determine the parameters of logistic regression, a sample with known values of AIO in the main and comparative group was created, which allowed to estimate the probability of the event (in our case AIO) in each study participant with an individual set of predictors. The list of potential predictors at the first stage of the model development included 47 features. After the pre-processing of data, relevant features for the model learning were identified. By searching for the combination of selected signs with logistics model training and evaluation using ROC-analysis, the combination of signs that gives the largest area under the curve

(AUC) ROC of the logistics function – was chosen. The calculation of the modifying indicator in the equation of logistics function included 8 predictors and the corresponding β coefficients: expressive stigmas of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) ($\beta_1=1.031$), midline laparotomy ($\beta_2=0.710$), leukopenia at hospitalization ($\beta_3=0.697$), intra-abdominal complications at the early postoperative period ($\beta_4=0.475$), duration of intervention ($\beta_5=0.027$), non-localized peritonitis ($\beta_6=-0.516$), no vomiting ($\beta_7=-0.755$), medial position of the appendix ($\beta_8=-1.004$). The cross-checking method was used to assess the quality of the model. The AUC ROC was 0.796 proving a “very good” performance of the forecast model (specificity (Sp)=77%, sensitivity (Se)=72%).

To assess personalized risk factors, it was considered appropriate to investigate the prognostic value of the severity of stigmas of UCTD and the acetylation genotype, based on literature data and our own previous studies. With this purpose we examined 71 children. The main research group (RG) consisted of 36 patients who were operated on at the ORCCH for LAIO. The comparison group (CP) consisted of 35 children hospitalized for elective surgical interventions.

Acetylation genotype study was performed by identifying mutations in the N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gene using polymerase chain reaction and restriction fragments length analysis. The genetic polymorphism of *NAT2* determines rapid (*RA*), moderate (*IA*) and slow (*SA*) types of acetylation. In the case of homozygosity for any of mutant genotypes, or heterozygosity for both polymorphic alleles, a person belongs to the slow acetylators (*SA*), other variants of the genotypes were combined for analysis in the group of fast acetylators (*RA/IA*).

According to the analysis, PPAs are significantly more likely to develop in rapid acetylators (*RA/IA*): 25 (69.4%) in RG against 14 (40.0%) in the comparison group ($\chi^2=6.215$; $p=0.013$). The presence of the studied point mutations that lead to the suppression of acetylation has a projective effect on adhesions ($\chi^2=4.04$; $p=0.044$).

All children included in the research groups were assessed for the presence and severity of UCTD stigmas in accordance with the developed questionnaire.

According to the severity of the CTD syndrome, the children were divided into three categories: 10 or more signs – severe CTD, 7–10 – moderate CTD, up to 6 – the norm. It was found that in almost half of the children of CG, signs of connective tissue dysplasia were identified. The part of children with UCTD at the research group was 77.8%, which is significantly more often than the corresponding value in CG ($\chi^2=7.742$; $p=0.006$). A pronounced UCTD occurs in half of RG children, while in CG only 38.1% of patients ($\chi^2=10.336$; $p=0.002$). The average number of UCTD stigmas was 16.4 [5; 21] in RG and 10.2 [4; 17] in CG, which is also a much higher indicator (Student's t-test 2.02, $p=0.040$). The presence of UCTD the age older than 10 years was significantly more common in children with LAIO than this age in children of in the population ($\chi^2=8.789$; $p=0.004$).

The aim of the next clinical phase of the experiment was to study the effectiveness and safety of the experimentally developed method of using AAG for the prevention of postoperative adhesions in children with abdominal surgical pathology.

The study was conducted in two directions: 1) the effectiveness of AAG in the primary prevention of adhesions – the 1st series; and 2) the effect on the formation of *de novo* adhesions after conducted adhesiolysis – the 2nd series. Both series of the study were prospective observational. Study included 124 children aged 3 to 16 years who were treated at the surgical departments of ORCCH during the experimental period. To study the effectiveness and safety of the developed method of prevention, the short-term and long-term results of treatment were analyzed. The average period of the postoperative follow-up was (14±2.4) months.

To assess the effectiveness of the proposed method of intraoperative prevention of intra-abdominal adhesions, we divided all children into two groups according to the first (control (CG1; 31) and main (MG1; 31) groups of children with AP and the second direction (control (CG2; 32) and main (MG2; 30) groups of children with the first episode of LAIO which required surgical treatment. The children of all groups received treatment in accordance with national and international protocols and clinical guidelines.

In both series of the study in patients from main groups, the operative stage of treatment was supplemented by AAG application based on polymerized sodium hyaluronate with concentration of 10 mg/ml active substance on the parts of visceral and parietal peritoneal damage. The evaluation of short-term results was carried out during the period of the child's stay in the hospital and included control of clinical and laboratory parameters and sonographic monitoring before the child's discharge. The total number of the complicated course was the same in both groups and amounted to 9 (29.0%) cases. In particular, the incidence of intra-abdominal complications in MG1 was 12.9%, compared to 16.1% in CG1. The frequency of wound complications was the same in both groups – 2 (6.5%) cases ($p>0.05$).

Visceral sliding and sonographic anatomy of the fascio-peritoneal complex were evaluated during ultrasound monitoring of short-term results. In general, the intra-abdominal adhesion process was considered to be pronounced (in the presence of echoscopic signs of adhesions in two or more anatomical areas), moderate (in one area) or absent.

In MG1 children, where intraoperative prevention of AAG was performed, the prevalence of intra-abdominal adhesions was significantly lower compared to CG1. In particular, the number of patients without sonographic signs of peritoneal adhesions was significantly higher ($p=0.043$) in children MG1 (64.5%) versus CG1 (38.7%). In CG1, the number of patients with signs of severe adhesions was 41.9%, compared with 6.5% in the main group ($p=0.002$).

In the second series of the clinical trial, the patients of both groups underwent adhesiolysis to eliminate intestinal obstruction. The cases with complicated course were single and did not differ significantly between groups. Taking into account that patients at this stage of the study were re-operated and it was impossible to differentiate adhesions that were formed as a result of the last intervention, respectively, ultrasound was not used as a criterion for the effectiveness at this stage of the study. For evaluation of AAG preventive action on adhesions, we focused on clinically significant long-term results.

The remote criteria of effectiveness were considered the following: the number of admissions for AIO and repeated surgery, the presence of intestinal disorders, chronic digestive disorders and pain, quality of life of the child. Among children with appendicular peritonitis, AIO was significantly more often in children with CG1 ($\chi^2=4.026$; $p=0.045$), where intraoperative prophylaxis was not used – 16.1% compared with 3.2% of patients in MG1. In MG2 children AIO recurred 1.5 times less (6.7%) than in CG2 children (9.4%). At the same time, the need for surgical adhesiolysis in CG2 children was 1.9 times higher than in MG2 patients (6.4% vs. 3.3%).

Quality of life indicators were also assessed through questionnaires. Interesting results were obtained when comparing the quality of life of both children operated only for appendicular peritonitis and postoperative adhesive intestinal obstruction, i.e. participants in the first and second series of the study, respectively. The average score by the scale for children of the 1st series was (22.9 ± 3.7) points, and for children of the 2nd series – (34.6 ± 4.3) (Student's t-test=2.07; $p=0.04$). So, the quality of life of children with peritoneal adhesions is significantly lower, which once again emphasizes the importance of this problem in practice of a pediatric surgeon.

Summing up the above said, we consider it necessary to underline that the intraoperative usage of AAG based on polymerized sodium hyaluronate with 10 mg/ml as a barrier provided a “good” short-term result significantly twice more often in patients with MG1 (74.2% vs. 38.7% of cases in CG1; $\chi^2=7.943$; $p=0.019$); an “unsatisfactory” short-term result was noted 2.5 times more often in patients with CG1 (16.1% vs. 6.5%).

The main criterion for evaluating the effectiveness of the proposed prevention of intra-abdominal adhesions through AAG intraoperative usage based on sodium hyaluronate was reduction in number of hospitalizations and need in surgical treatment of postoperative AIO. The number of hospitalizations for LAIO in MG2, where intraoperative adhesion prevention was performed, decreased statistically significantly five times and amounted to 3.2% of cases compared to 16.1% in

patients with CG2. According to frequency of surgical interventions, it was determined that cases of LAIO in patients with MG2 required surgical treatment three times less than patients of CG2 (3.2% vs. 9.7%).

We consider it necessary to emphasize that intraoperative use of AAG based on sodium hyaluronate in children with AP and AIO can reduce the formation of postoperative adhesions in children without worsening postoperative course, avoiding early AIO and recommend the developed method for practice.

Key words: postoperative peritoneal adhesions, adhesive intestinal obstruction, prognosis, intraoperative prophylaxis, anti-adhesive gels, abdominal surgery, children.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Мельниченко МГ, Квашнина АА, Антоненко ПБ, Антоненко ЕА. Прогнозирование риска развития спаечной непроходимости кишечника у детей в зависимости от генотипа ацетилирования. Новости хирургии. 2021;29(5):573-80. DOI: 10.18484/2305-0047.2021.5.573. (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
2. Мельниченко МГ, Ситнікова ВО, Квашніна АА. Результати експериментального моделювання післяопераційних перитонеальних спайок. Патологія. 2019;16(1):39-44. DOI:10.14739/2310-1237.2019.1.166220 (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
3. Мельниченко МГ, Квашніна АА. Фактори предикції странгуляції у дітей зі спайковою кишковою непрохідністю. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2020;4(38):41-4. DOI:[10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.4](https://doi.org/10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.4) (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).

4. Кресюн ВЙ, Мельниченко МГ, Антоненко ПБ, Антоненко КО, Квашніна АА. Спайкова непрохідність кишечника у дітей із сполучно-тканинною дисплазією. Клін. хірургія [Інтернет]. 2016 [цитовано 2022 січ. 15];10:21-5. Доступно з: <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/4068> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті)
5. Мельниченко МГ, Ситнікова ВО, Квашніна АА. Вплив антиадгезивних гелів на основі гіалуронату натрію на формування інтраперитонеальних спайок в експерименті. Клін. хірургія. 2018;85(12):64-7. DOI: <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2018.12.64> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті)
6. Мельниченко МГ, Квашніна АА. Можливості інтраопераційної профілактики інтраабдомінального спайкоутворення (огляд літератури). Вісн. морської медицини. 2020;4(89):143-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4430797> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті)
7. Мельниченко МГ, Квашніна АА. Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок. Хірургія України. 2019;(3):88-93. DOI: <https://doi.org/10.30978/SU2019-3-88> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті)
8. Квашніна АА, Мельниченко МГ. Генетичний фактор ризику спайкоутворення у дітей. В: XXIV з'їзд хірургів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Київ: Клін. хірургія; 2018. с. 475. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/7400> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті)
9. Melnichenko M, Kvashnina A. Pathogenetic aspects of post-surgical adhesions prevention (review of literature). J Educ Health Sport [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];10(5):380-93. Available from:

<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.05.040> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, переклад, оформлення статті)

10. Melnichenko M, Kvashnina A. Informativeness of phenotypic features of connective tissue dysplasia in children with peritoneal adhesions. *Galician Med J* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 14];23(3). Available from: <https://doi.org/10.21802/gmj.2016.3.19> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, переклад, оформлення статті)
11. Мельниченко МГ, Ситнікова ВО, Квашніна АА, винахідники; Мельниченко МГ, Ситнікова ВО, Квашніна АА, патентовласники. Спосіб профілактики післяопераційних перитонеальних спайок. Патент України UA 138302. 2019 листоп. 25. 5 с. (Дисертантом проведено клінічні, дослідження, оформлення патенту).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Мельниченко МГ, Квашніна АА. Особливості клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності у дітей. In: I International science conference on multidisciplinary research; 2021 Jan. 19-21; Berlin, Germany. ; Berlin; 2021. p. 513-8. DOI: 10.46299/ISG.2021. I.I. <https://isg-konf.com>. (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
2. Мельниченко МГ, Квашніна АА, Антонюк ВВ. Спайкова кишкова непрохідність у дітей. В: XXIII з'їзд хірургів України; 2015 жовт. 21-23; Київ, Україна. Київ: Клінічна хірургія; 2015. с. 447-8. (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
3. Мельниченко МГ, Квашніна АА, Васильченко ЛВ, Весілик НЛ. Сучасні уявлення патогенезу перитонеальних спайок у дітей. *Клін. хірургія*. 2016;2:72-75. <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/4516> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
4. Мельниченко МГ, Квашніна АА. Вплив антиадгезивних гелів на перитонеальні спайки в експерименті. *Клін. хірургія*. 2018;85(6.2):198.

<http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/5255> (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).

5. Мельниченко МГ, Квашніна АА. Інформативність фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії у дітей з перитонеальними спайками. Галицький лікарський вісник [Інтернет]. 2016 [цитовано 2022 січ. 15];23(3):71-5. Доступно з: http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_3%282%29_28 (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Квашніна АА. Оцінка ризику формування перитонеальних спайок у дітей з фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини [магіст. робота]. Одеса: Одес. нац. мед. ун-т; 2016. 79 с. <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/bitstream/handle/123456789/1261/KvashninaMagistr.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. Мельниченко МГ, Матвійчук ЛП, Антонюк ВВ, Квашніна АА. Особливості клініки та діагностики хвороби Крона у дітей. Клін. хірургія. 2018;85(11):107-8. <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/5260> (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
3. Квашніна АА, Мельниченко МГ. Прогнозування розвитку післяопераційних спайкових ускладнень з гострою хірургічною патологією. В: Інноваційні технології хірургії та анестезіології і інтенсивної терапії дитячого віку. Матеріали науково-практичної конференції; 2019 жовт. 18-19; Київ, Україна. Київ; 2019. с. 31-2. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/7374> (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).

4. Квашнина АА, Мельниченко МГ. Профилактика перитонеального спайкообразования в эксперименте. Актуальные вопросы детской хирургии. Материалы VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием; 2017 май 25-26; Гомель, Беларусь. Гомель: ГомГМУ; 2017. с. 142-4. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/7393> (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
5. Осадчий ОВ, Квашніна АА, Антонюк ВВ, Ткаченко ЛП. Особливості ускладнення апендикулярного перитоніту у дітей. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2014 квіт. 24-25; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2014. с. 105-6. (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
6. Квашніна АА, Осадчий ОВ. Діагностика запальної реакції організму при апендикулярному перитоніті у дітей. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2014 квіт. 24-25; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2014. с. 107. (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).
7. Квашніна АА. Аналіз лікування дітей зі спайковою кишковою непрохідністю. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2015 квіт. 22-24; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2015. с. 106.
8. Квашніна АА. Особливості клініко-рентгенологічної картини спаечної непрохідності кишечника у дітей. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2016 квіт. 21-22; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2016. с. 106.

9. Квашніна АА. Ефективність інтраопераційного застосування гіалуронату натрію з декаметоксином з метою профілактики інтраабдомінального спайкоутворення. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2017 квіт. 27-28; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2017. с. 131.
10. Квашніна АА. Генетичний поліморфізм гену NAT-2 як фактор індивідуального ризику надлишкового післяопераційного спайкоутворення у дітей. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2018 квіт. 19-20; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2018. с. 122.
11. Квашніна АА. Використання гелю гіалуронату натрію для первинної профілактики спайкоутворення у дітей з ургентною патологією органів черевної порожнини. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2019 квіт. 18-19; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2019. с. 106.
12. Квашніна АА. Інтраопераційна профілактика спайкоутворення у дітей з апендикулярним перитонітом. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2020 квіт. 9-10; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2020. с. 111.
13. Квашніна АА. Фактори ризику післяопераційної спайкової непрохідності у дітей. В: Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини. Міжнародна наукова конференція молодих вчених; 2021 квіт. 22-23; Одеса, Україна. Одеса: Одеський медуніверситет; 2021. с. 100-101.
14. Kvashnina AA, Melnichenko MG, Kogokhar DO. Experimental justification of Sodium Hyaluronat with decamethoxin gel usage for postoperative

peritoneal adhesions prevention. In: MEDICS. Medical international conference; 2017 March 30 - April 2; Bucharest, Romania. Bucharest; 2017. с. 249. (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).

15. Kvashnina AA, Yasina AU. Comparison of ultrasound diagnostics and laparoscopic findings in case of acute abdominal pain in girls. In: MedEspera 2016. Abstract Book International medical congress; 2016; Chişinău, Moldova. Chişinău; 2016. p. 148-9. (Дисертантом проведено набір клінічного матеріалу, його статистичну обробку, підготовку тез до друку).