

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Квашніна Анастасія Андріївна**

**УДК 617.55-007.274-053.2-07-036-084**

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ДІАГНОСТИКА, ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА**  
**ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ СПАЙОК У ДІТЕЙ**

22 – Охорона здоров'я

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А. А. Квашніна

Науковий керівник: Мельниченко Марина Георгіївна, доктор медичних наук,  
професор

Одеса – 2021

## 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 фенотипових 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 кожної п'ятої 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  $\geq 3$  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  $\beta$ : 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 (КГ<sub>1</sub>; 31) й основна (ОГ<sub>1</sub>; 31) групи дітей з АП) і другим напрямком (контрольна (КГ<sub>2</sub>; 32) й основна (ОГ<sub>2</sub>; 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 ОГ<sub>1</sub> сягала 12,9 % проти 16,1 % у КГ<sub>1</sub>. 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 ОГ<sub>1</sub>, де проводилася інтраопераційна профілактика ААГ, розповсюдженість інтраабдомінального спайкового процесу була достовірно нижчою у порівнянні із КГ<sub>1</sub>. Зокрема, кількість пацієнтів без сонографічних ознак перитонеальних спайок була достовірно вищою ( $p = 0,043$ ) у дітей ОГ<sub>1</sub> (64,5 %) проти КГ<sub>1</sub> (38,7 %). У КГ<sub>1</sub> 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 КГ<sub>1</sub> ( $\chi^2=4,026$ ;  $p=0,045$ ), де інтраопераційна профілактика не застосовувалась – 16,1 %, у порівнянні з 3,2 % хворих ОГ<sub>1</sub>. У дітей ОГ<sub>2</sub> явища СКН виникли повторно в 1,5 рази менше (6,7 %), ніж у дітей КГ<sub>2</sub> (9,4 %). За частотою оперативних втручань було визначено, що випадки ПСКН у хворих ОГ<sub>2</sub> потребували оперативного лікування втричі менше за пацієнтів КГ<sub>2</sub> (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 ОГ<sub>1</sub> (74,2 % проти 38,7 % випадків у КГ<sub>1</sub>); «незадовільний» безпосередній результат відзначено в 2,5 рази частіше у хворих КГ<sub>1</sub> (16,1 % проти 6,5 % випадків у ОГ<sub>1</sub>;  $\chi^2=7,943$ ;  $p=0,019$ ), а у дітей з ПоСКН –

достовірне зниження кількості госпіталізацій у ОГ<sub>2</sub> в п'ять разів (3,2 % проти 16,1 % у хворих КГ<sub>2</sub>) та втричі менше повторного оперативного лікування у хворих ОГ<sub>2</sub> за пацієнтів КГ<sub>2</sub> (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.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:**

1. Мельниченко МГ, Квашніна 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 (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](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 [магист. 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 в 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 decametoxin 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).

## 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 222 – “Medicine” (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. On the other hand, the treatment of children requires not only to remove the existing pathology, but also to provide full rehabilitation and restoration of a good quality of life.

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 and its extent, 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 above said determines the relevance of our study.

The thesis presents the solution of the current scientific and practical task – to increase the effectiveness of diagnosis and prediction of the risk of postoperative



peritoneal adhesions in children by determining pheno- and genotypic features and prevention of intra-abdominal adhesions.

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 problems were raised: 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; to study the effectiveness and safety of the proposed method of prevention of adhesions in children having abdominal surgical pathology by comparative analysis of short-term and long-term results.

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 ( $26.6 \pm 27.9$ ) months. The majority of patients – 65 (91.5%), were hospitalized for AIO within 2 years after surgery, so this period can be considered sufficient for monitoring in determining the effectiveness of adhesion prevention methods.

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. It should be noted that the leading role in the clinical picture of AIO in older children was played by local signs and “classic” symptoms of obstruction. While the patients of the younger clinical group had phenomena of exsiccosis, intoxication and hemodynamic disturbances with few local symptoms.

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. Most children – 71 (79.8%) were diagnosed gross intestinal obstruction. 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 signs.

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 ( $p=0.015$ ), febrile

fever ( $p=0.048$ ), positive symptoms of peritoneal irritation at the initial examination ( $p\leq 0.001$ ), 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  $\geq 3$  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 in such patients.

Among the preventive measures, barrier drugs are the most clinically effective. 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, both under peritonitis and aseptic conditions to optimize clinical use.

The object of study of the experimental phase were Wistar rats of both sex ( $n=45$ ). 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. The macroscopic assessment of adhesion formation was performed on the Mathoba and Hoffman scale. The statistical evaluation was performed by calculating the nonparametric Mann–Whitney test.

According to the results of experimental studies, the use of AAG based on polymerized sodium hyaluronate significantly inhibits postoperative adhesions under both aseptic and infectious conditions.

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 at the application site 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 because this pathology was the leading one according to the preliminary analysis, 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: demographic and clinical-anamnestic features, laboratory parameters, data of intraoperative picture and surgical treatment, features of the postoperative period. After the pre-processing and analysis of Pearson's  $\chi^2$  data and ANOVA, 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 of the logistics function – the area under the curve (AUC) ROC was chosen. The calculation of the modifying indicator in the equation of logistics function included 8 predictors and the corresponding  $\beta$  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. Operational characteristics of the mathematical 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 planned surgical interventions, characterizing the prevalence of the studied signs in children.

Acetylation genotype study was performed by identifying mutations in the N-acetyltransferase 2 (*NAT2*) gene using polymerase chain reaction and restriction fragments length analysis. Three variants of *NAT2* gene polymorphism were described, the presence of which was determined in the examined children. These polymorphic alleles are point mutations at positions 857, 481 and 590, the presence of which reduces the enzymatic activity of the corresponding enzyme. The genetic polymorphism of *NAT2* determines fast (*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 fast 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 processes has a projective effect on postoperative adhesion ( $\chi^2=4.04$ ;  $p=0.044$ ).

All children included in the research groups were assessed for the presence and severity of UCTD stigmas in accordance with the developed questionnaire, which contains the main and secondary signs of dysplasia, which can be quickly identified by physical examination. 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,  $p=0.040$ ). At the same time, the preservation of UCTD signs in older age demonstrated an even greater connection with the risk of postoperative AIO – so 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, the study groups were randomized by sex, age, the presence of individual and anamnestic factors of liability to adhesions. It 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 ( $14\pm 2.4$ ) 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. According to the obtained results, the use of AAG does not have a negative impact on the short-term postoperative period in children of both series.

In the 1st series of studies in patients with MG1, 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 after drying the abdominal cavity. 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 after 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, the other organs and systems complications were observed in 6.5% in MG1 and 9.7% in CG1 patients, respectively ( $p>0.05$ ). Besides, a statistically significant protective effect of AAG on the duration of systemic inflammation in children with peritonitis was found. So, the duration of preservation of signs of SIRS-syndrome in children in MG1 was ( $2.9\pm1.5$ ) days compared with ( $3.8\pm1.7$ ) in children in CG1 ( $p\leq0.05$ ).

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%). However, among MG1 patients with signs of adhesions, most adhesions were registered in only one anatomical area. In CG1, the number of patients with signs of severe adhesions was 41.9%, compared with 6.5% in the main group ( $p=0.002$ ). According to an integrated assessment of immediate treatment outcomes, “good” results were obtained almost twice as often in MG1 patients – in 23 (74.19%) patients versus 12 (38.7%) patients of CG1 children.

In the second series of the clinical trial, the patients of both groups underwent adhesiolysis to eliminate intestinal obstruction. At the end of the main phase of the intervention, MG2 patients underwent AAG application to the areas of deserosis, remnants of dissociated adhesions and parietal peritoneum at the areas of trauma and postoperative wound. Early mobilization of patients and the beginning of enteral nutrition were considered important principles of the postoperative management.

Like at the previous stage, the evaluation of short-term results and comparative analysis of clinical and laboratory data of children in the groups of the study was performed. 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 of the proposed method 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. This parameter is integral and depends on latent factors that cannot be objectified by physical examination or instrumental research methods. The theoretical range of possible survey results is from 0 to 92 points. 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 ( $22.9\pm3.7$ ) points, and for children of the 2nd series – ( $34.6\pm4.3$ ) (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 active substance concentration as a barrier means of prevention of primary postoperative adhesions during treatment of children with appendicular peritonitis provided a “good” short-term result significantly twice more often in patients with MG1 (74.2% vs. 38.7% of cases in CG1); an “unsatisfactory” short-term result was noted 2.5 times more often in patients with CG1 (16.1% vs. 6.5% of cases in MG1).

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%;  $\chi^2=1.069$ ;  $p=0.302$ ).

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 adhesive intestinal obstruction and recommend the developed method for practice.

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

<b>ЗМІСТ</b>	<b>Стор</b>
<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	2
<b>SUMMARY</b> .....	16
Перелік умовних скорочень .....	29
<b>ВСТУП</b> .....	31
<b>РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ СПАЙОК У ДІТЕЙ (огляд літератури)</b> .....	41
1.1 Актуальність проблеми перитонеальних спайок у дітей .....	41
1.2 Регенерація очеревини та формування післяопераційних перитонеальних спайок .....	45
1.3 Роль факторів генетичної схильності у розвитку перитонеальних спайок .....	51
1.4 Патогенетичні аспекти профілактики післяопераційного спайкоутворення .....	57
1.5 Можливості інтраопераційної профілактики інтраабдомінального спайкоутворення .....	65
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ</b> .....	72
2.1 Об'єкти й матеріал клінічного та експериментального вивчення .....	72
2.2 Експериментальні дослідження .....	78
2.3 Методи дослідження .....	81
2.3.1 Загальні клінічні дослідження .....	81
2.3.2 Загальні лабораторні дослідження.....	84
2.3.3 Інструментальні дослідження.....	85
2.3.4 Молекулярно-генетичні дослідження.....	87
2.3.5 Гістологічні дослідження .....	89
2.4 Забезпечення вимог біоетики .....	90
2.5 Статистична обробка отриманих даних.....	91
<b>РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	94

3.1 Моделювання перитонеальних спайок .....	94
3.1.1 Моделювання перитонеальних спайок в асептичних умовах.....	95
3.1.2 Моделювання перитонеальних спайок в умовах перитоніту.....	99
3.1.3 Методи макроскопічної оцінки інтраабдомінального спайкоутворення.....	100
3.1.4 Гістологічна оцінка інтраабдомінального спайкоутворення.....	102
3.2 Вплив антиадгезивних гелів на основі гіалуронату натрію на формування інтраперитонеальних спайок у експерименті.....	106
3.2.1 Методика проведення експерименту.....	106
3.2.2 Результати макроскопічної оцінки.....	108
3.2.3 Гістологічна оцінка інтраабдомінального спайкоутворення.....	112
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ У ДІТЕЙ .....	118
4.1 Загальна характеристика дітей з набутою кишковою непрохідністю....	118
4.2 Особливості виникнення та клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності.....	121
4.3 Особливості лабораторних показників у дітей із спайкової кишкової непрохідності .....	131
4.4 Особливості даних інструментального обстеження дітей із спайкової кишкової непрохідності .....	132
4.5 Принципи лікування дітей з спайкової кишкової непрохідності .....	144
РОЗДІЛ 5 ПРОГНОЗУВАННЯ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ.....	151
5.1 Клініко-анамнестичні фактори ризику післяопераційної спайкової непрохідності у дітей .....	151
5.2 Фактори предикції странгуляції у дітей зі спайковою кишковою непрохідністю.....	161
5.3 Прогностична цінність стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини у розвитку спайкової кишкової непрохідності у дітей.....	165

5.4 Прогнозування ризику розвитку спайкової непрохідності кишечника у дітей в залежності від генотипу ацетилювання.....	172
РОЗДІЛ 6 РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ ДЛЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ .....	180
6.1 Результати застосування гелю на основі гіалуронату натрію для профілактики первинного інтраабдомінального спайкоутворення.....	180
6.1.1 Загальна характеристика досліджуваних груп.....	180
6.1.2 Результати лікування пацієнтів досліджуваних груп.....	183
6.2 Ефективність гелю на основі гіалуронату натрію для профілактики формування спайок <i>de novo</i> .....	192
6.2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп.....	192
6.2.2 Безпосередні результати лікування пацієнтів досліджуваних груп.....	194
6.3 Віддалені результати лікування пацієнтів досліджуваних груп.....	197
РОЗДІЛ 7 УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	207
ВИСНОВКИ .....	231
Практичні рекомендації .....	233
Список використаних джерел .....	235
Додаток 1.....	272
Додаток 2.....	278
Додаток 3.....	281

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААГ	— антиадгезійний гель
АП	— апендикулярний перитоніт
АТ	— артеріальний тиск
ГМС	— гіпермобільність суглобів
ГП	— група порівняння
ДСТ	— дисплазія сполучної тканини
ДГ	— досліджувана група
ІВ	— індекс Вервека
КН	— кишкова непрохідність
КСП	— коефіцієнт спряженості Пірсона
КНП	— комерційне неприбуткове підприємство
КГ	— контрольна група
ЛІІ	— лейкоцитарний індекс інтоксикації
МК	— медична картка
НКН	— набута кишкова непрохідність
НГЗ	— назогастральний зонд
НДСТ	— недиференційована дисплазія сполучної тканини
НПЗЗ	— нестероїдні протизапальні засоби
ОЦК	— об'єм циркулюючої крові
ОКН	— обструктивна кишкова непрохідність
ООДКЛ	— одеська обласна клінічна дитяча лікарня
ООР	— одеська обласна рада
ОЧП	— органи черевної порожнини
ОГ	— основна група
ПоСКН	— післяопераційна спайкова кишкова непрохідність
ПСКН	— пізня спайкова кишкова непрохідність
ППС	— післяопераційні перитонеальні спайки
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція

РСНК	– рання спайкова кишкова непрохідність
РСвКН	– рання спайково-відстрочена кишкова непрохідність
РСоКН	– рання спайково-обтураційна кишкова непрохідність
РСПКН	– рання спайково-паретична кишкова непрохідність
СКН	– спайкова кишкова непрохідність
СП	– спайковий процес
УЗД	– ультразвукове дослідження
ЧД	– частота дихання
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
AUC	– Area Under the Curve (площа під кривою)
NAT 2	– N-ацетилтрансфераза 2
IA	– intermediate acetylators (помірні ацетилятори)
MMP	– Matrix metalloproteinase (матричні металопротеази)
PAI	– peritoneal adhesion index (індекс перитонеального спайкового процесу)
PAI-1	– plasminogen activator inhibitor (інгібітор активатора плазміногена)
RA	– rapid acetylators (швидкі ацетилятори)
ROC	– Receiver Operator Characteristic (робоча характеристика прийомника)
SA	– Slow acetylators (повільні ацетилятори)
SIRS	– Systemic inflammatory response syndrome (синдром системної запальної реакції)
TGF	– transforming growth factor (трансформуючий фактор росту)
TIMMP	– tissue inhibitors of matrix metalloproteinases (тканеві інгібітори матричного металопротеазу)
tPA	– тканинний активатор плазміногену
uPA	– урокіназний активатор плазміногену

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Післяопераційні перитонеальні спайки (ППС) утворюються у 63–97 % пацієнтів після абдомінального хірургічного втручання [14, 79, 217, 224, 226, 245]. У багатьох пацієнтів ППС не мають клінічної маніфестації, проте у 17-20 % випадків призводять до розвитку зумовлених спайками ускладнень. Найбільше клінічне значення мають спайкова кишкова непрохідність (СКН), хронічні больові синдроми, порушення фертильності та ризик розвитку ектопічної вагітності [1, 11, 217, 130, 211, 271]. Успіхи останніх років у вивченні патогенезу та профілактики спайкоутворення і впровадження мініінвазивних хірургічних технік, на жаль, істотно не вплинули на розв’язання цієї проблеми в цілому.

Аналіз сучасних джерел літератури показав, що у педіатричній практиці близько 5 % пацієнтів потребують стаціонарного лікування з приводу післяопераційної СКН, при цьому після втручання на тонкій кишці це ускладнення розвивається найчастіше – у кожної 10-ї дитини [91, 132]. Слід також зазначити високий ризик СКН після втручань у періоді новонародженості (8–12 %) [136, 137], що підкреслює актуальність цієї проблеми у дитячій хірургії. Зокрема, явища СКН виникають у 14,2 % дітей після оперативного лікування мальотації, 12,6 % – гастрошизису, 10,4 % – некротизуючого ентероколіту, 8,1 % – хвороби Гіршпрунга. Серед дітей після закриття стоми ризик СКН сягає 25 % [91, 193, 69, 232, 239]. Хірургічне лікування СКН становить майже 20 % усіх ургентних лапаротомій із летальністю близько 3 % [258].

Рецидивний перебіг СКН мають до 7 % пацієнтів, що потребує повторних госпіталізацій та релапаротомій і значно знижує якість життя дитини [11, 150, 195]. До 60 % усіх релапаротомій у дитячому віці виконується із приводу гострої СКН [25, 67, 77].

Іншим ускладненням, зумовленим післяопераційними спайками, є трубний чинник безпліддя. За даними різних авторів, від 11,7 до 37,1 % випадків трубного безпліддя припадає на патологію маткових труб після оперативних втручань [154,

260]. З другого боку, безпліддя зустрічається при ППС від 15–20 до 37–40 % випадків, при цьому у 15 % випадків це результат обтурації маткової труби спайками [267]. На етіологічне значення спайок вказує і ефективність адгезіолізису в лікуванні безпліддя [154, 211, 267].

Інтраабдомінальний спайковий процес також є доведеним фактором розвитку хронічних больових синдромів, при цьому у дітей взагалі подібні стани часто залишаються недіагностованими [226, 235]. Значення післяопераційних спайок у розвитку хронічних больових синдромів підтверджується позитивними результатами лікування цих станів за допомогою лапароскопічного адгезіолізису, який зменшує спайкозалежні больові синдроми майже у 70 % пацієнтів у початковій фазі після лікування [154]. Однак наразі бракує даних для того, щоб рекомендувати адгезіолізис як стандартне лікування при хронічних больових синдромах через недостатність доказів тривалої ефективності та високий рівень «негативних» лапароскопій [258].

Крім того, ППС є значною проблемою при необхідності у наступних оперативних втручаннях. Зокрема, ППС є доведеним фактором збільшення часу операції, ризику інтра- та післяопераційних ускладнень [4, 7, 79, 97, 258]. Найбільш частою та широко висвітленою у медичній літературі проблемою є ятрогенна ентеротомія у пацієнтів з перитонеальними спайками під час введення троакарів. Найчастіше це ускладнення пов'язане із вісцеропарієтальними спайками до передньої черевної стінки. Пізні післяопераційні виявлення ушкодження кишечника асоційоване зі значною захворюваністю й смертністю [121, 258].

Також, ППС є однією з найбільш розповсюджених причин конверсії до лапаротомії поряд з розповсюдженим запальним або пухлинним процесами, інтраопераційними ускладненнями, підвищеною масою тіла пацієнта, недостатнім досвідом хірурга та технічною складністю операції [117]. Відносний внесок спайок як причини конверсії залежить від типу лапароскопічної процедури, але перевищує 20 % у більшості з доповідей. Наприклад, спайки були причиною конверсії більш ніж у половині випадків при лапароскопічному лікуванні вентральних гриж і



адгезіолізису – операціях, при яких розділення зрощень є невід'ємною частиною або навіть метою хірургічного втручання [217].

Соціальний аспект цієї патології є очевидним через високу летальність та значне погіршення якості життя пацієнтів, кишкову недостатність, що особливо важливо при лікуванні дітей. Слід також відмітити значні економічні витрати на лікування цього виду патології [14, 20, 47, 258].

Завдяки впровадженню мініінвазивних хірургічних технологій, розробці нових матеріалів, медикаментозних засобів, що застосовуються у хірургії, вивченню патогенезу та провокуючих факторів формування ППС, було досягнуто зниження відносної частоти післяопераційних спайкових ускладнень протягом останніх десятиліть. Проте проблема післяопераційного спайкоутворення не є розв'язаною через збільшення кількості та складності втручань. Мініінвазивні технології, на які були покладені великі надії щодо значного зменшення проблеми ППС, виявилися пов'язаними із низкою адгезіогенних факторів: підвищення внутрішньочеревного тиску, порушення мікроциркуляції в очеревині, локальна гіпоксія та розвиток ацидозу, що пригнічують фібринолітичну перитонеальну активність [92, 117, 210, 242]. Відповідно і питання прогнозування, профілактики спайкового процесу та мінімізації хірургічної травми потребують подальшого вдосконалення.

Важливим для практикуючих хірургів є визначення факторів ризику та розробка надійних способів прогнозування розвитку спайкозалежних ускладнень. По-перше, якщо визначені фактори є потенційно модифікованими, то це вже на етапі обстеження або передопераційної підготовки надає лікарю змогу зменшити індивідуальний ризик свого пацієнта. По-друге, визначення пацієнтів з високим індивідуальним ризиком надмірного спайкоутворення дає можливість оптимізувати лікувальну тактику та виявити хворих, у яких є доцільним застосування доступних протиспайкових засобів, або надати перевагу мініінвазивному, а у деяких випадках навіть консервативному лікуванню, якщо це можливо.

Доведена роль неспецифічної дисплазії сполучної тканини (НДСТ) в розвитку й прогресуванні великої кількості патологічних станів у дітей. У літературі представлені численні дані, що свідчать про більш тяжкий перебіг захворювань на тлі виражених проявів НДСТ. Морфофункціональні розлади сполучної тканини реалізуються безліччю клінічних варіантів, зокрема, порушенням регенерації тканин, фіброзом, хронізацією атрофічних і деструктивних процесів, імунopatологічними реакціями [24, 31, 82, 237], що, з другого боку, лежить в основі патогенезу патологічного спайкоутворення [62, 87, 91, 161]. Відповідно, прогностична цінність наявності стигм і ступінь вираженості НДСТ-синдрому потребує вивчення, адже може служити непрямом ознакою генетичної схильності до патологічного спайкоутворення. Виявлення на основі отриманих даних прогностично значущих ознак буде сприяти розробці шляхів оптимізації діагностики й профілактики післяопераційних спайкових ускладнень у дітей з хірургічною патологією органів черевної порожнини.

Зважаючи на значущість проблеми, дослідження патогенезу та способів профілактики і лікування триває протягом десятиліть і, безумовно, має значні результати. Визначення основних етапів патогенезу спайкоутворення та задіяних факторів дає можливість розробити способи патогенетичної терапії та профілактики. Найрозповсюдженішою мішенню сучасних протиспайкових засобів є модифікація активності фібринолітичної та антифібринолітичних систем черевної порожнини як за допомогою засобів локальної дії, так і системних препаратів [81, 89, 168, 170, 179], і навіть через вплив на активність відповідних генів шляхом генотерапії [98, 100, 125].

Значну роль у пригніченні фібринолітичної активності перитонеального ексудату відіграють медіатори запалення [8, 19, 136, 169]. Відповідно профілактика спайкоутворення в умовах запального процесу потребує окремого вивчення, а профілактичні заходи матимуть особливості в умовах перитоніту. Відмінність у статистичних даних щодо ризику СКН після втручань у різному віці вказує на можливі вікові особливості фізіології регенерації очеревини та спайкоутворення [91, 132, 199], проте публікації з цього питання майже відсутні.

Незважаючи на великий прогрес у дослідженні питання патогенезу та профілактики ППС і перспективні попередні результати, більшість з цих досліджень знаходяться на експериментальному етапі та потребують багаторічних випробувань до можливого впровадження у клінічну практику. Чи не єдиним сьогодні патогенетично обґрунтованим способом профілактики ППС, ефективність якого підтверджено у багатоцентрових клінічних дослідженнях і який рекомендовано у клінічній практиці, є інтраопераційне застосування бар'єрних протиспайкових засобів [10, 85, 176, 190, 199]. Проте дані досліджень суперечливі, відсутні однозначні рекомендації щодо оптимального способу застосування, дані про використання в умовах перитоніту або за наявності кишкових швів також є мізерними й потребують подальшого вивчення, особливо у дітей.

Слід зазначити і відсутність уніфікованого підходу до експериментального дослідження та моделювання спайок, що, в свою чергу, призводить до труднощів з порівнянням ефективності різних засобів на етапі експерименту та унеможливорює проведення метааналізу. Таким чином, є доцільним визначення оптимального способу моделювання спайок у експерименті, який був би водночас ефективним для оцінки протиспайкової дії засобу, що досліджується, та максимально щадним до піддослідних тварин відповідно до біоетичних норм.

Отже, лікування дітей з гострою хірургічною патологією органів черевної порожнини має багато невирішених і дискусійних питань. Про це свідчать значні відмінності у підходах до цієї групи пацієнтів у різних клініках та в лікувальних алгоритмах і рекомендаціях. Основні труднощі пов'язані, насамперед, з розробкою критеріїв своєчасності й адекватності оперативної допомоги як при надходженні хворих до стаціонару, так і в ранньому післяопераційному періоді у разі розвитку ускладнень. Зважаючи на тенденцію до більш консервативного ведення хворих з ППС, одним з важливих клінічних завдань є визначення категорії хворих, що потребують негайного втручання у зв'язку з ризиком некротичних змін у кишечнику [72, 113, 197, 185, 201]. Дослідження в цьому напрямі на даний момент не дозволяють дати аргументовані відповіді на багато питань.

Таким чином, особливістю інтраабдомінального спайкоутворення є висока розповсюдженість захворювання, що зберігається протягом багатьох років, незважаючи на сучасні досягнення медицини та рекомендовані методи профілактики спайок. Значення даної проблеми зростає також у зв'язку зі збільшенням кількості й обсягу операцій на органах черевної порожнини, що і визначає актуальність нашого дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету МОЗ України, а саме НДР кафедри дитячої хірургії «Особливості перебігу хірургічних захворювань у дітей з диспластичним синдром», № Держреєстрації 0118U007313.

**Мета дослідження:** підвищення ефективності діагностики і профілактики перитонеальних спайок у дітей із запальними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини шляхом визначення фено- та генотипових особливостей і прогнозування ризику інтраабдомінального спайкоутворення.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити частоту та клініко-анамнестичні особливості розвитку перитонеальних спайок у дітей із запальними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини.
2. Визначити прогностичну значущість фено- та генотипових особливостей дітей для оцінки ризику інтраабдомінального спайкоутворення за наявності стигм сполучнотканинної дисплазії та розробити спосіб прогнозування розвитку перитонеальних спайок у дітей з хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини.
3. Розробити та вивчити в експерименті ефективність методики інтраабдомінальної профілактики формування перитонеальних спайок.
4. Розробити спосіб інтраабдомінальної профілактики спайкоутворення у дітей з хірургічною патологією органів черевної порожнини.
5. Вивчити ефективність та безпечність запропонованого способу профілактики спайкоутворення у дітей з хірургічною патологією органів

черевної порожнини шляхом порівняльного аналізу найближчих та віддалених результатів.

*Об'єкт дослідження:* післяопераційні перитонеальні спайки у дітей.

*Предмет дослідження:* перебіг післяопераційних перитонеальних спайок у дітей.

**Методи дослідження:** клінічні, біохімічні, гістологічні, молекулярно-генетичні, інструментальні, квазімоніторні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів та їхнє теоретичне значення.** Набули подальшого наукового вивчення патогенетичні основи післяопераційного адгезіогенезу та розроблено спосіб експериментального моделювання післяопераційних спайок.

На підставі проведеного експериментального дослідження вперше в Україні було розроблено та науково обґрунтовано оптимальний спосіб застосування антиадгезивних гелів на основі полімеризованого гіалуронату натрію у клінічній практиці як в асептичних умовах, так і за наявності інтраабдомінальної інфекції.

Автором вперше на підставі вивчення клінічного матеріалу було визначено провідні клініко-лабораторні ознаки, що корелюють з наявністю странгуляційного характеру непрохідності і, відповідно, є обґрунтуванням раннього хірургічного лікування.

Вперше на підставі комплексної клініко-інструментальної характеристики обстежуваних хворих було визначено провідні фактори ризику та розроблено спосіб прогнозування післяопераційної СКН у дітей з апендикулярним перитонітом за допомогою математичної моделі з використанням логістичної регресії.

Вперше розроблено та застосовано спосіб прогнозування виникнення післяопераційних перитонеальних спайок у дітей на основі визначення генотипу ацетилювання *N*-арилацетилтрансферази-2 та вираженості стигм сполучнотканинної дисплазії.

Вперше на основі вивчення безпосередніх, найближчих та віддалених результатів було доведено ефективність і безпечність застосування антиадгезивних

гелів на основі гіалуронату натрію для інтраопераційної профілактики післяопераційного спайкоутворення у дітей з хірургічними захворюваннями черевної порожнини.

**Практичне значення отриманих результатів та їхнє впровадження у практику.** Для практичної охорони здоров'я розроблено метод прогнозування розвитку СКН, заснований на математичній регресійній моделі, що дозволяє виділити дітей з групи ризику та відповідно оптимізувати лікувальну та превентивну тактику. Якість роботи моделі характеризується як «дуже добра». Крім того, можливе зменшення ризику післяопераційної СКН шляхом модифікації факторів, що мають зв'язок із розвитком цього ускладнення.

Визначення провідних факторів, асоційованих зі странгуляційним характером непрохідності, має значення для прийняття клінічних рішень у щоденній хірургічній практиці, адже дозволяє виділити групу пацієнтів, що потребують хірургічного лікування у терміновому порядку. Відповідно, з другого боку, це дозволяє розширити категорію дітей, лікування яких може бути безпечно розпочато з консервативних заходів.

Значення генотипу ацетилювання та фенотипових ознак сполучнотканинної дисплазії обґрунтовують необхідність урахування індивідуальних особливостей та факторів ризику для персоніфікованого ведення зазначених пацієнтів. Використання запропонованих методів прогнозування та доведених індивідуальних факторів ризику дасть змогу оптимізувати діагностичний процес та лікувальний етап за рахунок виявлення осіб з високим індивідуальним ризиком розвитку спайок.

Розроблений та запропонований спосіб інтраопераційної профілактики надмірного післяопераційного спайкоутворення є ефективним та безпечним способом як первинної профілактики утворення ППС, так і профілактики формування спайок *de novo* після адгезіолізису (патент України на корисну модель № 138302 від 25.11.2019). Впровадження цього способу дає можливість покращити безпосередні та віддалені результати лікування дітей з гострою хірургічною патологією – «добрий» результат одержано у 74,2 % пацієнтів основної групи

проти 38,7 % у дітей контрольної групи ( $\chi^2=10,930$ ;  $p=0,005$ ), і зменшити кількість повторних госпіталізацій та релапаротомій.

Результати дисертаційної роботи впроваджені у практичну діяльність КНП «Одеська обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради, викладацьку та лікувальну роботу кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача в отримання результатів наукових досліджень.** Автором спільно з науковим керівником проведено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, визначені мета та завдання дослідження. Автор самостійно провів аналіз сучасної вітчизняної та іноземної наукової літератури і здійснив інформаційно-патентний пошук. Здобувач особисто розробив дизайн та обрав методи дослідження. Дисертант самостійно здійснював організацію та проведення експериментального етапу дослідження, ретроспективний аналіз медичної документації, набір пацієнтів, збір анамнезу, фізикальне обстеження та спостереження в умовах стаціонару, катамнестичне спостереження та формування бази даних. Лабораторні та клінічні дослідження виконані за участі автора на базі КНП «ООДКЛ» Одеської обласної ради (м. Одеса). Молекулярно-генетичні дослідження проведені в науково-дослідній лабораторії ОНМедУ. Автором особисто виконано статистичну обробку, інтерпретацію та узагальнення результатів, презентацію їх у вигляді таблиць і рисунків, розроблено математичні моделі. Основні наукові положення, висновки та практичні рекомендації сформульовано за консультативної участі наукового керівника. В опублікованих матеріалах у співавторстві внесок здобувача був провідним.

Дані клінічних досліджень опубліковані у фахових виданнях, журналах, збірках наукових праць, матеріалах конференцій, симпозіумів, з'їздів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні матеріали дисертації були викладені та обговорені на XXIII з'їзді хірургів України (Київ, 2015); III Прикарпатському хірургічному форумі (Яремче, 2016); International medical congress "MedEspera 2016" (Кишинів, Молдова, 2016); VIII Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю (Гомель, 2017); Medical

international conference “MEDICS” (Бухарест, Румунія, 2017); XXIV з’їзді хірургів України (Київ, 2018); науково-практичній конференції «Інноваційні технології хірургії та анестезіології і інтенсивної терапії дитячого віку» (Київ, 2019); Scientific and Practical Conference (Берлін, Німеччина, 2021); науково-практичній конференції «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини» (Одеса, 2014; 2015; 2016; 2017; 2018; 2019; 2020; 2021).

**Публікації.** Наукові та практичні результати дисертації викладені повністю в опублікованих роботах.

За матеріалами дисертації опубліковано 31 наукових праць, із них 17 статей – у фахових наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті – у зарубіжному виданні, яке включено до міжнародних каталогів наукових видань і наукометричних баз, у тому числі 3 статті – у виданні, індексованому в наукометричній базі SCOPUS та Web of science, 13 тез – у матеріалах наукових конгресів та конференцій; 1 Патент України на корисну модель.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 286 сторінках друкованого тексту та складається із вступу, 6 розділів, їх обговорення та узагальнення, висновків, практичних рекомендацій, переліку використаних джерел, додатків. Список літератури містить 277 джерел, з них – 83 кирилицею, 194 – латиницею. Робота ілюстрована 37 таблицями та 58 рисунками.



## **РОЗДІЛ 1**

### **СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ІНТРААБДОМІНАЛЬНИХ СПАЙОК У ДІТЕЙ (огляд літератури)**

#### **1.1 Актуальність проблеми перитонеальних спайок у дітей**

Формування перитонеальних спайок залишається однією з актуальних проблем дитячої хірургії у зв'язку з постійним збільшенням кількості та обсягу операцій на органах черевної порожнини. Згідно з даними різних авторів, у 63–97% пацієнтів після абдомінального хірургічного втручання утворюються перитонеальні спайки [2, 87, 95, 187, 217], які призводять до таких ускладнень, як спайкова кишкова непрохідність, хронічні больові синдроми, зокрема синдрому Кноха [1, 4, 70], порушення анатомо-топографічного розташування органів та їхніх функцій, є фактором ризику ектопічної вагітності та трубно-перитонеального порушення репродуктивної функції у дівчат [70, 104, 130, 260], а летальність при цій патології зберігається до 12 % [1, 11, 150].

Особливістю інтраабдомінального спайкоутворення є висока розповсюдженість захворювання, що зберігається протягом багатьох років, незважаючи на сучасні досягнення медицини та рекомендовані методи профілактики спайок. Фактори ризику надмірного інтраабдомінального спайкоутворення пов'язані як з причиною оперативного втручання і його технікою, так і з індивідуальними особливостями пацієнта (вік, фонові стани, гормональні особливості, фактори генетичної схильності) [14, 17, 104, 149, 262].

Дотепер багато питань патофізіології формування перитонеальних спайок залишаються спірними. До того ж відсутні єдині клінічно орієнтовані настанови щодо прогнозування, діагностики, лікування й профілактики спайкоутворення.

Фактори, що призводять до формування спайок, різні й можуть бути, на думку Чекмазова І. А. [79], систематизовані в такий спосіб:

- механічні – травмування очеревини під час розсічення, захоплювання її інструментами, промокання й протирання сухими марлевими серветками, формування дефектів очеревини при виконанні хірургічного втручання;

- фізичні – висушування очеревини повітрям, вплив високої температури (використання електроножа, лазерного випромінювання, плазмового скальпеля, гарячих розчинів);

- інфекційні – безпосередній вплив патогенних факторів мікроорганізмів на розвиток місцевого й загального запалення очеревини;

- імплантаційні – асептичне запалення очеревини у результаті залишення тампонів, дренажних трубок, шматків марлі, тальку з рукавичок, використання недеградуючого шовного матеріалу, крововиливів та гематом очеревини внаслідок технічних труднощів при використанні неякісного інструментарію;

- хімічні – випадкове потрапляння або використання під час операції речовин, що провокують хімічний опік й асептичне запалення очеревини [79].

Причинами виникнення спайок очеревини багато дослідників вважають високу травматичність лапаротомного доступу з порушенням великих ділянок поверхні парієтальної очеревини, наявність у черевній порожнині інфекції та тривалий парез кишечника після оперативного втручання [14, 48, 83, 217, 235]. Інтраопераційна травма очеревини сприяє утворенню фібринового матриксу протягом 3–5 діб, і в разі аномального процесу фібринолізу матрикс перетворюється у колагенові волокна, які призводять до вісцеро-вісцеральних та вісцеро-парієтальних зрощень [20, 90, 116, 121].

Переваги мініінвазивних оперативних технік переконливо продемонстровані багатьма авторами [92, 207, 271]. Проте слід зазначити неоднозначність наявних в літературі даних [163, 224, 245]. Очевидно, що оскільки для утворення спайок необхідний контакт двох ушкоджених мезотеліальних поверхонь [90, 106, 169, 248], мініінвазивні доступи менш адгезіогенні, оскільки передбачають менший розмір перитонеальних дефектів. Крім того, при використанні лапароскопічної техніки зменшується ймовірність виникнення адгезії через потрапляння сторонніх предметів, тальку, волосся, ворсинок від операційної

білизни, халатів, травматизації очередини марлевими серветками, переохолодження та висушування вісцеральної очередини.

Однак лапароскопічне втручання, пов'язане зі створенням пневмоперитонеуму, призводить до гіпербаричного впливу на очередину, розвитку гіпоксії та ацидозу, що підсилює ішемічні ушкодження мезотеліоцитів очередини. Такий вплив сприяє розвитку спайок внаслідок пригнічення перитонеальної фібринолітичної активності [117, 139]. Дослідження Molinas C. R. [216] підтвердили, що інсуфляція ушкоджує гістоархітектоніку очередини.

Суттєвим фактором, що впливає на формування спайок очередини, є час оперативного втручання. Зокрема, Fortin C. N. et al. [149] довели, що збільшення оперативного часу на годину підвищує ризик розвитку спайкової кишкової непрохідності на 33 %.

Багато джерел вказують, що анатомічна ділянка первинного втручання та його обсяг впливають на вираженість післяопераційного спайкового процесу. Наприклад, втручання на органах малого таза і колоректальна хірургія призводять до більш вираженого спайкового процесу та підвищення кількості адгезіозалежних ускладнень порівняно із втручаннями в інших анатомічних ділянках [111, 163, 245, 260]. Ariake K. і Yokoyama S. [94] на підставі ретроспективного аналізу результатів лікування 113 пацієнтів із СКН довели, що резекція сальника є ризиком розвитку та рецидиву СКН, тимчасом, такі фактори, як вид хірургічного доступу, час втручання, величина крововтрати, кількість дренажних трубок, не продемонстрували статистично значущого впливу на ризик розвитку спайкових ускладнень.

Спайки до передньої черевної стінки мають особливе значення при повторному доступі до органів черевної порожнини як при лапаротомії, так і лапароскопії. Автори вказують, що небезпека й ступінь спайкового процесу залежать від типу розрізу, кількості попередніх лапаротомій, інтраопераційних ускладнень при первинній лапаротомії, причини операції та виду оперативного доступу [1, 4, 104, 118, 187, 207, 224, 245].

Вік хворого на момент проведення втручання так само впливає на ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із формуванням спайок, проте наявні дані літератури суперечливі і не мають клінічного значення. Мультицентрове дослідження «The Surgical and Clinical Adhesions Research» (SCAR) перебігу післяопераційного періоду після абдомінальних втручань виявило, що ризик повторних звернень з приводу спайкових ускладнень протягом 5 років після операції вищий для пацієнтів до 60 років порівняно з групою 60 років і старше [187]. Згідно з даними інших авторів, немає значущого зв'язку між віком пацієнта та ризиком розвитку перитонеальних зрощень [104]. Дані про частоту цього ускладнення серед педіатричних пацієнтів суперечливі.

Вплив статеві належності пацієнтів на ризик спайкоутворення залишається спірним, і, мабуть, також не є принциповим для клінічної практики. В патологоанатомічному дослідженні [260] було відзначено дещо більш високу частоту спайок серед жінок. Інші дослідження, однак, виявили більш високу частоту серед пацієнтів чоловічої статі [104] або не змогли визначити яких-небудь статистично значущих відмінностей у розвитку післяопераційної адгезії між чоловіками і жінками [224].

З другого боку, в літературі є відомості про роль гормональної регуляції на ризик розвитку післяопераційного спайкового процесу. Зокрема, дослідження Караса Т. [180] показало, що введений у надтерапевтичних дозах тамоксифен цитрат – антиестроген, що застосовується у лікуванні раку молочної залози, запобігає розвитку післяопераційних спайок. Цей ефект, як видно, пов'язаний зі здатністю препарату пригнічувати проліферацію фібробластів і вироблення колагену.

Активно досліджується вплив на даний процес препаратів групи статинів. Дослідження *in vitro* та *in vivo* демонструють активацію фібринолізу під впливом препаратів цієї групи, зокрема, симвастатину, аторвастатину та ловастатину, що мають протективний вплив на процес регенерації очеревини [68, 131, 175, 179].

Відзначається роль хронічних захворювань і фонових станів пацієнтів на процес формування перитонеальних спайок. Є дані про те, що цукровий діабет – це

фактор, який підсилює спайкоутворення, особливо при неадекватному контролі глікемії, що призводить до порушення функції фібробластів і синтезу надмірної кількості медіаторів запалення [104, 121].

Доведена також роль мітохондріальної дисфункції та оксидативного стресу в мезотеліоцитах у патогенезі порушень регенерації очеревини у відповідь на операційну травму та, як наслідок, формування спайок [16, 18, 102, 271].

Наявні дані про вплив інтенсивності процесів ацетилювання на ризик розвитку післяопераційних спайок [17, 21], що мають модифікуючий вплив на процес формування перитонеальних зрощень. Існують дослідження частот алелей і генотипів поліморфних генів системи гемостазу і фібринолізу, синтезу колагену, які теоретично пов'язані з процесом розвитку спайок. Однак їхня клінічна роль – вплив на ризик спайкових ускладнень, в опублікованих джерелах не віддзеркалена [80, 81,]. Деякі автори [65, 70, 74] розглядають надмірне спайкоутворення як один із клінічних варіантів синдрому сполучнотканинної дисплазії, вказуючи на більш тяжкий перебіг та частоту виникнення спайкового процесу серед пацієнтів із зовнішніми ознаками неспецифічної дисплазії сполучної тканини.

Таким чином, формування інтраабдомінальних спайок є наслідком складного каскадного механізму, що є залежним від багатьох модифікуючих факторів. Незважаючи на вочевидь велике клінічне значення цієї проблеми, цей процес досі не є досконало вивченим, відсутні однозначні рекомендації щодо превентивних і лікувальних заходів для цієї категорії пацієнтів. Слід також зазначити, що в сучасних публікаціях недостатньо висвітлені особливості патогенезу та чинників схильності до патологічного спайкоутворення серед дітей.

## **1.2 Регенерація очеревини та формування післяопераційних перитонеальних спайок**

Вперше перитонеальні спайки були описані при посмертному обстеженні пацієнта з туберкульозом очеревини в 1836 році Т. Hodgkin. Щоб пояснити цю знахідку, автор в 1849 році висловив припущення, що коагульовані лімфатичні судини можуть перетворитися у фібринозні спайки [125]. Незважаючи на

багаторічну історію вивчення цього питання, велику кількість клінічних і експериментальних досліджень, дотепер багато питань патофізіології перитонеальних спайок залишаються суперечливими.

В інтактній черевній порожнині міститься 3–50 мл перитонеальної рідини з білками плазми, у тому числі велика кількість фібриногену, а також різні клітинні елементи, включаючи макрофаги, лімфоцити, еозинофіли, тучні клітини й десквамований мезотелій [110, 117]. Формування спайок стає можливим при контакті двох травмованих поверхонь, покритих очеревиною [25, 45, 97, 169, 271]. Баланс між утворенням та деградацією фібрину має вирішальне значення у визначенні нормального загоєння очеревини або формування спайок. Якщо фібрин повністю розщеплений, може відбутися нормальна регенерація очеревини. І навпаки, фібрин, який недостатньо лізований, може служити каркасом для фібробластів та росту капілярів з наступним утворенням організованих перитонеальних спайок [90, 119, 125, 153, 168].

Травма очеревини в результаті хірургічного втручання або запального процесу ініціює запалення з утворенням фібринозного ексудату, багатого на плазмові протеїни. Перитонеальні макрофаги та клітини мезотелію починають виділяти прозапальні цитокіни, гістамін, простагландини та кініни, компоненти системи комплементу, метаболіти арахідонової кислоти, активні форми кисню, фактори росту, що призводить до потенціювання подальшого запалення, підвищення судинної проникності та наступної ексудації фібриногену [120, 125, 169].

Кров, що потрапляє в черевну порожнину з місця травми, також містить додаткові фактори згортання. Тромбін утворюється в результаті активації комплементу й каскаду системи згортання крові та забезпечує перетворення фібриногену у фібрин-мономер, який далі полімеризується. Потім розчинний фібрин-полімер реагує з фібрин стабілізуючим фактором (XIII фактор згортання крові) у присутності іонів кальцію, стає нерозчинним та з'єднується з фібронектином сполучної тканини очеревини, формує тимчасові зрощення, що

відмежовують запальний процес у черевній порожнині [20, 90, 97, 168, 172, 262, 271].

За нормальних обставин, формування фібринової матриці в процесі регенерації тільки тимчасове, і деградація цих пливчастих фібринозних спайок під дією локально синтезованих протеаз фібринолітичної системи відбувається протягом 72 год після травми [177, 182].

Фібриноліз дає можливість мезотеліальним кліткам мігрувати й розмножуватися, формуючи вогнища протягом усієї ранової поверхні. Цей процес реепітелізації відрізняється від аналогічного процесу при ушкодженнях шкіри, тому що вся поверхня епітелізується одночасно з островців мезотеліальних клітин, а не поступово від границь [110]. Таким чином, незалежно від розмірів ушкодження перитонеальний дефект відновлюється протягом 5–7 днів після хірургічного втручання [219, 241].

Ключова роль у формуванні спайок надається патологічному зниженню перитонеальної фібринолітичної активності у відповідь на запалення та операційну травму. Коли рівновага між коагуляцією та фібринолізом порушується на користь ланки згортання, лізис фібрину відбувається недостатньо [14, 107, 153]. У такому випадку фібрин стає матрицею для міграції колагенсекретуючих фібробластів і наступного утворення екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини та, як наслідок, формування зрощень [90, 117, 121, 169, 200].

У нормі, активація фібринолітичної системи приводить до перетворення плазміногену в плазмін, який дуже ефективний у деградації фібрину. Тканинний (tPA) та урокіназний (uPA) активатори плазміногену є основними ферментами, що забезпечують цей процес і виробляються мезотеліальними клітинами та макрофагами. Активатор tPA зв'язується зі специфічним рецептором, який є плазміноген-зв'язуючим сайтом на молекули фібрину [168].

Проте у разі пригнічення фібринолітичної активності перитонеального ексудату активація плазміногену порушується інгібіторами активації плазміногену (PAI-1 і -2) за рахунок формування інактивуючих комплексів. Найбільш потужним інгібітором є глікопротеїн PAI-1, менш ефективним – PAI-2 [168]. PAI-1 та PAI-2

продукуються ендотеліальними та мезотеліальними клітинами, моноцитами, макрофагами і фібробластами. Високі концентрації PAI визначаються у спайках та перитонеальній тканині пацієнтів зі значним спайковим процесом [90, 97, 271].

Дослідження як на тваринних моделях, так і на людях показали, що основні два фактори призводять до зменшення фібринолізу: зниження місцевої активності tPA і підвищення активності PAI-1. Саме баланс між активністю tPA та PAI-1 відіграє центральну роль у патологічному спайкоутворенні, причому дисбаланс корелює з тяжкістю спайкового процесу [14, 80, 168, 172].

Навіть у випадку недостатнього фібринолізу, нормальна регенерація мезотелію усе ще може бути досягнута, якщо речовини, що формують сполучнотканинний матрикс, будуть розщеплені під дією матричних металопротеїназ (ММР) [98, 169]. Однак цей процес може бути порушений тканинними інгібіторами металопротеїназ (TIMMP), що призводять до формування спайок та їхньої васкуляризації під дією ангіогенних факторів [98]. Chegini et al. [107] продемонстрували, що у перитонеальній тканині, яку взято під час лапаротомних втручань, синтезується більше TIMMP ніж ММР, а також що у спайковій тканині визначається зниження співвідношення ММР/TIMMP у порівнянні з інтактною очервиною.

Таким чином, взаємний вплив факторів у процесі спайкоутворення представлено на рис. 1.1.

Важливу роль у модуляції спайкоутворення відіграють також медіатори запалення. Відомо, що певні цитокіни та фактори росту індують експресію генів, чий продукт можуть ініціювати утворення спайок [109, 120, 136]. В експериментах *in vitro* та *in vivo* на молекулярному рівні було показано, що порушення рівноваги між активаторами плазміногену та протеаз-антагоністів викликане підвищеною експресією медіаторів запалення (наприклад, субстанції Р), цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлини  $\alpha$ ), трансформуючого фактора росту- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), інтерлейкінів 1 та 6 (ІЛ-1 та ІЛ-6), молекул адгезії (молекул міжклітинної адгезії-1 і молекул судинної адгезії-1). Збільшення рівнів мРНК, що транскрибується з



кожного із цих генів, було виявлено в перитонеальній тканині щурів у ранній термін після хірургічної травми [120].

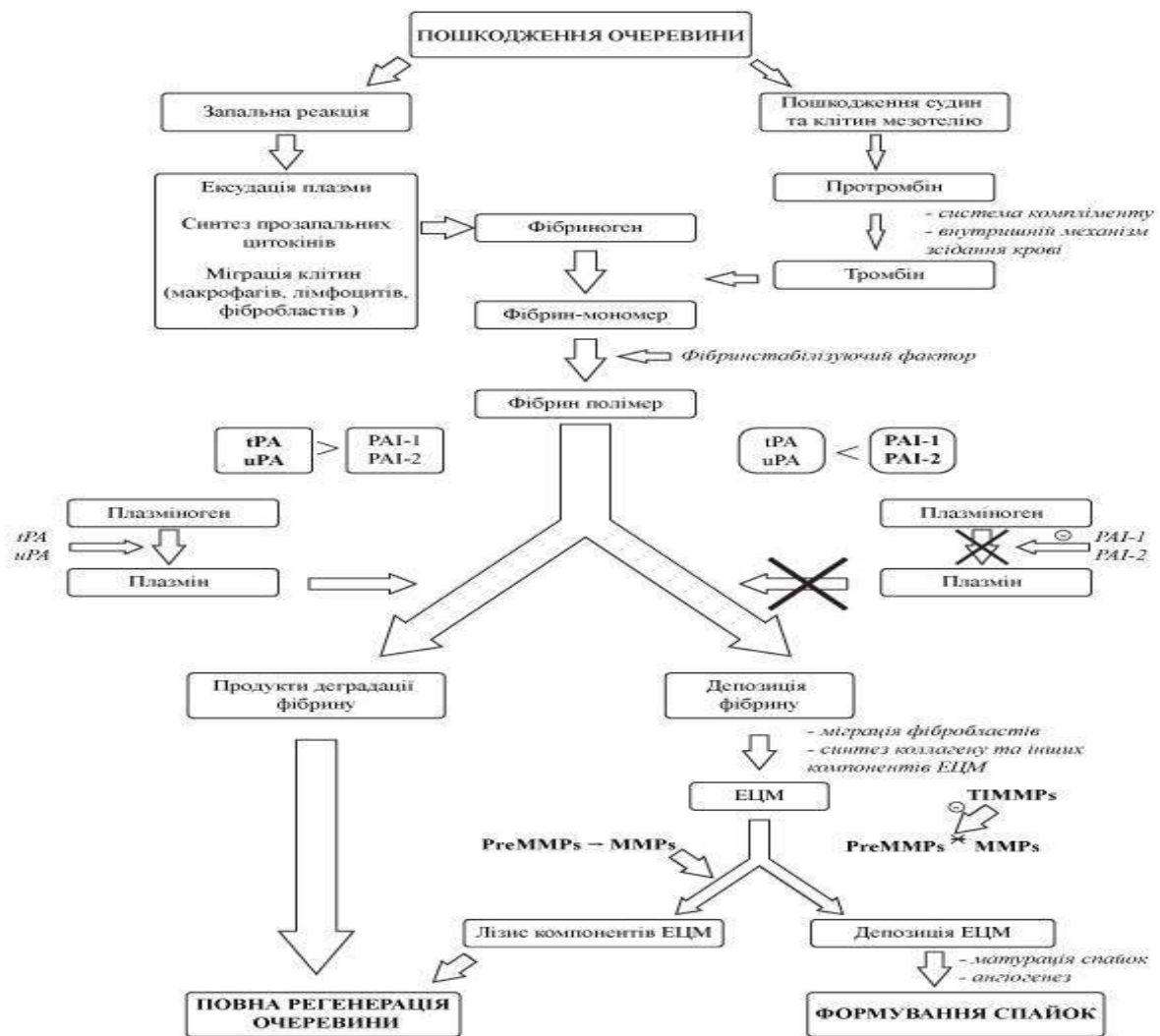


Рис. 1.1 Сумарна схема патогенезу регенерації очеревини та формування післяопераційних перитонеальних спайок.

Самостійний та синергічний вплив цих прозапальних цитокінів, а також гіпоксія стимулюють продукцію PAI-1 та пригнічують синтез tPA мезотеліальними клітинами, що представлено на рис. 1.2.

Дослідження *in vitro* показують, що цитокін TGF- $\beta$ , який бере участь у процесах регенерації, сприяє зменшенню фібринолітичної активності і є одним з ключових факторів фіброзу тканин [173].

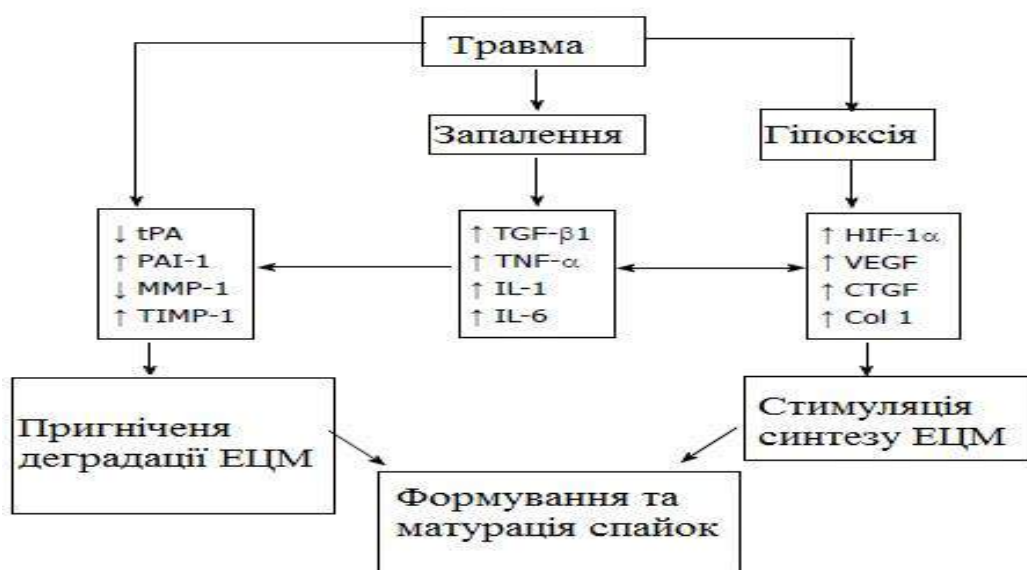


Рис. 1.2 Фактори модуляції спайкоутворення

*In vivo* проадгезивна роль TGF- $\beta$  підтверджена в дослідженні, коли тваринам вводили інтраперитонеально рекомбінантний TGF- $\beta$  або плацебо під час лапаротомії. У тварин, що одержали TGF- $\beta$ , спостерігався значно більш виражений спайковий процес, ніж у контрольній групі [109].

Також у модуляції спайкоутворення беруть участь процеси вільнорадикального окиснення. Доведено, що хірургічні втручання збільшують активність вільних радикалів, зокрема супероксиданіонів та ксантиноксидази [18, 102]. Під час лапароскопії активність речовин, що інактивують вільні радикали (глутатіон, пероксидази, супероксиддисмутази та каталази), негативно корелюють з тривалістю карбоксиперитонеуму, тимчасом як менша тривалість впливу газу приводить до зменшення частоти післяопераційних спайок [18, 117]. Вплив супероксиду на звичайні та спайкові фібробласти призводить до збільшення синтезу TGF- $\beta$ -1 і колагену 1 типу, що, відповідно стимулює адгезіогенез. Вплив чинників на перитонеальну фібринолітичну активність наведено у табл. 1.1.

Таким чином, патологічне спайкоутворення є мультифакторним станом, розвиток якого зумовлено комбінацією факторів, багато з яких детерміновано

генетично, місцевими та системними реакціями організму, а також особливостями хірургічного лікування.

Таблиця 1.1

**Вплив факторів перитонеальної фібринолітичної активності  
на спайкоутворення**

Фактор	Вплив	Посилання
Тканинний активатор плазміногену (tPA)	↓	[90, 119, 248, 271]
Урокіназний активатор плазміногену (uPA)	↓	[97]
Матричні металопротеїнази (ММР)	↓	[98, 107, 153]
Тканинні інгібітори металопротеїназ (TIMMP)	↓	[153, 168]
Інгібітори активатора плазміногенів (РАІ-1, -2)	↑	[14, 90, 121, 200, 271]
Ішемія мезотелію	↑	[18, 139, 241]
Вільні радикали	↑	[102, 117]
Бактеріальні ліпополісахариди	↑	[83, 97, 109 ]
Інтерлейкіни (ІІ-6, ІІ-1)	↑	[120]
Рецептор нейрокініну (NK-1)	↑	[122, 202]
Субстанція Р (SP)	↑	[120, 248]
Фактор некрозу пухлин $\alpha$	↑	[109, 125]
Трансформуючий фактор росту $\beta$ (TGF- $\beta$ )	↑	[125, 173, 262]
Молекули міжклітинної адгезії (ICAM; VCAM)	↑	[149]
Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF)	↑	[173]
Циклооксигеназа-2 (COX-2)	↑	[120, 136]
Колаген 1 типу	↑	[119]
Протеїн С	↓	[143, 153]
NO, NO-синтаза	↓	[18, 248]

Для розробки ефективних методів профілактики й лікування спайкових ускладнень, необхідно більш повне розуміння цього процесу як на клітинному, так і на молекулярно-генетичному рівні.

### 1.3 Роль факторів генетичної схильності у розвитку перитонеальних спайок

У попередніх підрозділах (1.1, 1.2) було розглянуто багато питань щодо характеру первинної патології, типу й кількості попередніх операцій та хірургічних методів, які визначають ступінь розповсюдження та щільність зрощень.

Проте є очевидним, що сприйнятливість до розвитку та вираженості інтраабдомінального спайкоутворення варіює між особами, навіть за однакових вихідних клінічних даних. Крім того, спайки мають тенденцію до повторного утворення у певних пацієнтів. Ці факти, відомі з практичного досвіду майже кожному практикуючому хірургу, порушують питання про існування генетичної схильності до адгезіогенезу. Ймовірно, схильність до надмірного спайкоутворення успадковується як складна генетична ознака, відображення якої у фенотипі відбувається при взаємодії між алельними варіантами генів сприйнятливості та факторів середовища.

Сьогодні доведена роль генетичного поліморфізму у виникненні та прогресуванні різних патологічних станів на підставі порівняльного аналізу частот різних алелей досліджуваних генів серед хворих та контрольних груп здорових людей. Виявлення генів, що відповідальні за розвиток певних станів, використовується для прогнозування розвитку хвороби, формування груп ризику ускладненого перебігу, закладає основу персоналізованої медицини та генотерапії.

З огляду на складний патогенетичний механізм формування спайок, одним з можливих напрямів у пошуку генетичних факторів є дослідження активності різних біохімічних факторів, залучених до цього каскаду, а так само генетичного поліморфізму відповідних генів. Цей напрям є перспективним як з огляду на можливість розробки превентивної стратегії, заснованої на регуляції активності цих генів, так і для визначення пацієнтів з групи ризику.

Наприклад, Gemmati et al. (2018) довели роль поліморфізму гена XIII фактора згортання крові у розвитку СКН та пропонують використання цього генетичного поліморфізму як біомаркера розвитку перитонеальних спайок [153]. Відомо, що індукований гіпоксією фактор (HIF) та сімейство протеїнів ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) сімейства білків збільшують продукцію вільних радикалів та експресії трансформуючого фактора росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), що, в свою чергу, збільшує

виробництво прозапальних цитокінів та простагландину E2, що призводить до схильності до розвитку адгезії [149, 173].

У дослідженнях Wieser et al. розглядалися генотипи і частоти різних алелей *IL-1RN* гена, який кодує прозапальний цитокін IL-1RN (антагоніст рецептора IL-1). Цей ген має поліморфізм, відповідний мутантний алель позначається як IL-1RN\*2, наявність якого пов'язана зі збільшенням продукції IL-1b моноцитами при різних хронічних запальних захворюваннях. Результати дослідження показали, що носії IL-1RN\*2 алеля мають підвищений ризик розвитку спайкового процесу [164].

Ген судинного фактора росту ендотелію (*VEGF*) і його білковий продукт діє як мітоген клітини ендотелію, збільшує судинну гіперпроникність, сприяє відкладенню та моделюванню екстрацелюлярного матриксу та, відповідно, бере участь у розвитку внутрішньочеревних спайок [169, 173]. Дослідження, що стосуються модуляції шляху *VEGF*, провели Molinas et al. [216]. Автори продемонстрували, що миші з «нокаутованим» геном *VEGF* знизили швидкість формування адгезії порівняно з мишами дикого типу. Ця інформація проливає світло на потенційні підходи до зменшення післяопераційних спайок шляхом регулювання експресії *VEGF* в гіпоксичних тканинах. Але поки немає даних літератури щодо генетичного поліморфізму *VEGF* у людини.

Доведено також роль мутації в гені білка інгібітора активатора плазміногену PAI-1, який є одним з ключових протеїнів, що впливають на фібринолітичну активність перитонеального ексудату. Найбільш частий поліморфізм PAI-1-675 5G/4G пов'язаний з делецією в промоторній ділянці гена, що визначає швидкість транскрипції. Рівень білка *PAI-1* в плазмі крові у 4G/4G гомозигот на 30 % вищий, ніж у 5G/5G гомозигот, що веде до гіпофібринолізу, і, як наслідок, схильності до низки патологічних станів, як-от: серцево-судинні захворювання, тромбоемболічні ускладнення, звичне невиношування вагітності, а також надмірне спайкоутворення [200].

Широко висвітлено у літературі високий ризик спайкоутворення у пацієнтів із фенотипом швидкого ацетилювання, визначеного біохімічно [26, 45, 68, 79]. У таких людей біосинтез позаклітинного компонента сполучної тканини превалює

над її катаболізмом, тобто процес утворення спайок превалює над їхнім лізисом. При нанесенні таким хворим травми в черевній порожнині розвивається виражений спайковий перивісцерит [236]. Патогенетично це, ймовірно, реалізується через модифікуючий вплив ацетилювання на активність ферментних систем, у тому числі залучених у каскад процесу адгезіогенезу. З другого боку, для гена N-арилацетилтрансферази описані варіанти поліморфізму, пов'язані з різною активністю ферменту [2, 247]. Відповідно цей генетичний поліморфізм потенційно відповідальний за швидке ацетилювання, може бути пов'язаний із ризиком надмірного спайкоутворення.

Генетичний поліморфізм *NAT2* визначає швидкий, помірний та повільний типи ацетилювання. Доведена роль повільних генотипів ацетилювання у розвитку таких хвороб, як рак сечового міхура, цукровий діабет, бронхіальна астма тощо [236, 247]. Швидкі ацетилятори є у групі ризику розвитку колоректального раку та раку легень [2, 236]. Крім того, генотип цього ензиму визначає швидкість детоксикації багатьох ксенобіотиків, у тому числі лікарських засобів, визначаючи їхню фармакокінетику, впливає на інтенсивність ферментативних реакцій [2].

Іншим станом, що потенційно може зумовлювати індивідуальний ризик надмірного спайкоутворення, є НДСТ. Проблема НДСТ викликає зростаючий інтерес серед лікарів-клініцистів різної спеціалізації. Складна організація сполучної тканини та її поширеність в різних системах органів зумовлюють мультисистемність клінічних проявів при порушеннях її структури та функції. Ці особливості можуть проявлятися атиповим клінічним перебігом різних захворювань, схильністю до хронізації процесів і уповільненої реконвалесценції [3, 24, 73, 82]. Поняття НДСТ включає різні варіанти поєднання аномалій сполучної тканини, які не відповідають встановленим критеріям спадкових колагенопатій, на відміну від аномалій сполучної тканини, для яких встановлено тип спадкування та критерії діагностики (*osteogenesis imperfecta*, синдроми Марфана, Елерса–Данло, Альпорта, Стілера, ТАР-синдром тощо) [64, 82, 126].

Відповідно до сучасних уявлень, цей стан пов'язаний із різними генетично детермінованими особливостями обмінних процесів у сполучній тканині та синтезу

колагену й ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Зокрема, зміни темпів синтезу та збірки колагену й еластину, синтез незрілого колагену, порушення структури колагенових і еластинових волокон внаслідок їхньої недостатньої поперечної зшивки [82, 189, 237]. Ці зміни, у свою чергу, призводять до формування проявів ДСТ-синдрому на тканинному, органному та системному рівнях

Згідно з даними літератури, частота виявлення ДСТ досить велика та становить до 80 % у залежності від досліджуваної групи дітей [30, 65, 95, 124]. Незважаючи на очевидну клінічну значущість та зростаючий академічний інтерес до проблеми, загальноприйнятий погляд на питання класифікації, етіопатогенезу і діагностичних критеріїв сполучнотканинної дисплазії на сучасному етапі відсутній [64, 67, 82, 123].

Вивчено велику кількість генетичних мутацій, пов'язаних з розвитком різних форм сполучнотканинної дисплазії. Мутації в генах фібриліну *FIB 1* і *FIB 2* були пов'язані з синдромом Марфана і вродженою контрактурною арахнодактилією відповідно [123, 238]. Відомо більш ніж 200 окремих мутацій у генах, що кодують колаген 1 типу, *COL1A1* і *COL1A2*, пов'язаних з недосконалим остеогенезом [237]. Повідомлення про нові виявлені мутації з'являються зі зростаючою частотою. Однак їхнє визначення не набуло широкого застосування в клінічній практиці, а діагностичне та прогностичне значення для розвитку і прогресування патологічних станів на даному етапі не визначено.

У педіатричній практиці найбільш часто для визначення ступеня вираженості ДСТ на етапі скринінг-діагностики використовують критерії Мілковської-Димитрової або їхні різні модифікації [82]. Загальноприйнятим є розділення критеріїв на головні (гіпермобільність суглобів, гіпереластичність шкіри, деформація грудної клітки і хребта, патологія зору, високе піднебіння) та другорядні. До другорядних ознак здебільшого належать стигми дизембріогенезу.

Арсентьевим В. Г. (2012) детально вивчені розповсюдження та значущість окремих ознак ДСТ і запропонована розгорнута діагностична шкала, що дає змогу кількісно оцінити ступінь стигматизації ознаками ДСТ конкретного пацієнта. Для

полегшення практичного застосування автор об'єднує класичні ознаки ДСТ-синдрому у такі групи:

- конституціональні особливості (астенічна статура, дефіцит маси);
- власне синдром ДСТ (гіпереластичність шкіри, особливості розвитку лицьового черепа, гіпермобільність суглобів, плоскостопість, доліхостеномелія, кіфосколіоз, деформації грудної клітки тощо);
- малі аномалії розвитку, які самі по собі не мають клінічного значення, а виступають в ролі стигм дизембріогенезу [3].

Крім того, відзначаються характерні для ДСТ-синдрому зміни у внутрішніх органах і патологічні стани, для яких доведена етіологічна роль ДСТ [3, 87, 24, 32]. Класичним прикладом є так званий «MASS-фенотип» за першими літерами найбільш частих фенотипічних ознак (*Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin*) [264]. Дані літератури дозволяють стверджувати, що існує прямий взаємозв'язок між кількістю фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини і частотою виявлення характерних змін внутрішніх органів, що є основою для формування поліорганної патології [32].

З'явилися повідомлення про роль НДСТ розвитку післяопераційного спайкового процесу. Бурлев Є. А. (2015) встановив, що розповсюдженість спайкового процесу пов'язана з підвищеною диспластичною стигматизацією пацієнта [17, 70]. Схожі результати відзначені й іншими авторами. Згідно з даними Саркісової О. В., ознаки НДСТ виявлено у 94 % дітей з післяопераційними спайками очеревини і у 81 % випадків серед пацієнтів зі спайковою хворобою [74].

Отже, на сучасному етапі доведена роль НДСТ у розвитку та прогресуванні різних патологічних станів у дітей і дорослих, а саме наявні дані літератури свідчать про особливості перебігу захворювань на тлі виражених проявів сполучнотканинної дисплазії. Недостатність сполучної тканини реалізується безліччю клінічних варіантів і, зокрема, порушенням регенерації тканин, фіброзом, хронізацією атрофічних та деструктивних процесів [3, 30, 31, 73, 264]. В основі цих змін лежать генетично детерміновані особливості обмінних процесів у сполучній



тканині, які формують умови для розвитку імунопатологічних реакцій [65, 74], в тому числі можуть бути пов'язані з надмірним спайкоутворенням.

Таким чином, розвиток післяопераційного спайкового процесу моделюється багатьма факторами, як зовнішніми – зокрема характер, спосіб та обсяг втручання – так і індивідуальними чинниками, такими як наявність фоновієї патології або факторів генетичної схильності. Вивчення цих факторів відкриває можливість до персоніфікованого підходу у лікуванні та профілактиці наслідків післяопераційних спайок як шляхом визначення пацієнтів з високим індивідуальним ризиком, так і завдяки проведенню патогенетично обґрунтованої профілактики.

#### **1.4 Патогенетичні аспекти профілактики післяопераційного спайкоутворення**

На сучасному етапі вважається встановленим, що спайкоутворення в черевній порожнині – це природна захисна і пристосувальна реакція у відповідь на ушкодження очеревини [1, 14, 97, 125, 241, 271]. Однак надмірне спайкоутворення є патологічним процесом, яке у 62 % спричиняє непрохідність кишечника у дітей та призводить до інвалідизації [11, 91, 239].

Багато принципів профілактики спайкоутворення є загальноприйнятими у хірургічній практиці. Ці заходи, перш за все, стосуються мінімізації перитонеальної травми, адже саме цей вплив є тригером процесу формування фібринового матриксу, який служить основою для формування адгезій.

Основними принципами дій хірурга під час абдомінальних втручань, що мають сприяти профілактиці спайкоутворення, є:

- ощадливе ставлення до тканин черевної порожнини;
- використання мікрохірургічної техніки, інструментарію;
- мінімізація маніпуляцій з тканинами, особливо не в зоні безпосереднього втручання;
- постійна іригація для профілактики висушування очеревини;
- ретельний гемостаз, видалення згустків крові;
- мінімізація використання електрокоагуляції;

- обмеження застосування післяопераційних дренажів;
- недопускання потрапляння до черевної порожнини сторонніх тіл;
- використання атравматичного біосумісного нереактогенного шовного матеріалу [5, 9, 79, 107, 153, 154, 217, 226].

Звичайно, сьогодні одним з принципових засобів ощадливого ставлення до тканин черевної порожнини та зменшення травматизації перитонеальних поверхонь є застосування мініінвазивних варіантів хірургічного доступу. Цей підхід, хоча й істотно зменшує вираженість інтраабдомінального спайкоутворення та зумовлених ним ускладнень, не є розв'язанням проблеми [8, 105, 151, 163, 207, 245]. Результати багатьох досліджень є конфліктуючими і, вочевидь, залежать від характеру хірургічного втручання та методології дослідження. До факторів, що мають протективну дію на формування спайок під час лапароскопічних втручань у порівнянні з лапаротомічними, належать: менша травма парієтальної очеревини, закрите вологе середовище, що запобігає висиханню перитонізованих поверхонь, менша кровотеча, менше маніпуляцій із структурами не в зоні безпосереднього втручання та більш швидке відновлення моторної функції кишечника у післяопераційному періоді.

Проте, згідно з даними багатьох досліджень, лапароскопічні втручання супроводжуються незалежними чинниками провокування спайкоутворення. Зокрема, підвищення внутрішньоочеревинного тиску, наявність пневмо- або карбоксиперитонеуму, зниження перфузії кишкової стінки сприяють адгезіогенезу внаслідок гіпоксії, ацидозу та підвищення рівнів прозапальних цитокінів [92, 117, 139, 210, 216, 225].

Велика серія масштабних досліджень про вплив різних чинників під час лапароскопії на спайкоутворення була проведена вченими з Бельгії на мишачій моделі. Згідно до експериментальних даних, природа газу, що застосовується під час лапароскопії, викликає запальну відповідь з боку мезотелію [216]. Карбоксиперитонеум має локальні та системні ефекти: ацидоз, гіпотермія, пригнічення мікроциркуляції та тканинного обміну. Зокрема, додавання кисню до CO<sub>2</sub>, при створенні карбоксиперитонеуму викликає меншу реакцію тканин, що

проявляється у меншій експресії  $\alpha 2$ -макроглобуліну та фактора некрозу пухлин [146]. Ці результати може бути розглянуто для підтвердження гіпоксії мезотелію як провокуючого фактора адгезіогенезу

Формування післяопераційних спайок залежить від тривалості пневмоперитонеуму, температури та тиску при інсуфляції [107, 108, 216]. Також на відповідь ушкодженого мезотелію очеревини впливають температура та відносна вологість газу. Теплий та зволожений вуглекислий газ, при порівнянні з холодним та сухим, зменшує утворення TNF $\alpha$ , міграцію лімфоцитів та загальну тривалість явищ запалення в експерименті [108].

Крім того, незважаючи на меншу травму парієтальної очеревини, при недостатньому володінні ендоскопічною хірургічною технікою або у разі виникнення технічних складнощів, можливе значно більше травмування вісцеральної очеревини та, як наслідок, формування вісцero-вісцеральних спайок, які частіше призводять до клінічно значущих наслідків.

Ретельне ушивання дефектів парієтальної очеревини при завершальному етапі абдомінальних втручань традиційно вважалось принциповим з огляду на формування спайок до післяопераційного рубця. Але сучасні відомості свідчать про відсутність переваг такого підходу та навіть не рекомендують ушивання очеревини, оскільки цей етап не надає суттєвих переваг, проте продовжує час операції [103].

Застосування сучасних електролігуючих інструментів, лазерної хірургії, гідро- та ультразвукового скальпеля також істотно знижує післяопераційне спайкоутворення завдяки точній дисекції, забезпеченню ретельного гемостазу та зменшення часу оперативного втручання [76, 79, 156, 188]. Монополярна коагуляція асоційована з більшим адгезіогенним ефектом у порівнянні з біполярною [188].

Досі залишається спірним вплив лаважу черевної порожнини на інтраабдомінальне спайкоутворення [107, 137, 147, 222]. Проте доведено протективний вплив дозованої гіпотермії на процеси спайкоутворення в експерименті. Зокрема введення у черевну порожнину охолодженого до 15°C

фізіологічного розчину приводить до значного підвищення активності tPA та зменшення адгезивного індексу у піддослідних тварин [107, 147].

Втім, більшість з цих досліджень не мають високого рівня доказовості. Досліджень, які б висвітлювали особливості профілактичних заходів у педіатричній хірургії, взагалі обмаль.

Зважаючи на велику кількість патогенетичних факторів і патофізіологічних шляхів, що лежать в основі перитонеального спайкоутворення, та значний час, протягом якого ведуться пошуки розв'язання цієї проблеми, було запропоновано велику кількість превентивних стратегій, що спрямовані на окремі ділянки етіопатогенезу спайкоутворення, а саме:

- 1) зменшення явищ запалення та ексудації;
- 2) пригнічення коагуляційного каскаду, формування фібринової матриці та депозиції фібрину;
- 3) потенціювання процесу фібринолізу;
- 4) інгібування проліферації фібробластів;
- 5) пригнічення неоангіогенезу;
- 6) профілактика вільнорадикального окиснення унаслідок гіпоксії;
- 7) запобігання контакту між ушкодженими ділянками очеревини.

Розглянемо деякі фактори.

Багату історію має напрям профілактики спайкоутворення, спрямований на пригнічення дії прозапальних біологічно активних речовин. Поміж засобів, дія яких спрямована на інгібування процесів ексудації та запалення, широко досліджувався вплив нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) та глюкокортикоїдних гормонів. Ці препарати пригнічували утворення адгезій у багатьох, хоча і не в усіх експериментальних дослідженнях. Проте їхнє застосування у клінічній практиці не набуло широкого визнання через ризик кровотеч. Зокрема, дослідження Wei et al. [273] продемонстрували, що селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), ген якої активується під дією гіпоксії, зменшують утворення спайок шляхом пригнічення експресії фактора росту фібробластів та TGF- $\beta$ , але не впливають на процеси ангіогенезу.

Кортикостероїди також мають профілактичну дію на формування післяопераційних спайок *in vivo* та *in vitro* шляхом стабілізації судинних мембран, зменшення утворення та вивільнення прозапальних цитокінів і проліферації фібробластів [5, 22, 68, 179]. Проте ці засоби, незважаючи на багаторічну історію вивчення, також не набули широко застосування через побічні дії, зокрема імуносупресію та погіршення загоєння ран.

Є дослідження про ефективність антиеметичного засобу Апрепітанту. За механізмом дії це селективний антагоніст нейрокініну 1 та субстанції Р, що відіграють роль ключових прозапальних медіаторів. Його інтраперитонеальне застосування з метою профілактики спайкоутворення навіть було схвалено FDA [202].

Засоби, спрямовані на боротьбу з утворенням та депозицією фібрину, застосовуються найчастіше. Насамперед, це застосування антикоагулянтів (наприклад, розчину гепарину), але результати їхнього застосування в експерименті та клінічній практиці продемонстрували контрверсійні результати [5, 89, 179]. До цієї категорії заходів можна віднести й інтраопераційний лаваж черевної порожнини, що приводить до розчинення та механічного вимивання ексудату. Проте, згідно з нещодавними дослідженнями Jarosław Cwaliński et al. (2016), лаваж черевної порожнини фізіологічним розчином призводить до значного підвищення активності PAI-1 та інтерлейкіну-6, стимуляції проліферації фібробластів, що є визнаними факторами формування перитонеальних спайок [137].

Доведеною патофізіологічною основою патологічного інтраабдомінального спайкоутворення є дисбаланс процесів утворення фібрину та фібринолізу внаслідок пригнічення фібринолізу при хірургічних втручаннях [90, 116, 119, 125, 168, 169, 248]. Відповідно, активація фібринолітичної ланки уявляється найбільш патогенетично обґрунтованим шляхом профілактики патологічного спайкоутворення. Найочевиднішим шляхом є внутрішньоочеревинне застосування фібринолітиків: стрепто- та урокіназ, гіалуронідази, хімотрипсину, трипсину, пепсину, які продемонстрували ефективність у дослідженнях на тваринних

моделях, проте дані про ефективність та безпеку їхнього клінічного застосування недостатні. Зокрема, є дані про збільшення ризику відстрочених післяопераційних кровотеч [68, 86, 168, 179].

Одним з найбільш широко досліджуваним протиспайковим агентом, що продемонстрував ефективність, є рекомбінантний tPA. Експериментальні дані свідчать про превентивний вплив людського рекомбінантного tPA на формування післяопераційних спайок при різних способах інтраперитонеального застосування та у складі різних препаратів без погіршення загоєння ран або анастомозів або підвищення ризику геморагій [170]. Також Binda M. et al. довели протиспайковий ефект застосування антитіл до PAI-1 на лапароскопічній моделі [136].

Прикладом іншої стратегії, а саме стимуляція синтезу власних фібринолітичних факторів, є застосування антагоніста прозапального пептиду субстанції Р. При блокуванні зв'язування субстанції Р із рецептором нейрокініну 1 (NK-1R) формування спайок значно пригнічувалось. При цьому відмічалось збільшення утворення матричної РНК tPA, підвищення концентрації тканинного активатора плазміногену в перитонеальній рідині [143]. Підвищення перитонеальної фібринолітичної активності може бути досягнуто застосуванням інгібіторів ГМГ-Ко-А редуктази – препаратів з групи статинів, які продемонстрували антиадгезивну ефективність як при інтраперитонеальному, так і при системному застосуванні [131, 175].

Перспективні результати також отримані при інтраперитонеальному застосуванні активованого протеїну С, який має фібринолітичні та протизапальні властивості [143].

Спроби зменшення спайкоутворення шляхом пригнічення неоангіогенезу виглядають перспективним напрямом, проте переконливі дані щодо ефективності та безпеки їхнього клінічного застосування наразі відсутні. Застосування TNP-470 і антагоністів фактора росту ендотелію дало змогу зменшити післяопераційний спайковий процес після лапаротомії у мишей. У лапароскопічній моделі було продемонстровано ефективність анти-PIGF та анти-VEGFR1 антитіл [204].

Останніми роками розвивається напрям профілактики спайкових ускладнень не лише шляхом пригнічення та стимуляції біохімічної активності того чи іншого патогенетичного фактора, а й шляхом модифікації активності відповідних генів.

Зважаючи не такі особливості післяопераційного спайкоутворення, як короткий час розвинення (кілька діб після операції) та обмеженість патологічного процесу черевною порожниною, цей процес є вдалою мішенню для генотерапії з використанням неінтегрованих векторних систем, виготовлення та застосування яких є технічно простішими. Такі вектори можуть бути застосовані локально при завершенні втручання, а короткий час експресії їхніх генів є достатнім для модифікації порушених молекулярних взаємодій (наприклад: пригнічення tPA, підвищена активність PAI-1, TGF- $\beta$ 1, HIF-1 $\alpha$  тощо) [100]. Хоча цей напрям поки у зачатковому стані, перші результати виглядають перспективними.

Патогенетично обґрунтованою ціллю для модифікації, звичайно, є регуляція балансу tPA/PAI-1 у бік підсилення фібринолізу. Так, у працях Atta et al. [99] було використано аденовірусний вектор, що кодує людський tPA. Іншим прикладом способу генетичної модифікації активності депозиції фібрину з метою профілактики спайкоутворення є катіонний полімер, що містить siRNA до PAI-1 та HIF-1 $\alpha$ , експресія яких призводить до пригнічення активності відповідних генів. Зменшення спайкоутворення при експериментальному дослідженні цих структур становило 34 та 52 % відповідно.

Найбільшу ефективність продемонстрував аденовірусний вектор з трансеном стрептокінази, при застосуванні якого спайкоутворення пригнічувалось на 62 % у порівнянні з контролем [100].

Доведено утворення активних форм кисню та вільнорадикального окиснення під час лапароскопії [117, 242]. Дія активних форм кисню має цитотоксичний вплив на мезотеліальні клітини та призводить до апоптозу. Цей механізм сприяє подальшому ушкодженню очеревинного покриву та стимулює адгезіогенез [117]. Засоби, спрямовані на боротьбу з гіпоксією та оксидативним стресом, такі як супероксиддисмутаза, каталаза та триметазидин, зменшують утворення спайок у різних експериментальних моделях [216]. Дані щодо застосування цієї стратегії у

людей при лапаротомії або лапароскопії відсутні. Проте у дослідженнях Lim R. et al. було продемонстровано протиспайкову активність *N*-ацетилцистеїну, механізм дії якого зумовлений антиоксидантною активністю [133].

Крім впливу на активність факторів, що безпосередньо є ланками патогенетичного ланцюга спайкоутворення, вивчено вплив багатьох інших біологічно активних речовин. Зокрема продемонстровано, що знижений рівень естрогену зменшує формування спайок так само, як застосування агоністів гонадотропін-релізінг гормону (ГРГ). Вплив цих факторів, імовірно, заснований на модуляції дії факторів росту фібробластів та ендотелію, пригніченні коагуляційного каскаду. Крім того, є докази клінічної ефективності аналогів ГРГ у лікуванні синдрому хронічного тазового болю та ендометріозу [241, 260].

Слід зазначити, що більшість наведених досліджень ґрунтуються на даних, отриманих на тваринних моделях, у яких продемонстрували свою ефективність фібринолітики, стероїдні препарати, блокатори кальцієвих каналів, антиоксиданти, статини, інгібітори ангіогенезу тощо. Але достатніх даних про клінічну ефективність цих факторів на даний момент не отримано.

Крім вищеописаного, одним з принципових питань залишається визначення показань до хірургічного лікування СКН внаслідок перитонеальних спайок та його строків. Відповідно до більшості досліджень [93, 112, 119, 128, 151, 164, 185, 196] й рекомендацій гайдлайну з лікування СКН від світового товариства невідкладної хірургії [258], консервативне лікування та динамічне спостереження за дорослими хворими з явищами кишкової непрохідності може безпечно здійснюватися протягом 72 год за умови відсутності явищ странгуляції. Було показано не тільки діагностичний, але й лікувальний ефект від застосування пасажу гіперосмолярного водорозчинного контрасту по шлунково-кишковому тракту (переважно гастрографіну). Застосування подібного підходу у педіатричній практиці не має рекомендацій такого рівня доказовості, але попередні результати є подібними [112, 203, 221, 195, 197]. Слід зазначити, що надійних клініко-діагностичних критеріїв странгуляції на даний момент не визначено, що утруднює застосування цих



рекомендацій у реальній клінічній ситуації та, відповідно, потребує додаткового вивчення.

Залишаються не визначеними однозначно спосіб та обсяг хірургічного втручання при СКН [9, 14, 25, 47, 71, 75, 140, 215]. На даний момент найбільш переконливими даними підкріплено рекомендації розділення лише спайок, що є причиною непрохідності, без широкого адгезіолізису. [258]. Накопичено достатньо даних, що дозволяють рекомендувати застосування лапароскопії в лікуванні СКН лише за умов наявності достатнього досвіду в оперуючого хірурга [140]. Також накладання пневмоперитонеуму відкритим способом дозволяє суттєво знизити кількість ятрогенних ушкоджень, зокрема ентеротомії за наявності фіксованих до передньої черевної стінки петель кишок [258]. Щодо досліджень, які ґрунтуються на вивченні особливостей перебігу СКН у дітей, також відзначається накопичення даних на користь більшої стриманості у хірургічному лікуванні цієї групи пацієнтів.

Отже, патогенез формування перитонеальних спайок є складним патофізіологічним процесом, у якому беруть участь чимало факторів. Результати значної кількості запропонованих способів профілактики спайкоутворення часто відрізняються у різних дослідницьких груп та у різних моделях, крім того, жодний засіб не дає змогу розв'язати цю проблему остаточно. Слід зазначити, що для багатьох засобів дослідження обмежені експериментальним етапом. Сьогодні найбільш обґрунтованою та дослідженою превентивною стратегією є ретельна хірургічна техніка та застосування протиспайкових бар'єрних засобів [1, 10, 79, 156, 179, 258].

### **1.5 Можливості інтраопераційної профілактики інтраабдомінального спайкоутворення**

Зважаючи на багаторічну історію дослідження післяопераційного спайкоутворення, було запропоновано чимало профілактичних засобів, які впливають на різні етапи патогенетичного ланцюга, що лежить в основі цього процесу. В тому числі розвивається напрям профілактики спайкових ускладнень не

лише пригніченням та стимуляцією біохімічної активності того чи іншого патогенетичного фактора, а й шляхом безпосереднього впливу на процеси інтраабдомінального фібринолізу [89, 168, 170].

Профілактика перитонеального спайкоутворення передбачає доопераційний (у дітей з наявністю фено- та генотипових ознак ДСТ, порушення моторики травного тракту та ін.), інтраопераційний (ощадливе ставлення до тканин, санація черевної порожнини, застосування протиспайкових бар'єрних засобів) та післяопераційний (комплексне лікування, спрямоване на відновлення функції травного тракту та медикаментозний вплив на ланки патогенезу інтраабдомінального спайкоутворення) етапи впливу.

Особливе місце в інтраопераційному етапі посідають бар'єрні протиспайкові засоби, в основі дії яких – розділення ушкоджених поверхонь очеревини між собою до завершення процесу мезотелізації. Усі бар'єрні протиспайкові засоби можуть бути розподілені на групи в залежності від властивостей:

- засоби, що сприяють гідрофлотації органів;
- гелі;
- протиспайкові мембрани.

Найдавнішою групою засобів, що використовувалися з метою інтраопераційної профілактики спайкоутворення, були рідкі агенти, теоретична ефективність яких заснована на явищі гідрофлотації [86, 97, 175]. Тобто вони використовуються під час хірургічного втручання та залишаються у черевній порожнині після його завершення. Серед запропонованих засобів – розчини кристалоїдів, гіалуронової кислоти, карбоксиметилцелюлози, ікодекстрин [5, 86, 125, 175, 190]. Розчини кристалоїдів занадто швидко адсорбуються з черевної порожнини, менш ніж за добу, що суттєво раніше, ніж завершується формування та депозиція фібрину. Перший досвід застосування ікодекстрину був багатообіцяючим, проте подальший аналіз результатів його використання не підтвердив бажаної ефективності [86, 125, 181, 190].

Ще один препарат цієї групи – Декстран 70 (Hyskon, Pharmacia, Швеція), який було запропоновано через більш повільне всмоктування очеревиною та відповідно

більший теоретичний час гідрофлотації. Проте після впровадження у клінічну практику було отримано відомості про небажані ефекти цього препарату: порушення функції печінки, генералізовані набряки, асцит, неспроможність анастомозів тощо. Після цього його клінічне застосування припинено [175].

Згідно із систематичним метааналізом ефективності рідких протиспайкових засобів, у якому було проаналізовано 29 клінічних досліджень переважно гінекологічного напрямку (сумарно 3227 пацієнтів), застосування бар'єрних засобів у вигляді гелю та гідрофлотація наявні докази ефективності не є достатніми. При порівнянні ефективності гелів і рідких засобів результати застосування гелевих протиспайкових засобів більш переконливі [86, 175, 179].

Як гелеві протиспайкові засоби було запропоновано та протестовано в експериментальних тваринних моделях багато речовин [186, 204, 208]. Теоретично з цією функцією може впоратись будь-яка речовина, що є біодеградуючою та здатною утримуватись у місці нанесення на період, критичний для утворення спайок (не менше 72 год). Однак опубліковано невелика кількість даних щодо клінічного застосування цих засобів.

У клінічній практиці найбільш досліджуваними є гелі – похідні гіалуронової кислоти зі збільшеною завдяки хімічним модифікаціям в'язкістю [5, 84, 129, 239, 258, 259].

Клінічні випробування гелю 0,5 % гіалуронату заліза Intergel (Lifecore Biomedical Inc., Chaska, MN, США), який продемонстрував перспективність в експериментах і попередніх клінічних випробуваннях, були припинені передчасно через високу частоту розвитку побічного ефекту у вигляді післяопераційного парезу кишечника, больового синдрому та алергічних реакцій, через що препарат знято з виробництва вже після виходу на ринок [257].

Ще один засіб цієї групи – SprayGel (Confluent Surgical, Waltham, MA, США), складається з двох рідких компонентів, що змішуються разом після нанесення у черевній порожнині з утворенням гелевої плівки, один з прекурсорів містить метиленовий синій. Цей варіант фарбування зручний для візуалізації під час

лапароскопії [183], але для обґрунтування рекомендації щодо широкого застосування немає достатньо даних.

До твердих протиспайкових засобів належить мембрана Seprafilm, що являє собою комбінацію карбоксиметилцелюлози та гіалуронової кислоти (НА/СМС). Плівка покриває травмовану поверхню приблизно 7 днів, перетворюючись на біодеградуєчий гідрофільний гель. Застосування НА/СМС-мембрани зменшує частоту, вираженість та поширеність післяопераційного спайкового процесу, що доведено експериментальними й клінічними випробуваннями та даними метааналізу [85, 165, 190, 199,]. Крім того, отримано попередні дані про безпеку та ефективність застосування цього бар'єру у дітей [176]. Проте немає достатніх клінічних доказів впливу на частоту розвитку спайкової кишкової непрохідності або необхідність подальших оперативних втручань.

Серед недоліків цього матеріалу слід виділити локальність дії засобу, неможливість застосування при лапароскопії через його тенденції до розриву при введенні в черевну порожнину через троакар, що призводить до високого відсотка невдач при установці відсутність даних про безпеку застосування за наявності інтраабдомінальної інфекції та високу ціну.

До механічних протиспайкових бар'єрів слід зарахувати запатентовану біодеградуєчу мембрану Interceed®, (Johnson& Johnson, Gynecare, США), яка продемонструвала здатність до суттєвого пригнічення інтраабдомінального спайкоутворення після лапаротомій в експерименті та у клінічних дослідженнях, переважно під час гінекологічних втручань [85]. Інше дослідження з використанням Interceed в операціях для підлітків і дітей не виявило серйозних несприятливих наслідків або спайок під час другої операції з використанням Interceed [253]. Однак ретроспективне порівняльне дослідження показало наявність кишкової непрохідності в групі застосування антиадгезивного засобу [10].

У кількох дослідженнях було вивчено ефективність мембрани з політетрафторетилену (ePTFE) – Gore-Tex Surgical Membrane, WL Gore&Associates, Newark). Зокрема, використання Gore-Tex у рандомізованому клінічному дослідженні з лікування жінок із двосторонніми тазовими спайками та

безпліддям зменшило кількість післяопераційних зрощень. У порівняльних дослідженнях ефективність цього засобу була вищою за Seprafilm [138]. Значним недоліком цього методу є необхідність фіксації матеріалу на місці за допомогою швів та подальшого видалення матеріалу, який не є біодеградуєчим.

Відповідно до висновків систематичного огляду метааналізу бази даних Cochrane [190], мембрани більш ефективні у профілактиці післяопераційних спайок, ніж відсутність лікування, але на даний момент немає переконливих даних про ефективність зазначених бар'єрних засобів при хірургічних втручаннях у дітей.

Окремо слід зазначити запропоновану превентивну стратегію, засновану на запобіганні травматизації очеревини під час операції – “tissue precoating”, ідея якої полягає у нанесенні захисного шару гелеподібної речовини на неушкоджені перитонеальні поверхні для уникнення травмування під час маніпуляції тканинами. Для цього було запропоновано 0,4 % гіалуронову кислоту (Sepracoat, Genzyme, Cambridge, MA, США). Ця стратегія дозволила суттєво зменшити спайкоутворення в експерименті [118, 121] та у клінічних дослідженнях при лапаротомних втручаннях у гінекології [85], особливо у зоні непрямой хірургічної травми.

Особливе питання стосується оптимізації лікувальної тактики, у тому числі хірургічної, спайкових ускладнень, перш за все явищ кишкової непрохідності. Адже кожне вимушене наступне втручання у пацієнта зі схильністю до патологічного спайкоутворення призведе до погіршення інтраабдомінального спайкового процесу, зниження якості життя та підвищення ризику наступних ускладнень. Тобто найбільш виправданим засобом первинної профілактики є уникання втручань у пацієнтів із факторами індивідуального ризику, якщо вони не є необхідними.

Також слід зазначити вплив безпосереднього післяопераційного періоду на ризик патологічного післяопераційного спайкоутворення. Зокрема, наявність післяопераційних ускладнень, релапаротомія, затяжний перебіг перитоніту та парезу кишечника, є доведеними факторами, що збільшують ризик розвитку СКН [83, 104, 109, 136]. Відповідно ключовими профілактичними заходами будуть адекватна і повноцінна санація джерел інфекції та раннє відновлення

перистальтики. Відповідно до сучасних тенденцій, ефективною стратегією є так звана хірургія пришвидшеної реабілітації (Fast-track хірургія), що включає мультимодальний підхід до ведення хірургічних пацієнтів шляхом оптимізації періопераційних заходів, зокрема ранню мобілізацію та початок ентерального харчування, на тлі повноцінного знеболення, іншої симптоматичної та патогенетичної терапії. Цей підхід дає можливість покращити результати лікування хворих, у тому числі в педатричній практиці, та знизити ризик післяопераційної СКН [144, 234].

Таким чином, було запропоновано значну кількість способів профілактики спайкоутворення. Однак механізм дії багатьох інтраопераційних профілактичних стратегій може містити потенційну загрозу тяжких ускладнень, таких як кровотечі, пригнічення загоєння ран і кишкових анастомозів, реактогенність, погіршення післяопераційного парезу кишечника та ін. Вони мають серйозні фінансові наслідки, пов'язані з витратами на повторну госпіталізацію, і являють собою реальну проблему для суспільної охорони здоров'я та порушення якості життя й виникнення інвалідизації конкретної людини. Кількість даних, отриманих у клінічних дослідженнях, не є достатніми аби рекомендувати ці методи для широкого застосування у клінічній практиці, особливо у дітей. Помірний успіх цих превентивних стратегій свідчить про те, що для ефективної профілактики спайкоутворення необхідним є комплексний вплив на різні ланки цього процесу.

Резюмуючи наведений огляд літератури, можна зробити висновок, що проблема профілактики надмірного інтраабдомінального спайкоутворення залишається актуальною з огляду на недосконалість існуючого різноманіття способів профілактики і лікування спайкової непрохідності кишечника, а одним з основних завдань її розв'язання у дітей є пошук ощадного і разом з тим ефективного способу комплексної профілактики надмірного процесу інтраабдомінального спайкоутворення шляхом можливого впливу на усі ланки патогенезу на доопераційному, інтра- та післяопераційному етапах.

**Наукові роботи, опубліковані за матеріалами даного розділу**

1. 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> [52].
2. 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> [57].
3. 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> [55].
4. 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> [213].

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 2.1 Об'єкти й матеріал клінічного та експериментального вивчення

Робота виконана за період 2016–2020 рр. на клінічній базі кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету – у хірургічних відділеннях КНП «ООДКЛ» ООР.

Для реалізації мети дослідження та розв'язання поставлених завдань виконання роботи було розподілено на такі етапи: експериментальний, ретроспективний та проспективний (рис. 2.1).

Об'єктом ретроспективного етапу дослідження були післяопераційні перитонеальні спайки у 93 дітей, що знаходилися на лікуванні у період з вересня 2014 р. по березень 2019 р. Більшість з цих дітей були госпіталізовані з приводу СКН – 89 (95,7 %), решта – з приводу хронічного абдомінального болю. Загалом під нашим спостереженням за цей період перебувало 428 дітей із набутою кишковою непрохідністю (табл. 2.1). Причиною набутої кишкової непрохідності у кожної п'ятої дитини були післяопераційні перитонеальні спайки

Таблиця 2.1

#### Розподіл хворих за видом набутої кишкової непрохідності

Вид непрохідності	Кількість хворих	
	Абс.	%
Інвагінація	216	50,5
Защемлена грижа	114	26,6
<b>Спайкова кишкова непрохідність (СКН)</b>	<b>89</b>	<b>20,8</b>
Заворіт	5	1,2
Внутрішня грижа	1	0,2
Сторонні тіла шлунково-кишкового тракту (ШКТ)	2	0,5
Обтурація	1	0,2
<b>Загалом</b>	<b>428</b>	<b>100</b>



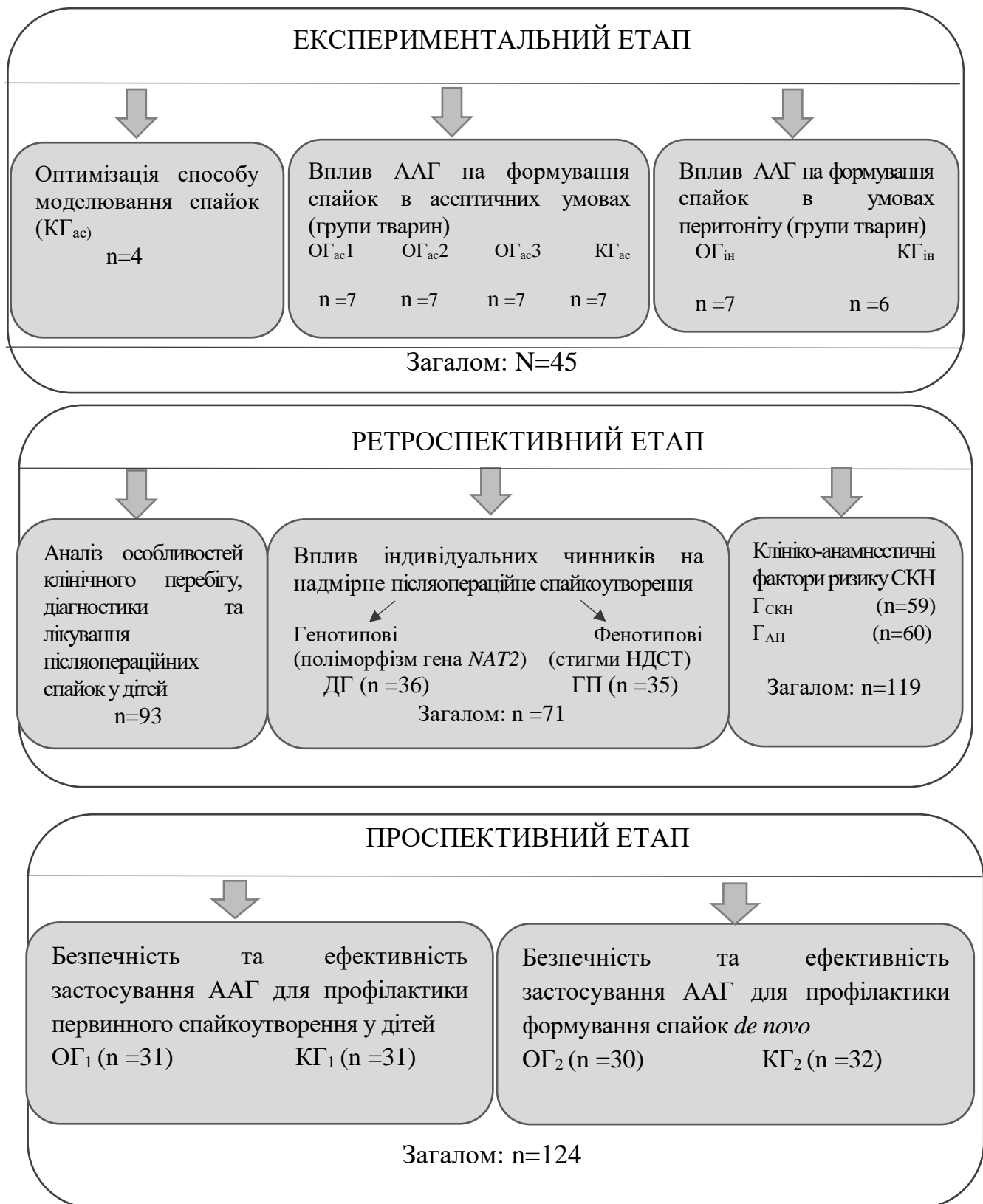


Рис. 2.1 Сумарна схема дизайну дисертаційного дослідження

Хлопчиків серед дітей з СКН було 52 (58,43 %), дівчаток – 37 (41,57 %).  
Переважали діти після 3 років (69; 66,0 %).

При аналізі причин та особливостей перебігу первинного захворювання, яке передувало виникненню інтраабдомінального спайкового процесу, було визначено, що переважна більшість хворих із СКН (59; 66,3 %) були прооперовані з приводу гострих запальних захворювань органів черевної порожнини (ОЧП) (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

### Розподіл хворих за характером первинної патології

Характер патології	Кількість хворих	Частка хворих, %
Апендикулярний перитоніт	44	49,4
Неускладнений апендицит	7	7,9
Дивертикуліт	4	4,5
Перфоративна виразка шлунка	3	3,4
Термінальний ілеїт	1	1,1
<b>Загалом гнійно-запальних захворювань ОЧП</b>	<b>59</b>	<b>66,3</b>
Інвагінація	12	13,5
Портальна гіпертензія	1	1,1
Травматичні ушкодження ОЧП	4	4,5
Природжені вади розвитку	9	10,1
Пухлини та кісти черевної порожнини	3	3,4
Заворот петлі кишечника	1	1,1
<b>Загалом незапальної етіології</b>	<b>30</b>	<b>33,7</b>
<b>Загалом</b>	<b>89</b>	<b>100,0</b>

Серед цих хворих, у свою чергу, найбільш частою причиною первинного втручання – у 44 (49,4 %) випадках був апендикулярний перитоніт. Таким чином, саме ця категорія хворих потребує найбільших зусиль з профілактики надмірного післяопераційного спайкоутворення.

У роботі ми використовували клінічну класифікацію перитоніту Савельєва В. С. [6], яка ґрунтується на етіології процесу та розповсюдженості інтраабдомінального запалення, а саме автор розділяє:

- за етіологією:
  - первинний;
  - вторинний;

- за розповсюдженістю:
  - місцевий не відмежований;
  - місцевий відмежований: інфільтрат й абсцес I–III;
  - розповсюджений;
- за фазою перебігу:
  - відсутність системної запальної реакції (SIRS);
  - сепсис;
  - тяжкий сепсис;
  - септичний шок;
- за ускладненнями:
  - внутрішньочеревні (інфільтрати, абсцеси, спайки);
  - ранова інфекція;
  - позачеревні (інших органів).

Стадії абсцедування виділяли за Долецьким С. Я. і співавт. [29]:

- I стадія характеризувалася скупченням гною біля деструктивно зміненого апендикса, пухким обмеженням місцевого запального процесу інфільтрованими тканинами, наявністю ніжних фібринозних нашарувань;
- II стадія вирізнялася наявністю вираженої капсули гнійника з еластичними стінками, які спадаються після його розкриття й видалення апендикса;
- при III стадії капсула абсцесу представлена щільними ригідними стінками, які не спадаються після дронування абсцесу.

При клінічній оцінці ускладнень, зумовлених спайковим процесом (СП), користувалися класифікацією Женчевського Р. А. у модифікації Чекмазова І. О. (2008) [79], в основу якої покладено симптомокомплекс, що виникає на відповідній морфологічній основі:

- больовий синдром з дисфункцією органів без нападів непрохідності;
- гостра спайкова непрохідність (перший напад): спайки, як поодинокі, так і множинні (в тому числі площинні), уражають переважно тонку кишку (іноді товсту), що викликає численні деформації кишкової трубки, без звуження або з невеликим звуженням її просвіту;

– рецидивна спайкова непрохідність (повторні напади): те ж; як правило, із залученням тонкої кишки. В результаті її деформації є порушення футлярності органа, звуження просвіту. Вище місця звуження є дилатація тонкої кишки;

– обтураційна спайкова непрохідність (за перебігом може бути гострою, підгострою та хронічною): спайкою (тяжом) повністю або частково ушкоджений просвіт тонкої кишки (рідше товстої), можуть бути деформовані петлі тонкої (рідше товстої) кишки з перегином її під гострим кутом по поперечній або поздовжній осі, з гофруванням, формуванням шпор, звуженням або перекриттям просвіту; рідше буває компресія просвіту ззовні спайково-запальним інфільтратом; брижа кишки не стиснута, на місці тиску тяжом іноді буває вогнищевий некроз стінки кишки або странгуляційна борозна; вогнищеві некрози внаслідок порушення мікроциркуляції і приєднання запалення в петлях виникають пізно;

– странгуляційна спайкова непрохідність з порушенням кровообігу в брижі та кишковій петлі.

При цьому перший напад СКН класифікувався за строками виникнення так:

1) рання СКН (РСКН) – розвивається в перші 3–4 тижні після операції:

- спайково-паретична – до 6–7-ї доби;
- проста (спайково-обтураційна) – до 16-ї доби;
- відстрочена – до 30-ї доби.

2) пізня – розвивається через місяць і більше після хірургічного втручання [60].

За ступенем залучення органів черевної порожнини у спайковий процес виділяють:

- вісцero-вісцеральні,
- вісцero-парієтальні,
- сальникові спайки [29; 79].

Розповсюдженість спайкового процесу визначалася як інтраопераційно, так і за записами протоколів операцій, відеозаписами втручань у разі проведення лапароскопічного адгезіолізису. Оцінка проводилася за допомогою визначення індексу спайкового процесу – peritoneal adhesions index (PAI), згідно з рекомендаціями Всесвітнього товариства невідкладної хірургії [134; 258] (рис 2.2).

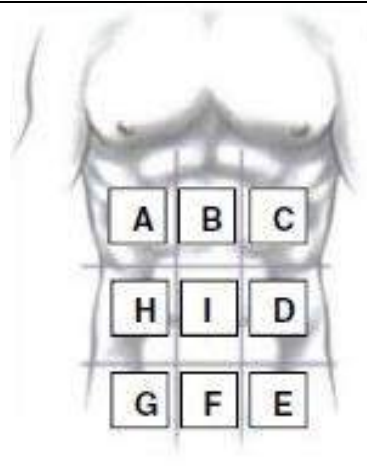
Анатомічна ділянка		Бал	Критерії оцінки
	A (праве підребер'я)		0 – немає зрощень; 1 – пливчасті зрощення, тупа дисекція; 2 – щільні зрощення, дисекція гострим шляхом; 3 – дуже щільні васкуляризовані спайки, гостра дисекція з високим ризиком ушкодження
	B (епігастрій)		
	C (ліве підребер'я)		
	D (лівий фланк)		
	E (ліва здухвинна)		
	F (надлобкова ділянка)		
	П (права здухвинна)		
	H (правий фланк)		
	I (мезогастрій)		
	L (міжпетльові спайки)		
Загалом (РАІ):			

Рис. 2.2 Оцінка інтраабдомінального спайкового процесу за РАІ

Індекс визначається шляхом присудження кожному відділу черевної порожнини бала залежно від наявності й структури спайок. Сума балів – значення індексу спайкового процесу.

З метою розробки способу прогнозування виникнення СКН у дітей з гнійно-запальними захворюваннями ОЧП було проаналізовано клініко-анамнестичні особливості перебігу первинного захворювання у дітей з післяопераційною СКН (ПоСКН). Для цього було зібрано дані про перебіг первинного захворювання у 59 дітей з СКН після перенесених гострих хірургічних захворювань ОЧП запального характеру та у 60 дітей, що були прооперовані з приводу вторинного перитоніту, проте не демонстрували явищ СКН протягом періоду катамнестичного спостереження. На основі отриманих даних було розроблено спосіб прогнозування з використанням математичної моделі – рівняння логістичної регресії.

Матеріалом для оцінки прогностичної цінності фенотипових стигм НДСТ та генотипу ацетилювання NAT-2 були дані, зібрані при обстеженні 36 дітей, госпіталізованих з приводу ПоСКН. Група порівняння – 35 дітей, госпіталізованих у той самий період часу для проведення планових оперативних втручань.

Проспективний етап дослідження (див. рис. 2.1) проводився двома серіями:

1) вплив ААГ на профілактику первинного інтраабдомінального спайкоутворення у дітей з апендикулярним перитонітом (АП);

2) вплив ААГ на формування спайок *de novo* після проведення адгезіолізісу у дітей з ПоСКН.

До першої серії досліджень було залучено 62 дитини з АП у віці від 3 до 16 років, що перебували на лікуванні у КНП «ООДКЛ» ООР у період з січня 2017 р. по травень 2019 р. Основна досліджувана група (ОГ<sub>1</sub>) та група порівняння (КГ<sub>1</sub>) першої серії були однаковими за кількістю (n=31). Об'єктом другої серії досліджень був перебіг захворювання у 62 дітей з першим епізодом ПоСКН, з яких 30 дітей утворили другу досліджувану групу (ОГ<sub>2</sub>) та 32 дитини – другу групу порівняння (КГ<sub>2</sub>). Період катамнестичного спостереження становив (16,2±3,6) та (16,0±4,1) місяців відповідно.

Обидві серії дослідження мали проспективний обсерваційний характер, групи дослідження та порівняння були рандомізовані за статтю, віком, наявністю індивідуальних і анамнестичних факторів схильності до спайкоутворення. Для вивчення ефективності та безпечності досліджуваного засобу було проаналізовано безпосередні та віддалені результати лікування.

## 2.2 Експериментальні дослідження

Метою експериментального етапу було вивчення впливу антиадгезивних гелів на формування перитонеального спайкоутворення в асептичних та інфекційних умовах. Підготовку тварин, усі інвазивні втручання, знеболювання та виведення тварин з експерименту здійснювали з дотриманням відповідних положень Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 27, ст. 230, від 2006 р. зі змінами, що внесені згідно з Законом № 1759-VI ([1759-17](#)) від 15.12.2009, ВВР, 2010, № 9, ст. 76), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) та Етичного кодексу вченого України, ухваленого Національною академією наук України у 2009 р.

Об'єктом експериментальних досліджень були статевозрілі щури лінії Wistar (45 тварини) масою 200–250 г обох статей, у яких проводилося моделювання асептичного (1-ша серія, 11 тварин) та інфекційного (2-га серія) інтраабдомінального спайкоутворення (контрольні групи КГ<sub>ас</sub> (11 тварин), КГ<sub>ін</sub> (6 щурів)) і вивчення впливу антиадгезивних гелів на формування вісцеро-парієтальних зрощень залежно від шляху введення препарату та концентрації діючої речовини (основні групи тварин ОГ) (див. рис.2.1).

Вивчалися такі шляхи введення ААГ:

- група ОГ<sub>ас1</sub>: аплікація ААГ гіалуронату натрію з концентрацією 5 мг/мл + декаметоксин на десерозовані ділянки (7 тварин);
- група ОГ<sub>ас2</sub>: аплікація ААГ гіалуронату натрію з концентрацією 5 мг/мл + декаметоксин з введенням 50 мл/кг засобу у черевну порожнину (7 тварин);
- група ОГ<sub>ас3</sub>: аплікація ААГ гіалуронату натрію з концентрацією 10 мг/мл на десерозовані ділянки (7 тварин);
- група ОГ<sub>ін</sub>: аплікація ААГ гіалуронату натрію з концентрацією 5 мг/мл + декаметоксин з введенням 50 мл/кг у черевну порожнину в умовах перитоніту (7 тварин).

Після операції за тваринами було організоване динамічне спостереження з оцінкою клінічних ознак. Тварин виводили з досліді на 14-ту добу після втручання шляхом передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 100 мг/кг маси). Процес інтраабдомінального спайкоутворення досліджували макроскопічно та проводилося гістологічне дослідження зразків після виведення тварин з експерименту. Матеріалом гістологічних досліджень були тканини брижі, кишечника, перивісцеральні зрощення.

Макроскопічно оцінювали вираженість післяопераційного спайкового процесу за критеріями: кількість спайок, їхня щільність, поширеність у різних відділах черевної порожнини, наявність васкуляризації тощо. Ці показники лежать в основі більшості шкал, що використовуються різними дослідниками, проте

загальноприйнятої системи не існує, методи оцінювання різняться залежно від моделі спайкоутворення, яку було застосовано в дослідженні (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

**Шкали Matoba і Hoffman для макроскопічної оцінки вираженості  
спайкового процесу в експерименті**

Шкала <i>Matoba</i>		Шкала <i>Hoffman</i>	
Категорія та опис	Бал	Характеристика СП	Бал
<b>Розповсюдженість зрощень</b>		<b>Площа, залучена до СП</b>	
Немає залучення	0	Немає спайок	0
$\leq 25$ % обробленої площі	1	Зрощення між <i>саесит</i> та петлями кишечника	1
$\leq 50$ % обробленої площі	2	Зрощення між <i>саесит</i> та черевною стінкою $<25$ % площі	2
$\leq 75$ % обробленої площі	3	Зрощення між <i>саесит</i> та черевною стінкою $25-50$ %	3
$\leq 100$ % обробленої площі	4	Зрощення між <i>саесит</i> та черевною стінкою $>50$ %	4
<b>Щільність зрощень</b>		<b>Щільність спайок</b>	
$\leq 100$ % обробленої площі	4	Немає спайок	0
Немає спайок	0	Розділяються тракцією	1
Розділяються гравітацією	1	Розділяються дисекцією тупим шляхом	2
Розділяються тракцією	2	Розділяються гострим шляхом	3
Розділення потребує $< 50$ % гострої дисекції	3	<b>Вираженість СП</b>	
		Немає спайок	0
Розділення потребує $> 50$ % гострої дисекції	4	Плівчасті спайки	1
		Щільні спайки	2
		Васкуляризовані спайки/органи формують конгломерат	3

Макроскопічна оцінка проводилася за шкалами, адаптованими до обраного способу моделювання із залученням *саесит* – шкала Matoba [208] і Hoffman [172], визначали інтегральний показник.



## 2.3 Методи дослідження

**2.3.1 Загальні клінічні дослідження.** Клінічний метод дослідження включав катamnестичний та фізикальний аспекти: вивчення анамнезу життя та перебігу хвороби, загальних проявів і локальних симптомів.

Обстеження хворих починали з визначення показників вітальних функцій (частота серцевих скорочень (ЧСС) та частота дихання (ЧД), артеріальний тиск (АТ), час капілярного наповнення, сатурація O<sub>2</sub>, термометрія). Подальший огляд проводили посистемно, відповідно до загальноприйнятих принципів клінічного обстеження хворого. Додатково оцінювали наявність і вираженість фенотипових ознак НДСТ для оцінки їхньої можливої прогностичної цінності. Оцінка проводилась відповідно до розробленої на основі даних літератури анкети (табл. 2.4), до якої включено ознаки, що можуть бути швидко визначені при зовнішньому огляді та не потребують додаткового обладнання.

Одним з провідних діагностичних критеріїв DST-синдрому є гіпермобільність суглобів (ГМС). За даними Суханової Г. А. (1993), ГМС виявляється більш ніж у половини осіб з DST, це підтверджується й нашими спостереженнями, що, як правило, оцінюється відповідно до критеріїв Brighton (табл. 2.5). Кожна з ознак визначається для контралатеральних кінцівок та оцінюється в 1 бал у разі наявності. Гіпермобільність суглобів визначається наявною при сумі балів більше 4 [251].

Для визначення типу будови тіла використовували кількісний індекс Вервека (ІВ), який доцільно застосувати у випадках нормального фізичного розвитку дитини. Цей показник розраховується за такою формулою:

$$IB = \frac{\text{зріст (см)}}{\text{маса (кг)} \times 2 + \text{окружність грудей (см)}}$$

Значення ІВ більше 1,25 є ознакою диспропорції росту відносно маси тіла, а також астеничного типу конституції [24, 30, 31].

Таблиця 2.4

### Анкета для оцінки фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини

Ознака		Наявність
Гіпермобільність суглобів		
- пасивне розгинання п'ясно-фалангового суглоба 5 пальця		
- пасивне згинання 1 пальця у бік передпліччя		
- перерозгинання ліктьового суглоба $\geq 10^\circ$		
- перерозгинання колінного суглоба $\geq 10^\circ$		
- нахил уперед при фіксованих колінних суглобах		
Астенічна тілобудова		
Стигми дизембріогенезу	- епікант	
	- гіпертелоризм	
	- блакитні склери	
	- патологія зору	
	- асиметрія носової перегородки	
	- сідлоподібний ніс	
	- готичне піднебіння	
	- зубощелепні аномалії	
	- прирослі мочки	
	- відстовбурчені вуха	
Шкірний синдром	- бліда шкіра	
	- виражений венозний малюнок	
	- гіпереластичність шкіри	
	- шкіра, як замша	
	- зморшкуватість шкіри	
	- пігментні плями	
	- наявність «рубчиків на шкірі»	
Торакальний синдром	- кіфоз	
	- сколіоз	
	- плоска грудна клітка	
	- лейкоподібна грудна клітка	
	- килеподібна грудна клітка	
	- легке втиснення на грудній клітці	
Арахнодактилія		
Клинодактилія		
Неповна шкірна синдактилія		
Плоска стопа		
Порожниста стопа		
Сандалеподібна щілина		
«Натоптень»		
<i>Hallux valgus</i>		
Поперечна послугованість стоп		
Легке виникнення гематом		
Грижі		
Діастаз прямих м'язів живота		
Слабкість м'язів живота		

Таблиця 2.5

**Критерії гіпермобільності суглобів за R. Beighton [251]**

Здатність	Праворуч	Ліворуч
Пасивне розгинання п'ясно-фалангового суглоба 5 пальця	1	1
Пасивне згинання 1 пальця у бік передпліччя	1	1
Перерозгинання ліктьового суглоба $\geq 10^\circ$	1	1
Перерозгинання колінного суглоба $\geq 10^\circ$	1	1
Нахил уперед при фіксованих колінних суглобах, долоні торкаються підлоги	1	
Максимальна кількість балів 9		

Гіпереластичність шкіри визначалась у випадках, коли шкіра на тильному боці кісті або над ключицями безболісно відтягувалась на 2 см та більше (рис. 2.3).



Рис. 2.3 Визначення ознаки гіпереластичності шкіри

Критеріями наявності арахнодактилії були позитивні тести великого пальця та зап'ястка (рис. 2.4). Тест великого пальця (Steinberg) є позитивним у випадку, якщо кінцевий відділ нігтьової фаланги зігнутого поперек долоні великого пальця виступає за її край (рис. 2.4, а). Позитивний тест зап'ястка (Walter-Murdoch) – перекривання кінцевих фаланг великого пальця і мізинця при обхваті ними зап'ястя протилежної руки (рис. 2.4, б).



*Тест великого пальця (а)*



*(б) Тест зап'ястка (Walter-Murdoch)*

Рис. 2.4 Визначення арахнодактилії: а – тест великого пальця, б – тест зап'ястка Walter-Murdoch

За сукупністю та ступенем виразності ознак ДСТ-синдрому діти були розділені на три категорії. За наявності 10 або більше ознак системна залученість сполучної тканини вважалася вираженою, від 7 до 10 – помірною. Кількість характерних стигм, що не перевищує 6, вважалася варіантом норми та, згідно з нашими спостереженнями, не супроводжувалась системними проявами ДСТ.

**2.3.2 Загальні лабораторні дослідження.** Загальноклінічний аналіз крові передбачав визначення концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, кольорового показника, швидкості осідання еритроцитів, підрахунок лейкограми, тромбоцитів, визначення часу згортання крові, тривалості кровотечі.

Біохімічні аналізи проводилися при госпіталізації дитини та післяопераційному моніторингу, включали визначення у сироватці крові вмісту загального білка, сечовини, сечової кислоти, білірубіну і його фракцій, печінкових трансаміназ, концентрації лужної фосфатази,  $\alpha$ -амілази, гемостазіологічних показників (активованій частковий протромбіновий час, протромбіновий індекс, Міжнародне нормалізоване співвідношення, час згортання), рівні електролітів плазми, рівень лактату, показники кислотно-лужного стану. Також обов'язково визначався рівень білків гострої фази запалення, таких як С-реактивний протеїн, феритин, фібриноген та інше за показаннями. Для визначення зазначених показників використовувалися загальноприйняті методи й набори.

**2.3.3 Інструментальні дослідження.** Для інструментального підтвердження наявності й ступеня кишкової непрохідності використовувалася оглядова рентгенографія (ORg) ОЧП, дослідження пасажу контрасту (барієва суспензія або триамбраз), у окремих випадках комп'ютерна томографія.

При ORg ОЧП типовими ознаками механічної КН були гідроаеричні рівні (чаші Клойбера) різного діаметра, кишкові арки, розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см. Відсутність газу у товстій кишці розцінювалася як ознака повної непрохідності. Пневмоперитонеум є ознакою ускладненого перебігу захворювання з перфорацією ділянки ШКТ внаслідок некрозу.

За відсутності патогномонічних рентгенологічних ознак проводилось дослідження пасажу контрасту по ШКТ. При цьому, згідно з сучасними клінічними рекомендаціями [88, 112, 118, 148, 152, 227, 252, 258], пероральне введення водорозчинних гіперосмолярних контрастних речовин відіграє не лише діагностичну, а й лікувальну роль, сприяючи ліквідації КН. Надходження контрасту до товстої кишки протягом 48 год вважали критерієм усунення непрохідності.

Ультразвукова візуалізація черевної порожнини відігравала допоміжну роль при явній клініко-рентгенологічній картині гострої кишкової непрохідності, проте залишається основним верифікуючим методом візуалізації при обстеженні дітей з

гострим абдомінальним синдромом, зокрема при гострому апендициті та його ускладненнях, зважаючи на швидкість, доступність та інформативність методу за відсутності опромінення дитини.

УЗ-дослідження ОЧП проводили на апараті Siemens Sonoline SL-1 та портативному УЗ-апараті Sonosite Edge II з використанням лінійного та конвексного датчиків потужністю 5–9 МГц. При ОКН УЗ-дослідженням можливе виявлення непрямих ознак непрохідності, зокрема здуття кишечника, маятникоподібний рух хімусу, наявність фіксованих петель. Проте слід зазначити, що наявність при КН перерозтягнутих петель кишечника значно погіршує візуалізацію. Також УЗД використовувалось з метою диференціації странгуляційного характеру непрохідності, зокрема, згідно з нашими даними, наявність вільної рідини у черевній порожнині достовірно частіше визначається при странгуляційній КН. Так, наявність міжпетльового випоту відмічалася у 63,2 % пацієнтів із странгуляційною СКН, а вільна рідина у малому тазі – у 21,1 %.

При проведенні клінічного етапу дослідження УЗД активно використовувалось нами для післяопераційного моніторингу відновлення перистальтичної активності кишечника та динаміки інтраабдомінальних змін при перебігу перитоніту.

Незважаючи на традиційне уявлення щодо низької інформативності методу для визначення інтраабдомінальних спайок за відсутності явищ непрохідності, відповідно до сучасних даних, УЗД ОЧП є високочутливим та специфічним методом у обстеженні пацієнтів за умови відсутності метеоризму, ретельної підготовки хворого до дослідження та використання сучасних УЗ-сканерів, що дають змогу отримати якісне зображення [67, 145, 155, 250, 249, 272].

Найбільш простою ознакою є дослідження вісцерального слайдингу. Ця ознака визначається за допомогою динамічного УЗД, з використанням лінійного трансд'юсера шляхом фіксації руху кишкових петель відносно черевної стінки під час дихальних рухів пацієнта. У випадках, коли пацієнт не дотримується інструкцій, виконуються поштовхоподібні рухи датчиком. Критерієм нормального вісцерального слайдингу та, відповідно, відсутності фіксації кишкових петель у

ділянці сканування є переміщення кишкових петель на відстань не менше 1 см. Сканування може проводитись у різних ділянках живота. Цей метод є високочутливим у визначенні вісцеро-парієтальних спайок [249] та застосовується, у тому числі, для визначення придатності пацієнтів для лапароскопічних втручань та місць безпечного накладання пневмоперитонеуму.

Можлива візуалізація спайки, яка виглядатиме як включення різної ехогенності в залежності від зрілості та гістологічної структури спайки, проте це залежить від розміру зрощень і наявності фонової вільної рідини.

Для більш детальної оцінки додатково використовувалося сканування вісцеро-перитонеальної межі з дослідженням анатомії фасціальноперитонеального комплексу, який у нормі при УЗ-дослідженні має вигляд двох паралельних гіперехогенних ліній. Для оцінки цих структур використовується лінійний датчик з частотою 5–9 МГц. За наявності спайки структура шарів черевної стінки гіпотрофується, їхня диференціація порушується, часто вони набирають вигляду однієї гіперехогенної потовщеної структури [250]. Цей метод є інформативним у детекції вісцеро-парієтальних спайок, що підтверджується і нашими інтраопераційними спостереженнями. Тому вважали за доцільне використання даних трансабдомінального УЗД ОЧП для оцінки ефективності досліджуваних профілактичних заходів.

#### **2.3.4 Молекулярно-генетичні дослідження**

Пацієнтам досліджуваних груп ретроспективного етапу проводилося визначення генотипу ацетилювання шляхом дослідження поліморфізму гена *N*-ацетилтрансферази-2 (*NAT2*). Матеріалом для дослідження була венозна кров. Виділення ДНК із лейкоцитів проводилося в бактеріологічній лабораторії ОНМедУ з використанням набору для виділення ДНК Амплісенс «ДНК сорб-В» відповідно до інструкції фірми-виробника з використанням стандартного методу фенольно-хлороформної екстракції. Генотип ацетилювання визначався методом алель-специфічної ампліфікації з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [2]. Реактиви, необхідні для проведення дослідження, були придбані в науково-

виробничій фірмі «Колар-СВ» (Україна, Одеса). Проводили ПЛР за допомогою ампліфікатора «Терцик». Для визначення поліморфізму *NAT2* був використаний набір специфічних олігонуклеотидних праймерів для дикого (*wt*) і мутантного (*mut*) алелей досліджуваного гена *M1*, *M2*, *M3* (синтезовані ЗАТ «Синтол»):

- праймер "*M1-wt*" (CTGATTTGGTCCAG) комплементарний до гена *NAT2* у положенні 481–494;

- праймер "*M1-mut*" (CTGATTTGGTCCAA) розпізнає однонуклеотидну заміну цитозину на тимін у положенні 481 (C481–T);

- праймер "*M2-wt*" (TTTACGCTTGAACCTCG) комплементарний до гена *NAT2* у положенні 574–590;

- праймер "*M2-mut*" (TTTACGCTTGAACCTCA) розпізнає G 590–A;

- праймер "*M3-wt*" (AATAGTAAGGGATC) комплементарний до *NAT2* у положенні 857–870;

- праймер "*M3-mut*" для детекції мутації G 857–A;

- праймер загальний для проведення реакції з "*M1-wt*", "*M1-mut*", "*M3-wt*" – "*primer 1*" (-74 to -58, AATTAGTCACACGAGGA);

- праймер загальний для проведення реакції з "*M2-wt*", "*M2-mut*" – "*primer 2*" (1119–1138, TCTAGCATGAATCACTCTGC) [236].

Реакційна суміш для постановки ПЛР містила 10 мМ трис-HCl (*ph* 8,3), 50 мМ KCl, 0,01 % желатин, по 0,2 мМ кожного дезоксинуклеотидтрифосфату (*dntp*), по 0,5 мкМ кожного праймера, 1,25 Од. *Taq*-ДНК-полімерази, 300–600 мг геномної ДНК, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub> для реакції з "*M1-wt*", "*M1-mut*", 1,25 мМ MgCl<sub>2</sub> для "*M2-wt*", "*M2-mut*" або 1,75 мМ MgCl<sub>2</sub> для "*M3-wt*", "*M3-mut*". Кінцевий об'єм суміші становив 50 мкл.

Використовували такі параметри ампліфікації: 30 циклів (60 с при 94 °C ; 90 с при 48 °C (для *M1*) / 55 °C для *M2* / 35 °C для *M3*; 180 с при 72 °C), за якою проводилася фінальна екстензія протягом 7 хв при 72 °C. Результати ампліфікації оцінювали шляхом проведення вертикального електрофорезу в 6–8 % поліакриламідному гелі: 10 мкл кожного зразка було проаналізовано в 1,5 %



агарозного гелю з додаванням бромистого етидію (1 %) з наступною візуалізацією під ультрафіолетовим світлом на транслюмінаторі [2, 247].

На рис. 2.5 продемонстровано результати електрофорезу в агарозному гелі дикого алеля *M1*.

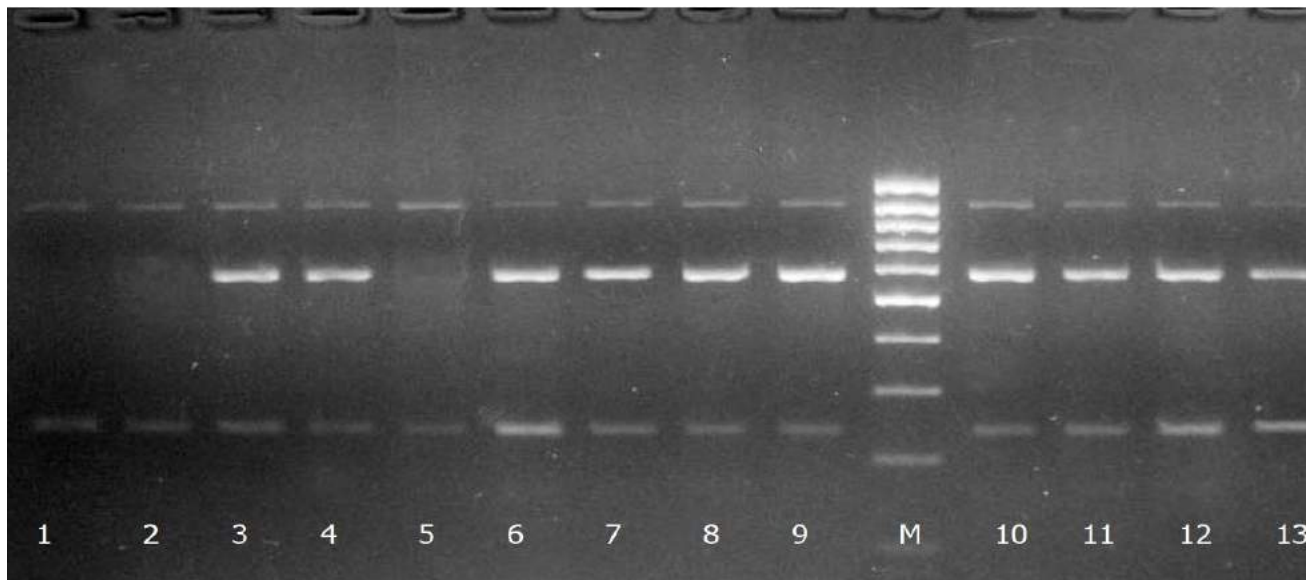


Рис. 2.5 Електрофореграма визначення наявності мутантного алеля *NAT2\*5 (mut)*. Позначення: доріжка *M* – маркер молекулярної маси; доріжки № 3, 4, 6–13 – наявність мутантного алеля (фрагменти ДНК масою 586 п.н.); доріжки № 1, 2, 5 – відсутність мутантного алеля (відсутність фрагмента ДНК масою 586 п.н.)

Як видно на рис. 2.5, визначення молекулярної маси ампліфікованих фрагментів, що відповідає маркерам молекулярної ваги, відображено доріжкою *M*. Якщо досліджуваний зразок містить алель шуканого гена, то утворюються фрагменти ДНК масою 586 п.н., які візуалізуються у місці гелю. Відсутність рестрикції свідчить про відсутність досліджуваного алеля.

Наприклад (рис. 2.5), у зразках на доріжках № 3, 4, 6–13 ампліфікація відбулася, що відповідає генотипу (*wd/mut*) або (*mut/mut*). На доріжках № 1, 2 та 5 – ампліфікація не відбулася, відповідно досліджуваний алель відсутній, і пацієнт є носієм генотипу (*wd/wd*).

### 2.3.5 Гістологічні дослідження

Верифікація наявності та виразності спайкового процесу проводилась макроскопічно та гістологічно. Матеріалом експериментальних досліджень були тканини брижі, кишечника, перивісцеральні зрощення лабораторних тварин.

Макроскопічно оцінювали стан органів черевної порожнини, розповсюдженість і щільність спайок, наявність вісцеро-вісцеральних та вісцеро-парієтальних зрощень, органи, що залучені в інтраабдомінальне запалення (стінка кишечника, брижі), щільність останнього у цілому, наявність, характер і розповсюдженість запального процесу.

Гістологічні дослідження проводилися на кафедрі патоморфології Одеського національного медичного університету.

Методика гістологічного дослідження: шматочки тканин після обробки формальдегідом заливалися у целоїдин і парафін. Зрізи забарвлювали гематоксилін-еозином та за Ван-Гізоном. Наявність нейтральних глікозаміногліканів у сполучнотканинному матриксі визначалася за допомогою ШИК-реакції.

## **2.4 Забезпечення вимог біоетики**

Дослідження відповідає принципам Гельсінської декларації [96, 274], «Інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів і експертизи матеріалів клінічних досліджень», затвердженої МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.); «Типовому положенню про комісію із питань етики», затвердженому МОЗ України (наказ № 281 від 01.11.2000 р.) та схвалено комісією з питань біоетики Одеського національного медичного університету № 26 від 01.02.2021 р.

Батьки або офіційні опікуни всіх пацієнтів були інформовані про мету та завдання дослідження, отримано добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Експериментальні дослідження було проведено на базі експериментально-біологічної клініки ОНМедУ з дотриманням Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» № 27, ст. 230, від 2006 р. зі змінами, внесеними згідно

із Законом N 1759-VI ([1759-17](#)) від 15.12.2009, ВВР, 2010, N 9, ст.76, а також загальними етичними принципами експериментів на тваринах (I Національний конгрес з біоетики, 20.09.2001 р., м. Київ) та Етичним кодексом вченого України (Національна академія наук України, 2009 р.).

## **2.5 Статистична обробка отриманих даних**

Для формування бази даних та їхньої статистичної обробки використані програмні пакети статистичних програм “Microsoft Excel 2010”, “Statistica 10”.

Для показників, що мають нормальний розподіл, використовували такі методи описової статистики: оцінка середнього арифметичного ( $M$ ), помилка середнього значення ( $m$ ) і середньоквадратичне відхилення ( $\sigma$ ), максимальне, мінімальне та діапазон значень ряду (відповідно –  $mx$ ,  $mn$ ,  $diar$ ).

Оцінка достовірності відмінностей у групах за ознаками, що мають нормальний розподіл, проводилася за допомогою  $t$ -критерію Стюдента. Різницю в структурі вихідних категоріальних даних визначали за критерієм  $\chi^2$  Пірсона, у разі необхідності з поправкою Йейтса.

При статистичній обробці результатів експериментального етапу дослідження застосовано непараметричний ранговий  $U$ -критерій Манна–Уїтні. При визначенні сили та направленості кореляції між досліджуваними показниками у випадку параметричного розподілу застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона, а якщо розподіл величин мав непараметричний характер, то обчислювався коефіцієнт кореляції Спірмена [101, 167].

Кількісні дані представлені у вигляді середнього значення ( $M$ ) і середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ). Нульову гіпотезу відкидали при  $p$ -рівні значущості ( $p$ -value)  $< 0,05$ .

З метою розробки способу прогнозування ризику ПоСКН на основі клініко-анамнестичних факторів вважали за доцільне побудувати математичну модель з застосуванням методу логістичної регресії. Логістична регресія – це метод багатовимірної статистики, в основі якої лежить побудова статистичної моделі, що дозволяє передбачати ймовірність виникнення події за допомогою логістичної

функції. Логістична регресія належить до моделей бінарного вибору, відповідно, залежна змінна є дихотомічною (бінарною) [27, 184, 214, ], тобто може приймати лише два значення і означати, наприклад, належність до певної групи (ризик розвитку післяопераційної СКН/низький ризик).

Логістична функція має такий вигляд:

$$f(z) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n$$

де:  $f$  – приймає значення між 0 і 1,

$\beta_0, \dots, \beta_n$  – параметри логістичної регресії;

$x_1, \dots, x_n$  – значення ознак, що включені до рівняння [184].

Щоб знайти значення параметрів логістичної регресії, необхідна вибірка з відомими значеннями СКН (основна та порівняльна група відповідно). Отримані рівняння дають змогу оцінити ймовірність розвитку події (в нашому випадку ПоСКН) у кожного учасника дослідження з індивідуальним набором предикторів.

Загальний підхід створення логістичної моделі складається з таких кроків:

- 1) попередня обробка навчальної вибірки;
- 2) відбір значущих ознак;
- 3) навчання логістичної моделі і оцінка її якості.

Оцінка достовірності математичної моделі здійснювалась методом перехресної перевірки з використанням ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic). Основним показником характеристики точності отриманої моделі є площа під ROC-кривою. Оцінка якості моделі за допомогою площі під ROC-кривою (AUC – Area Under Curve) здійснювалась відповідно до загальноприйнятої експертної шкали :

- $0,6 > AUC \geq 0,5$  – незадовільна,
- $0,7 > AUC \geq 0,6$  – середня,
- $0,8 > AUC \geq 0,7$  – добра,
- $0,9 > AUC \geq 0,8$  – дуже добра,
- $AUC \geq 0,9$  – відмінна [23, 87, 101].

Крім того, для кожного рівняння логістичної регресії було розраховано показники специфічності та чутливості.

**Наукові роботи, опубліковані за матеріалами даного розділу:**

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>. [56].
2. 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. [66].
3. 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. [36].
4. 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> [212].

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ураховуючи сучасні уявлення щодо профілактики післяопераційного спайкоутворення та суперечливі дані літератури про недосконалість наявних заходів профілактики адгезіогенезу під час лікування дітей із запальними хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини, а також накопичений позитивний досвід інтраопераційного застосування антиадгезивних засобів, ми вирішили дослідити розвиток інтраабдомінальних спайок та вплив гелю на основі гіалуронату натрію з декаметоксином на цей процес в експерименті.

#### **3.1 Моделювання перитонеальних спайок**

У фаховій літературі запропонована велика кількість варіантів тваринних моделей для вивчення процесу формування післяопераційних спайок. Більшість із них засновані на травматизації мезотелію різними механічними, фізичними або хімічними факторами, адже це є доведеною первинною ланкою у патогенезі спайкоутворення [18, 98, 109, 172, 180, 186, 269]. Запропоновані також методики ініціювання адгезіогенезу під дією патогенетичних факторів бактерій при введенні фекалій у черевну порожнину, культур мікроорганізмів або гнійного ексудату [12, 28, 136].

Проте опис методик не завжди достатньо детальний, показники відтворюваності моделі наведені не в усіх публікаціях, чинники, що використовуються для провокування спайкоутворення, не завжди мають місце у реальних клінічних ситуаціях. У сучасних публікаціях найширше описують досвід застосування способу провокування утворення зрощень шляхом травматизації ділянок парієтальної та вісцеральної очеревини. Як травмуючий агент автори пропонують скальпель, суху стерильну марлю, накладання гемостатичного затискача, скарифікатор, висічення певної ділянки парієтальної очеревини з ушиванням дефекту вузловими швами, формування «ішемічних кнопок» за допомогою захоплення ділянок парієтальної очеревини пінцетом і перев'язування

основи ділянок, що утворилися, вікриловою ниткою, ушкодження очеревини за допомогою біполярної коагуляції з наступним ушиванням дефекту або без нього [18, 204, 208, 269 ].

Однак жодна модель не є загальноприйнятим способом моделювання спайкового процесу, що робить неможливим порівняння результатів досліджень, які здійснені різними вченими. Розробляючи метод моделювання, ми віддавали перевагу використанню факторів, які наявні при хірургічних втручаннях, можуть бути стандартизовані та відтворені в експериментальних умовах. Модель має бути технічно не складною і демонструвати високий показник відтворюваності.

Дослідження було проведено на 45 статевозрілих щурах (самцях і самках) лінії Wistar масою тіла 200–250 г двома етапами. На першому етапі створювали модель інтраабдомінального спайкоутворення в асептичних умовах (1-ша серія) і в умовах інфікування (2-га серія) (табл. 3.1), на другому етапі вивчали вплив ААГ на основі гіалуронату натрію на інтраабдомінальне спайкоутворення в асептичних умовах (1-ша серія) і в умовах інфікування (2-га серія).

Таблиця 3.1

#### Поділ експериментальних тварин за групами на першому етапі

Назва серії	Контроль
1-ша серія – моделювання в асептичних умовах	11
2-га серія – моделювання в умовах перитоніту	6
Загалом	17

Підготовку тварин, усі інвазивні втручання, знеболювання та виведення тварин з експерименту здійснювали з дотриманням відповідних положень (див. розділ 2).

#### 3.1.1 Моделювання перитонеальних спайок в асептичних умовах.

Втручання виконали під загальним знеболенням внутрішньоочеревинним введенням розчину тіопенталу натрію з розрахунку 20–25 мг/кг. Операційне поле



двічі оброблювали спиртовим розчином хлоргексидину. Доступом обрали поперечну лапаротомію у правому нижньому квадранті живота, адже він забезпечує оптимальний огляд черевної порожнини при невеликому розмірі розрізу (до 1,5–2,0 см), який легко може бути подовжений у разі технічних складнощів.

Основні етапи моделювання наведено на рис. 3.1.

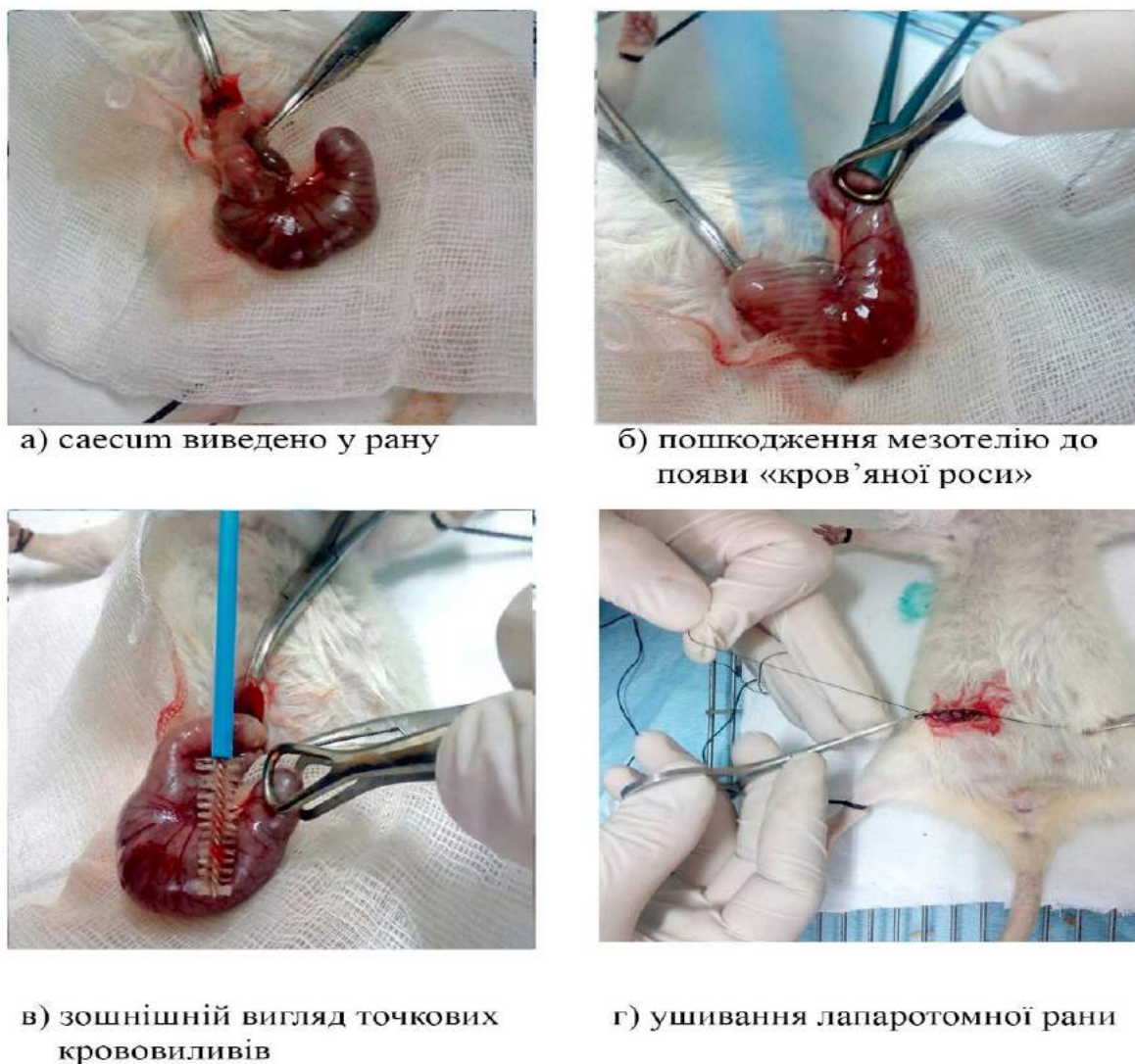


Рис. 3.1 Етапи експериментального моделювання перитонеальних спайок:

а – *саесит* виведено у рану; б – пошкодження мезотелію до появи «кров'яної роси»; в – зовнішній вигляд точкових крововиливів; г – ушивання лапаротомної рани

В асептичних умовах (1-ша серія експерименту) у рану виводили сліпу кишку, яка у щурів є дуже мобільною. Абразію серозного покриву *саесит* виконали стерильною цервікальною щіточкою у напрямку вздовж кишки до появи точкових



крововиливів у вигляді «кров'яної роси». Також ушкоджували парієтальну очеревину в нижніх квадрантах, адже для формування спайок необхідний контакт двох ушкоджених серозних поверхонь. Лапаротомну рану ушивали двома рядами безперервних швів атравматичною ниткою полісорб 4/0. Після туалету рани лінію швів обробляли брильянтовим зеленим і медичним клеєм БФ-6.

Після операції за тваринами організували спостереження.

Як показали результати дослідження, у 1-й серії експерименту протягом усього періоду післяопераційного спостереження всі тварини були активними, їхня поведінка не відрізнялася від інтактних щурів за винятком двох тварин, які були гіподинамічними та відмовлялися від їжі протягом першої післяопераційної доби. Проте наступного дня їхня поведінка не відрізнялася від інших тварин з групи спостереження. У двох тварин діагностували явища часткової кишкової непрохідності на 13–14-ту добу після втручання – асиметричне здуття живота та відмову від їжі.

Тварин виводили з дослідів на 14-ту добу після втручання шляхом передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 100 мг/кг маси). Процес інтраабдомінального спайкоутворення досліджували макроскопічно та гістологічно. У досліджуваних групах, яким виконували моделювання спайкоутворення в асептичних умовах, всі тварини доживали до запланованого терміну виведення з дослідів. Одна тварина загинула під час введення в наркоз у зв'язку з ускладненнями, що пов'язані з анестезією.

Для оцінювання вираженості спайкового процесу черевної порожнини оптимальним повторним доступом визнали U-подібний розріз, який давав змогу отримати доступ до всіх відділів черевної порожнини та гарантовано не ушкодити вісцеропарієтальні спайки, у тому числі до післяопераційного рубця.

Явища часткової кишкової непрохідності визначили у двох тварин 1-ї серії на 13–14-ту добу після втручання, що проявлялися зміною поведінки, асиметричним здуттям живота; мізерні випорожнення зберігалися в обох тварин. Під час виведення цих тварин з експерименту на 14-ту добу в однієї встановили формування «двостволки» між сліпою кишкою та дистальною петлею клубової, що

призводило до інтермітуючої непрохідності (рис. 3.2), у другої – петля *ileum* завернута на 180° та припаяна із пасмом великого сальника до купола сліпої кишки, яка була залучена у зрощення післяопераційної рани (рис. 3.3).



Рис. 3.2 1-й етап. 1-ша серія, 14-та доба. Формування «двостволки» між сліпою кишкою та дистальною петлею клубової кишки

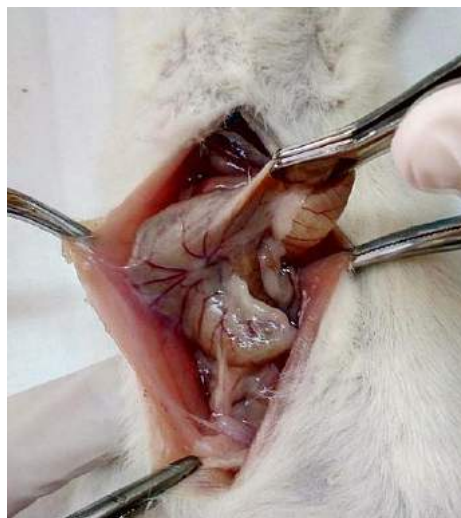


Рис. 3.3 1-й етап. 1-ша серія, 14-та доба. Петля *ileum* завернута на 180° та припаяна із пасмом великого сальника до купола сліпої кишки і до післяопераційної рани

Площа, залучена до спайкового процесу, становить більше 50 % поверхні купола. Привідні петлі тонкої кишки перероздуті. Ішемічні явища не визначили. Пасаж товстою кишкою частково збережений. Переважна локалізація спайкового процесу у ділянці сліпої кишки з формуванням зрощень рідко призводить до

виникнення повної кишкової непрохідності та, відповідно, передчасної загибелі тварини.

Результати гістологічних досліджень будуть наведені у пункті 3.1.4.

**3.1.2 Моделювання перитонеальних спайок в умовах перитоніту.** Для відтворення спайок у 2-й серії експерименту (в умовах перитоніту) за 20 год до основного етапу створення моделі внутрішньочеревинно вводили 2 мл суспензії фекалій тварини у фізіологічному розчині хлориду натрію (10 мг подрібнених сухих фекалій у 50 мл). Критерії наявності перитоніту: розвиток системної запальної реакції, яка проявлялася передусім підвищенням температури тіла, зміною поведінки тварин, здуттям живота та/або наявністю випоту у черевній порожнині. Втручання для провокування спайкоутворення виконали аналогічно 1-й серії експерименту в асептичних умовах, за винятком санації черевної порожнини стерильним фізіологічним розчином з евакуацією рідини за допомогою стерильних серветок, яку здійснили перед зашиванням рани черевної стінки. У післяопераційному періоді тварини отримували протягом трьох днів ін'єкцію цефтріаксону з розрахунку 100 мг/кг.

У 2-й серії експерименту у двох тварин встановили здуття живота, відсутність випорожнень кишечника, зменшення рухової активності та об'єму спожитої їжі. Це інтерпретували як явища часткової кишкової непрохідності, що підтверджено після виведення тварин з експерименту під час ревізії черевної порожнини.

Виведення тварин з експерименту проводили на 14-ту добу аналогічно 1-й серії, де моделювання спайок здійснювалось в асептичних умовах (див. пункт 3.2.1).

Макроскопічне оцінювання стану черевної порожнини у 2-й серії за наявності перитоніту показало, що утворення вісцеропарієтальних спайок відбувалося і в тих відділах черевної порожнини, де не виконували абразію мезотелію, імовірно, внаслідок ушкодження під дією патогенних бактеріальних факторів (рис. 3.4).

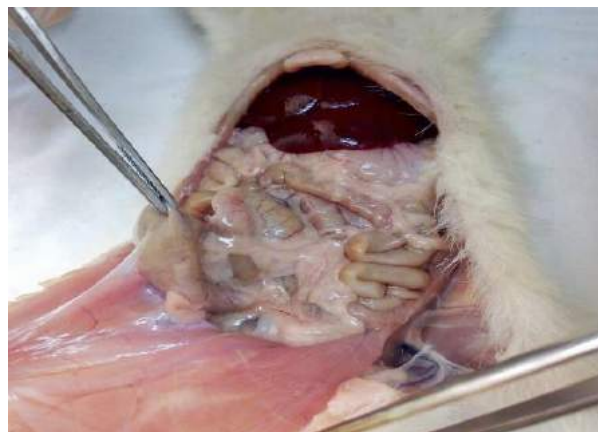


Рис. 3.4 1-й етап. 2-га серія, 14-та доба. Вісцеро-парієтальні спайки між *саесит* і черевною стінкою.

**3.1.3 Методи макроскопічної оцінки інтраабдомінального спайкоутворення.** Макроскопічне оцінювання спайкоутворення також не є стандартизованим, проте вираженість післяопераційного спайкового процесу теоретично визначали за критеріями: кількість спайок, їхня щільність, розповсюдженість у різних відділах черевної порожнини, наявність васкуляризації тощо. Ці показники лежать в основі більшості шкал, що використовуються різними дослідниками, проте загальноприйнятої системи не існує, методи оцінювання різняться залежно від моделі спайкоутворення, яку було застосовано в дослідженні. Оцінювання інтраабдомінального спайкового процесу здійснили за шкалою Matoba [223], що розроблена для кількісного визначення спайкоутворення в моделях з ушкодженням *саесит* залежно від частки сліпої кишки, що бере участь в утворенні зрощень, щільності утворених спайок, їхній розповсюдженості; визначали інтегральний показник.

Отриманих даних досить для порівняння кількості, розповсюдженості та якості спайок між групами дослідження. Для кількісного оцінювання спайкового процесу використали шкалу бального оцінювання Matoba [208] для аналізу моделей із залученням *саесит* (табл. 3.2).

Додатково оцінювали наявність спайок до післяопераційного рубця, випоту в черевній порожнині та ознак кишкової непрохідності.

Таблиця 3.2

## Результати оцінювання інтраабдомінального спайкоутворення

Категорія та опис	Бал	Кількість випадків	
		1-ша серія	2-га серія
Розповсюдженість зрощень:			
– немає залучення	0	-	-
– $\leq 25$ % обробленої площі	1	1	-
– $\leq 50$ % обробленої площі	2	3	4
– $\leq 75$ % обробленої площі	3	7	2
– $\leq 100$ % обробленої площі	4	-	-
Щільність зрощень:			
– немає спайок	0	-	-
– розділяються тракцією	1	2	1
– розділяються тупим шляхом	2	3	1
– розділення потребує $< 50$ % гострої дисекції	3	6	2
– розділення потребує $> 50$ % гострої дисекції	4	-	2

Результати макроскопічного оцінювання інтраабдомінального спайкового процесу наведені в табл. 3.3. Як видно з наведених у табл. 3.3 даних, в усіх тварин досягнуто формування спайкового процесу. Показники спайкового процесу за Matoba у 1-й серії становили 4,9 [3; 6], в умовах перитоніту – 5,2 [3; 7]. Ускладнення з боку операційної рани розвинулись в однієї тварини з 2-ї серії (підапоневротичний абсцес), ще в однієї тварини з піддослідної групи сформувалась лігатурна нориця. Випадки розвитку кишкової непрохідності або передчасної загибелі тварин за період спостереження були поодинокими.

Отже, розробляючи метод моделювання, перевагу віддавали використанню факторів, які наявні при хірургічних втручаннях і можуть бути стандартизовані та відтворені в експериментальних умовах. Запропонована модель є технічно не

складною, демонструє високий показник відтворюваності: середній бал спайкового процесу за Matoba у 1-й серії становив 4,9 (3; 6), в умовах перитоніту – 5,2 (3; 7).

Таблиця 3.3

**Результати макроскопічного оцінювання вираженості спайкового процесу (середні значення за шкалою Matoba у балах)**

Серія	Matoba			Кількість випадків				
	Розповсюдженість	Щільність	Загальний бал	Парціальна КН	Наявність випоту	Спайка до п/о рубця	Ускладнення з боку п/о рани	Летальність протягом періоду спостереження
1-ша серія, n = 11	2,6 [1; 3]	2,4 [1; 3]	4,9 [3; 6]	2	2	3	0	0
2-га серія, n = 6	2,3 [2; 3]	2,8 [1; 4]	5,2 [3; 7]	0	6	3	2	1

Застосоване нами оцінювання інтраабдомінального спайкового процесу за шкалою Matoba [208] дозволило кількісно визначити спайкоутворення в моделях з ушкодженням *саесит*, їхню щільність, розповсюдженість, а також інтегральний показник. Вважаємо за необхідне наголосити, що запропонованим способом моделювання інтраабдомінальних спайок в асептичних умовах та в умовах перитоніту досягнуто в усіх піддослідних тварин (100 %), розвиток якого, на наш погляд, зумовлений і механічним ушкодженням серозної оболонки (1-ша серія), й інфікуванням (2-га серія), що найближче до факторів при хірургічних втручаннях. Формування зрощень між *саесит* і черевною стінкою виявили у 66,7 % випадків.

### **3.1.4 Гістологічна оцінка інтраабдомінального спайкоутворення.**

Гістологічне дослідження виконали після виведення тварин з експерименту на 14-ту добу та макроскопічного оцінювання спайкового процесу. Здійснили вилучення *саесит* конгломератами, що утворилися, або інтактною *саесит* з гістологічним дослідженням отриманих зразків.

Як показало гістологічне дослідження (світлова мікроскопія, забарвлення гематоксилін-еозином і за Ван Гізоном), у тварин 1-ї серії стінка кишки звичайної будови, судини підслизового, м'язового шару і особливо серозного покриву розширені, повнокровні (рис. 3.5, 3.6).

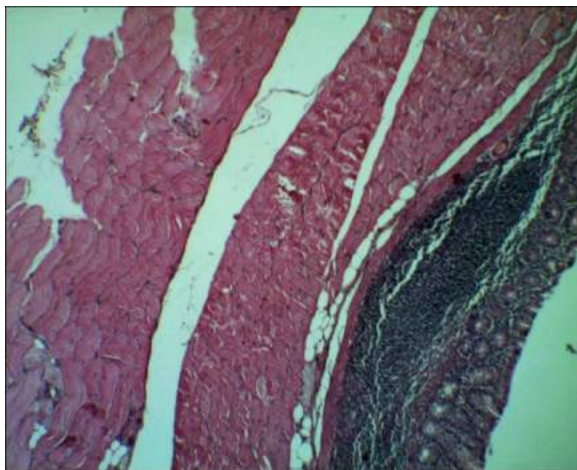


Рис. 3.5 1-й етап. 1-ша серія. Фрагмент кишки, фіксований до черевної стінки. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок. $\times 10$ , об. $\times 4$

Судини брижі розширені, повнокровні, стаз у них, спостерігалася помірно виражена дифузна лейкоцитарна інфільтрація брижі та серозного шару кишки. У брижі були тонкі колагенові волокна, місцями нерівномірно потовщені. Тут же виявлялися фібробласти, фіброцити, полібласти, короткі, тонкі, ніжні колагенові волокна, тобто відбувається дозрівання сполучної тканини (див. рис. 3.6).

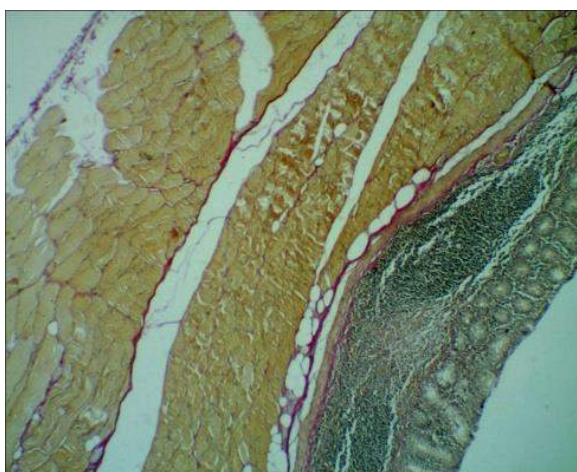


Рис. 3.6. 1-й етап. 1-ша серія. Фрагмент кишки, фіксований до черевної стінки. Забарвлення за Ван Гізоном. Ок. $\times 10$ , об. $\times 4$



Серед тварин 1-ї та 2-ї серії *саесит* була фіксована до структур черевної стінки щільною сполучною тканиною (див. рис. 3.5, 3.6).

У 2-й серії у гістологічній картині звертали на себе увагу виражені гемодинамічні розлади в брижі та стінці кишки – повнокров'я і стаз, периваскулярний набряк. Лейкоцитарна інфільтрація дифузно розташовувалася в стінці кишки, у місцях відсутності мезотелію великі поля грануляційної тканини, в брижі виявлялися тонкі, ніжні, нерівномірно потовщені та фрагментовані аргірофільні волокна (рис. 3.7).

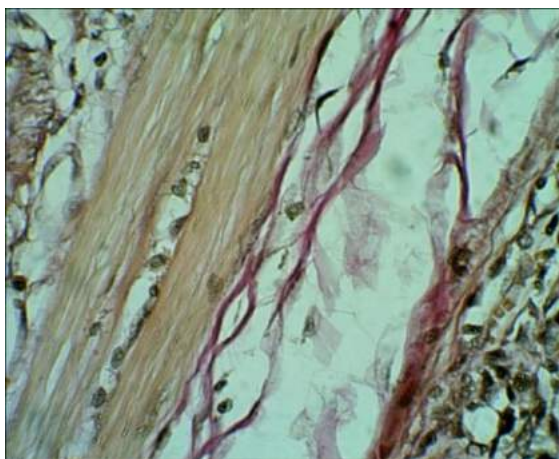


Рис. 3.7 1-й етап. 2-га серія. Фрагмент кишки. Пухка сполучна тканина та м'язовий шар кишки. Забарвлення за Ван Гізоном. Ок.×10, об.×40

Встановлена наявність у 5 випадках вісцеро-вісцеральних спайок між *саесит*, петлями тонкої кишки та сальником (рис. 3.8).

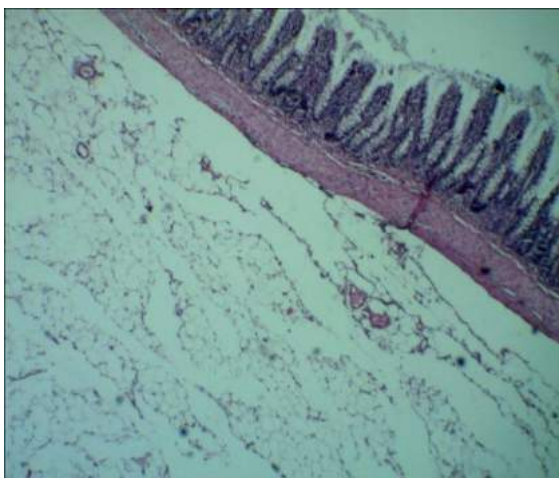


Рис. 3.8. 1-й етап. 2-га серія. Сальник фіксований до стінки кишки. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок.×10, об.×4



При забарвленні за Ван Гізоном у тканинах брижі та по периферії кишки визначали ділянки волокнистої сполучної тканини (рис. 3.9).

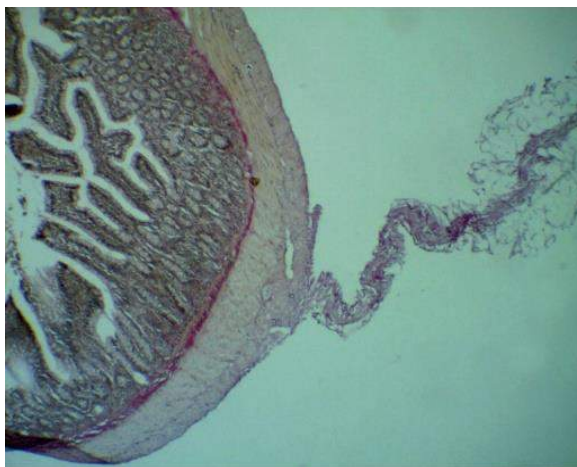


Рис. 3.9 1-й етап. 1-ша серія. Спайка з жировою тканиною фіксована до стінки кишки. Забарвлення за Ван Гізоном. Ок.×10, об.×4.

Саме наявність і розповсюдженість цих вісцеро-парієтальних спайок є основою оцінювання ефективності спайкоутворення при запропонованому способі моделювання.

Узагальнюючи результати обох серій експериментального дослідження, можна зробити висновок: запропонований спосіб моделювання інтраабдомінальних спайок шляхом абразії серозного покриву *саесит* цервікальною щіточкою у напрямку вздовж кишки до появи точкових крововиливів у вигляді «кров'яної роси» та ушкодження парієтальної очеревини у нижніх квадрантах забезпечує розвиток адгезивного інтраабдомінального процесу, а внутрішньоочеревинне введення 2 мл суспензії фекалій у фізіологічному розчині хлориду натрію за 20 год до описаного ушкодження призводить до виникнення фібринозно-гнійного перитоніту з явищами кишкової непрохідності. У всіх спостереженнях було надмірне інтраабдомінальне спайкоутворення, розвиток якого, на наш погляд, у 1-й серії моделювання зумовлений механічним ушкодженням серозного покриву, при 2-й серії – як інфікуванням, так і травмуючою дією. Таким чином, формування інтраперитонеального спайкового процесу було досягнуто у 100 % піддослідних тварин.

Отримані дані дали змогу вважати розроблені моделі адекватними для подальшого проведення експериментальних досліджень з метою вивчення інтраабдомінальної профілактики спайкоутворення в умовах інфікування та в асептичних умовах.

### **3.2 Вплив антиадгезивних гелів на основі гіалуронату натрію на формування інтраперитонеальних спайок в експерименті**

На першому етапі 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 у 28 щурів, які увійшли до основної групи (ОГ), із них у 21 вивчали вплив ААГ в асептичних умовах (ОГ<sub>ас</sub>) – 1-ша серія та у 7 – в умовах інфікування (ОГ<sub>ін</sub>) – 2-га серія. Контрольна група – 17 щурів, із них у 11 моделювали інтраабдомінальне спайкоутворення за розробленою методикою в асептичних умовах (КГ<sub>ас</sub>), у 6 – в умовах інфікування (КГ<sub>ін</sub>) (див. підрозділ 3.1).

**3.2.1 Методика проведення експерименту.** Моделювання інтраабдомінальних зрощень проводилося за власною вищеописаною методикою (див. пункт 3.1.2).

У 1-й серії (асептичні умови) на другому етапі експерименту тварин ОГ<sub>ас</sub> розподілили на три групи в залежності від складу ААГ та способу його аплікації:

- ОГ<sub>ас1</sub> (n=7) – після зіскоблювання очеревини застосовували аплікацію гелю, до складу якого входили гіалуронат натрію 5 мг/мл та декаметоксин, на ділянки ушкодженого мезотелію;

- ОГ<sub>ас2</sub> (n=7) – аплікацію гелю, до складу якого входили гіалуронат натрію 5 мг/мл та декаметоксин, застосовували на ділянки ушкодженого мезотелію та зрошували всю черевну порожнину гелем у кількості 50 мл/кг перед зашиванням лапаротомної рани;

- ОГ<sub>ас3</sub> (n=7) – аплікацію гелю, до складу якого входив гіалуронат натрію 10 мг/мл, застосовували на ділянки ушкодженого мезотелію.

У 2-й серії другого етапу експерименту у 7 тварин ОГ<sub>ін</sub> дослідили профілактичну дію ААГ в умовах інфікування: після санації черевної порожнини застосовували аплікацію гелю, до складу якого входили гіалуронат натрію 5 мг/мл та декаметоксин, з наступним зрошенням черевної порожнини.

Для 2-ї серії експерименту було обрано саме цей варіант профілактики інтраабдомінального спайкоутворення, оскільки він був ефективним у першій серії у тварин ОГ<sub>ас2</sub> та давав змогу обробити більшу площу ураженої очеревини, що, на наш погляд, доцільно за наявності перитоніту. Розподіл експериментальних тварин за групами наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4

#### Розподіл експериментального матеріалу за групами

Назва серії	Назва групи	Дослід, n	Контроль, n
1-ша серія: вплив ААГ на формування спайок в асептичних умовах	ОГ <sub>ас1</sub> : аплікація ААГ 5 мг/мл на десерозовані ділянки	7	11
	ОГ <sub>ас2</sub> : аплікація ААГ 5 мг/мл + введення 50 мл/кг у черевну порожнину	7	
	ОГ <sub>ас3</sub> : аплікація гелю 10 мг/мл на десерозовані ділянки	7	
2-га серія: вплив ААГ на формування спайок в умовах інфікування	ОГ <sub>ін</sub> : аплікація ААГ 5 мг/мл + введення 50 мл/кг у черевну порожнину	7	6
Загалом		45	

Після операції за тваринами було організовано спостереження до виведення з експерименту. Макроскопічну та гістологічну оцінку інтраабдомінального спайкового процесу проводили на 14-ту добу після моделювання, адже період 10 – 14 днів є часом, протягом якого відбувається формування зрошень згідно з даними багатьох досліджень.

Тварин виводили з експерименту на 14-ту добу після втручання шляхом передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 100 мг/кг маси тіла). Інтраабдомінальне спайкоутворення досліджували макроскопічно та гістологічно.

Для оцінки вираженості спайкового процесу в черевній порожнині оптимальним було визнано U-подібний розріз, який уможлиблював доступ до всіх відділів черевної порожнини та гарантоване неушкодження вісцеропарієтальних спайок, у тому числі з післяопераційним рубцем (ПОР).

Оцінка інтраабдомінального спайкового процесу проводилася за тими ж шкалами, що й у 1-й серії експерименту за додаванням визначення PAI, адже за умов наявності перитоніту утворення спайок спостерігалось також і у відділах черевної порожнини, де не проводилася абразія мезотелію, ймовірно, внаслідок ушкодження під дією патогенних бактеріальних факторів.

Макроскопічно вираженість післяопераційного спайкоутворення оцінювали за кількома критеріями: кількість, щільність та розповсюдженість спайок у різних відділах черевної порожнини, наявність васкуляризації тощо, використовуючи шкали Matoba [208] та Hoffman [172], розроблені саме для кількісної оцінки спайкоутворення у моделях з ушкодженням сліпої кишки, та визначали інтегральний показник.

Додатково оцінювали наявність спайок з ПОР, випоту в черевній порожнині, ознак КН.

Після макроскопічної оцінки спайкового процесу вилучали сліпу кишку конгломератами, що утворилися, або інтактну та проводили гістологічне дослідження отриманих зразків (світлова мікроскопія, забарвлення гематоксиліном і еозином та за Ван Гізоном).

**3.2.2 Результати макроскопічної оцінки.** Протягом періоду спостереження тварини були активні, пересувалися кліткою, об'єми споживання їжі та рідини, поведінка не відрізнялися від інтактних тварин. Летальних випадків у післяопераційному періоді або явищ аутоканібалізму не відмічалось. Післяопераційна рана заживала без ускладнень на 4–5-й день після операції первинним натягом. Поведінка тварин піддослідних груп не змінювалася протягом усього періоду спостереження. В контрольній групі у двох тварин було відмічено здуття живота, відсутність випорожнення, зменшення рухової активності та об'єму

спожитої їжі, що було інтерпретовано як явища часткової кишкової непрохідності і підтверджено після виведення тварин з експерименту та ревізії черевної порожнини.

Для оцінки статистичної значущості відмінностей між досліджуваними групами було використано непараметричний критерій Манна–Уїтні (U-критерій). Результати макроскопічної оцінки інтраабдомінального спайкового процесу наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5

**Результати макроскопічної оцінки інтраабдомінального  
спайкоутворення в асептичних умовах (середні значення у балах)**

Оцінка		Група			
		ОГ <sub>ас</sub> 1	ОГ <sub>ас</sub> 2	ОГ <sub>ас</sub> 3	КГ <sub>ас</sub>
Matoba	Розповсюдженість	1,9 (0; 3)	1,1 (0; 2)	0,9 (0; 2)	2,6 (1; 3)
	Щільність	2,6 (2; 4)	1,7 (0; 3)	1,3 (0; 3)	2,4 (1; 3)
	<b>Разом</b>	<b>4,4 (2; 6)</b>	<b>2,9 (0; 5)</b>	<b>2,2 (0; 5)</b>	<b>4,9 (3; 6)</b>
Hoffmann	Площа	2,1 (1; 3)	1,3 (0; 2)	1,1 (0; 2)	2,9 (1; 4)
	Щільність	2,3 (1; 3)	1,4 (0; 3)	1,3 (0; 2)	2,3 (1; 3)
	Розповсюдженість	1,9 (1; 3)	1,0 (0; 2)	1,0 (0; 2)	2,0 (1; 3)
	<b>Разом</b>	<b>6,3 (3; 8)</b>	<b>3,7 (0; 7)</b>	<b>3,4 (0; 5)</b>	<b>7,2 (3; 10)</b>
Парціальна КН		0	0	0	2
Наявність випоту		1	1	0	2
Спайка до п/о рубця		1	3	2	3
Кількість загиблих тварин		1	0	0	0

Як видно з наведених у табл. 3.5 даних, середній бал спайкового процесу за Matoba у КГ<sub>ас</sub> становив 4,9 (3; 6), у групі ОГ<sub>ас</sub>1 – 4,4 (2; 6), тобто аплікація ААГ 5 мг/мл на десерозовані ділянки не впливала на розповсюдженість та щільність спайкового процесу, проте ця різниця не є статистично значущою (U-критерій 23,0;  $p > 0,05$ ). За шкалою Hoffmann відповідно у КГ<sub>ас</sub> загальний бал дорівнював 6,3 (3; 8), у групі ОГ<sub>ас</sub>1 – 7,2 (3; 10). У тварин ОГ<sub>ас</sub>3, в якій була проведена локальна аплікація концентрованого гелю (10 мг/мл), спостерігались статистично достовірно більш низькі показники тяжкості інтраабдомінального спайкоутворення ( $p < 0,01$ ) за всіма шкалами оцінки: за Matoba – 2,2 (0; 5) (КГ<sub>ас</sub> – 4,9 (3; 6)); за Hoffmann – 3,4

(0; 5) ( $K_{ac} - 7,2$  (3; 10)), тобто у 2 рази нижче. При локальному застосуванні гелю з меншою концентрацією активного компонента (5 мг/мл) – група  $O_{ac} 1$ , відмінності з контрольною групою не були статистично значущими, тимчасом як при повній обробці черевної порожнини (ЧП) даний ААГ істотно запобігає післяопераційним перитонеальним спайкам ( $p < 0,05$ ) за тяжкостю і розповсюдженістю.

При порівнянні груп  $O_{ac} 2$  і  $O_{ac} 3$  між собою також не було виявлено істотних переваг, тобто обидва способи (аплікація ААГ 5 мг/мл + введення 50 мл/кг у ЧП; аплікація ААГ 10 мг/мл на десерозовані ділянки) є однаково ефективними в профілактиці післяопераційного спайкоутворення тому, що загальна концентрація ААГ у ЧП була більшою у порівнянні з  $O_{ac} 1$ .

Така залежність ефективності ААГ від способу застосування та концентрації, вочевидь, пов'язана із в'язкістю засобу та, відповідно, здатністю до утримання у місці аплікації протягом критичного періоду часу. Адже для ефективної профілактики зрощень ушкоджені перитонеальні поверхні мають бути розділені протягом часу, необхідного для регенерації очеревини (приблизно 72 год), що не може бути досягнуто при локальній аплікації більш рідкого за консистенцію низькоконцентрованого гелю, який має тенденцію до скупчення у відлогих місцях черевної порожнини під дією гравітації.

За наявності перитоніту (2-га серія) також проведена макроскопічна оцінка інтраабдомінального спайкоутворення за шкалами Matoba та Hoffman. Показники розповсюдженості та щільності спайкового процесу у ЧП тварин  $O_{in}$  при застосуванні ААГ були у 2 рази нижчі за  $K_{in}$ . Середній бал тяжкості спайкового процесу за Matoba становив 2,1 (0; 5), за шкалою Hoffman – 3,7 (0; 7), що також достовірно нижче у порівнянні з відповідними показниками в  $K_{in}$ : за Matoba – 5,2 (3; 7), за шкалою Hoffman – 7,2 (5; 10) (табл. 3.6).

Ускладнення з боку операційної рани розвинулись в однієї тварини з  $K_{in}$  у вигляді підапоневротичного абсцесу, ще у однієї тварини сформувалась лігатурна нориця. Летальних випадків, явищ кишкової непрохідності у цій серії

експерименту не спостерігалось. Відмінності між групами за цими показниками не були статистично значущими.

Таблиця 3.6

**Результати макроскопічної оцінки інтраабдомінального  
спайкоутворення за умов перитоніту**

Оцінка		Група	
		ОГ <sub>ін.</sub>	КГ <sub>ін.</sub>
Matoba	Розповсюдженість	0,9 (0; 2)	2,3 (2; 3)
	Щільність	1,3 (0; 3)	2,8 (1; 4)
	<b>Разом</b>	<b>2,1 (0; 5)</b>	<b>5,2 (3; 7)</b>
Hoffmann	Площа	1,6 (0; 3)	2,7 (1; 4)
	Щільність	1,1 (0; 2)	2,3 (2; 3)
	Розповсюдженість	1,0 (0; 2)	2,2 (2; 3)
	<b>Разом</b>	<b>3,7 (0; 7)</b>	<b>7,2 (5; 10)</b>
Парціальна КН		0	0
Наявність випоту		6	5
Спайка до п/о рубця з ПОР		3	3
Кількість загиблих тварин		1	1

Таким чином, узагальнені результати обох серій експериментального дослідження дають підстави для висновку, що ААГ на основі гіалуронату натрію зменшують вираженість і розповсюдженість післяопераційного спайкоутворення як в асептичних умовах, так і за наявності перитоніту. Однак їхня ефективність залежить як від способу застосування ААГ, так і від концентрації активного компонента, яка безпосередньо впливає на здатність гелю до тривалого утримання в місці аплікації та на його бар'єрні властивості.

Найбільшу ефективність продемонструвало локальне використання концентрованого гелю (10 мг/мл) або заповнення всієї черевної порожнини менш концентрованим гелем (5 мг/мл). Останній спосіб також є доцільним за наявності перитоніту, адже уможливорює обробку більшої поверхні ушкодженої очеревини. Ефективність локального застосування гіалуронату натрію у низькій концентрації

з метою профілактики спайкоутворення не відрізнялася статистично значущо від показника контрольної групи.

Випадки розвитку непрохідності кишечника за період спостереження або передчасної загибелі тварин були поодинокими, статистично значущих відмінностей поміж досліджуваними групами не визначено.

**3.2.3 Гістологічна оцінка інтраабдомінального спайкоутворення.** Після виведення тварин з експерименту на 14-ту добу та макроскопічної оцінки спайкового процесу проведено вилучення сліпої кишки з утвореними конгломератами або інтактною сліпою кишкою з наступним гістологічним дослідженням.

Гістологічна картина в піддослідних групах (ОГ<sub>ас1</sub>, ОГ<sub>ас2</sub> і ОГ<sub>ас3</sub>) така: тканина кишечника звичайного складу, судини всіх прошарків кишки та брижі помірно повнокровні, явища стазу в окремих судинах, були візуалізовані поодинокі спайки в ділянці післяопераційного рубця, представлені пухкою сполучною тканиною, але явищ механічної кишкової непрохідності не виникало. У брижі тонкі колагенові волокна (рис.3.10, 3.11).

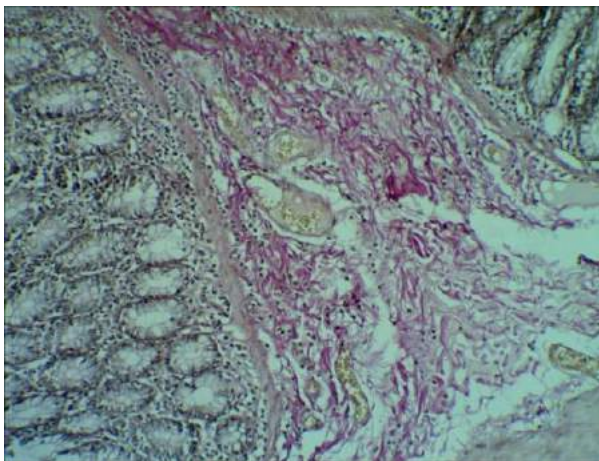


Рис. 3.10 2-й етап. 1-ша серія. Фрагмент тонкої кишки. Повнокровні судини підслизової основи серед пухкої сполучної тканини. Забарвлення за Ван Гізоном Ок.×10, об.×10



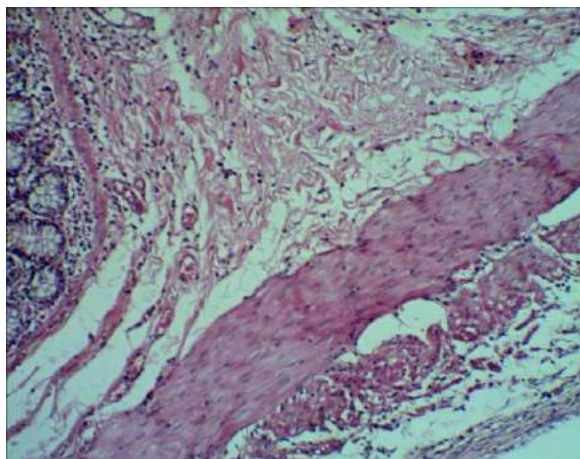


Рис. 3.11 2-й етап. 1-ша серія. Фрагмент тонкої кишки. Повнокров'я судин підслизової основи. Забарвлення гематоксилін-еозином. Ок.×10, об.×10

При інфікуванні черевної порожнини гістологічно у тварин  $ОГ_{ін}$  тканини брижі та кишки інфільтровані сегментоядерними нейтрофільними лейкоцитами, судини розширені, повнокровні, стаз, осередки некрозу у брижі. Мало місце надмірне спайкоутворення, однак воно було менш інтенсивним, явищ механічної кишкової непрохідності також не виникало (рис. 3.12).

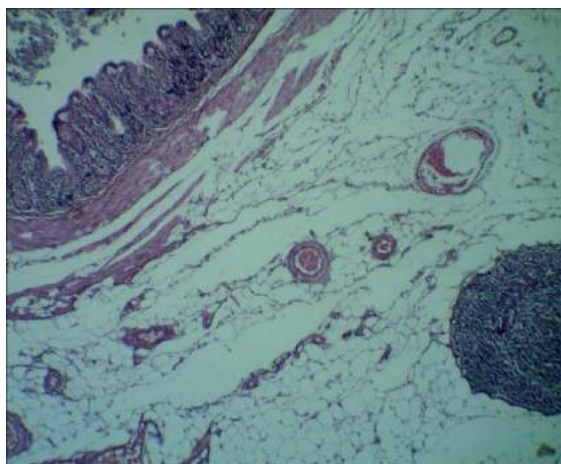


Рис. 3.12 2-й етап. 2-га серія. Фрагмент кишки з фіксованою жировою тканиною з повнокровними судинами. Забарвлення гематоксилін-еозином Ок.×10, об.×10

При фарбуванні за Ван Гізоном у тканинах брижі та по периферії кишки визначалися прошарки волокнистої сполучної тканини в підслизовій основі (рис. 3.13).

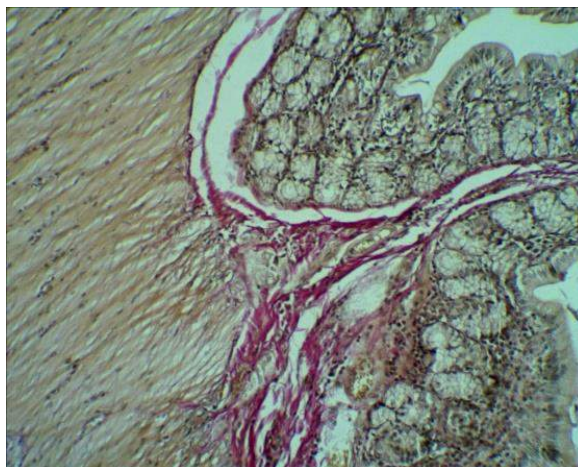


Рис. 3.13 2-й етап. 2-га серія. Фрагмент кишки. Прошарки колагенових волокон сполучної тканини в підслизовій основі. М'язовий шар. Забарвлення за Ван Гізоном. Ок.×10, об.×10

Таким чином, узагальнюючи результати обох серій 2-го етапу експериментального дослідження можна зробити висновок, що ААГ на основі гіалуронату натрію зменшують вираженість і розповсюдженість післяопераційного спайкоутворення як в асептичних умовах, так і за наявності перитоніту.

Однак їхня ефективність залежить від способу застосування ААГ, а також концентрації активного компонента, яка безпосередньо впливає на здатність гелю до тривалого утримання в місці аплікації та на його бар'єрні властивості.

Найбільшу ефективність продемонструвало локальне використання концентрованого гелю (10 мг/мл) або заповнення всієї черевної порожнини менш концентрованим гелем (5 мг/мл). Останній спосіб також є доцільним за умов перитоніту, адже дозволяє обробити більшу поверхню ушкодженої очеревини. Локальне застосування гіалуронату натрію у низькій концентрації з метою профілактики спайкоутворення не показало статистично значущої різниці із контрольною групою.

Сьогодні не існує універсального способу інтраопераційної профілактики інтраабдомінальних спайок в асептичних умовах та в умовах перитоніту. Тому при вивченні впливу ААГ на основі гіалуронату натрію на формування інтраперитонеальних спайок в експерименті ми моделювали спайковий процес,

який наявний при хірургічних втручання та може бути стандартизований і відтворений в експериментальних умовах. Вважаємо за необхідне наголосити, що запропонованим способом профілактики інтраабдомінальних спайок в асептичних умовах та в умовах перитоніту є використання ААГ на основі гіалуронату натрію, ефективність якого залежить як від способу застосування, так і концентрації активного компонента, що впливає на здатність гелю до тривалого утримання в місці аплікації та на його бар'єрні властивості. Отримані дані дають підстави вважати можливим проведення клінічних досліджень застосування ААГ з метою інтраабдомінальної профілактики спайкоутворення у дітей з хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини.

Згідно з вищевикладеним, вважаємо доцільним зробити такі узагальнення:

1. Для експериментального відтворення інтраабдомінальних спайок в асептичних умовах доцільно використовувати спосіб моделювання шляхом абразії серозного покриву *саесит* цервікальною щіточкою в напрямі вздовж кишки до появи точкових крововиливів у вигляді «кров'яної роси» та ушкодження парієтальної очеревини в нижніх квадрантах, що забезпечує розвиток адгезивного інтраабдомінального процесу в усіх піддослідних тварин (середній бал спайкового процесу за Matoba становив 4,9 (3; 6)).

2. Для експериментального відтворення інтраабдомінальних спайок в умовах перитоніту за 20 год до описаного способу моделювання доцільне внутрішньоочеревинне введення 2 мл суспензії фекалій у фізіологічному розчині хлориду натрію, що забезпечує розвиток адгезивного інтраабдомінального процесу в умовах фібринозно-гнійного перитоніту в усіх піддослідних тварин (середній бал спайкового процесу за Matoba – 5,2 (3; 7)).

3. Аплікація гелю гіалуронату натрію у концентрації 10 мг/мл на ділянки перитонеального ушкодження є ефективним способом профілактики та зменшує у 2 рази післяопераційне інтраабдомінальне спайкоутворення в експерименті за шкалою Matoba (2,2 проти 4,9).

4. Зрошення черевної порожнини гелем гіалуронату натрію (50 мг/кг) та аплікація ААГ 5 мг/мл на ушкоджені ділянки зменшує тяжкість та поширеність

післяопераційного спайкоутворення за наявності перитоніту в експерименті у 2,5 рази (середній бал спайкового процесу за Matoba – 2,1 (0; 5) проти 5,2 (3; 7)).

Отримані в експерименті дані були використані нами як базові для розробки способу профілактики інтраабдомінального спайкоутворення при лікуванні дітей із запальними захворюваннями органів черевної порожнини, а також післяопераційної спайкової кишкової непрохідності.

За матеріалами проведених експериментальних досліджень отримано патент України на корисну модель та надруковано статей:

### **Наукові роботи, опубліковані за матеріалами даного розділу**

1. 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 [62].
2. 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> [61].
3. 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> [53].
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> [33].
5. Kvashnina AA, Melnichenko MG, Kogokhar DO. Experimental justification of Sodium Hyaluronat with decametoxin gel usage for postoperative peritoneal adhesions prevention. In: MEDICS. Medical international conference; 2017 March 30 - April 2; Bucharest, Romania. Bucharest; 2017. с. 249. [191].

6. 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. [60].

## РОЗДІЛ 4

### ОСОБЛИВОСТІ ВИНИКНЕННЯ ТА КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ СПАЙКОВОЇ КИШКОВОЇ НЕПРОХІДНОСТІ У ДІТЕЙ

#### 4.1 Загальна характеристика дітей з набутою кишковою непрохідністю

Під нашим спостереженням за період з вересня 2014 р. по травень 2019 р. перебувало 428 дітей від 0 до 18 років з набутою кишковою непрохідністю (НКН), які знаходились у відділенні загальної та гнійно-септичної хірургії КНП «ООДКЛ» ООР. Розподіл хворих в залежності від генезу непрохідності та вікової групи представлено у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

#### Розподіл хворих за видом набутої кишкової непрохідності в залежності від вікової групи

Вид непрохідності		Кількість хворих < 1 року		Кількість хворих 1–3 роки		Кількість хворих > 3 років		Загальна кількість хворих	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Інвагінація		123	75,9	69	46,6	24	20,3	216	<b>50,5</b>
Защемлена грижа		31	19,1	53	35,8	30	25,4	114	<b>26,6</b>
Спайкова кишкова непрохідність	рання	2	1,2	8	5,4	16	13,6	26	29,2
	пізня	2	1,2	15	10,1	46	39,0	63	70,8
	загалом	<b>4</b>	<b>2,5</b>	<b>23</b>	<b>15,5</b>	<b>62</b>	<b>52,5</b>	<b>89</b>	<b>20,8</b>
Заворот		4	2,5	1	0,7	-	-	5	1,2
Внутрішня грижа		-	-	-	-	1	0,9	1	0,2
Сторонні тіла ШКТ		-	-	2	1,4	-	-	2	0,5
Обтурація		-	-	-	-	1	0,9	1	0,2
<b>Разом</b>		<b>162</b>	<b>100,0</b>	<b>148</b>	<b>100,0</b>	<b>118</b>	<b>100,0</b>	<b>428</b>	<b>100,0</b>

Як показав проведений аналіз (див. табл. 4.1), у наших спостереженнях більше половини хворих становили діти з інвагінацією – 216 (50,5 %), защемлена

грижа була причиною непрохідності у 114 (26,6 %) хворих, а СКН спостерігалась у кожної п'ятої дитини (89; 20,8 %). Інші види непрохідності мали місце лише у 9 (2,1 %) випадках. Слід зазначити, що найчастішою причиною НКН у дітей віком до трьох років була інвагінація, що становило абсолютну більшість випадків – 192 (88,9 %) дитини і пов'язано з анатомо-фізіологічними особливостями кишечника у дітей цієї вікової групи. При цьому післяопераційне спайкоутворення було провідною причиною НКН саме серед дітей старшого віку – 62 (69,7 %) дитини, а до трьох років СКН зустрічалася тільки у 27 (30,3 %) дітей.

Оскільки наше дослідження стосується дітей із ППС, було проведено аналіз особливостей виникнення та клінічного перебігу захворювання у 89 дітей з післяопераційною СКН (ПоСКН), яких було включено в основну досліджувану групу.

Хлопчиків у цій групі було 52 (58,4 %), дівчаток – 37 (41,6 %). Переважали діти після 3 років (62; 69,7 %).

При аналізі станів, які були причиною первинного хірургічного втручання, що передувало розвитку ПоСКН, було визначено, що частіше за все первинна операція була виконана з приводу гнійно-запальних захворювань ОЧП – 59 (66,3 %) випадків (табл. 4.2). Серед усіх гнійно-запальних захворювань ОЧП найчастішою первинною патологією був гострий апендицит – 51 (86,4 %) хворий, з яких АП був у 44 (74,6 %) дітей, а неускладнений апендицит тільки у 7 (11,9 %) хворих. Оперативне лікування дивертикуліту Меккеля передувало розвитку СКН у 4 (4,49 %) випадках, перфоративна виразка шлунка – 3,37 %.

Як свідчать дані табл. 4.2, ПоСКН виникала і у хворих з іншими первинними захворюваннями ОЧП, які потребували хірургічного лікування, – незапальної первинної етіології, але їх було у двічі менше за гнійно-запальні (30; 33,7 % дітей; 59; 66,3 % відповідно). Пріоритетними незапальними захворюваннями були інвагінація (12; 13,5 %) та природжені вади розвитку кишечника (9; 10,1 %); наслідки травматичних ушкоджень ОЧП (4; 4,5 %) та новоутворення черевної порожнини (3; 3,4 %).

Таблиця 4.2

**Розподіл хворих за характером первинної патології**

Характер первинної патології	Кількість хворих, абс.	Частка хворих, %
Апендикулярний перитоніт	44	49,4
Неускладнений апендицит	7	7,9
Дивертикуліт Меккеля	4	4,5
Перфоративна виразка шлунка	3	3,4
Термінальний ілеїт	1	1,1
<b>Разом гнійно-запальних захворювань ОЧП</b>	<b>59</b>	<b>66,3</b>
Інвагінація	12	13,5
Природжені вади розвитку	9	10,1
Травматичні ушкодження ОЧП	4	4,5
Пухлини та кісти черевної порожнини	3	3,4
Портальна гіпертензія	1	1,1
Заворот петлі кишечника	1	1,1
<b>Разом незапальної етіології ОЧП</b>	<b>30</b>	<b>33,7</b>
<b>Загалом</b>	<b>89</b>	<b>100</b>

Збільшення відносної частки гнійно-запальних захворювань як первинної патології у 2 рази, що передувало виникненню СКН, на наш погляд, також пов'язане із впровадженням більш консервативних підходів до лікування деяких станів, зокрема до травми паренхіматозних органів, що привело до значного зменшення кількості оперативних втручань з цього приводу.

Таким чином, кількість хворих, у яких розвитку інтраабдомінального спайкового процесу передувало хірургічне лікування перитоніту різної етіології, майже в двічі перевищує кількість хворих, що не мали анамнезу інтраабдомінального запального процесу. Це вказує на провідну роль цього процесу у пригніченні процесів фібринолізу та провокуванні депозиції фібрину та, як наслідок, – адгезіогенезу. Тому для аналізу клініко-анамнестичних факторів ризику надмірного післяопераційного спайкоутворення вважали за доцільне порівняти результати лікування саме серед цієї категорії пацієнтів.



## 4.2 Особливості виникнення та клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності

Грунтуючись на відомих класифікаціях [29, 79, 63] та виходячи з патогенезу і характеристик перитонеальних зрощень, ми розділяли післяопераційну СКН за строками виникнення після первинної операції на ранню (протягом 4 тижнів) та пізню (після 1 місяця від первинного втручання). Крім того, рання СКН (РСКН) на першому тижні після втручання виникала на тлі парезу кишечника – рання спайково-паретична (РСПКН); на другому тижні – рання спайково-обтураційна (РСоКН); надалі – рання спайково-відстрочена (РСвКН) кишкова непрохідність (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

### Розподіл хворих за часом виникнення спайкової кишкової непрохідності та варіантом клінічного перебігу

Вид непрохідності	Кількість хворих		Варіант клінічного перебігу					
			Підгострий		Гострий		Надгострий	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Разом РСКН	18	<b>20,2</b>	10	11,2	8	9,0	-	
РСПКН	4	4,5	3	3,4	1	1,1	-	
РСоКН	12	13,5	5	5,6	7	7,9	-	
РСвКН	2	2,3	2	2,3	-		-	
ПСКН	71	<b>79,8</b>	51	56,2	17	19,1	3	3,4
Всього	89	100,0	61	68,5	25	28,1	3	3,4

Як видно з табл. 4.3, переважну більшість наших спостережень становили хворі з явищами пізньої СКН (ПСКН) (71; 79,8 %). Явища РСКН спостерігались у кожної п'ятої дитини (18; 20,2 %), серед яких найчастіше були хворі з РСоКН (12; 13,5 %); РСПКН була у майже п'яти відсотків хворих, у 2 (2,3 %) дітей було діагностовано РСвКН. Слід зазначити, що розвиток РСКН у хворих, які перебували під нашим спостереженням, в усіх випадках відбувався на тлі перебігу перитоніту.

Розвиток ранньої спайково-паретичної і спайково-обтураційної КН супроводжувався виникненням інтраабдомінальних післяопераційних ускладнень, які й зумовлювали показання до релапаротомії.

За тяжкістю проявів СКН серед обстежених хворих, виділяли гострий, підгострий та надгострий перебіг спайкової непрохідності (див. табл. 4.3). Як видно із табл. 4.3, більше половини дітей з РСКН (10; 55,5 %) мали прояви підгострої кишкової непрохідності. У трьох пацієнтів з РСПКН у перші дні післяопераційного періоду відзначалося погіршення загального стану, посилення абдомінального больового синдрому, здуття живота, ослаблення перистальтики, затримка випорожнення й газів. Аналогічна картина мала місце і у 5 дітей з РСоКН, але вона розвивалася через 6 днів і більше після лапаротомії і в трьох випадках була зумовлена утворенням післяопераційних інтраабдомінальних інфільтратів або абсцесів, у зв'язку з чим у хворих приєдналися такі симптоми, як підвищення температури, асиметрія живота, напруження м'язів передньої черевної стінки. Проте істотне значення в діагностиці підгострої форми РСКН мала тенденція до збільшення блювотних мас і поява в них домішки кишкового вмісту. У двох дітей з РСВКН також спостерігався підгострий перебіг клінічної картини.

Підгострий перебіг ПСКН (51; 71,8 %) характеризувався відсутністю виражених порушень загального стану й гомеостазу, помірними періодичними болями в животі, нечастим блюванням, затримкою випорожнення й газів, помірним здуттям живота.

Гострий перебіг (25; 28,1 %) РСКН і ПСКН відрізнявся наявністю переймоподібного болю у животі, багаторазовим блюванням застійного характеру з розвитком ексикозу, затримкою випорожнення та невідходженням газів, а також здуттям і асиметрією живота, вираженим посиленням перистальтики, що визначалося як візуально, так і аускультативно. Цей варіант перебігу мав місце у кожної п'ятої дитини із ПСКН (17; 19,1 %) та у 8 (9,0 %) випадках РСКН.

Надгострий перебіг СКН характеризувався швидким виникненням явищ ексикозу, електролітних порушень, гемодинамічної нестабільності. Клінічний перебіг характеризувався різким переймоподібним болем у животі, рясним

багаторазовим блюванням, затримкою випорожнень та невідходженням газів. У нашому спостереженні явища надгострої непрохідності визначено лише у 3 (3,4 %) пацієнтів із ПСКН, що було пов'язано з наявністю странгуляційної непрохідності згідно з інтраопераційними даними.

Усім дітям було проведене загальноклінічне фізикальне обстеження, під час якого особлива увага приділялася асиметрії живота, його здуттю, видимій перистальтиці, аускультативно наявності «шуму плескоту» та іншим патогномонічним ознакам КН. У клінічних проявах післяопераційної СКН провідними специфічними ознаками були: переймоподібний біль у животі, блювотні маси з домішками жовчі, порушення відходження випорожнень та газів. До неспецифічних загальних ознак у всіх досліджуваних дітей ми зарахували такі: підвищення загальної температури тіла, зміни лабораторних показників, а також показники гемодинаміки та ознаки шоку тощо – тобто загальну відповідь організму дитини на захворювання, що без специфічних симптомів не є показаннями до хірургічного розв'язання проблеми. Втім, у дітей молодшої вікової групи, як правило, загальні симптоми превалювали над місцевими й відігравали провідну роль у порушенні загального стану дитини. У ході обстеження пацієнтів встановлено частоту вищезазначених специфічних та неспецифічних клінічних ознак СКН та визначено їхню клінічну цінність (f), що розраховувалась як відношення кількості пацієнтів-носіїв ознаки до загальної кількості обстежених дітей (табл. 4.4, 4.5).

Розвиток РСКН у всіх наших спостереженнях відбувався на тлі затяжного перебігу перитоніту. Оскільки РСКН було у 18 пацієнтів, вважали за доцільне вивчити сумовані основні клінічні прояви та особливості перебігу непрохідності, що представлено у табл. 4.4.

Майже в усіх випадках РСКН спостерігалися явища системної запальної реакції (SIRS) – 17 (94,4 %) дітей. Частими ознаками розвитку РСКН були збільшення кількості закидання за назогастральним зондом (НГЗ) та його застійний характер (11; 61,1 %), відсутність випорожнень і відходження газів спостерігалось у 13 (72,2 %) пацієнтів.

Таблиця 4.4

**Клінічні ознаки ранньої спайкової кишкової непрохідності у дітей**

Клінічна ознака		Загалом дітей (n=18)		f
		Абс.	%	
Тяжкий загальний стан		13	72,2	0,7
Стан середньої тяжкості		5	27,8	0,3
Явища SIRS		17	94,4	0,9
Збільшення закидання за НГЗ		11	61,1	0,6
Багаторазове блювання		6	33,3	0,3
Відсутність випорожнень		15	83,3	0,8
Невідходження газів		13	72,2	0,7
Переймоподібний біль		4	22,2	0,2
Асиметрія живота		2	11,1	0,1
Видима перистальтика		1	5,6	0,1
Відсутність перистальтики (аускультативно)		10	55,6	0,6
Підсилення перистальтики (аускультативно)		2	11,1	0,1
Явища дегідратації		3	16,7	0,2
Субфебрильна гарячка		5	27,8	0,3
Фебрильна гарячка		13	72,2	0,7
Тахікардія		15	83,3	0,8
Перитонеальні ознаки	локально	2	11,1	0,1
	розповсюджені	12	66,7	0,7
<i>Defense musculare</i>	локально	2	83,3	0,1
	розповсюджені	11	61,1	0,6
Релапаротомія		14	77,8	0,8
Разом		18	100,0	

Як свідчать дані табл. 4.4, у половині випадків відмічалось пригнічення перистальтики (10; 55,6 %), що супроводжувалось рівномірним здуттям живота,

тимчасом, як асиметрія живота була відносно рідкісною ознакою (2; 11,1 %) і лише в одному випадку супроводжувалась видимою перистальтикою (1; 5,6 %). Слід зазначити, що явища ексикозу спостерігалися відносно рідко – у кожної 6-ї дитини (3; 16,7 %), зважаючи на те, що більшість дітей на момент розвитку РСКН отримували лікування в умовах хірургічного стаціонару. Клінічно значущих вікових особливостей перебігу РСКН у групі спостереження визначено не було. Втім, доцільно наголосити, що оскільки найчастіше це була спайково-паретична (4; 22,2 %) та спайково-обтураційна (12; 66,7 %) непрохідність, то у клінічній картині були присутні залишкові явища первинного захворювання, а саме перитоніту: фебрильна гарячка (13; 72,2 %), перитонеальні ознаки (14; 77,8 %) та *defense musculare* (13; 72,2 %).

У переважній більшості випадків РСКН потребувала хірургічного лікування (14; 77,8 %). У 12 випадках необхідність релапаротомії була зумовлена перебігом перитоніту, розвитком інтраабдомінальних ускладнень і необхідності повторної санації черевної порожнини. У 2 (11,1 %) випадках РвСКН показанням до втручання були явища повної КН, не усунуті консервативними засобами. У 4 (22,2 %) випадках РСКН була ефективна консервативна терапія.

Узагальнюючи вищеописане, як видно з наведеної табл. 4.4, найбільш значущими ознаками у дітей з РСКН, для яких найбільше значення  $f$  перевищувало 0,6, виявились специфічні прояви, а саме: відсутність випорожнень ( $f = 0,8$ ) та невідходження газів ( $f = 0,7$ ), тяжкий загальний стан ( $f = 0,7$ ), збільшення закидання за НГЗ ( $f = 0,6$ ) та відсутність перистальтики ( $f = 0,6$ ). Вважаємо за доцільне до специфічних ознак зарахувати і наявність релапаротомії ( $f = 0,8$ ), що, безумовно, підвищує ризик перитонеального спайкоутворення. Неспецифічними ознаками РСКН, для яких значення  $f$  також перевищувало межі 0,6, визначені такі прояви: явища SIRS ( $f = 0,9$ ), тахікардія ( $f = 0,8$ ) та фебрильна гарячка ( $f = 0,7$ ), розповсюджені перитонеальні ознаки ( $f = 0,8$ ) та *defense musculare* ( $f = 0,6$ ). Клінічні ознаки РСКН, для яких показник  $f$  становив  $< 0,4$ , доцільно вважати вторинними та у зв'язку з їхньою рідкістю рутинне визначення цих ознак не є обов'язковим.

У більшості пацієнтів визначалися явища ПСКН – 71 (79,8 %) дитина.

Середній час до виникнення першого епізоду ПСКН після первинного хірургічного втручання становив при цьому  $(26,6 \pm 27,9)$  місяця, але більшість хворих – 65 (91,5 %), були госпіталізовані з приводу ПСКН протягом 2 років після операції, тому цей період може вважатися достатнім для спостереження при визначенні ефективності засобів профілактики спайкових ускладнень. Давність захворювання на момент госпіталізації становила від 3 до 72 год від початку захворювання, в середньому  $(16,4 \pm 11,9)$  год.

У ході обстеження пацієнтів також встановлено частоту вищезазначених специфічних та неспецифічних клінічних ознак ПСКН та визначено їхню клінічну цінність (f) (див. табл. 4.5). Вираженість зазначених симптомів, час їхньої появи та комбінації залежали від строків, що минули після первинного хірургічного втручання та початку захворювання, розповсюдженості спайкового процесу, його топіки, характеру змін у черевній порожнині (обтурація, странгуляція), віку дитини. Класична тріада симптомів (переймоподібний біль у животі (77,5 %), блювання з домішкою жовчі або кишкового вмісту (85,9 %), відсутність випорожнення та невідходження газів (64,8 %)) було визначено при первинному огляді у більшості хворих.

Вважаємо важливим наголосити, що, як свідчать дані табл. 4.5, за результатами обстеження наших дітей виявлена залежність клінічних проявів ПСКН від віку дитини. Так, у більшості госпіталізованих дітей до 5 років виявлявся стан середньої тяжкості (12; 63,2 %) або у кожної третьої дитини тяжкий загальний стан (7; 36,8 %), специфічними були переймоподібний біль у животі (16; 84,2 %), багаторазове блювання (14; 73,7 %), відсутність випорожнень (15; 78,9 %) та невідходження газів (14; 73,7 %), що у сукупності призвело до загальних проявів дегідратації 2-го ступеня (12; 63,2 %) або у кожної п'ятої дитини – 3-го ступеня (4; 21,1 %) й тахікардії (17; 89,5 %) та ін. Давність захворювання дітей цієї групи не перевищувала однієї доби  $(15,2 \pm 11,6)$ , що сприяло ранній діагностиці патологічного стану та наданню спеціалізованої допомоги.

Діти середньої вікової групи (5–12 років) зверталися за допомогою протягом 24–48 год  $(17,8 \pm 17,0)$ , тому при госпіталізації у більшості хворих стан був тяжкий

(18; 64,3 %).

Таблиця 4.5

**Клінічні ознаки пізньої спайкової кишкової непрохідності у дітей**

Клінічна ознака		До 5 років		5–12 років		≥12 років		Загалом		f
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Тяжкий загальний стан		7	36,8	18	64,3	17	70,8	42	59,2	0,6
Стан середньої тяжкості		12	63,2	10	35,7	7	29,2	29	40,9	0,4
Блювання		18	94,7	21	75,0	22	91,7	61	85,9	0,9
Одноразове блювання		4	21,1	13	46,4	17	70,8	34	47,9	0,5
Багаторазове блювання		14	73,7	8	28,6	5	20,8	27	38,1	0,4
Відсутність випорожнень		15	78,9	16	57,1	15	62,5	46	64,8	0,7
Невідходження газів		14	73,7	16	57,1	16	66,7	46	64,8	0,7
Переймоподібний біль		16	84,2	18	64,3	21	87,5	55	77,5	0,8
Асиметрія живота		4	21,1	8	28,6	4	16,7	16	22,5	0,2
Видима перистальтика		2	10,5	3	10,7	-	-	5	7,1	0,1
«Шум плескоту»		5	26,3	4	14,3	7	29,2	16	22,5	0,2
Дегідратація 1-го ступеня		3	15,8	10	35,7	12	50,0	25	35,2	0,4
Дегідратація 2-го ступеня		12	63,2	14	50,0	10	41,7	36	50,7	0,5
Дегідратація 3-го ступеня		4	21,1	2	7,1	2	8,3	8	11,3	0,1
Субфебрильна гарячка		3	15,8	15	53,6	11	45,8	29	40,9	0,4
Фебрильна гарячка		7	36,8	2	7,1	2	8,3	11	15,5	0,2
Тахікардія		17	89,5	13	46,4	13	54,2	43	60,6	0,6
Гіпотензія		5	26,3	2	7,1	7	29,2	14	19,7	0,2
Перитонеальні ознаки	локально	2	10,5	11	39,3	6	25,0	19	26,8	0,3
	розповсюджено	6	31,7	8	28,6	10	41,7	24	33,8	0,3
<i>Defense musculare</i>	локально	2	10,5	13	46,4	8	33,3	23	32,4	0,3
	розповсюджено	1	5,3	2	7,1	2	0,8	5	7,1	0,1
Разом		19	26,8	28	39,4	24	33,8	71	100,0	

Провідними клінічними ознаками у цих дітей були такі: переймоподібний біль у животі (18; 64,3 %), відсутність випорожнень (16; 57,1 %) та невідходження

газів (16; 57,1 %), у 1,5 рази частіше було одноразове блювання (13; 46,4 %) у порівнянні з багаторазовим (8; 28,6 %), у половини хворих дегідратація 2-го ступеня (14; 50,0 %) й субфебрильна гарячка (15; 53,6 %).

У 17 (70,8 %) дітей після 12 років стан при госпіталізації був тяжким за рахунок давності захворювання та пізнього звернення до лікарні ( $17,8 \pm 13,2$ ), а специфічні ознаки були дуже виражені та відмічалися частіше за попередні групи хворих: різкий переймоподібний біль у животі (21; 87,5 %), блювання (22; 91,7 %), відсутність випорожнень (15; 62,5 %) та невідходження газів (16; 66,7 %), що призводило до дегідратації 1-го (12; 50,0 %) або 2-го ступеня (10; 41,7 %) й тахікардії (13; 54,2 %).

Узагальнюючи вищеописане (див. табл. 4.5), найбільш значущими ознаками у дітей з ПСКН, для яких найбільше значення  $f$  перевищувало 0,6, виявились специфічні прояви у дітей всіх вікових груп, а саме: блювання ( $f = 0,9$ ), переймоподібний біль ( $f = 0,8$ ), відсутність випорожнень та невідходження газів ( $f = 0,7$ ), тяжкий загальний стан та тахікардія ( $f = 0,6$ ). Додатковими неспецифічними ознаками СКН, для яких значення  $f$  коливалось у межах 0,4–0,6 визначені такі прояви: стан середньої тяжкості, дегідратація 1-го або 2-го ступеня, субфебрильна гарячка. Клінічні ознаки СКН, для яких показник  $f$  становив  $< 0,4$ , доцільно вважати вторинними та у зв'язку з їхньою рідкістю рутинне визначення цих ознак не є обов'язковим.

У цілому стан 42 (59,2 %) дітей з ПСКН при госпіталізації було розцінено як тяжкий, зумовлений явищами ексікозу та гіповолемічного шоку, решти (29; 40,9 %) – середньої тяжкості. При цьому серед хворих молодшої вікової групи у тяжкому стані на момент надходження до стаціонару перебували 63,2 % дітей. Майже в усіх хворих (69; 97,2 %) відзначалися явища дегідратації, з них у половини дітей (36; 50,7 %) помірного та у 8 (11,3 %) тяжкого ступеня. У кожній п'ятій дитини (14; 19,7 %) спостерігалася гіпотензія, визначалися асиметрія живота (16; 22,5 %) та «шум плескоту» (16; 22,5 %) при госпіталізації. Найчастіше явища дегідратації тяжкого ступеня та гемодинамічної нестабільності також спостерігалися у хворих молодшого віку.



Таким чином, більшість випадків становила ПСКН (71; 79,8 %). Явища РСКН виникли у кожному п'ятому випадку (18; 20,2 %) і завжди супроводжувались розвитком післяопераційних запальних інтраабдомінальних ускладнень. Превалював підгострий (61; 68,5 %) клінічний перебіг при всіх строках виникнення явищ КН. Клінічна симптоматика залежала від віку дитини, давності захворювання, розповсюдження і топіки спайкового процесу та механізму виникнення непрохідності. При цьому слід зазначити, що у клінічній картині СКН у дітей старшого віку провідну роль відігравали місцеві ознаки та «класичні» симптоми непрохідності (переймоподібний біль (55; 77,5 %), блювання (61; 85,9 %), відсутність випорожнень та невідходження газів (46; 64,8 %)). У пацієнтів молодшої клінічної групи в першу чергу привертала увагу загальна відповідь організму явищами ексикозу, інтоксикації та гемодинамічних порушень при невираженій місцевій симптоматиці.

Прикладом може служити таке клінічне спостереження.

Хворий А., 15 років (МК № 291), оперований із приводу гангренозно-перфоративного апендициту, розповсюдженого фібринозно-гнійного перитоніту. Давність захворювання 3 доби на момент вручення. Виконано серединну лапаротомію. Після відкриття очеревини виділився мутний випіт з колибацилярним запахом. З використанням електровідсмоктувача аспіровано до 500 мл випоту. Петлі тонкої кишки гіперемовані, у нашаруваннях фібрину, серозний покрив легко травмується. При ревізії виявлено гангренозно змінений апендикс, розташований підпечінково, до якого пухкими спайками припаяні прилеглі петлі тонкої кишки та парієтальна очеревина. При роз'єднанні конгломерату виділилося до 20 мл густого гною. Виконано ретроградну апендектомію із зануренням культі відростка під кисетний шов. При подальшій ревізії тонкої кишки виявлено міжпетльовий абсцес – сановано до 10 мл гною. Іншої патології не виявлено. Проведено санацію черевної порожнини з використанням до 7 л фізіологічного розчину; через контрапертури дренажі підведені до ложа відростка та у малий таз. У післяопераційному періоді проводилося лікування відповідно до традиційної схеми (назогастральна декомпресія, антибактеріальна терапія, інфузійна терапія, трикомпонентне

парентеральне харчування, стимуляція перистальтики, симптоматичне лікування). Післяопераційний період характеризувався післяопераційним парезом кишечника. Випорожнення і гази відходили після стимуляції прозерином, застосуванням гіпертонічних клізм. З 5-ї доби вдалося відновити ентеральне харчування. Зберігалися клініко-лабораторні ознаки SIRS. На 7-му добу видалені дренажі з черевної порожнини. Наприкінці 12-ї доби стан дитини почав погіршуватися, відзначалася гектична гарячка. Біль у животі посилювався, виникло багаторазове блювання. Живіт здувся, став напруженим, з'явилися перитонеальні ознаки. На рентгенограмі були визначені різні за діаметром поодинокі горизонтальні рівні рідини у мезогастрії (рис. 4.1).



Рис. 4.1 Оглядова рентгенограма хворого А., 15 років (МК № 291). Поодинокі гідроаеричні рівні у мезогастрії різного діаметра.

Виконана релапаротомія, виявлені міжпетльові абсцеси, множинні площинні спайки, що формували «двостволки». Проведено санацію абсцесів, роз'єднання зрощень, прохідність кишечника відновлена. Санація черевної порожнини. Повільне одужання.

### 4.3 Особливості лабораторних показників у дітей із спайковою кишковою непрохідністю

Для визначення необхідного обсягу передопераційної підготовки усім хворим виконувалися загальноклінічні дослідження крові й сечі, визначення рівнів електролітів плазми, загального білка, гемостазіологічних показників. Результати основних лабораторних досліджень у дітей з СКН на момент діагностики захворювання наведено у табл. 4.6.

Таблиця 4.6

#### Результати лабораторних досліджень у дітей із спайковою кишковою непрохідністю

Показник	Середнє значення	
	РСКН	ПСКН
Нь (г/л)	108,0 ± 14,3	115,3 ± 15,1
Лейкоцити (Г/л)	14,2 ± 2,8	10,7 ± 5,6
Гематокрит (%)	34,5 ± 2,6	36,7 ± 4,9
Тромбоцити (Г/л)	284,0 ± 28,8	260,0 ± 36,6
Натрій (ммоль/л)	137,0 ± 4,3	135,0 ± 5,5
Калій (ммоль/л)	3,2 ± 0,8	3,4 ± 0,8
рН	7,3 ± 0,2	7,4 ± 0,1
Загальний білок (г/л)	62,5 ± 8,4	71,5 ± 11,0
С-реактивний протеїн (МО/мл)	192,2 ± 150,9	66,7 ± 72,2

На ґрунті проведених лабораторних досліджень було виявлено, що у дітей з РСКН наявна відносна анемія ( $Hb = 108,0 \pm 14,3$ ) у зв'язку з генералізацією запальної реакції з первинним захворюванням – АП, у дітей з ПСКН ці показники утримувалися на нижньому рівні норми. Показники лейкоцитозу також залежали від терміну виникнення СКН: при ранній непрохідності на тлі АП спостерігався лейкоцитоз ( $14,2 \pm 2,8$ ), при пізній – помірний лейкоцитоз ( $10,7 \pm 5,6$ ). Слід зазначити, що розвиток РСКН відбувався на фоні перебігу системної запальної

реакції, про що свідчить підвищення С-реактивного протеїну ( $192,2 \pm 150,9$ ) МО/мл, тимчасом, як маркери запалення у дітей з ПСКН визначено лише у половині випадків ( $\text{CRP} = (66,7 \pm 72,2)$  МО/мл).

Порушення функцій організму внаслідок КН було зафіксовано змінами основних біохімічних показників системи крові. Майже у чверті (21; 23,6 %) хворих були визначені електролітні зрушення, переважно у вигляді гіпокаліємії. У 10,1 % був метаболічний ацидоз. Гіпокаліємія свідчила про порушення водно-електролітного балансу і була об'єктивним показником післяопераційного парезу кишечника. Крім того, для післяопераційної СКН більшість лабораторних показників характеризувалися значною варіабельністю. Вказані показники підтверджували наявність агресії в організмі дитини та допомагали проводити комплексне лікування порушених функцій організму у дітей з СКН.

#### **4.4 Особливості даних інструментального обстеження дітей із спайковою кишковою непрохідністю**

Усім дітям, окрім повного загальноклінічного фізикального обстеження при госпіталізації, з метою верифікації діагнозу було проведено інструментальне обстеження: оглядова рентгенографія (ORg) та ультразвукове дослідження (УЗД) ОЧП.

Картина ORg ОЧП як основного методу інструментальної діагностики СКН так само як і клінічні прояви, залежала від давності патологічного процесу, його розповсюдженості і локалізації. У більшості випадків (66; 93,0 %) повної непрохідності ORg була достатньо інформативною для підтвердження діагнозу завдяки наявності типових рентгенологічних ознак: гідроаеричних рівнів різного діаметру, кишкових «арок» у поєднанні з відсутністю газу в товстій кишці.

Поліпозиційне УЗД ОЧП допомагало візуалізувати інтраабдомінальну локалізацію рівня непрохідності, додатково визначити показання до екстреної операції або провести динамічний моніторинг ефективності консервативного лікування СКН. При УЗД черевної порожнини визначалося потовщення стінок кишечника, перерозтягнення просвіту кишки її вмістом, фіксовані петлі або

утворення конгломератів з петель кишечника, наявність рідини у черевній порожнині.

При РСпКН ORg давала змогу виявити множинні горизонтальні рівні рідини в розтягнутих петлях кишечника по всьому череві. В залежності від ступеня парезу та гостроти клінічної картини визначали здуття живота за рахунок повітря у петлях, що збільшувало діаметр кишечника (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Оглядова рентгенограма хворого В., 10 років (МК № 574). Множинні гідроаеричні рівні по всьому череві. Діагноз: рання спайково-паретична кишкова непрохідність, гострий перебіг (4-та доба післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

На УЗД-грамі ОЧП у дітей при РСпКН у всіх випадках визначалися зниження чіткості контурів та потовщення стінок кишечника внаслідок набряку тканин органних структур при тривалому запаленні, перерозтягнення петель кишечника вмістом на всьому протязі, що призводило до зниження перистальтики; наявність рідини у черевній порожнині, що свідчило про перебіг перитоніту (рис. 4.3).

При РСоКН на ORg ОЧП кількість гідроаеричних рівнів трохи менша за спайкову-паретичну непрохідність, їхній діаметр відрізнявся, а розташованість

була не по всьому череві. Кількість повітря у петлях кишечника залежала від гостроти клінічних проявів (рис. 4.4).



Рис. 4.3 УЗД-грама правої здухвинної ділянки хлопчика В., 10 років (МК № 574). Зниження чіткості контурів і потовщення стінок кишечника, зниження руху кишкового вмісту, наявність рідини у черевній порожнині. Діагноз: рання спайково-паретична кишкова непрохідність, гострий перебіг (4-та доба післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

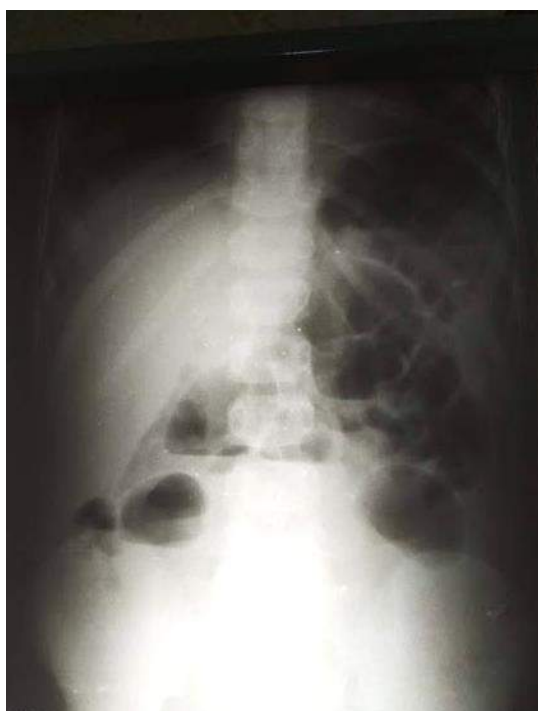


Рис. 4.4 Оглядова рентгенограма хворої Н., 8 років (МК № 4348). Множинні гідраеричні рівні різного діаметра розташовані не по всьому череві. Діагноз: рання спайково-обтураційна кишкова непрохідність, гострий перебіг (9-та доба післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

У випадках спайково-обтураційної непрохідності УЗД ОЧП давало змогу візуалізувати не тільки аперистальтичні розтягнені вмістом петлі кишечника, а і визначити рівень непрохідності за рахунок різного діаметра кишечника, фіксацію петлі спайкою на фоні прозорої рідини у черевній порожнині (рис. 4.5).

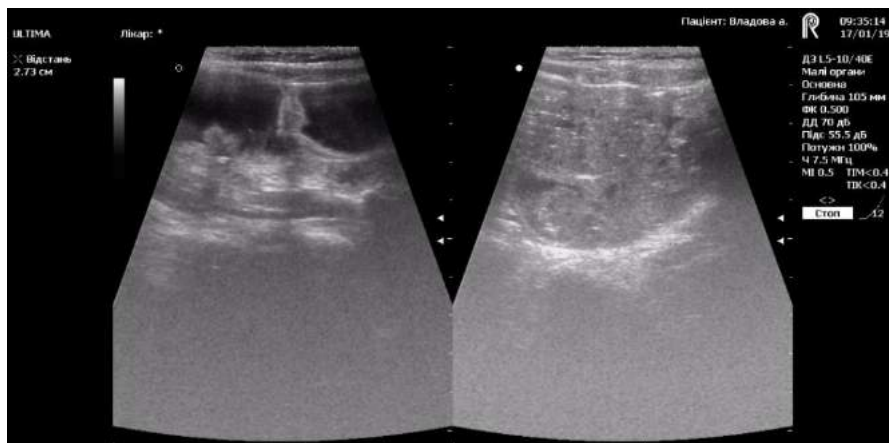


Рис. 4.5 УЗД-грама черевної порожнини дівчинки В., 8 роки (МК № 4348). Розтягнуті малорухомі петлі кишечника, наявність спайки на фоні рідини у черевній порожнині. Діагноз: рання спайково-обтураційна кишкова непрохідність, гострий перебіг (9-та доба післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

Виникнення відстроченої ранньої непрохідності завжди супроводжувалось як змінами клінічного перебігу, так і особливістю рентгенологічної та УЗ- картини. Оскільки запальний процес у черевній порожнині за терміном уже було купіровано, гострота проявів залежала від морфологічної структури спайки, яка стискала петлю кишечника та призводила до странгуляції. Від давності захворювання на момент обстеження залежали діаметр рівнів і кількість повітря у кишечнику. Частіше виявлялися поодинокі різнодіаметрові гідроаеричні рівні над місцем непрохідності (рис. 4.6).

В цьому терміні виникнення спайкової непрохідності на УЗ-грамі обов'язково визначалися фіксовані петлі кишечника, іноді утворення конгломерату з петель з малопомітним рухом вмісту за рахунок спазмування стінки, на інших ділянках перистальтика була збережена. Діаметр кишечника відрізнявся на різних

ділянках (рис. 4.7).



Рис. 4.6 Оглядова рентгенограма хворого С., 4 роки (МК № 1924). Поодинокі гідроаеричні рівні різного діаметра розташовані у мезогастрії. Діагноз: рання спайкова відстрочена кишкова непрохідність, гострий перебіг (3 тижні післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)



Рис. 4.7 УЗД-грама черевної порожнини хлопчика С., 4 роки (МК № 1924). Фіксовані малорухомі петлі кишечника, спазмування стінки. Діагноз: рання спайкова відстрочена кишкова непрохідність, гострий перебіг (3 тижні післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)



Пізня непрохідність зумовлена наявністю щільних зрощень, які перетягували стінку кишечника, що призводило до порушення місцевого кровопостачання та виникнення некрозу кишечника. Такий стан супроводжувався яскравою клінічною картиною: дитина скаржилася на переймоподібний біль, багаторазове блювання та затримку випорожнення. Відповідно до гостроти клінічної картини відрізнялася і ORg ОЧП. Так, при надгострому перебігу ПСКН дуже чіткі поодинокі гідроаеричні рівні різного діаметра локалізувалися над рівнем непрохідності, а кишкові повітряні арки виразно свідчили про катастрофу у черевній порожнині (рис. 4.8). Картина ORg ОЧП не змінювалася при динамічному моніторингу.



Рис. 4.8 Оглядова рентгенограма хворого С., 11 років (МК № 4175). Поодинокі чіткі гідроаеричні рівні різного діаметру, повітряні арки кишечника. Діагноз: пізня спайкова кишкова непрохідність, надгострий перебіг (3 місяці післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

При УЗД ОЧП у такої дитини, крім фіксації петлі кишечника, можливо візуалізувати перерозтягнення петель кишечника різного діаметра, ділянки підвищеної гаустрації або спазму та малорухомий вміст кишечника (рис. 4.9).

Наводимо наступний приклад ORg ОЧП при гострому перебігу ПСКН. У цих

випадках поодинокі гідроаеричні рівні не такі яскраві, як при надгострому перебігу, кількість їх може бути збільшена, повітряні «арки» не напружені (рис. 4.10).



Рис. 4.9 УЗД-грама черевної порожнини дівчинки Ю., 4 роки (МК № 2080). Перерозтягнуті малорухомі петлі кишечника, виразна гаустрація. Діагноз: пізня спайкова кишкова непрохідність, надгострий перебіг (3 місяці післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

Проте під час повторного дослідження при погіршенні клінічного стану ORg ОЧП наближається до картини надгострого перебігу ПСКН.



Рис. 4.10 Оглядова рентгенограма хворої А., 8 років (МК № 1697). Поодинокі неясні гідроаеричні рівні різного діаметра, повітряні «арки». Діагноз: пізня

спайкова кишкова непрохідність, надгострий перебіг (3 місяці післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

У цих випадках при УЗД ОЧП завжди можливо візуалізувати місце фіксації петель кишечника різного діаметра, їхнє перерозтягнення, аперистальтичні ділянки з нерухомим вмістом або спазмом (рис. 4.11). За наявності рідини у черевній порожнині поліпозиційно можна візуалізувати і самі спайки у вигляді тяжів.

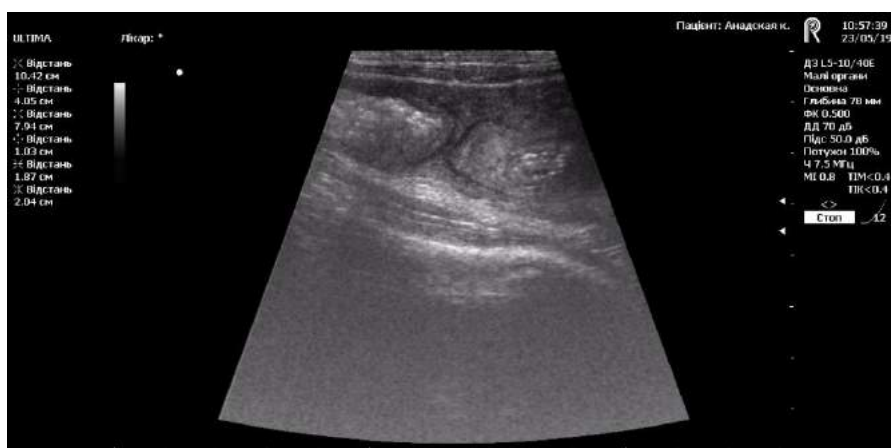


Рис. 4.11 УЗД-грама черевної порожнини дівчинки А., 8 років (МК № 1697). Перерозтягнуті фіксовані малорухомі петлі кишечника, виразна гаустрація. Діагноз: пізня спайкова кишкова непрохідність, гострий перебіг (6 місяців післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

При підгострому перебігу ПСКН зазвичай клінічно визначалися ознаки часткової кишкової непрохідності, відповідно і при ORg ОЧП чаші Клойбера були поодинокими різного діаметра або множинними невеликими поряд з помірною пневматизацією кишкових петель (рис. 4.12). Підгострий перебіг ПСКН найчастіше піддавався консервативному лікуванню, тому при динамічному моніторингу картина ORg ОЧП швидко змінювалася, гідроаеричних рівнів не було.

Відповідно до цього стану, УЗД черевної порожнини також визначало помірний пневматоз кишечника, неоднорідність рухомості кишечника, місце

фіксації неможливо було візуалізувати навіть при поліпозиційному дослідженні (рис. 4.13).



Рис. 4.12 Оглядова рентгенограма хворої дівчинки С., 11 років (МК № 196). Невеликі гідроаеричні рівні різного діаметра, помірний пневматоз кишечника. Діагноз: пізня спайкова кишкова непрохідність, підгострий перебіг (12 місяців післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)



Рис. 4.13 УЗД-грама черевної порожнини дівчинки С., 11 років (МК № 196). Помірний пневматоз кишечника. Діагноз: пізня спайкова кишкова непрохідність, підгострий перебіг (12 місяців післяопераційного періоду з приводу апендикулярного перитоніту)

Якщо клінічні прояви післяопераційної СКН були недостатньо чіткими або у випадках неясної рентгенологічної картини, наприклад, при підгострій формі ПСКН, додатково проводили рентгенконтрастне (пасаж суспензії сульфату барію) дослідження.

Моніторинг Rg–дослідження ОЧП проводився через 6, 12 год і пізніше. Просування контрасту залежало від ступеня парезу кишечника. При проведенні рентгенконтрастного дослідження враховували такі Rg–ознаки:

- 1) наявність контрасту в сліпій кишці;
- 2) поява контрасту в сигмоподібній і прямій кишках.

У дітей зазвичай сульфат барію з'являвся у сліпій кишці через 3–3,5 год, а повний його перехід в товсту кишку спостерігався через 6–7 год. Наявність контрасту у сліпій кишці або дистальніше протягом 12 год слугувало критерієм виключення наявності непрохідності (рис. 4.14).



Рис. 4.14 Оглядова рентгенограма дівчинки А., 9 років (МК № 5036). Наявність контрасту у сигмовідній кишці, пневматоз кишечника. Діагноз: пізня спайкова кишкова непрохідність, підгострий перебіг (6 місяців після лікування апендикулярного перитоніту)

За час спостереження у 42 дітей, що були госпіталізовані з підозрою на ПоСКН, цей діагноз було виключено. При цьому дві третини (28; 66,7 %) становили хворі віком до п'яти років.

Отже, при підгострому перебігу ПСКН відзначалися ознаки часткової кишкової непрохідності (або різні за діаметром чаші Клойбера поряд з помірною пневматизацією кишкових петель, або множинні невеликі за діаметром горизонтальні рівні рідини). Гострий і надгострий перебіг характеризувався класичними симптомами повної непрохідності (поодинокі різні за діаметром чаші Клойбера, нерівномірно розподілені по черевній порожнині, «арки» в розтягнутих петлях кишечника, однорідне затемнення в нижніх відділах черевної порожнини). До Rg-контрастних досліджень вдавалися, як правило, при РСКН і підгострій ПСКН – ступінь порушення пасажу контрасту (суспензія сульфату барію) дозволяла уточнити діагноз у неясних ситуаціях і визначити тактику лікування.

Втім, враховуючи необхідність неодноразового променевого навантаження при Rg-контрастному дослідженні, з одного боку, ощадливість підходів до діагностики в дитячій хірургії, з другого – ми зіставили клінічні, рентгенологічні та ультразвукові ознаки СКН та розробили комплексний діагностичний алгоритм.

Частота визначення типових даних інструментальних досліджень у дітей з СКН наведена у табл. 4.7.

Так, при ORg ОЧП головну ознаку будь-якої кишкової непрохідності, а саме гідроаеричні рівні, було виявлено у 58 (65,2 %) хворих, тим же часом у 74,2 % випадків газу в товстій кишці не було; розширення петель тонкої кишки зафіксовано у 37 (41,6 %) пацієнтів, а кишкові «арки» – у кожного п'ятого хворого (17; 19,1 %).

Серед 89 дітей із СКН, що знаходились під нашим спостереженням, УЗД було виконане у 41 випадку. При ультрасонографії провідними ознаками СКН були: збільшення діаметра петель кишечника  $\geq 3$  см (24; 78,1 %), пригнічення перистальтики та маятникоподібний рух кишкового вмісту (15; 36,6 %), набрякла брижа (7; 17,1 %). При більшій давності патологічного процесу також визначається наявність вільної рідини у вигляді міжпетльового випоту (18; 43,9 %) або у малому

тазі (10; 24,4 %), потовщення стінки кишки (8; 19,5 %), що є ознакою ішемічних змін.

Таблиця 4.7

**Частота виявлення типових ознак кишкової непрохідності  
при інструментальному обстеженні дітей**

Ознака кишкової непрохідності		Частота визначення	
		Абс.	%
Оглядова рентгенографія, n=89	Гідроаеричні рівні (чаші Клойбера)	58	65,2
	Кишкові «арки»	17	19,1
	Розширення петель тонкої кишки $\geq 3$ см	37	41,6
	Відсутність газу у товстій кишці	66	74,2
	Пневмоперитонеум	1	1,1
	Відсутність характерних ознак	24	26,9
Ультразвукове дослідження, n=41	Розширення петель тонкої кишки $\geq 3$ см	32	78,1
	Неефективна перистальтика	15	36,6
	Набрякла брижа	7	17,1
	Міжпетльовий випіт	18	43,9
	Вільна рідина у малому тазі	10	24,4
	Вільна рідина у просторі Морісона	2	4,9
	Потовщення стінки кишки	8	19,5
	Інтрамуральний газ	1	2,4

Як видно з табл. 4.7, у дітей з СКН при УЗД найбільш часто визначалося перерозтягнення петель тонкої кишки. Проте, вважають, що ця ознака є низькоспецифічною та не має самостійної діагностичної цінності, адже часто визначається при метеоризмі у дітей із функціональною патологією кишечника та, відповідно, має використовуватися у комплексній оцінці.

Проте, на нашу думку, якщо в анамнезі дитини є абдомінальне оперативне втручання, цінність цієї ознаки підвищується і за її наявності, насамперед, потрібно

виключати розширення петель кишечника газом за рахунок кишкової непрохідності для визначення тактики лікування.

Таким чином, інструментальне обстеження у дітей із підозрою на СКН, а саме ORg та УЗД ОЧП, є невід'ємним діагностичним кроком на шляху швидкої діагностики хірургічної катастрофи у черевній порожнині та важливою інформацією для моніторингу захворювання й ефективності лікування. Ознаки КН при ORg та УЗД ОЧП доповнюють одна одну, а іноді й взаємозаміняють, якщо немає можливості провести обидва обстеження. Вважаємо за необхідне наголосити, що за нашими даними, головними ознаками ORg ОЧП були відсутність газу у товстій кишці (66; 74,2 %), гідроаеричні рівні або чаші Клойбера (58; 65,2 %) та розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см (37; 41,6 %); при УЗД ОЧП – розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см (32; 78,1 %) та неефективна перистальтика (15; 36,6 %). Якщо Rg-логічне обстеження давно посідає своє місце в діагностиці КН, але повторне променеве навантаження має певне негативне значення, то УЗД черевної порожнини у пацієнтів із ППС та СКН є неінвазивним і достатньо інформативним, що дає змогу проводити динамічний контроль перебігу патологічного процесу в різні терміни лікування і спостереження багаторазово без негативного впливу на пацієнта.

#### **4.5 Принципи лікування дітей із спайковою кишковою непрохідністю**

Вибір тактики лікування післяопераційної СКН залежав від терміну захворювання, виду і гостроти перебігу КН. При підгострому і гострому перебігу РСКН і ПСКН починали з консервативних заходів; при надгострій СКН, а також за наявності ознак странгуляції і перитоніту – відразу приступали до передопераційної підготовки.

Лікування хворих за відсутності ознак перитоніту або странгуляції починали з консервативних заходів, які у разі їхньої неефективності слугували також передопераційною підготовкою. У комплекс заходів входили: декомпресія шлунка за допомогою НГЗ; інфузійна терапія, за допомогою якої досягалося відновлення ОЦК, корекція електролітного дисбалансу, поліпшення реологічних властивостей



крові; стимуляція перистальтики 0,05 % розчином прозерину з наступним проведенням гіпертонічних клізм; паранефральна блокада; симптоматичне лікування.

Поряд з викладеним, за показаннями проводили антибактеріальну терапію за наявності будь-яких ознак запальної відповіді організму.

Про ефективність консервативних заходів судили за сукупністю таких критеріїв: поліпшення загального стану хворого; зникнення болю в животі; припинення блювання або зменшення об'єму застійного вмісту шлунка; відновлення перистальтики; наявність випорожнення та відходження газів; зникнення горизонтальних рівнів рідини і відновлення пасажу контрасту по кишечнику (при Rg-логічному моніторингу).

Динаміка клінічної та Rg картин визначала подальшу тактику ведення хворих. При РСКН ефективність консервативної терапії давала можливість продовжити її до 24–36 год; за відсутності позитивної динаміки протягом 8–12 год встановлювали показання до хірургічного втручання. При ПСКН тривалість консервативних засобів не перевищувала 3–6 год і їхня неефективність була показанням до оперативного лікування.

У більшості дітей, що перебували під нашим спостереженням (71; 79,8 %), було діагностовано повну непрохідність кишечника. Необхідність у хірургічному втручанні виникла у 74 (83,1 %) хворих. В усіх випадках непрохідність була тонкокишковою. Тактика хірургічного втручання визначалася інтраопераційно.

Варіанти обсягу втручань, що були застосовані в хірургічному лікуванні хворих зі СКН, продемонстровані на діаграмі (рис. 4.15). Середній показник РАІ, визначений інтраопераційно, становив  $(11,7 \pm 5,7)$  бала.

Оперативне втручання проводилось тільки під інтубаційним наркозом. При РСКН, як правило, розпускали первинний шов, якщо це була лапаротомія; в разі ПСКН або первинної операції з апендикулярного доступу проводили серединну лапаротомію. При РСПКН після апендикулярного перитоніту абдомінальні зміни були представлені множинними площинними спайками, утворенням «двостволок», формуванням міжпетльових абсцесів на тлі III ступеня парезу.

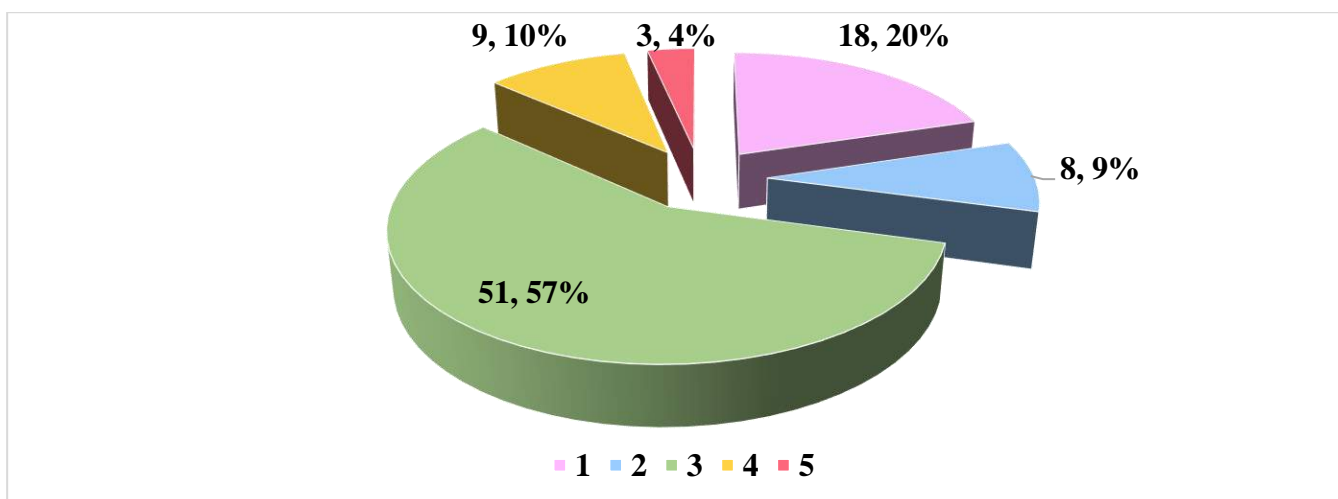


Рис. 4.15 Обсяг лікування дітей з перитонеальними спайками: 1 – консервативне лікування; 2 – лапароскопічний адгезіолізис; 3 – відкритий адгезіолізис; 4 – адгезіолізис + резекція некротизованої ділянки кишечника + первинний анастомоз; 5 – адгезіолізис + резекція некротизованої ділянки кишечника + формування стоми

У цих випадках проводилося роз'єднання зрощень тупим і гострим шляхом, дренажування абсцесів, у трьох хворих сформована стома. При РСоКН, де адгезіолізис міг призвести десерозування кишки, перетинанню піддавалися тільки шнуроподібні спайки.

У 22 (24,7 %) випадках, інтраопераційно було визначено наявність странгуляції з ішемією ділянки кишечника. Необоротні некротичні зміни внаслідок странгуляції, що зумовили необхідність виконання резекції ділянки тонкої кишки були визначені у 11 (12,3 %) випадках, а у 4 (4,5 %) випадках супроводжувались явищами перитоніту. Середній час проведення втручання становив  $(102,8 \pm 57,6)$  хв.

Як видно з діаграми 4.15, найчастіше було проведено адгезіолізис із відновленням пасажу кишкового вмісту (68; 76 %).

Ілюстрацією типової картини ПСКН може служити таке клінічне спостереження.

Хворий М., 11 років (МК № 1618), надійшов до клініки через 20 год від початку захворювання зі скаргами на переймоподібний біль у животі, блювання. До моменту госпіталізації, блювання стало багаторазовим з домішкою жовчі.

Протягом доби випорожнення не було. З анамнезу: два роки тому оперований із приводу гангренозно-перфоративного апендициту, абсцесу 2. Післяопераційний період був ускладнений формуванням абсцесу черевної порожнини, що зумовило необхідність повторної санації черевної порожнини. На момент звернення: дитина стогне, гіподинамічна, положення вимушене, на лівому боці, із зігнутими ногами. Пульс 102/хв. Язик сухий, обкладений жовтим нальотом. Живіт нерівномірно здутий (ліва половина живота вище правої); у акті дихання черевна стінка бере участь слабо, напружена, різко позитивний симптом Щоткіна–Блюмберга, визначався симптом Валя. При ректальному обстеженні – ампула прямої кишки порожня. На ORg ОЧП (рис. 4.16) чаші Клойбера у верхньому поверсі живота.



Рис. 4.16 ORg пацієнта М., 11 років (МК № 1618). Чаші Клойбера та кишкові «арки» у лівому підребер'ї та мезогастрії. Діагноз: пізня спайкова кишкова непрохідність, некроз ділянки клубової кишки

При УЗ-обстеженні (рис. 4.17) візуалізовано перерозтягнення петель кишечника різного діаметра, ділянки підвищеної гаустрації або спазму та малорухомий вміст кишечника. Попередній діагноз: Пізня гостра спайкова кишкова непрохідність; перитоніт? Показане ургентне хірургічне лікування.



Рис. 4.17 УЗД-грама черевної порожнини пацієнта М., 11 років (МК № 1618). Перерозтягнуті малорухомі різного діаметра фіксовані петлі кишечника, виражена гаустрація. Діагноз: Пізня спайкова кишкова непрохідність, некроз ділянки клубової кишки

Після передопераційної підготовки протягом 3 год виконана серединна лапаротомія. У черевній порожнині виявлено геморагічний випіт із гнилісним запахом. Петлі тонкої кишки роздуті, багряного кольору, при ревізії виявлена «шварта» від післяопераційного рубця до клубової кишки, що викликає її странгуляцію. Після роз'єднання спайок кишка багряного кольору, перистальтика відсутня, пульсація крайових мезентеріальних судин відсутня. Виконано резекцію некротизованої ділянки клубової кишки з анастомозом «кінець-в-кінець». Спайки роз'єднано, прохідність відновлена. Перебіг післяопераційного періоду без особливостей.

Післяопераційні інтраабдомінальні ускладнення адгезіолізу спостерігалися у 4 (4,5 %) випадках, які зумовили проведення релапаротомій, серед яких у двох дітей при повторній операції були виявлені ознаки випадкової ентеротомії при лапароскопічному адгезіолізу, що призвело до розвитку перитоніту. У 5 (5,6 %) дітей спостерігали рецидив захворювання й повторна госпіталізація протягом періоду спостереження. Усі діти виписані в задовільному стані для продовження лікування амбулаторно.

Середній час перебування дитини з СКН у стаціонарі становив  $(12,4 \pm 6,3)$  доби, серед дітей, що потребували хірургічного лікування, –  $(13,5 \pm 6,0)$  доби.

Згідно з вищевикладеним, вважаємо за доцільне зробити такі узагальнення:

1. Проведений аналіз показав, що розвитку інтраабдомінального спайкового процесу майже вдвічі частіше передувало хірургічне лікування перитоніту (59; 66,3 %) у порівнянні з відсутністю анамнезу інтраабдомінального запалення (30; 33,7 %), що підкреслює провідну роль цього процесу у пригніченні процесів фібринолізу та провокуванні депозиції фібрину і, як наслідок, – адгезіогенезу.

2. Серед обстежених дітей пізня СКН (71; 79,8 %) спостерігалася майже у чотири рази частіше за ранню, явища якої виникли у кожному п'ятому випадку (18; 20,2 %) і завжди супроводжувались розвитком післяопераційних запальних інтраабдомінальних ускладнень. При всіх строках виникнення КН превалював підгострий (61; 68,5 %) клінічний перебіг.

3. Клінічна симптоматика залежала від віку дитини, давності захворювання, розповсюдження й топіки спайкового процесу та механізму виникнення непрохідності. Як показало вивчення відповідності специфічних й неспецифічних клінічних ознак перебігу СКН у дітей старшого віку провідну роль відігравали місцеві ознаки та «класичні» симптоми непрохідності (переймоподібний біль (55; 77,5 %), блювання (61; 85,9 %), відсутність випорожнень та невідходження газів (46; 64,8 %)). У пацієнтів молодшого віку спостерігалась загальна відповідь організму явищами ексикозу, інтоксикації та гемодинамічних порушень при невираженій місцевій симптоматиці.

4. Невід'ємним діагностичним кроком у дітей із підозрою на СКН є ORg й УЗД ОЧП, що забезпечує швидку діагностику хірургічної катастрофи у черевній порожнині та важливу інформацію для моніторингу захворювання і ефективності лікування. Ознаки КН при ORg та УЗД ОЧП доповнюють одна одну, а іноді й взаємозаміняють. Вважаємо за необхідне наголосити, що за нашими даними, головними ознаками ORg ОЧП були відсутність газу у товстій кишці (66; 74,2 %), гідроаеричні рівні або чаші Клойбера (58; 65,2 %) та розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см (37; 41,6 %); при УЗД ОЧП – розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см (32; 78,1 %) та неефективна перистальтика (15; 36,6 %). Rg-логічне обстеження давно посідає чільне місце в діагностиці КН, але

повторне променеве навантаження має своє негативне значення, тимчасом як УЗД ОЧП у пацієнтів із перитонеальними спайками є неінвазивним і достатньо інформативним, що дає змогу проводити динамічний контроль перебігу патологічного процесу в різні терміни лікування і спостереження багаторазово без негативного впливу на пацієнта.

5. Для вибору тактики лікування післяопераційної СКН враховували термін після первинної лапаротомії, вид і гостроту перебігу КН. При підгострому і гострому перебігу РСКН і ПСКН починали з консервативних заходів; при надгострій СКН, а також за наявності ознак странгуляції та перитоніту – відразу приступали до передопераційної підготовки. На ґрунті власних досліджень нами було розроблено комплекс заходів лікування дітей з СКН.

#### **Наукові роботи, опубліковані за матеріалами даного розділу**

1. 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. [51].
2. 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>. [56].
3. 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> [59].
4. 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. Одеський медуніверситет; 2016. с. 106. [42].
5. 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. [192].

## РОЗДІЛ 5

### ПРОГНОЗУВАННЯ ІНТРААБДОМІНАЛЬНОГО СПАЙКОУТВОРЕННЯ

#### 5.1 Клініко-анамнестичні фактори ризику післяопераційної спайкової непрохідності у дітей

Прогнозування інтраабдомінального спайкоутворення та виділення груп ризику сприяє оптимізації лікування таких хворих і запобіганню інвалідизації. Вивчення клініко-анамнестичних факторів, асоційованих із ризиком розвитку ПоСКН, є важливим етапом у розробці профілактичних стратегій, оскільки надає змогу, з одного боку, виділити пацієнтів, які мають високий індивідуальний ризик розвитку цього ускладнення, з другого – проаналізувати чинники, які можуть бути модифіковані для зменшення ризику.

Для вирішення питань прогностичної здатності тесту класичним алгоритмом є *ROC*-аналіз (Receiver Operator Characteristic), який використовується для подання результатів бінарної класифікації та дає можливість об'єктивно оцінити діагностичну значущість тестування. Оцінка надійності виражається в показниках чутливості (Sensitivity, Se) і специфічності (Specificity, Sp) [23, 87, 101].

Метою дослідження була розробка прогностичної моделі розвитку післяопераційної спайкової непрохідності у дітей із гострими запальними захворюваннями органів черевної порожнини шляхом використання методів багатовимірної статистики для виявлення взаємного впливу факторів щодо оптимізації профілактичних заходів.

Було проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу первинного захворювання та лікувальної тактики у 119 дітей з гострими хірургічними захворюваннями ОЧП, що перебували на лікуванні у хірургічних відділеннях ООДКЛ у 2015–2019 рр. Першу групу ( $G_{\text{СКН}}$ ) утворили 59 дітей, у яких СКН виникла після оперативного лікування гнійно-запальних захворювань ОЧП. До другої групи ( $G_{\text{АП}}$ ) увійшли 60 дітей з АП, у яких не було ознак КН протягом періоду післяопераційного спостереження.

Для створення способу прогнозування СКН був використаний метод бінарної логістичної регресії. У цьому випадку залежна ознака є дихотомічною і має 2 градації. У нашому дослідженні як бінарні результати розвиток ПоСКН визначався «1», відсутність – «0». Оскільки неможливо інтерпретувати передбачені величини, що не дорівнюють «0» або «1», враховується ймовірність того, що пацієнт з певним набором предикторів класифікується в найближчу категорію бінарного результату.

Логістична функція має такий вигляд:

$$f(z) = \frac{1}{1+e^{-z}} ,$$

$$z(x) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n ,$$

де  $f$  – приймає значення між 0 і 1;

$\beta_0, \dots, \beta_n$  – параметри логістичної регресії;

$x_1, \dots, x_n$  – значення ознак.

Для визначення параметрів логістичної регресії необхідна вибірка з відомими значеннями СКН (основна та контрольна група відповідно). Це рівняння дозволяє оцінити ймовірність розвитку події (в нашому випадку ПоСКН) у кожного учасника дослідження з індивідуальним набором предикторів. Загальний підхід навчання логістичної моделі складається з таких кроків:

- 1) попередня обробка навчальної вибірки;
- 2) відбір значущих ознак;
- 3) навчання логістичної моделі й оцінка її якості.

Доказова медицина сьогодення рекомендує створювати імовірнісні оцінки діагностичних і прогностичних тестів, оскільки стан хворого не може бути визначений точно. Основною характеристикою діагностичного тесту є площа під характеристичною кривою (ROC), що відображає чутливість і специфічність при кожному значенні ознаки [27, 184, 167]. Досліджуючи залежність чутливості від специфічності, вибирається таке значення ознаки, при якому досягається оптимальне значення й чутливості, й специфічності.

Першим етапом для побудови прогностичної моделі було визначення факторів, вплив яких на ризик розвитку ПоСКН є статистично значущим. Для цього



нами проведений аналіз прогностичної цінності 47 ознак, які розглядалися як потенційні предиктори: демографічні та індивідуальні чинники пацієнта, клініко-анамнестичні ознаки, лабораторні показники, інтраопераційні дані та обсяг хірургічного втручання, особливості перебігу післяопераційного періоду. Аналіз наявності та вираженості ознак НДСТ було проведено з використанням розробленої анкети. Дослідження генотипу ацетилювання проводилося за допомоги визначення точкових мутацій у гені *N*-ацетилтрансферази 2 (*NAT2*) з використанням полімеразної ланцюгової реакції та методу аналізу довжини рестрикційних фрагментів. Перелік ознак, що були проаналізовані, наведено у табл. 5.1.

Відбір значущих ознак необхідний для виділення релевантних ознак для навчання моделі. Це робить модель більш простою і покращує її генералізацію. Також, враховуючи розмір навчальної вибірки (119 пацієнтів) та велику кількість ознак (47 із градацією 69 бінарних ознак), цей етап необхідний для зменшення ефекту «перенавчання».

Попереднім кроком цього етапу була фільтрація низькочастотних ознак. У нашому випадку були виключені ознаки, які у 90 % випадків або більше набувають одного і того ж значення, оскільки вони не покращують прогностичну здатність моделі. На цьому етапі було виключено 12 бінарних ознак. Для ознак, що були залишені для подальшого аналізу, було розраховано статистичну значущість з метою оцінки ризику розвитку ПоСКН.

Таблиця 5.1

### Потенційні предиктори розвитку спайкової кишкової непрохідності

Предиктори	Характеристика ознак
1	2
Демографічні/ індивідуальні	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вік, стать;</li> <li>• місце проживання (місто/сільська місцевість);</li> <li>• належність до соціально-незахищених верств населення;</li> <li>• ІМТ;</li> <li>• генотип ацетилювання <i>NAT2</i>;</li> <li>• наявність та ступінь НДСТ;</li> <li>• функціональні порушення травного тракту в анамнезі</li> </ul>

Продовження табл.5.1

1	2
Клініко-анамнестичні ознаки	<ul style="list-style-type: none"> <li>• давність захворювання на момент звернення;</li> <li>• загальний стан при госпіталізації;</li> <li>• ступінь ексикозу;</li> <li>• локалізація та характер болю, дефансу, перитонеальних ознак;</li> <li>• характер блювання;</li> <li>• порушення випорожнень та відходження газів;</li> <li>• гарячка;</li> <li>• дані ректального дослідження;</li> </ul>
Лабораторні показники	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наявність гіперлейкоцитозу;</li> <li>• наявність лейкопенії;</li> <li>• загальна кількість лейкоцитів;</li> <li>• лейкоцитарний зсув;</li> <li>• гематокрит;</li> <li>• С-реактивний протеїн;</li> <li>• фібриноген;</li> <li>• дизелектролітемія;</li> <li>• кислотно-лужний стан (КЛС);</li> <li>• глюкоза сироватки крові</li> </ul>
Інтраопераційні дані та обсяг втручання	<ul style="list-style-type: none"> <li>• вид оперативного доступу;</li> <li>• вид перитоніту;</li> <li>• положення апендиксу;</li> <li>• наявність та характер випоту;</li> <li>• наявність фібрину у черевній порожнині;</li> <li>• технічні труднощі;</li> <li>• оментектомія;</li> <li>• десерозування кишечника;</li> <li>• дренажування;</li> <li>• тривалість втручання;</li> </ul>
Особливості п/о періоду	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наявність ускладнень (інтраабдомінальних / з боку рани);</li> <li>• релапаротомія;</li> <li>• відновлення перистальтики / самостійні випорожнення;</li> <li>• видалення НГЗ;</li> <li>• початок ентерального харчування (доба);</li> <li>• стимуляція прокінетиками;</li> <li>• тривалість знаходження у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) та стаціонарного лікування</li> </ul>

В залежності від формату даних було використано критерій  $\chi^2$  Пірсона та дисперсійний аналіз ANOVA. Далі емпіричним шляхом відібрано ознаки із найменшим значенням  $p$ -value для подальшого аналізу та побудови логістичної

моделі. Слід зазначити, що на цьому етапі були визначені фактори, які незалежно від інших показників продемонстрували статистично достовірний зв'язок з розвитком ПСКН. До них належать відсутність лейкоцитозу або лейкопенія на момент госпіталізації ( $p=0,033$ ), виражена стигматизація ознаками НДСТ ( $p=0,013$ ) та тривалість оперативного втручання ( $p=0,0002$ ). Оментектомія ( $p<0,001$ ), відсутність блювання ( $p=0,079$ ) та місцевий невідмежований тип перитоніту ( $p=0,09$ ) асоційовані зі сприятливим післяопераційним перебігом.

Як видно з наведених результатів аналізу оперативного лікування перитоніту, цей етап є одним із найважливіших з огляду на ризик спайкоутворення. Саме виконання оментектомії та загальний час втручання є чинниками, що продемонстрували найменші значення  $p$ -value, та відповідно мають значний вплив на післяопераційний спайковий процес. Зокрема, серед дітей  $\Gamma_{\text{СКН}}$ , оментектомію було виконано у 21 (35,6 %) випадку, у  $\Gamma_{\text{АП}}$  – у 41 (68,3 %). Критерій  $\chi^2$  Пірсона дорівнює 12,78;  $p<0,001$ . Ці показники також корелюють із нашими спостереженнями щодо інтраопераційних даних при хірургічному лікуванні СКН, адже у значній кількості випадків причиною непрохідності є спайки із участю пасма великого сальника або сам сальник, припаяний до післяопераційного рубця. Крім того, оментит та інтраабдомінальні інфільтрати і абсцеси із залученням сальника є основними причинами релапаротомії у ранньому післяопераційному періоді при лікуванні перитоніту у дітей, що є незалежним фактором ризику надмірного спайкоутворення. Цей фактор може потенційно бути модифікованим, тобто слід розглянути можливість розширення показань до оментектомії при розповсюдженному перитоніті. Однак це питання потребує додаткового вивчення.

Значний вплив має також тривалість оперативного втручання. Для дітей з  $\Gamma_{\text{СКН}}$  цей показник становив у середньому ( $77,7\pm 23,9$ ) хв, у  $\Gamma_{\text{АП}}$  – ( $64,0\pm 13,7$ ) хв. Слід зазначити, що цей показник є інтегральним і неочевидним чином залежить, наприклад, як від досвіду хірурга, так і від клінічної ситуації, зокрема розташування осередку запалення, технічних складнощів, виникнення інтраопераційних ускладнень, розповсюдженості інтраабдомінального запалення тощо. Проте також потенційно може бути модифікованим.

Фінальним етапом відбору ознак є вивчення всіх можливих комбінацій відібраних ознак. Для кожної комбінації навчалася логістична регресія і проводилася її оцінка за допомоги AUC ROC-аналізу методом перехресної перевірки, оскільки саме цей показник відображає найбільш вдале поєднання чутливості та специфічності запропонованої моделі прогнозування. Була обрана комбінація ознак, що дає найбільшу AUC ROC.

На основі відібраних ознак було проведено навчання логістичної регресії. Рівняння логістичної регресії, що було отримане включає 8 предикторів та відповідні коефіцієнти (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

### Предиктори рівняння логістичної регресії

	Предиктори	Коефіцієнт $\beta$
$x_1$	виражені стигми НДСТ	1,031
$x_2$	серединна лапаротомія	0,710
$x_3$	лейкопенія при госпіталізації	0,697
$x_4$	інтраабдомінальні ускладнення в ранньому п/о періоді	0,475
$x_5$	тривалість втручання, хв	0,027
$x_6$	місцевий невідмежований перитоніт	– 0,516
$x_7$	відсутність блювання	– 0,755
$x_8$	медіальне положення апендикса	– 1,004

Значення вільного члена рівняння  $\beta_0$  становило (–1,5193).

Таким чином, значення ( $z$ ) для підстановки у рівняння логістичної регресії розраховується так:

$$z(x) = -1,5193 + 1,031x_1 + 0,810x_2 + 0,697x_3 + \dots - 1,004x_8$$

Як зрозуміло з наведеної формули, від'ємне значення коефіцієнта означає протективний вплив ознаки на розвиток досліджуваного ускладнення. Після розрахунку ймовірності розвитку ПоСНК –  $f(z)$  за зазначеною вище формулою результати інтерпретуються у відповідності до найближчої категорії бінарного результату (0 або 1), що відповідно дає відповідь щодо належності дитини до групи ризику розвитку ПоСНК. Розрахунок цього показника може бути легко

автоматизовано у будь-якій програмі для математичного або статистичного аналізу. Наприклад, нами було створено відповідний алгоритм у Microsoft Office Excel.

Для оцінки якості моделі був використаний метод перехресної перевірки. На рис. 5.1 представлена характеристична крива, побудована за значеннями  $f(z)$ . Оптимальна точка поділу відповідає значенню 0,0.

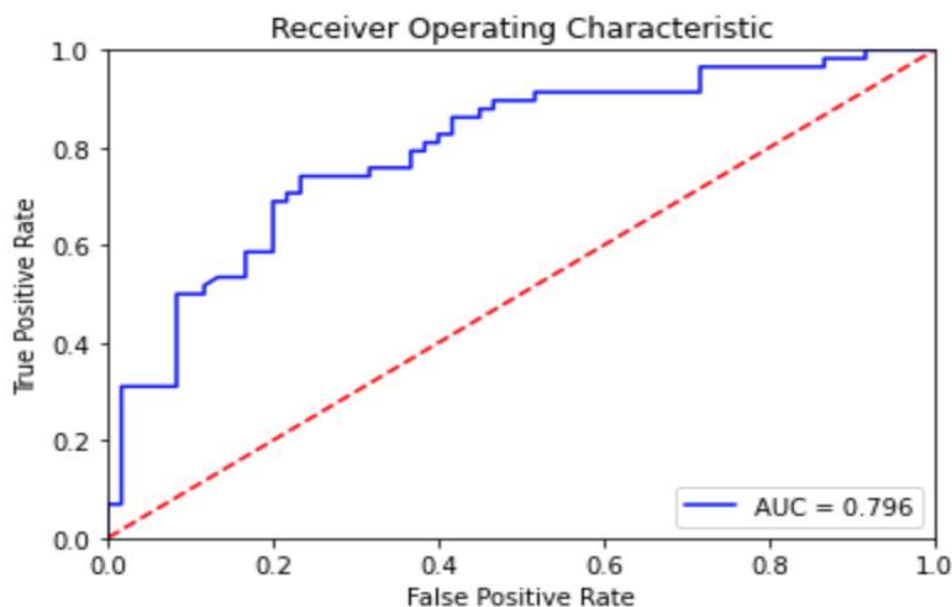


Рис. 5.1 Характеристична крива ROC-аналізу прогностичної моделі ( $Sp = 77\%$ ;  $Se = 72\%$ )

Якщо у хворого  $f(z) > 0,5$ , модель вважається позитивною щодо ризику розвитку ПоСНК за визначеними предикторами. Площа під ROC-кривою дорівнювала AUC 0,796, що свідчило про «дуже добру» роботу прогностичної моделі [27, 87].

Операційні характеристики діагностичної математичної моделі: специфічність ( $Sp$ ) = 77 %, чутливість ( $Se$ ) = 72 %. При цьому ймовірність інтраперитонеальних спайок становить 72 % (чутливість тесту). Статистична оцінка площі під ROC-кривою досить висока ( $p=0,0001$ ), тому розроблена на основі логістичної регресії прогностична модель може бути використана для визначення ризику розвитку ПоСНК у дітей з гострими запальними захворюваннями ОЧП для вибору адекватної лікувальної тактики.

Застосування прогностичного рівняння може бути проілюстровано таким клінічним прикладом з проаналізованої вибірки:

Дитина Т., 7 років (МК № 90548), госпіталізована до ОДКЛ 21.02.2017 із діагнозом: гострий апендицит, перитоніт. Захворювання почалось гостро з періумбілікального болю та нудоти, приблизно за 60 год до звернення у відділення невідкладної хірургії. Самостійно приймали активоване вугілля, спазмолітики. У зв'язку з погіршенням стану дитини, виникненням багаторазового блювання самостійно звернулись до чергового хірурга ООДКЛ. На момент звернення стан дитини тяжкий за рахунок явищ інтоксикації та ексикозу. Об'єктивно: дитина млява, роздратована, займає вимушене положення на правому боці, відмічає біль у животі при зміні положення тіла. Запах ацетону у повітрі, що видихається. Вітальні показники: температура тіла 38,2 °С, тахікардія 128/хв; тахіпное 32/хв;  $SpO_2=97\%$ . Шкірні покриви чисті, бліді. Слизові оболонки сухі, язик сухий, обкладений жовтуватим нальотом. Тургор м'яких тканин знижений. Аускультативно дихання проводиться в усі відділи, жорстке, хрипів не вислуховується. Серцева діяльність ритмічна, тони серця приглушені. Живіт симетрично здутий, участі у диханні не бере, при пальпації різко болісний в усіх відділах. М'язовий дефанс, перитонеальні ознаки (Блюмберга, Менделя, Воскресенського) визначаються в мезо- та гіпогастрії, найбільш виражені у правому нижньому квадранті. Печінка +2 см по середньо-ключичній лінії. Селезінка не пальпується. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Олігоурія. Випорожнення після очисної клізми, без особливостей. Лейкоцитоз – 18 Г/л.

Дитину госпіталізовано до відділення інтенсивної терапії з клінічними ознаками розповсюдженого перитоніту. Після передопераційної підготовки виконано лапаротомію за Шпренгелем. З очеревини отримано до 250 мл гнійного випоту з колібацилярним запахом. Із технічними труднощами у рану виведено купол сліпої кишки та термінальний відділ клубової. Останні значно гіперемовані, у нашаруваннях фібрину, апендикс розташований типово, огорнутий пасмом великого сальника. Виконано апендектомію кисетно-лігатурним способом. При ревізії та санації черевної порожнини розділено три міжпетльові абсцеси. Гнійний

ексудат аспіровано, черевна порожнина санована теплим фізіологічним розчином (до 2,5 л) і розчином декаметоксину (400 мл), ретельно осушена. Видимі нашарування фібрину видалено. Запально змінений великий сальник резектовано субтотально. Через контрапертуру встановлено 2 ПХВ-дренажі – у малий таз та до ложа відростка. Загальна тривалість втручання становила 1 год 45 хв. Післяопераційний діагноз: гангренозно-перфоративний апендицит, розповсюджений перитоніт. Перебіг післяопераційного періоду відповідав інтраабдомінальним змінам і тяжкості оперативного втручання. Назогастральний зонд видалено на 2-гу добу післяопераційного періоду, ентеральне харчування розпочато на 3-тю добу, самостійні випорожнення з 3-ї доби, на 5-ту добу дитину було переведено до відділення гнійно-септичної хірургії. Післяопераційний період без особливостей. Повільне одужання. Виписана через 15 днів після операції. Під час оцінки дитини на наявність стигм НДСТ відмічено сколіотичну поставу, порушення прикусу, клинодактилію мізинців, тобто ознаки легкого ступеня НДСТ.

Результати введення значень відповідних предикторів та розрахунки за рівнянням проілюстровано на рис. 5.2.

розрахунок ризику СКН - Excel

Вход

Файл

Головна

Вставка

Розметка сторінки

Формули

Дані

Рецензування

Вид

Справка

Что вы хотите сделать?

Вставить

Calibri

11

Ж

К

Ч

Шрифт

Переносить текст

Объединить и поместить в центре

Выравнивание

Общий

Число

Условное форматирование

Форматировать как таблицу

Стили ячеек

Вставить Удалить Формат

Ячейки

Сортировка и фильтр

Редактирование

E13

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
1	виразна ДСТ	серединна лапаротомія	відс лейкцитозу	інтраабд усл	тривалість опер	місц невідм перитоніт	відст блюв	медіальне полож апп	z	-z	$e^{-z}$	$1+e^{-z}$	f	ризик СКН	
2	0	0	0	0	105	0	0	1	0.3117	-0.3117	0.732201	1.732201	0.5773	1	
3															

Рис. 5.2 Приклад розрахунку ризику післяопераційної спайкової кишкової непрохідності з використанням МО Excel

Згідно з розрахунками за рівнянням логістичної регресії, дитина належить до групи ризику розвитку ПоСКН, тому що  $f(z)=0,5773$ , тобто значення  $f(z)$  наближується до 1.

Протягом періоду катамнестичного спостереження дитину було госпіталізовано через 11 місяців від первинного втручання з ознаками гострої КН. Під час операції було визначено великий спайковий процес у черевній порожнині, множинні вісцеро-парієтальні та вісцеро-вісцеральні спайки з формуванням «двостволок». Непрохідність викликано шнуроподібною спайкою між петлею тонкої кишки та передньою черевною стінкою, що спричиняла странгуляцію сусідньої петлі кишечника.

Таким чином, побудована прогностична модель методом логістичної регресії показала високі результати, а фактором, що продемонстрував найбільший зв'язок з розвитком ПоСКН, є тривалість первинного оперативного втручання. Для складання рівняння логістичної регресії використано прості ознаки, зокрема клініко-анамнестичні та інтраопераційні дані. У дітей, у яких під час первинного оперативного втручання було виконано резекцію великого сальника, ризик розвитку СКН протягом періоду післяопераційного спостереження був достеменно нижчим. Застосування запропонованої прогностичної моделі ризику ПоСКН методом логістичної регресії обраних ознак на етапі клініко-анамнестичних та інтраопераційних даних дало змогу скоріше прийняти рішення стосовно обсягу хірургічного лікування та ведення післяопераційного періоду у дітей з АП.

Отже, враховуючи вищеописане, можна зробити такі висновки:

1. Ретроспективний аналіз 119 історій хвороби досліджуваних дітей дав можливість визначити рівень значущості розходжень у розподілі кількості дітей з наявністю конкретних градацій клінічних показників у групах хворих з СКН та АП, використовуючи критерій Пірсона  $\chi^2$ . Метод перехресної перевірки із застосуванням ROC-аналізу доступно та достовірно (чутливість тесту – 77 %; специфічність – 72 %) надав змогу провести оцінку запропонованої прогностичної моделі як «дуже добра» – AUC = 0,796.

2. Використання розробленої нами оцінки потенційних предикторів (демографічні та індивідуальні чинники пацієнта, клініко-анамнестичні ознаки, лабораторні показники, інтраопераційні дані та обсяг хірургічного втручання,



особливості перебігу післяопераційного періоду) дало підстави об'єктивно виділити дітей з тяжким перебігом апендикулярного перитоніту і визначити ризики виникнення ПоСНК, для чого було запропоновано алгоритм та написаний відповідний програмний модуль у Microsoft Office Excel.

3. Наявність визначених факторів (відсутність лейкоцитозу або лейкопенія на момент госпіталізації ( $p=0,033$ ), виражена стигматизація ознаками НДСТ ( $p=0,013$ ) та тривалість оперативного втручання ( $p=0,0002$ )) вказує на можливість виникнення перитонеальних післяопераційних спайок та прогностично на ризик розвитку СКН, що потребує обов'язкового проведення відповідного лікування на всіх етапах можливого впливу.

4. Запропонована прогностична модель може бути використана для визначення пацієнтів з високим ризиком розвитку СКН, і, відповідно, для оптимізації лікувальної тактики на всіх етапах надання допомоги дітям із гострими запальними захворюваннями органів черевної порожнини.

## **5.2 Фактори предикції странгуляції у дітей зі спайковою кишковою непрохідністю**

Відповідно до сучасних даних літератури та клінічних рекомендацій з лікування тонкокишкової непрохідності у дорослих і дітей, існує тенденція до більш стриманої тактики лікування СКН з можливим пролонгуванням консервативних заходів, спрямованих на ліквідацію кишкової непрохідності [85, 121, 147, 291], а за відсутності клінічних ознак погіршення або странгуляції та/або перитоніту такий варіант менеджменту непрохідності може тривати до 72 год без хірургічного втручання [112, 221, 258].

Однак очевидним показанням до термінового оперативного лікування є странгуляційний характер непрохідності, оскільки у разі відтермінування хірургічного втручання виникає ризик некрозу ділянки кишечника, що значно збільшує летальність від цієї патології [9, 47, 113, 226]. З огляду на це, клінічний інтерес має визначення клініко-параклінічних предикторів наявності странгуляції.

Метою нашого дослідження було покращення результатів лікування хворих

із СКН шляхом виявлення факторів предикції странгуляції для визначення показань до термінового хірургічного втручання.

Нами було проаналізовано зв'язок окремих симптомів, даних лабораторно-інструментальних досліджень та характеру інтраабдомінального процесу, визначеного інтраопераційно, що рутинно оцінюються при госпіталізації хворого.

До аналізу включено клініко-анамнестичні та параклінічні дані 89 дітей з ПоСКН, з яких у 67 (75,3 %) спостерігався обтураційний характер непрохідності, у 22 (24,7 %) – странгуляційний. Критерієм виключення були наявність перитоніту внаслідок перфорації некротизованої ділянки кишечника на момент звернення (4; 4,5 %), оскільки, по-перше, у цих випадках клініко-параклінічні дані зумовлені саме перитонітом, а по-друге, наявність перитоніту є абсолютним показанням до лапаротомії та, відповідно, аналіз окремих ознак у цій ситуації не є доцільним. Також були виключені випадки часткової непрохідності (7; 7,7 %), адже странгуляційна непрохідність завжди є повною.

Для оцінки статистичної достовірності зв'язку окремих ознак з характером непрохідності використано аналіз таблиць спряженості за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. У випадках, коли кількість відповідних спостережень була менше 9, для розрахунку використаний критерій Пірсона із поправкою Йейтса. Зв'язок вважали достовірним при значенні  $p < 0,05$ . Для визначення сили зв'язку між наявністю прогностичного фактора та наявністю відповідного результату було також розраховано коефіцієнт спряженості Пірсона (КСП).

Загалом було проаналізовано прогностичну цінність 36 ознак, які патогенетично можуть бути пов'язані з наявністю странгуляції. Визначення всіх ознак є доступним, може бути проведене черговим хірургом без залучення вузькопрофільних спеціалістів і не збільшує час обстеження хворого. Було проаналізовано прогностичну цінність клінічних симптомів (особливості положення та поведінки хворого, ознаки шоку та дегідратації, місцеві симптоми), показників гемограми, рентгенологічних та УЗ-ознак, типових для кишкової непрохідності. Ознаки, які продемонстрували відповідну прогностичну цінність, наведені у табл. 5.3.

Як видно з наведених у табл. 5.3 даних, статистично достовірний зв'язок із странгуляційним характером непрохідності продемонстрували 8 ознак, половина з яких – це клінічні симптоми: ажіотажна поведінка дитини, тахікардія, фебрильна гарячка та позитивні симптоми подразнення очеревини при первинному огляді.

Таблиця 5.3

**Прогностичні фактори наявності странгуляції у дітей з клінічними ознаками спайкової кишкової непрохідності ( $p < 0,05$ )**

Ознака	Частота визначення				$\chi^2$	Р	КСП
	Обтураційна СКН (n=59)		Странгуляційна СКН (n=19)				
	Абс.	%	Абс.	%			
Загальні клінічні ознаки							
Ажіотажна поведінка	17	28,8	11	57,9	5,282	0,022	0,252
Тахікардія, $\geq 100$	39	66,1	18	94,7	5,990	0,015	0,267
Фебрильна гіпертермія, $\geq 38^{\circ}\text{C}$	22	37,3	12	63,2	3,912	0,048	0,219
Перитонеальні ознаки	12	20,3	13	68,4	15,256	$\leq 0,001$	0,400
Лабораторні ознаки							
Лейкоцитоз $\geq 12$ Г/л	16	27,1	10	52,6	4,210	0,04	0,224
Ультразвукові ознаки							
Міжпетльовий випіт	18	30,5	12	63,2	6,473	$\leq 0,001$	0,277
Вільна рідина у малому тазі	8	13,6	4	21,1	13,777	$\leq 0,001$	0,387
Потовщення стінки кишки $\geq 3$ мм	2	3,4	4	21,1	6,314	0,012	0,274
Наявність двох ознак	4	6,8	17	89,5	49,948	$\leq 0,001$	0,627

З-поміж лабораторних даних слід приділяти увагу наявності гіперлейкоцитозу. Високу інформативність у предикції странгуляції має визначення вільної рідини у череві при УЗД та потовщення стінки кишки  $\geq 3$  мм.

При странгуляційній непрохідності перелічені симптоми траплялися частіше у 1,5–2 рази у порівнянні з обтураційною непрохідністю. Наприклад, серед загальних ознак ажіотажна поведінка непокоїла хвору дитину вдвічі частіше (57,9 % проти 28,8 %), тахікардія більше 100 уд./хв – у 1,5 рази (94,7 % проти 66,1 %), гіпертермія визначалася частіше в 1,7 разу (63,9 % проти 37,3 %), а поява перитонеальних ознак при странгуляційній непрохідності була загрозливим

фактором розвитку ускладнень у черевній порожнині та показанням до хірургічного втручання. Підтвердженням цього стану було підвищення кількості лейкоцитів більше 12 Г/л, що також виявлялося вдвічі частіше при странгуляційній непрохідності (52,6 % проти 27,1 %).

Дуже важливі ознаки порушення гомеостазу стінки кишечника при странгуляційній непрохідності виявлялися при УЗД. Так, міжпетльовий випіт та вільну рідину у малому тазі візуалізовано вдвічі частіше, ніж при обтураційній непрохідності, а потовщення стінки кишки більш 3 мм – у 6 разів частіше, що свідчить про деструктивні зміни внаслідок порушення місцевого кровообігу (21,1 % проти 3,4 %) і може бути показанням до екстреного хірургічного втручання. Таким чином, ультразвукове виявлення потовщення стінки кишечника більш 3 мм у хворих з СКН можна розглядати незаперечним прогностичним фактором наявності странгуляції.

Звертаємо увагу, що ультразвукові ознаки ускладнення у черевній порожнині не тільки підтверджують загрозливу ситуацію, а і з'являються раніше, ніж перитонеальні ознаки. Тому УЗД ОЧП необхідно виконувати одразу при звертанні або госпіталізації хворого з СКН, щоб уникнути ушкодження кишечника внаслідок странгуляції та розвиток перитоніту.

Цікаві результати були також отримані при аналізі груп хворих, які мали 2 або більше з визначених прогностичних факторів (див. табл. 5.3). Кількість та частка таких хворих значно відрізняються між групами (89,5 % проти 6,8 %), і ця різниця є статистично значущою ( $p \leq 0,001$ ), демонструє «сильний» зв'язок із наявністю странгуляції (КСП=0,627) та може бути розглянута як показання до екстреного хірургічного лікування.

Слід зазначити, що незважаючи на високу чутливість і специфічність ORg ОЧП у верифікації діагнозу КН, жодна з типових Rg-ознак не продемонструвала статистично достовірного зв'язку із наявністю странгуляції.

Відповідно до даних літератури, високу інформативність у визначенні странгуляційного механізму СКН має комп'ютерна томографія, зокрема наявність вільної рідини високої рентгенологічної щільності [201, 209, 243]. Проте у нашій

клініці цей метод ще не набув широкого застосування, тому зібрана інформація не є достатньою для проведення статистичного аналізу.

Таким чином, наявність у хворого з явищами СКН визначених прогностичних факторів (клінічних ознак і даних додаткових досліджень) має підвищити настороженість лікаря щодо странгуляційного характеру непрохідності і, відповідно, привести до більш активної лікувальної тактики, а саме:

- високу прогностичну цінність щодо странгуляційної непрохідності при СКН у дітей мають такі клінічні ознаки: ажіотажна поведінка дитини (57,9 %), тахікардія (94,7 %), фебрильна гарячка (63,2 %), позитивні симптоми подразнення очеревини (68,4 %) і наявність гіперлейкоцитозу (52,6 %);

- високу інформативність у предикції странгуляції має визначення вільної рідини (63,2 %;  $\chi^2=6,473$ ) у череві при УЗД і потовщення стінки кишки  $\geq 3$  мм (21,1 %;  $\chi^2=6,314$ );

- для своєчасної діагностики необоротних змін стінки кишечника при странгуляційній непрохідності УЗД ОЧП необхідно виконувати одразу при звертанні або госпіталізації дитини з СКН, щоб уникнути ушкодження кишечника внаслідок странгуляції та розвиток перитоніту;

- виявлення двох або більше з визначених прогностичних факторів (89,5 %;  $\chi^2=49,948$ ) у дітей з СКН має «сильний» зв'язок із наявністю странгуляції (КСП=0,627), що може бути розглянуте як показання до екстреного хірургічного лікування.

### **5.3 Прогностична цінність стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини у розвитку спайкової кишкової непрохідності у дітей**

Неспецифічна ДСТ є зовнішнім відображенням структурних особливостей та обмінних процесів у сполучнотканинному матриксі [3, 65, 82, 238]. Відповідно цей стан впливає на особливості процесів регенерації очеревини й адгезіогенезу, в основі якого є формування сполучної тканини на фібриновій матриці. Тому вважали за доцільне дослідити прогностичну цінність наявності та вираженості синдрому НДСТ й окремих стигм на ризик розвитку післяопераційної СКН.

Для цього нами обстежена 71 дитина та виявлені клінічні ознаки, які можуть бути формалізовані для статистичного аналізу. Основна досліджувана група (ДГ) включала 36 хворих, що були прооперовані з приводу ПоСКН. Група порівняння (ГП) – 35 дітей, госпіталізованих для проведення планових оперативних втручань, які характеризують розповсюдженість досліджуваних ознак у дитячій популяції. Групи рандомізовані за статтю та віком.

Усім дітям обох груп проводилась оцінка наявності та вираженості стигм НДСТ за розробленою анкетою (див. розділ 2). До анкети були включені основні та другорядні ознаки ДСТ, що можуть бути швидко визначені при фізикальному обстеженні та не потребують додаткового обладнання, тобто можуть бути використані для скринінгової оцінки. Ознаки були згруповані у порядку, зручному для клінічного визначення та відповідно до послідовності традиційного об'єктивного обстеження хворого.

За сукупністю та ступенем виразності ознак ДСТ-синдрому, діти були розділені на три категорії. При наявності 10 або більше ознак системна залученість сполучної тканини вважалася вираженою, від 7 до 10 – помірною. Кількість характерних стигм, що не перевищує 6, вважалася варіантом норми та, згідно з нашими спостереженнями, не супроводжувалась системними проявами ДСТ.

Результати проведеного дослідження проілюстровані на рис. 5.3.

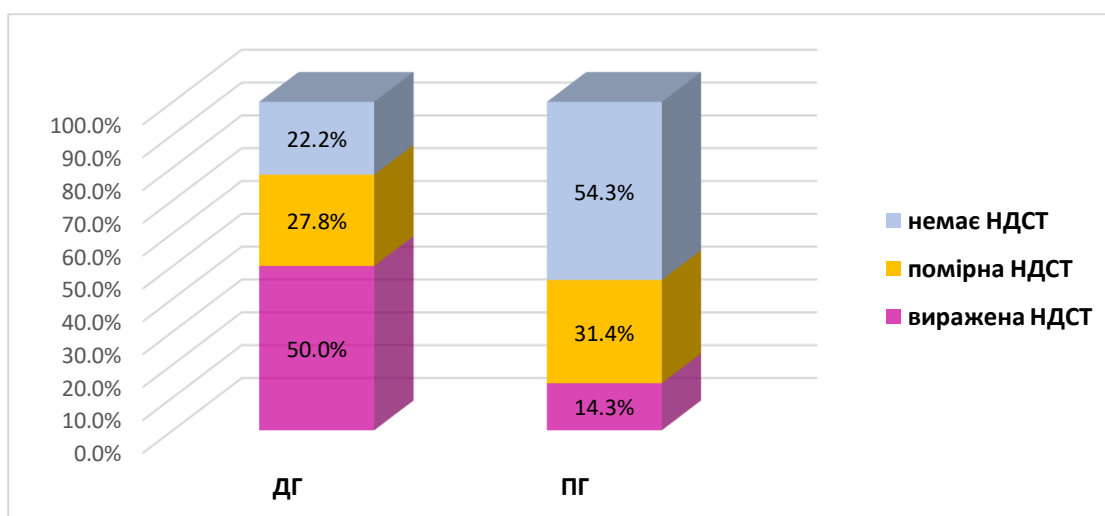


Рис. 5.3 Вираженість стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини серед обстежених дітей (p-value <0,05)

Майже у половини дітей групи порівняння були визначені ознаки ДСТ, що теоретично відповідає поширенню цієї ознаки в дитячій популяції. При цьому частка дітей з НДСТ серед ДГ становила 77,8 %, що достовірно частіше за відповідне значення у ГП (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Прогностичне значення неспецифічної дисплазії сполучної тканини**

Ступінь НДСТ	Загалом				Після 10 років			
	ДГ (n=36)	ГП (n=35)	$\chi^2$	p	ДГ (n=21)	ГП (n=20)	$\chi^2$	p
Наявність НДСТ	28 (77,8 %)	16 (45,7 %)	7,742	<b>0,006</b>	16 (76,2 %)	6 (30,0%)	8,789	<b>0,004</b>
Виражена НДСТ	18 (50,0 %)	5 (14,3 %)	10,336	<b>0,002</b>	8 (38,1 %)	2 (10,0 %)	4,385	<b>0,037</b>
Помірна НДСТ	10 (27,8 %)	11 (31,4 %)	0,114	0,737	8 (38,1 %)	4 (20,0 %)	1,620	0,204

Середня кількість стигм НДСТ становила 16,4 [5; 21] у ДГ та 10,2 [4; 17] у ГП, що також є значно вищим показником (t-критерій Стьюдента дорівнює 2,02; p=0,040).

Слід зазначити, що при порівнянні часток дітей із вираженою стигматизацією ознаками НДСТ поміж групами було отримано більш переконливі відмінності. Так, у ДГ виражена НДСТ була визначена у половини дітей (18), а у ГП лише у 5 (14,3 %) пацієнтів. Відповідно саме ця категорія хворих потребує особливої уваги та вживання профілактичних заходів, спрямованих на профілактику післяопераційного спайкоутворення.

При подальшому аналізі було враховано факт, що кількість стигм НДСТ у фенотипі може змінюватись з віком. Частина провідних ознак ДСТ можуть бути частково зумовлені віковими анатомо-фізіологічними особливостями, зокрема гіпермобільність суглобів, плоска стопа, ознаки «шкірного» синдрому тощо. Тому

наявність НДСТ у старшій віковій групі з більшою ймовірністю генетично зумовлена саме особливостями обмінних процесів у сполучній тканині, і, відповідно, має більшу прогностичну цінність при оцінці ризику виникнення післяопераційних спайок. Так, серед дітей ДГ після 10 років НДСТ було визначено у 16 (76,2 %) хворих, тимчасом як у ГП лише у 6 (30,0 %) випадках. При цьому частка вираженої НДСТ у ДГ становила половину з вказаних випадків, а у ГП була визначена лише у двох дітей після 10 років.

Наявність стигм НДСТ є предиктором ризику надмірного післяопераційного спайкоутворення в усіх вікових групах, проте, як видно з даних табл. 5.4, найбільшу статистичну достовірність та, відповідно, прогностичну цінність має наявність вираженої стигматизації НДСТ ( $\chi^2=10,336$ ;  $p=0,002$ ). При цьому серед пацієнтів старшої вікової групи наявність НДСТ будь-якого ступеня вираженості є маркером потенційного надмірного спайкоутворення ( $\chi^2=8,789$ ;  $p=0,004$ ).

Надалі було проведено аналіз прогностичної цінності окремих стигм НДСТ. Незважаючи на те, що переважна більшість вказаних ознак частіше виявлялися у дітей із системним ураженням сполучної тканини, не завжди ця відмінність була статистично значущою. Зокрема, ознаки, які патогенетично не є проявом порушення обмінних процесів у екстрацелюлярному матриксі СТ, виявили статистично незначущу відмінність ( $p>0,05$ ). Наприклад, епікант, приросла мочка, відстовбурчені вуха, шкірна синдактилія та гіпертелоризм є стигмами дизембріогенезу та не мають в основі порушення синтезу компонентів сполучнотканинної матриці. Ознаки, які дуже поширені у дитячій популяції, мають мультифакторну природу та можуть бути не лише проявом системної дисплазії, а й результатом дії середовищних факторів, також не продемонстрували статистично значущу відмінність між групами при даному розмірі вибірки. Прикладом таких фенотипових рис є порушення постави, патологія зору, блідість шкіри, наявність пігментації тощо. Той самий висновок можна зробити й щодо ознак, які рідко зустрічаються у популяції та, відповідно, у обстежених дітей (наприклад, кілеподібна деформація грудної клітки, порожниста стопа, діастаз прямих м'язів живота та ін.).



Результати аналізу прогностичної цінності окремих фенотипових стигм підсумовано у табл. 5.5. Для оцінки достовірності відмінностей було розраховано критерій  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йейтса.

Ознаки, наявність яких мала поодинокий характер, або, навпаки, дуже поширені у загальній дитячій популяції, з подальших розрахунків були виключені, оскільки їхнє рутинне визначення є недоцільним. Деякі ознаки було об'єднано за синдромальним принципом для подальших розрахунків (порушення постави, деформація грудної клітки тощо).

Згідно з представленими даними, найбільшу статистичну інформативність мають фенотипові ознаки, що є проявом структурної та функціональної недостатності сполучної тканини та, відповідно, типовими рисами НДСТ.

Так, найбільш сильний зв'язок ( $\chi^2=6,035$ ;  $p=0,015$ ) продемонструвала ГМС, яка була виявлена у 23 (63,9 %) пацієнтів дослідної групи. Слід також зазначити, що серед дітей обох досліджуваних груп із НДСТ (41 дитина), ця ознака була визначена у 36 (87,8 %) пацієнтів, і лише в одній дитині дошкільного віку із ГМС, загальна кількість стигм не була достатньою для діагностування НДСТ відповідно до застосованих критеріїв. Отже, наявність цієї фенотипової ознаки є маркером наявності ДСТ загалом.

Також ознаками, що продемонстрували самостійну інформативність у визначенні дітей з групи ризику спайкозумовлених ускладнень є астенічна тілобудова ( $\chi^2=4,125$ ;  $p=0,043$ ), блакитне забарвлення склер ( $\chi^2=3,997$ ;  $p=0,046$ ), готичне піднебіння ( $\chi^2=5,041$ ;  $p=0,025$ ), аномалії прикусу та положення зубів ( $\chi^2=6,186$ ;  $p=0,013$ ), гіпереластичність шкіри ( $\chi^2=5,185$ ;  $p=0,023$ ), арахнодактилія ( $\chi^2=6,151$ ;  $p=0,014$ ), схильність до кровоточивості ( $\chi^2=4,480$ ;  $p=0,035$ ). Отже, найбільший зв'язок із розвитком післяопераційної СКН продемонстрували саме ті провідні ознаки НДСТ, що є проявом структурних та обмінних особливостей у сполучній тканині. Слід зазначити, що у пацієнтів з СКН, які не мали клінічно значущої кількості фенотипових ознак ДСТ (8; 22,2 %), у анамнезі є вказівки на розповсюдженість та тривалість інтраабдомінального запалення під час

первинного захворювання, що є незалежними факторами ризику надмірного утворення ППС.

Таблиця 5.5

**Розповсюдження та прогностичне значення фенотипових ознак  
сполучнотканинної дисплазії**

Ознака	Кількість виявлень		$\chi^2$	p
	ДГ (n=36)	ГП (n=35)		
<b>Гіпермобільність суглобів</b>	<b>23 (63,89 %)</b>	<b>13 (37,14 %)</b>	6,035	<b>0,015</b>
<b>Астенічна тілобудова</b>	<b>21 (58,33 %)</b>	<b>12 (34,2 %)</b>	4,125	<b>0,043</b>
Епікант	7 (19,44 %)	6 (17,14 %)	0,063	0,803
Гіпертелоризм	4 (11,11 %)	6 (17,14 %)	0,467	0,495
<b>Блакитні склери</b>	<b>8 (22,22 %)</b>	<b>2 (5,71 %)</b>	3,997	<b>0,046</b>
Патологія зору	11 (30,56 %)	10 (28,57 %)	0,034	0,855
Асиметрія носової перегородки	4 (11,11 %)	6 (17,14 %)	0,534	0,466
Сідлоподібний ніс	3 (8,33 %)	1 (2,86 %)	1,001	0,318
<b>Готичне піднебіння</b>	<b>9 (25,0 %)</b>	<b>2 (5,71 %)</b>	5,041	<b>0,025</b>
<b>Зубощелепні аномалії</b>	<b>16 (44,44 %)</b>	<b>7 (20,0 %)</b>	6,186	<b>0,013</b>
Прирослі мочки	5 (13,89 %)	7 (20,0 %)	0,472	0,493
Відстовбурчені вуха	4 (11,11 %)	6 (17,14 %)	0,467	0,495
Виражений венозний рисунок	11 (30,56 %)	9 (25,71 %)	0,280	0,597
<b>Гіпереластичність шкіри</b>	<b>12 (33,33 %)</b>	<b>4 (11,43 %)</b>	5,185	<b>0,023</b>
Пігментні плями	4 (11,11 %)	3 (8,57 %)	0,129	0,720
Деформація грудної клітки	5 (13,89 %)	1 (2,86 %)	2,792	0,095
Порушення постави	15 (41,67 %)	10 (28,57 %)	1,334	0,249
<b>Арахнодактилія</b>	<b>10 (27,78 %)</b>	<b>2 (5,71 %)</b>	6,151	<b>0,014</b>
Клинодактилія	4 (11,11 %)	6 (17,14 %)	0,467	0,495
Неповна шкірна синдактилія	5 (13,89 %)	8 (22,86 %)	0,954	0,329
Плоска стопа	4 (11,11 %)	3 (8,57 %)	0,129	0,720
Поперечна посмугованість стоп	12 (33,33 %)	14 (40 %)	0,340	0,560
<b>Легке виникнення гематом</b>	<b>14 (38,89 %)</b>	<b>6 (17,14 %)</b>	4,480	<b>0,035</b>
Грижі	3 (8,33 %)	5 (14,29 %)	0,629	0,428
Слабкість м'язів живота	4 (11,11 %)	2 (5,71 %)	0,668	0,414

Зокрема, через звернення пізніше 2-ї доби після початку захворювання та розповсюджений фібринозно-гнійний перитоніт, виявлений інтраопераційно, у п'яти дітей мав місце ускладнений перебіг післяопераційного періоду після первинного втручання.

Також нами було доведено залежність між кількістю стигм ДСТ та розповсюдженістю перитонеальних спайок, визначених інтраопераційно. Для визначення статистичної значущості зв'язку між вираженістю спайкового процесу та кількістю зовнішніх ознак ДСТ-синдрому було розраховано коефіцієнт кореляції Пірсона між значеннями індексу інтраабдомінального спайкового процесу (РАІ) та кількістю визначених ознак ДСТ для кожного пацієнта з першої досліджуваної групи.

Коефіцієнт кореляції ( $r$ ) дорівнює 0,699, що визначає наявність прямого зв'язку між досліджуваними ознаками. Число ступенів свободи ( $f$ ) становить 30. Тіснота (сила) зв'язку за шкалою Чеддока – помітна;  $t$ -критерій Стюдента дорівнює 5,348. Критичне значення  $t$ -критерію Стюдента при даному числі ступенів свободи становить 2,042 при ( $p < 0,05$ ), відповідно, залежність ознак статистично значуща.

Таким чином, сьогодні, все частіше спостерігається наявність проявів ДСТ, що може зумовлювати особливості перебігу хірургічних захворювань, у т. ч. виникнення СКН. У переважній кількості дітей (77,8 %) СКН розвинулась на фоні наявного синдрому ДСТ. У порівнянні з поширенням цього стану у загальній дитячій популяції було визначено статистично достовірні відмінності, тобто наявність зовнішніх ознак НДСТ може слугувати предиктором розвитку спайкових післяопераційних ускладнень у дітей.

Згідно з отриманими даними, найбільшої уваги потребують діти з вираженим ступенем стигматизації, особливо серед пацієнтів старшої вікової групи.

Так, за допомогою визначення інформативності окремих стигм НДСТ та наявності цього фонового стану загалом нами був розроблений метод швидкої оцінки ступеня морфофункціональної незрілості сполучної тканини та визначені найбільш типові та клінічно значущі прояви ДСТ-синдрому у дітей різних вікових

груп. Провідними ознаками НДСТ, які мають самостійну прогностичну цінність, визначені: гіпермобільність суглобів, астенична будова тіла, зубощелепні аномалії, гіпереластичність шкіри, арахнодактилія, легке виникнення гематом при незначній травмі.

Також була визначена пряма залежність між кількістю фенотипових ознак НДСТ та розповсюдженістю інтраабдомінального спайкового процесу. На наш погляд, ДСТ може реалізуватися великою кількістю клінічних варіантів, і, відповідно, надмірне післяопераційне спайкоутворення може бути розглянуте як один із проявів диспластико-залежних процесів. З точки зору клінічної практики, це надає змогу виявити дітей, що є у групі ризику розвитку перитонеальних спайок на підставі зовнішніх ознак, які визначаються під час загального огляду та не потребують додаткового часу або обладнання, що має особливе значення для надання допомоги цій групі хворих в умовах ургентної служби. Відповідно хірургічне лікування дітей з ознаками ДСТ-синдрому, потребує комплексного підходу та застосування заходів профілактики надмірного спайкоутворення, починаючи з інтраопераційного етапу.

#### **5.4 Прогнозування ризику розвитку спайкової непрохідності кишечника у дітей в залежності від генотипу ацетилювання**

Формування післяопераційних спайок є мультифакторним каскадним процесом, вирішальну роль у якому відіграє баланс між процесами фібринолізу та депозицією фібрину [20, 90, 117, 169]. Наявність даних про вплив інтенсивності процесів ацетилювання на ризик розвитку післяопераційних спайок (див. розділ 1), можливо, має прогностичну цінність саме генотипу ацетилювання на розвиток післяопераційних ускладнень, зумовлених спайками. Активність процесів ацетилювання визначається активністю двох основних ензимів – *N*-арилацетилтрансферази-1 (*NAT-1*) та 2 (*NAT-2*). Генетичний поліморфізм *NAT-2* визначає швидкий, помірний та повільний типи ацетилювання. Генотип цього ензиму впливає на інтенсивність деяких ферментативних реакцій зокрема процесів утворення фібрину [2, 81, 236].

Тому вважали за доцільне дослідити прогностичну цінність генетичного поліморфізму гена *N*-арилацетилтрансферази-2 (*NAT-2*) для визначення ризику розвитку післяопераційного спайкового процесу у дітей.

Основна досліджувана група (ДГ) – це 36 хворих, яких було прооперовано у ООДКЛ з приводу ПоСКН. Група порівняння (ГП) складалася з 35 дітей, госпіталізованих для проведення планових оперативних втручань. Групи рандомізовані за статтю та віком. Описано 3 варіанти поліморфізму гена *NAT-2*, поширених у популяції, наявність яких і було визначено в обстежених дітей.

Пацієнтам обох груп проводилося визначення генотипу ацетилювання шляхом дослідження поліморфізму гена *N*-ацетилтрансферази-2 (*NAT-2*). Генотип ацетилювання визначався методом алель-специфічної ампліфікації з використанням ПЛР (див. розділ 2).

Висновок про статистичну значущість відмінностей зроблено на підставі розрахунку  $\chi^2$  Пірсона. Підставою для відхилення нульової гіпотези вважали значення  $p < 0,05$ .

Результати дослідження генетичного поліморфізму гена *NAT-2* для визначення ризику виникнення післяопераційного спайкового процесу у черевній порожнині продемонстровано електрофорезом дикого алеля *M1* в агарозному гелі на рис. 2.4 (див. розділ 2).

Результати визначення частот генотипів та окремих алелів генів у обстежених пацієнтів обох груп представлено у табл. 5.6.

Як свідчать дані, наведені у табл. 5.6, у жодної дитини ДГ та ГП не виявлено мутації у положенні 857, відповідно, всі діти були гомозиготними носіями алеля дикого типу генотипу *NAT-2\*7A* (*G857-A*). Вивчення генотипу *NAT-2\*5A* (*C48-T*) виявило найбільше різноманіття досліджуваних варіантів генотипів, зокрема 12 (33,3 %) дітей ДГ були гомозиготами за диким алелем, 13 (44,4 %) – гетерозиготами за даним генетичним поліморфізмом, 8 (22,2 %) пацієнтів мали гомозиготний мутантний ген. Відповідно до генотипу *NAT-2\*6A* (*G590-A*), більшість пацієнтів – 20 (55,6 %) були гетерозиготами, 16 (44,4 %) – гомозиготами з диким типом гена. Жодний пацієнт ДГ не був гомозиготним носієм мутантного алеля *NAT2\*6A*.

Таблиця 5.6

**Розподіл частот визначення окремих алелів гена *NAT-2*  
серед обстежених дітей**

Варіант поліморфізму	Генотип	Кількість пацієнтів			
		ДГ		ГП	
		Абс.	%	Абс.	%
<i>NAT-2*5A</i>	<i>WT/WT</i>	12	33,3	7	20,0
	<i>WT/MUT</i>	16	44,4	17	48,6
	<i>MUT/MUT</i>	8	22,2	11	31,4
<i>NAT-2*6A</i>	<i>WT/WT</i>	20	55,6	14	40,0
	<i>WT/MUT</i>	16	44,4	18	51,4
	<i>MUT/MUT</i>	0	0	3	8,6
<i>NAT-2*7A</i>	<i>WT/WT</i>	36	100	35	100

Серед дітей ГП розщеплення генотипів також спостерігалось лише за першими двома варіантами поліморфізму. Зокрема, гомозиготами з диким типом *NAT-2\*5A* були 7 (20,0 %) дітей, майже половина (17; 48,6 %) – гетерозиготні носії мутантного гену, 11 (31,4 %) дітей – гомозиготи за мутантним алелем. Відповідно до генотипу *NAT-2\*6A*, троє дітей (8,6 %) були гомозиготами за мутантним варіантом гена, 18 (51,4 %) – гетерозиготи, 14 (40,0 %) – гомозиготні за диким варіантом гена *NAT-2*.

Діти, які були гомозиготами за будь-яким з мутантних генотипів або гетерозиготами за обома поліморфними алелями, визначалися як «повільні» ацетилятори (*SA*). Діти-гомозиготи за дикими варіантами генотипів – «швидкі» ацетилятори (*RA*), гетерозиготні носії одного з мутантних алелів – «помірні» ацетилятори (*IA*). Оскільки, відповідно до даних літератури, за активністю процесів ацетилювання останні дві категорії пацієнтів істотно не відрізняються [3, 275] та враховуючи дуже малу кількість «швидких» ацетиляторів, вважали за доцільне поєднати їх у єдину групу для подальшого аналізу (*RA/IA*).

Згідно з отриманими даними, серед усіх дітей обох груп, 39 (54,4 %) пацієнтів належали до групи (*RA/IA*), з яких 4 (5,6 %) були «швидкими»

ацетиляторами (RA). Генотип «повільного» ацетилювання мали 32 (45,0 %) дитини відповідно. Відмінності поміж групами проілюстровано у діаграмі на рис. 5.4.

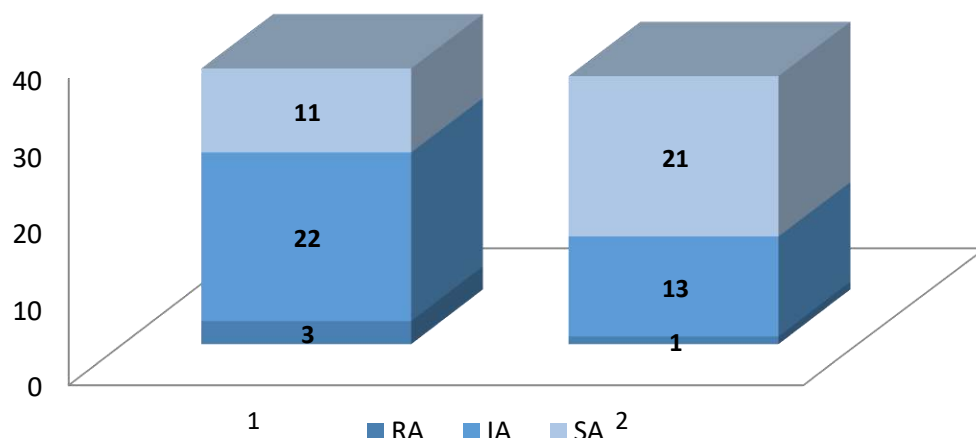


Рис. 5.4 Розподіл дітей обох груп за генотипом ацетилювання NAT-2: 1 – досліджувана група; 2 – група порівняння

Отримані дані та результати статистичного аналізу наведено у табл. 5.7.

Відповідно, генотип «швидкого» ацетилювання достовірно частіше зустрічається серед дітей з перитонеальними спайками (8,3 % проти 2,9 %) ( $p < 0,05$ ), що може слугувати фактором прогнозування післяопераційних спайкових ускладнень. Водночас, наявність досліджених точкових мутацій, що призводять до пригнічення процесів ацетилювання, тобто генотип «повільних» ацетиляторів, має протективну дію на післяопераційне спайкоутворення.

Таблиця 5.7

#### Розподіл генотипів ацетилювання у обстежених дітей

Генотип	ДГ (n=36)		ГП (n=35)		$\chi^2$ Пірсона	p
	Абс.	%	Абс.	%		
RA	3	<b>8,3</b>	1	<b>2,9</b>	<b>6,215</b>	<b>0,013</b>
IA	22	61,1	13	37,1	1,001	0,318
RA/IA	25	69,4	14	40,0	<b>4,07</b>	<b>0,044</b>
SA	11	30,6	21	60,0	6,215	<b>0,013</b>

Цей висновок підтверджують особливості перебігу СКН в залежності від генотипу ацетилювання. Час виникнення першого епізоду СКН після операції достеменно не відрізнявся між «швидкими» та «повільними» ацетиляторами. Серед дітей ДГ у 6 пацієнтів відмічався рецидивний характер СКН: тобто вони потребували хірургічного лікування два або більше разів протягом періоду спостереження. П'ятеро з них належать до групи *RA/IA*. Також у 2 дітей СКН виникла після первинної операції з приводу неускладненого апендициту. Обидва мали генотип «швидкого» ацетилювання.

Серед «повільних» ацетиляторів майже в двох третинах спостережень ДГ (7 з 11), причиною непрохідності були поодинокі шнуроподібні спайки за відсутності розповсюдженого інтраабдомінального спайкового процесу. Загалом, згідно з інтраопераційними даними середній показник *PAI* становив для групи *RA/IA* ( $14,8 \pm 1,8$ ), для *SA* ( $8,1 \pm 2,4$ ), ця різниця є статистично значущою ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, проведене дослідження прогностичної цінності генетичного поліморфізму гена *N-арилацетилтрансферази-2* для визначення ризику розвитку післяопераційної спайкової непрохідності кишечника дало підстави зробити такі висновки:

- прогнозування ризику розвитку післяопераційних спайкових ускладнень у дітей можливо визначенням генетичного поліморфізму гена *N-ацетилтрансферази-2*;
- до групи ризику розвитку СКН входять діти, які є носіями алелей *NAT-2*, тобто відповідають за генотип «швидкого» та «помірного» ацетилювання, і потребують вживання комплексних профілактичних заходів, починаючи з інтраопераційного етапу;
- діти, які є «швидкими» ацетиляторами, мають більш виражений інтраабдомінальний спайковий процес та більш високий ризик ускладнень, пов'язаних із надмірним спайкоутворенням навіть за відсутності інших факторів ризику.

Згідно з вищевикладеним, вважаємо за доцільне зробити такі узагальнення:



1. На основі ретроспективного аналізу особливостей перебігу АП у дітей створено спосіб прогнозування розвитку ПСКН у цієї категорії хворих з використанням методу бінарної логістичної регресії. AUC становила 0,796, що відповідає дуже добрій прогностичній здатності створеної моделі. Чутливість та специфічність запропонованого методу сягає 77 та 72 % відповідно.
2. Визначено клініко-параклінічні ознаки, асоційовані зі странгуляційним характером непрохідності, що, відповідно, є обґрунтуванням раннього оперативного лікування. До визначених ознак належить ажітована поведінка дитини ( $p=0,022$ ), тахікардія ( $p=0,015$ ), фебрильна гарячка ( $p=0,048$ ), позитивні симптоми подразнення очеревини при первинному огляді ( $p\leq 0,001$ ), наявність гіперлейкоцитозу ( $p=0,04$ ), вільна рідина у черевній порожнині ( $p\leq 0,001$ ) та потовщення стінки кишки  $\geq 3$  мм ( $p=0,012$ ) при УЗД. Одночасне визначення двох із зазначених ознак демонструє сильний кореляційний зв'язок з наявністю странгуляції ( $\chi^2=49,948$ ;  $p\leq 0,001$ ).
3. Досліджено зв'язок між наявністю стигм НДСТ і ризиком післяопераційних спайкозалежних ускладнень. Серед дітей із ППС виражена НДСТ була визначена у половини дітей проти 14,3 % пацієнтів у ГП. Наявність стигм НДСТ є предиктором ризику надмірного післяопераційного спайкоутворення в усіх вікових групах, проте найбільшу прогностичну цінність має наявність вираженої стигматизації НДСТ ( $\chi^2=10,336$ ;  $p=0,002$ ), при цьому серед пацієнтів старшої вікової групи наявність НДСТ будь-якого ступеня вираженості є маркером потенційного надмірного спайкоутворення ( $\chi^2=8,789$ ;  $p=0,004$ ). Серед окремих стигм найбільшу статистичну інформативність продемонструвала ГМС ( $\chi^2=27,310$ ;  $p<0,01$ ).
4. Доведено зв'язок та прогностичну цінність визначення генотипу ацетилювання при оцінці індивідуального ризику ПоСКН у дітей. Генотип «швидкого ацетилювання» достовірно частіше зустрічався у пацієнтів з ППС ( $\chi^2=6,215$ ;  $p=0,013$ ). Наявність точкових мутацій, що знижують активність процесів ацетилювання, продемонструвала протективний вплив.

### Наукові роботи, опубліковані за матеріалами даного розділу

1. Мельниченко МГ, Квашніна 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. [50].
2. 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 [58].
3. 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> [46].
4. 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> [34].
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](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_3%282%29_28) [54].
6. 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> [35]
7. 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. [39].

8. 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. [44].
9. Квашніна АА. Оцінка ризику формування перитонеальних спайок у дітей з фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини [магист. 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> [43].

## РОЗДІЛ 6

### РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕЛЮ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНАТУ НАТРІЮ ДЛЯ ІНТРАОПЕРАЦІЙНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ СПАЙКОУТВОРЕННЯ У ДІТЕЙ

З огляду на результати власних експериментальних досліджень щодо ефективності використання ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл із визначенням оптимального способу його застосування (див. розділ 3), вважали за доцільне дослідити його ефективність для інтраопераційної профілактики надмірного спайкоутворення у дітей з абдомінальною хірургічною патологією.

Дослідження проводилось за двома серіями:

- 1) вплив ААГ на профілактику первинного інтраабдомінального спайкоутворення у дітей з АП;
- 2) вплив ААГ на формування спайок *de novo* після проведення адгезіолізису у дітей з перитонеальними спайками.

Обидві серії дослідження мали проспективний обсерваційний характер, групи дослідження та порівняння були рандомізовані за статтю, віком, наявністю індивідуальних і анамнестичних факторів схильності до спайкоутворення. До дослідження було включено 124 дитини у віці від 3 до 16 років, що перебували на лікуванні у хірургічних відділеннях ООДКЛ у період з січня 2017 р. по травень 2019 р. Для вивчення ефективності та безпечності запропонованого засобу було проаналізовано безпосередні та віддалені результати лікування.

#### **6.1 Результати застосування гелю на основі гіалуронату натрію для профілактики первинного інтраабдомінального спайкоутворення**

**6.1.1 Загальна характеристика досліджуваних груп.** Враховуючи патофізіологічні основи формування спайок очеревини, зокрема провідну роль прозапальних цитокінів і пригнічення фібринолізу (див. розділ 1) та особливості

виникнення СКН (див. розділ 4) у дітей із гострими запальними захворюваннями ОЧП, в першу серію дослідження увійшло 62 дитини у віці від 3 до 16 років, що перебували на лікуванні в ООДКЛ з приводу АП у період з січня 2017 р. по травень 2019 р. Основна досліджувана група (ОГ<sub>1</sub>) та група контрольного порівняння (КГ<sub>1</sub>) були однаковими за кількістю (n=31), рандомізовані за статтю, віком, видом перитоніту, наявністю індивідуальних факторів схильності до надмірного спайкоутворення (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

**Характеристика груп першої серії проспективного дослідження (p>0,05)**

Ознака		Група дослідження	
		ОГ <sub>1</sub> , N=31	КГ <sub>1</sub> , N=31
Стать	хлопчики	14 (45,2 %)	16 (51,6 %)
	дівчатка	17 (54,8 %)	15 (48,4 %)
Середній вік, років		11,03±4,1	10,8±8,2
Тривалість захворювання, год		36,6±27,4	37,2±27,3
Вид перитоніту	місцевий	11 (35,5 %)	11 (35,58 %)
	апендикулярний абсцес	8 (25,8 %)	7 (22,6 %)
	розповсюджений	12 (38,7%)	13 (41,9%)
Положення апендиксу	медіальне	20 (64,5 %)	22 (71,0%)
	тазове	4 (12,9 %)	7 (22,6 %)
	ретроцекальне	7 (22,6 %)	5 (16,1 %)
Недиференційована дисплазія сполучної тканини	немає/легка	10 (32,3 %)	12 (38,7%)
	помірна	18 (58,1 %)	15 (48,4 %)
	виразна	3 (9,7 %)	4 (12,9 %)
Період катамнестичного спостереження, міс.		14,0 ± 2,4	14,0 ± 4,4

Протипоказаннями до інтраопераційного застосування ААГ та відповідно критеріями виключення зі складу досліджуваних груп вважали: тяжкий перитоніт з програмованою релапаротомією; наявність кишкових анастомозів (з огляду на

неоднозначні дані щодо впливу бар'єрних протиспайкових засобів на загоєння кишкових швів); вік дитини до трьох років (у зв'язку зі значними анатомо-фізіологічними особливостями та відмінностями у стандартах лікування, що робить порівняння некоректним).

Діти обох груп отримували лікування відповідно до національних та міжнародних рекомендацій і клінічних протоколів [Приказ МОЗУ від 30.03.2004 за № 88-Адм] в залежності від їхнього загального стану та інтраопераційної картини [63, 114, 141, 195, 205, 229]. На доопераційному етапі проводили корекцію водно-електролітних порушень та розпочинали системну антибактеріальну терапію, симптоматичне лікування. В усіх випадках було виконано лапаротомію, частіше серединну (48; 77,4 %). Хірургічне лікування включало апендектомію, санацію та дренивання черевної порожнини. Для санації використовували фізіологічний розчин та розчин декаметоксину, якими проводився лаваж черевної порожнини до «чистих вод».

Розроблений нами на основі власних експериментальних досліджень спосіб інтраопераційної профілактики інтраабдомінального спайкоутворення полягав у такому: під час операції, після санації черевної порожнини, у пацієнтів ОГ<sub>1</sub> проводили аплікацію ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл на невеликі ділянки десерозування та ушкодження вісцеральної та парієтальної очеревини.

У дітей КГ<sub>1</sub> інтраопераційно проводилася тільки санація, ААГ не застосовувався. Дренивання черевної порожнини виконувалося за показаннями, у більшості випадків було встановлено один ПХВ-трубчастий дренаж до ложа відростка або порожнини малого таза (52; 80,7 %).

У післяопераційному періоді лікування всіх дітей проводилось за загальноприйнятими принципами (інфузійна детоксикація, емпірична та етіотропна антибактеріальна терапія, патогенетичне та симптоматичне лікування, імунотропна підтримка за необхідності, місцеве лікування). Одразу після операції проводилась декомпресія шлунка назогастральним зондом (НГЗ) до відновлення перистальтики кишечника та початку ентерального годування. Після ліквідації

активного запального процесу в комплексі лікувальних заходів застосовували фізіотерапевтичні методи лікування: УВЧ, ІЧ-лазеро- та магнітотерапію, електрофорез з лідазою. Згідно з національними протоколами, використовували супозиторії з фібринолітичними ферментами стрептокіназою та стрептодорназою за схемою в залежності від віку та стану хворого.

Досліджено безпосередні та віддалені результати ефективності застосування ААГ для оцінки впливу на профілактику надмірного інтраабдомінального спайкоутворення. Середній період спостереження для оцінки віддалених результатів становив  $(14,0 \pm 2,4)$  місяця.

Ефективність інтраопераційної профілактики надмірного інтраабдомінального спайкоутворення оцінювали за динамікою післяопераційного перебігу протягом стаціонарного лікування – безпосередній результат. Моніторинг визначав подальшу тактику ведення хворого.

Крім того, визначали вплив запропонованої методики на ризик розвитку безпосередніх ускладнень, серед яких виділяли інтраабдомінальні ускладнення, з боку післяопераційної рани та з боку інших органів і систем. Безпосередні результати профілактики первинного інтраабдомінального спайкоутворення у дітей з АП оцінювали після завершення лікування у стаціонарі як «добрий», «задовільний» та «незадовільний» результат.

**6.1.2 Результати лікування пацієнтів досліджуваних груп.** Оцінка безпосередніх результатів застосування ААГ проводилася протягом періоду знаходження дитини у стаціонарі. Для оцінки безпечності та ефективності запропонованого методу було проаналізовано динаміку клініко-лабораторних даних під час стаціонарного лікування. В першу чергу, важливо було впевнитися, що інтраопераційне застосування ААГ не погіршує перебіг раннього післяопераційного періоду, вираженість і тривалість системного запалення та не збільшує ризик розвитку інтраабдомінальних ускладнень.

Для цього проводилось щоденне обстеження всіх дітей, включених до складу досліджуваних груп, а саме: фізикальне обстеження з контролем наявності та

кількості закидання по НГЗ, строків відновлення адекватної перистальтичної активності кишечника (визначених сонографічно та аускультативно), наявності самостійних випорожнень; оцінка динаміки лабораторних показників (загального аналізу крові, активності печінкових трансаміназ і амілази сироватки крові, креатиніну, глюкози, показників коагулограми).

Також було проаналізовано строки відновлення ентерального харчування, переведення дитини з відділення інтенсивної терапії, загальна тривалість стаціонарного лікування. Одним з найбільш практично важливих питань було визначення впливу запропонованої методики на ризик розвитку післяопераційних ускладнень, серед яких окремо виділяли інтраабдомінальні ускладнення, ускладнення з боку післяопераційної рани та з боку інших органів і систем. Безпосередні результати сумовані у табл. 6.2.

Таблиця 6.2

**Динаміка клініко-лабораторних ознак у ранньому післяопераційному періоді у дітей досліджуваних груп першої серії**

Ознака		ОГ <sub>1</sub> , n= 31	КГ <sub>1</sub> , n= 31	$T_{CT}/\chi^2$	p
Тривалість лікування у відділенні АІТ, доба		5,8±1,9	5,1±1,4	1,50	>0,05
Видалення НГЗ, доба		2,5±1,1	2,1±1,3	1,1	>0,05
Відновлення перистальтики, доба		2,4±0,9	2,6±1,3	0,5	>0,05
Початок ентерального харчування, доба		4,1±1,4	4,0±1,4	0,1	>0,05
Відновлення випорожнень, доба		2,9±1,0	3,3±1,1	1,6	>0,05
<b>Строки ліквідації SIRS, доба</b>		<b>2,9±1,5</b>	<b>3,8±1,7</b>	<b>2,2</b>	<b>&lt;0,05</b>
С-реактивний білок (2-га доба)		131,3±55,0	122,5±49,3	0,1	>0,05
Кількість лейкоцитів, Г/л	1-ша доба	12,3±5,9	11,2±4,5	0,9	>0,05
	3-тя доба	11,4±4,6	11,2±4,5	0	>0,05
	5-та доба	12,0±4,9	11,8±5,3	0,2	>0,05
Релапаротомія, абс.		4/31	3/31	0,16	>0,05
Термін госпіталізації, доба		16,4±4,9	15,7±2,7	0,8	>0,05



Статистичну достовірність у відмінності середніх значень було визначено за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінність вважали статично значущою при значенні  $p \leq 0,05$ . При цьому критичне значення t-критерію для даних незв'язаних вибірок дорівнює 2.

Як можна побачити з наведених у табл. 6.2 даних, застосування ААГ не має негативного впливу на перебіг післяопераційного періоду. Навпаки, розглянуті ознаки мало відрізнялися між групами порівняння, а відновлення перистальтики та самостійного випорожнення відбулося трохи раніше у дітей ОГ<sub>1</sub> ((2,4±0,9); (2,9±1,0)), ніж у дітей КГ<sub>1</sub> ((2,6±1,3); (3,3±1,1)).

Порівняльний аналіз гемограм у хворих обох груп статистично достовірно не розрізнявся, крім показника С-реактивного білка, – у всіх хворих визначався високий рівень запалення на 2-гу добу: ОГ<sub>1</sub> – (131,2±55,0), КГ<sub>1</sub> – (122,5±49,3).

Проте слід зазначити, що ця кореляція не мала клінічно значущих наслідків, як, наприклад, частота розвитку ускладнень або тривалості стаціонарного лікування.

Крім того, виявлений статистично значущий протективний вплив ААГ на тривалість системного запалення у дітей з АП: тривалість запальної реакції організму як SIRS-синдрому у дітей ОГ<sub>1</sub> становила (2,9±1,5) дня у порівнянні із (3,8±1,7) у дітей КГ<sub>1</sub>.

При аналізі частоти та структури післяопераційних ускладнень (табл. 6.3) було визначено, що інтраопераційне застосування ААГ не призводить до збільшення ризику ускладнень. Зокрема, загальна кількість ускладненого перебігу раннього післяопераційного періоду була однаковою в обох групах і становила 9 (29,0 %) випадків.

Як свідчать представлені дані, у досліджуваних хворих інфекції післяопераційної рани дорівнювали по 2 (6,5 %) випадки в кожній групі. Інтраабдомінальні запальні ускладнення спостерігалися у 3 (9,7 %) пацієнтів ОГ<sub>1</sub>, з яких у всіх випадках була виконана релапаротомія (у 2 (6,5 %) випадках виявлено міжпетльові абсцеси, в 1 (3,2 %) – гнійний оментит). У дітей КГ<sub>1</sub> інтраабдомінальні запальні ускладнення розвинулись у 5 (16,1 %) пацієнтів, що в 1,5 рази

перевищувало показник ОГ<sub>1</sub> (у 2 (6,5 %) випадках були післяопераційні інфільтрати черевної порожнини, у 3 (9,7 %) випадках – інтраабдомінальні абсцеси). Абсцедування завжди потребувало релапаротомії.

Таблиця 6.3

### Структура післяопераційних ускладнень у досліджуваних дітей

Ускладнення	ОГ <sub>1</sub> , n=31		КГ <sub>1</sub> , n=31		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Нагноєння післяопераційної рани	2	6,5	2	6,5	-	-
Ускладнення інших органів	3	9,7	2	6,5	0,22	>0,05
Інтраабдомінальне запалення	3	9,7	5	16,1	0,13	>0,05
<b>Рання спайкова кишкова непрохідність</b>	<b>1</b>	<b>3,2</b>	<b>3</b>	<b>9,7</b>	<b>1,069</b>	<b>0,302</b>
<b>Релапаротомія</b>	<b>4</b>	<b>12,9</b>	<b>5</b>	<b>16,1</b>	<b>0,16</b>	<b>&gt;0,05</b>
Загалом	9	29,0	9	29,0	-	-

Найголовніше, що інтраопераційна профілактика ААГ первинного спайкоутворення у дітей з АП утрічі знижувала кількість РСКН між хворими досліджуваних груп: серед хворих ОГ<sub>1</sub> обтураційна РСКН виникла у 3,2 % випадків, у хворих КГ<sub>1</sub> – 9,7 % випадків. Причиною непрохідності в одному випадку було пасмо великого сальника, припаяне до петлі тонкої кишки та парієтальної очеревини, яке деформувало задіяну частину кишечника з утворенням «двостволки». Необхідність у релапаротомії виникла протягом другого післяопераційного тижня, під час втручання залишків ААГ у черевній порожнині не визначалось. Із трьох випадків РСКН у хворих КГ<sub>1</sub> релапаротомія була потрібна у двох (6,5 %), в однієї дитини проведено консервативне лікування.

Таким чином, запропонована інтраопераційна профілактика первинного спайкоутворення у дітей з АП знижувала кількість РСКН утрічі: серед хворих ОГ<sub>1</sub> РСКН виникла у 3,2 % дітей, а у хворих КГ<sub>1</sub> – в 9,7 % випадків, в тому числі вдвічі зменшувалася потреба в релапаротомії (3,2 % в ОГ<sub>1</sub> проти 6,5 % в КГ<sub>1</sub>).

Для оцінки протиспайкової дії ААГ усім дітям перед виписуванням зі стаціонару було проведено контрольне трансабдомінальне УЗД ОЧП із скануванням у 9 анатомічних ділянках. Додатково оцінювався вісцеральний слайдинг у зоні післяопераційного рубця, візуалізація вісцеро-вісцеральних та вісцеро-парієтальних спайок. При цьому критерієм нормального вісцерального слайдингу, та, відповідно, відсутності фіксації кишкових петель є переміщення їх на відстань не менше 1 см під час дихальних рухів.

Візуалізація зрощень була значно простішою на тлі наявної у черевній порожнині вільної рідини. У цих випадках спайка візуалізувалася як гіперехогенне «включення».

Для більш детальної оцінки додатково використовували сканування вісцеро-перитонеальної межі з дослідженням анатомії фасціально-перитонеального комплексу, який у нормі при УЗ-дослідженні має вигляд двох паралельних гіперехогенних ліній (рис. 6.1, мітка В). При наявності спайки структура шарів черевної стінки гіпотрофується, їхня диференціація порушується, часто вони набувають вигляду однієї гіперехогенної потовщеної структури (рис. 6.1, мітка А).

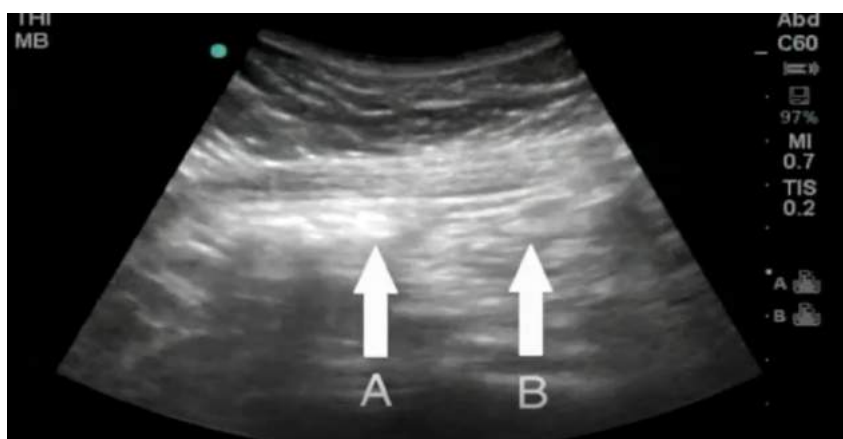


Рис. 6.1 Ехоскопічна картина фасціально-перитонеального комплексу у нормі (В) та у ділянці вісцеро-парієтальної спайки (А)

У більшості випадків УЗ-картина доповнюється порушенням вісцерального слайдингу в цій ділянці при динамічному дослідженні.

Також можливо візуалізувати спайку, яка може виглядати як включення різної ехогенності в залежності від зрілості гістологічної структури (рис. 6.2). Слід



анатомічних ділянках і більше). Результати УЗ-контролю ОЧП у обстежених пацієнтів наведені у табл. 6.4.

Таблиця 6.4

**Ультразвуковий моніторинг результатів лікування у хворих ( $p \leq 0,05$ )**

Ознака	ОГ <sub>1</sub>		КГ <sub>1</sub>		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Відсутність перитонеальних спайок	20	64,5	11	35,5	4,133	0,043
Помірний спайковий процес	9	29,0	7	22,6	0,076	0,783
Виражений спайковий процес	2	6,5	13	41,9	10,641	0,002
Вісцеро-вісцеральні зрощення	1	3,2	3	9,7	1,069	0,302
Порушення вісцерального слайдингу в ділянці п/о рубця	8	25,8	17	54,8	5,429	0,020
Спайковий процес у малому тазі (дівчата)	4/17	23,5	7/15	46,7	1,891	0,170

Згідно з даними табл. 6.4, у дітей ОГ<sub>1</sub> наявність, вираженість та розповсюдженість інтраабдомінального спайкового процесу були достовірно нижчими у порівнянні з хворими КГ<sub>1</sub>. Вираженість спайкового процесу у дітей ОГ<sub>1</sub> була у 6 разів меншою, ніж у хворих КГ<sub>1</sub> (6,5 % проти 41,9 %). Порушення вісцерального слайдингу в ділянці п/о рубця та спайковий процес у малому тазі в дівчат ОГ<sub>1</sub>, за нашими даними, зустрічалися удвічі рідше в порівнянні з КГ<sub>1</sub>.

Таким чином, згідно з даними табл. 6.4, інтраопераційна профілактика гелем на основі гіалуронату натрію у дітей ОГ<sub>1</sub> приводила до достовірного зниження наявності, вираженості та розповсюдженості інтраабдомінального спайкового процесу у порівнянні із КГ<sub>1</sub>.

Вважаємо за необхідне наголосити, що провідне значення у підсумковому аналізі результатів надавали візуалізації перитонеальних зрощень при УЗД ОЧП. Зокрема, кількість пацієнтів без УЗ-ознак перитонеальних спайок була достовірно більшою в ОГ<sub>1</sub> – 20 (64,5 %), тимчасом як у КГ<sub>1</sub> було лише 11 (35,5 %) таких хворих. Серед пацієнтів ОГ<sub>1</sub> здебільшого був помірний спайковий процес. Загальні

результати УЗ-оцінки спайкоутворення проілюстровані на діаграмі 6.3. Як видно з діаграми, кількість пацієнтів КГ<sub>1</sub> з ознаками вираженого спайкоутворення становила 13 (41,9 %), у порівнянні із 2 (6,5 %) в ОГ<sub>1</sub>.

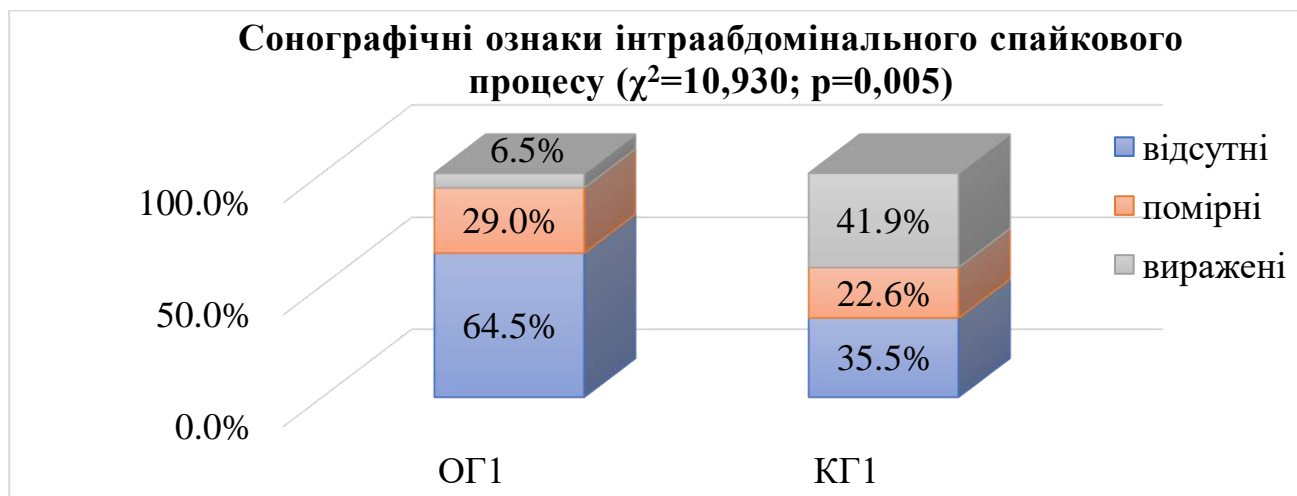


Рис. 6.3. Розповсюдженість післяопераційного спайкоутворення відповідно до результатів УЗ-моніторингу

Як клінічні критерії для оцінки ефективності безпосередніх результатів профілактики первинного спайкоутворення у дітей з АП було використано суб'єктивні та об'єктивні ознаки, представлені у табл. 6.5.

Таблиця 6.5

#### Клінічні критерії оцінки безпосередніх результатів лікування дітей

Критерій	Критерії оцінки результату		
	Добрий	Задовільний	Незадовільний
Тривалість госпіталізації	До 15 діб	15–20 діб	Більше 20 діб
Ускладнення післяопераційного періоду	Немає	Не потребувало релапаротомії	Релапаротомія
Біль у животі	Немає	Легкої інтенсивності	Виражений
Здуття живота	Немає	Незначне	Виражене
Диспептичні явища	Немає	Періодичні	Регулярні
Порушення випорожнення	Немає	Періодично	Регулярні
Біль при розгинанні	Немає	Немає	Є
УЗ-ознаки спайок ОЧП	Немає	Помірні	Виражені

Наявність ознаки оцінювалася в 1 бал. Результат лікування за наведеними критеріями було розцінено як «добрий» при сумарному значенні 0–1 бали, «задовільний» – 2–4 бали, «незадовільний» – 5–8 балів.

Аналіз клінічних результатів лікування пацієнтів досліджуваних груп проілюстровано на рис. 6.4.

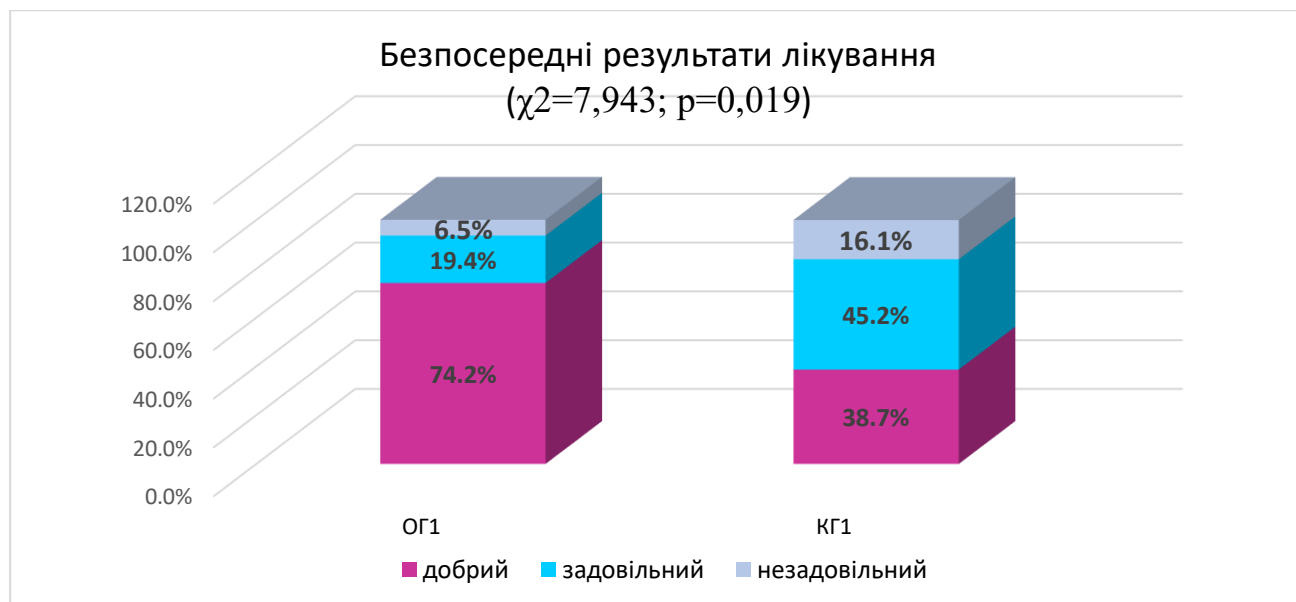


Рис. 6.4 Безпосередні клінічні результати лікування пацієнтів досліджуваних груп

Як видно на рис. 6.4, «добрий» безпосередній результат було отримано майже вдвічі частіше у пацієнтів ОГ<sub>1</sub> – у 23 (74,2 %) випадках, тимчасом як у хворих КГ<sub>1</sub> «добрий» результат був тільки в 11 (35,5 %) випадках. Значення  $\chi^2$  дорівнює 7,943 при критичному значенні 5,991 та рівні значущості  $p=0,05$ . Тобто результати лікування були достовірно кращими у групі пацієнтів (ОГ<sub>1</sub>), де інтраопераційно було застосовано ААГ.

У дітей ОГ<sub>1</sub> «незадовільний» безпосередній результат відзначено тільки у 2 (6,5 %) випадках, тимчасом як у дітей КГ<sub>1</sub> «незадовільний» безпосередній результат спостерігався у 5 (16,1 %) випадках, тобто у 2,5 рази частіше.

Таким чином, інтраопераційне застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл для профілактики первинного післяопераційного спайкоутворення у дітей з

перитонітом є безпечним, оскільки не збільшує ризик розвитку ускладнень та релапаротомії, не подовжує післяопераційний ілеус та не впливає на строки перебування у стаціонарі. Тривалість післяопераційного парезу кишечника, необхідність декомпресії за допомоги НГЗ, час лікування у відділенні інтенсивної терапії та загалом у стаціонарі, частота післяопераційних ускладнень і необхідність у релапаротомії статистично суттєво не відрізнялися між досліджуваними групами. Крім того, продемонстрований вплив засобу на пришвидшення ліквідації ознак системного запалення у післяопераційному періоді.

Тим же часом наполягаємо, що застосування даної методики профілактики первинного післяопераційного спайкоутворення (інтраопераційне застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл) ефективно зменшує вираженість та розповсюдженість інтраабдомінального спайкового процесу, що було підтверджено завдяки клінічним та УЗ-критеріям: «добрий» безпосередній результат отримано майже вдвічі частіше у пацієнтів ОГ<sub>1</sub> – у 23 (74,2 %) випадках, у порівнянні з 11 (35,5 %) випадками у хворих КГ<sub>1</sub>. Інтраопераційне використання ААГ зменшувало утворення післяопераційних спайок у дітей, не погіршуючи післяопераційного перебігу.

## **6.2. Ефективність гелю на основі гіалуронату натрію для профілактики формування спайок *de novo***

### **6.2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп.**

Метою другої серії проспективного етапу було дослідження ефективності та безпечності застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл для профілактики рецидивів (*de novo*) СКН після її оперативного лікування.

Для цього було проведене дослідження особливостей клінічного перебігу захворювання у 62 дітей з першим епізодом ПСКН. Із них 30 дітей увійшли до основної досліджуваної групи (ОГ<sub>2</sub>), до контрольної групи порівняння (КГ<sub>2</sub>)



увійшло 32 дитини. Період катамнестичного спостереження становив  $(16,2 \pm 3,6)$  та  $(16,1 \pm 4,1)$  місяця відповідно. Наявність у пацієнтів на момент оперативного втручання некротичних змін у ділянках кишечника та, відповідно, показань до резекції було критерієм виключення із дослідження.

Як видно з даних табл. 6.6, хлопчиків у ОГ<sub>2</sub> було 14 (46,7 %), дівчаток 16 (53,3 %), у КГ<sub>2</sub> 15 (46,9 %) та 17 (53,1 %) відповідно. Середній вік пацієнтів становив  $(12,1 \pm 3,9)$  року в ОГ<sub>2</sub> та  $(11,7 \pm 4,2)$  у КГ<sub>2</sub>. Тривалість захворювання на момент звернення до хірурга дорівнювала  $(18,6 \pm 8,4)$  та  $(17,5 \pm 14,7)$  год відповідно.

Таблиця 6.6

**Характеристика груп другого етапу проспективного дослідження**  
( $p > 0,05$ )

Ознака		Група дослідження	
		ОГ <sub>2</sub> , n=30	КГ <sub>2</sub> , n=32
Стать	хлопчики	14 (46,7 %)	15 (46,9 %)
	дівчатка	16 (53,3 %)	17 (53,1 %)
Вік, років		$12,1 \pm 3,9$	$11,7 \pm 4,2$
Тривалість захворювання, годин		$18,6 \pm 8,4$	$17,5 \pm 14,7$
Peritoneal adhesions index (PAI)		$10,0 \pm 4,7$	$9,9 \pm 5,3$
Період катамнестичного спостереження, міс.		$16,2 \pm 3,6$	$16,0 \pm 4,1$

Важливим показником, необхідним для адекватного порівняння результатів лікування між групами, безумовно, є розповсюдженість інтраабдомінального спайкового процесу, визначеного інтраопераційно. Для цього дослідження ми оцінювали даний параметр за PAI згідно із сучасними рекомендаціями світової спільноти з невідкладної хірургії (World Society of Emergency Surgery) [291]. Цей показник у середньому дорівнював  $(10,0 \pm 4,7)$  у пацієнтів ОГ<sub>2</sub> та  $(9,9 \pm 5,3)$  у КГ<sub>2</sub>. Таким чином, між групами немає суттєвих відмінностей за наведеними параметрами ( $p > 0,05$ ).

Лікування пацієнтів обох груп розпочинали із консервативних заходів: декомпресія ШКТ за допомогою НГЗ, корекція водно-електролітних порушень, антибактеріальна профілактика, симптоматична терапія. За показаннями виконувалось пероральне контрастування ШКТ водорозчинними контрастними речовинами із дослідженням пасажу контрасту.

Показанням до хірургічного втручання була неефективність консервативних заходів протягом 8–12 год. За підозри на странгуляційний характер непрохідності оперативне втручання виконували після короткої передопераційної підготовки протягом 1–3 год.

Пацієнтам обох груп було виконано адгезіолізис з усуненням кишкової непрохідності. У 6 пацієнтів з ОГ<sub>2</sub> та у 8 пацієнтів з КГ<sub>2</sub> під час втручання також було виконано оментектомію. Після закінчення основного етапу втручання та санації черевної порожнини пацієнтам ОГ<sub>2</sub> інтраопераційно здійснювали аплікацію ААГ на невеликі ділянки десерозування, залишки роз'єднаних адгезій та парієтальну очереvinу в ділянках травмування та післяопераційної рани. Лікування пацієнтів обох груп у післяопераційному періоді проводили за однаковими принципами, що включало патогенетичну та симптоматичну терапію: інфузійну терапію з метою підтримки водно-електролітного гомеостазу, післяопераційне знеболення, антибіотикопрофілактику, стимуляцію перистальтики та парентеральне харчування за показаннями. Важливими принципами післяопераційного менеджменту вважали ранню мобілізацію хворих і початок ентерального харчування.

### **6.2.2 Безпосередні результати лікування пацієнтів досліджуваних груп.**

Було проаналізовано динаміку клініко-лабораторних даних під час стаціонарного етапу лікування. Для цього, як і на попередньому етапі проспективного дослідження, проводилось щоденне обстеження всіх дітей досліджуваних груп. Результати аналізу післяопераційного моніторингу за критеріями підсумовано у табл. 6.7.

При вивченні ефективності результатів впливу застосування ААГ на перебіг безпосереднього післяопераційного періоду було проаналізовано термін відновлення перистальтичної активності, початку ентерального харчування, переведення дитини з відділення інтенсивної терапії, частота та структура післяопераційних ускладнень, загальна тривалість стаціонарного лікування (див. табл. 6.7). Статистична достовірність щодо відмінності середніх значень визначалася за допомогою t-критерію Стюдента. Для категоріальних даних було розраховано критерій  $\chi^2$  Пірсона. Відмінність вважали статистично значущою при значенні  $p \leq 0,05$ .

Таблиця 6.7

### Динаміка клініко-лабораторних даних у ранньому післяопераційному періоді

Ознака		ОГ <sub>2</sub> , n= 30	КГ <sub>2</sub> , n= 32	T <sub>CT</sub> / $\chi^2$	p
Тривалість лікування у відділенні АІТ, доба		2,80±1,07	3,0±1,55	0,11	0,916
Об'єм закидання за НГЗ, мл	1-ша доба	126,5±27,4	137,0±37,0	0,24	0,814
	<b>2-га доба</b>	<b>63,7±14,7</b>	<b>108,4±16,7</b>	<b>2,05</b>	<b>0,045</b>
	3-тя доба	12,0±4,7	16,4±5,4	0,610	0,541
Видалення НГЗ, доба		2,0±0,7	2,1±1,0	0,11	0,916
Відновлення перистальтики, доба		2,5±0,4	2,3±0,6	0,38	0,703
Початок ентерального харчування, доба		2,9±1,6	3,0±0,5	0,10	0,919
Відновлення випорожнень, доба		2,4±0,7	2,9±1,1	0,41	0,680
Кількість лейкоцитів, Г/л	1-ша доба	10,8±5,6	11,3±4,9	0,07	0,943
	3-тя доба	10,4±4,6	10,5±3,7	0,01	0,993
	5-та доба	9,8±5,3	8,0±6,0	0,22	0,826
Післяопераційні ускладнення		2	2	-	-
Релапаротомія		0	1	0,953	0,329
Тривалість госпіталізації, доба		14,4±6,9	15,1±3,7	0,06	0,948

Як свідчать дані табл. 6.7, застосування ААГ не має негативного впливу на перебіг безпосереднього післяопераційного періоду. За більшістю критеріїв не було визначено статично значущих відмінностей між групами.

Слід відмітити тенденцію до більш раннього відновлення моторно-евакуаторної функції ШКТ у групі, де інтраопераційно було застосовано ААГ. Зокрема, середні значення об'єм закиду за НГЗ та терміну його видалення, відновлення перистальтики, початку харчування у післяопераційному періоді були меншими у пацієнтів ОГ<sub>2</sub>. Крім того, різниця у середньому об'ємі закиду за НГЗ на 2-гу післяопераційну добу, що становив  $(63,7 \pm 14,7)$  мл у ОГ<sub>2</sub> і  $(108,4 \pm 16,7)$  мл у КГ<sub>2</sub>, була статистично достовірною при  $p < 0,05$ . Проте для інших критеріїв оцінки відмінності між середніми показниками не досягли встановленого *p*-рівня значущості за даного розміру вибірки, тому це питання потребує подальшого вивчення у більших за розміром групах пацієнтів.

Щодо ризику ускладненого перебігу безпосереднього післяопераційного періоду, подібні випадки були поодинокими та достовірно не відрізнялися між групами. Так, переважали ускладнення з боку п/о рани. В ОГ<sub>2</sub> було зафіксовано 2 (6,7 %) випадки нагноєння післяопераційної рани, інтраабдомінальних ускладнень не відмічалось. У КГ<sub>2</sub> нагноєння рани виникло у 1 (3,2 %) пацієнта, ще в однієї дитини на 10-ту післяопераційну добу розвинулися явища ранньої СКН, що потребувало релапаротомії.

Пацієнтам обох груп перед виписуванням зі стаціонару проводилось контрольне трансабдомінальне УЗД ОЧП. Проте, враховуючи, що пацієнти цього етапу досліджень оперовані повторно, неможливо віддиференціювати спайки, що були сформовані саме внаслідок втручання з приводу СКН. Крім того, повторні втручання, а також наявність значних п/о рубцевих змін черевної стінки змінюють сонографічну анатомію парієтального комплексу та відповідно роблять порівняння сонографічної картини для визначення антиадгезивної ефективності запропонованого методу не коректним. Тому для визначення ефективності превентивної дії ААГ на повторне формування спайок після проведеного адгезіолізису ми орієнтувалися на клінічно-значущі наслідки інтраабдомінального

спайкоутворення, а саме: кількість госпіталізацій з приводу СКН та повторних оперативних втручань, наявність порушень пасажу ШКТ, хронічних розладів травлення та больових синдромів, показники якості життя дитини. Віддалені результати досліджень наведені у підрозділі 6.3.

### **6.3 Віддалені результати лікування пацієнтів досліджуваних груп**

Критеріями ефективності запропонованої методики профілактики надмірного післяопераційного спайкоутворення вважали частоту госпіталізації, з приводу зумовлених спайковим процесом ускладнень, кількість повторних оперативних втручань, відмінності між показниками якості життя протягом періоду катамнестичного спостереження, який становив у середньому  $(15,1 \pm 3,6)$  місяця після виписування із хірургічного стаціонару.

Головним віддаленим критерієм ефективності було зниження кількості госпіталізацій та необхідності у хірургічному лікуванні з приводу СКН. Для першої частини дослідження, тобто для дітей, оперованих з приводу перитоніту, період післяопераційного спостереження становив у середньому  $(14,0 \pm 3,4)$  місяця. Відповідно до проведеного нами аналізу особливостей виникнення та перебігу СКН у дітей, цей період є достатнім, оскільки у переважній більшості випадків (89,7 %) перший епізод СКН виникає протягом року після первинного втручання (див. розділ 4).

Відмінності між віддаленими результатами першої частини проспективного етапу проілюстровано на рис. 6.5.

Кількість госпіталізацій з приводу СКН у групі ОГ<sub>1</sub>, де проводилася інтраопераційна профілактика спайкоутворення, становила 1 (3,2 %) випадок у порівнянні з 5 (16,1 %) у КГ<sub>1</sub>. Ця різниця є статистично достовірною ( $\chi^2=4,026$ ;  $p=0,045$ ). Тобто у дітей КГ<sub>1</sub> рецидив СКН виникав у 5 разів частіше, ніж у дітей ОГ<sub>1</sub>, яким проводилася профілактика первинного інтраабдомінального спайкоутворення. При дослідженні частоти оперативних втручань з приводу ПСКН було визначено таке: один випадок СКН в ОГ<sub>1</sub> потребував оперативного лікування,

у КГ<sub>1</sub> необхідність у лапаротомії з приводу ПоСКН виникла у 3 випадках ( $\chi^2=1,069$ ;  $p=0,302$ ).

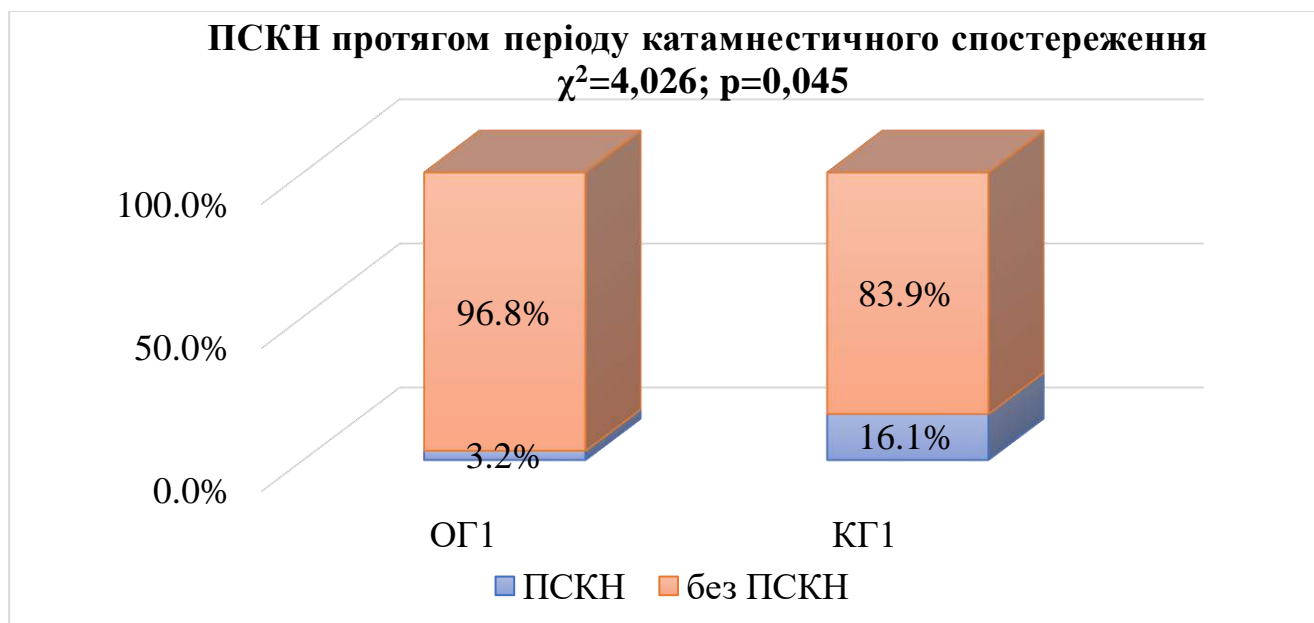


Рис. 6.5 Випадки пізньої спайкової кишкової непрохідності у пацієнтів досліджуваних груп

Таким чином, у групі, де проводилася інтраопераційна профілактика, частота лапаротомій з приводу ПСКН була нижчою, проте ця різниця не є статистично достовірною при даному розмірі досліджуваних груп ( $p>0,05$ ).

Довгострокові результати лікування пацієнтів, включених до другої частини проспективного етапу досліджень, були такими (табл. 6.8): явища ПСКН виникли у 2 (6,7 %) дітей з ОГ<sub>2</sub>, тимчасом як у пацієнтів КГ<sub>2</sub> – у 3 (9,4 %) випадках, тобто в 1,5 рази менше за дітей, у яких не проводилася інтраопераційна профілактика вторинного спайкоутворення.

Клінічна ефективність застосування ААГ для профілактики формування спайок *de novo* підтверджена і тим, що оперативне лікування ПСКН дітей ОГ<sub>2</sub> було вдвічі менше, ніж дітей КГ<sub>2</sub> (3,3% проти 6,3 %).

Слід відмітити, що один із зазначених пацієнтів з ОГ<sub>2</sub> був госпіталізований з приводу явищ ПСКН двічі. Під час першої госпіталізації усунення явищ КН було досягнуто консервативними заходами, проте через 2 місяці дитина госпіталізована повторно та було виконано лапароскопічно адгезіолізис з приводу явищ часткової

ПСКН, що зберігалися на тлі консервативних заходів й хронічного абдомінального больового синдрому.

Таблиця 6.8

**Клінічна ефективність застосування антиадгезійного гелю для  
профілактики формування спайок *de novo***

Критерій	ОГ <sub>2</sub> , n= 30		КГ <sub>2</sub> , n= 32		$\chi^2$	p
	Абс.	%	Абс.	%		
РСКН	0	0	1	3,1	0,953	0,329
Госпіталізовані з приводу ПСКН	2	6,7	3	9,4	0,153	0,696
Оперативне лікування СКН	1	3,3	2	6,3	0,286	0,593
Рецидивний перебіг ПСКН	2	6,7	2	6,3	0,004	0,947
РАІ	6,0		8,0		-	>0,05

У дітей, що були прооперовані з приводу ПСКН повторно, для об'єктивізації інтраопераційної картини проводилася оцінка розповсюдженості спайкового процесу за РАІ. Цей показник становив 6,0 для дитини з ОГ<sub>2</sub> та відповідно 8,0 (6,0; 10,0) для дітей з КГ<sub>2</sub>. На жаль, враховуючи поодинокі випадки повторного хірургічного лікування ПСКН, що спостерігалися у нашому дослідженні, зробити достатньо обґрунтовані висновки щодо протективного впливу ААГ не видається можливим.

Одним з основних показників результату лікування у педіатричній практиці, згідно з даними літератури, є показник якості життя пацієнта, який переніс те чи інше втручання у довгостроковій перспективі. Оскільки цей параметр є інтегральним, він залежить, в тому числі, й від прихованих чинників, які не можуть бути об'єктивізовані за допомогою фізикального обстеження або інструментальних методів досліджень, проте мають вплив на такі фактори, як хронічна втома, зниження когнітивних функцій, порушення соціальної адаптації або емоційної сфери тощо. Для оцінки якості життя пацієнтів усіх груп проспективного етапу дослідження було розроблено анкету (табл. 6.9) для квазімоніторингу на основі

вживаних у клінічній практиці опитувальників для оцінки якості життя дітей із хронічними захворюваннями різного характеру [79] та доповнено питаннями з приводу типових скарг пов'язаних зі спайками станів.

Таблиця 6.9

**Анкета для оцінки якості життя дітей з перитонеальними спайками**

Як часто протягом останнього місяця у вашої дитини виникали труднощі із...					
Фізична активність	Ніколи	Майже ніколи	Іноді	Часто	Завжди
Ходьба на тривалу відстань	0	1	2	3	4
Біг	0	1	2	3	4
Участь у спортивних іграх	0	1	2	3	4
Піднімання ваги	0	1	2	3	4
Виконання завдань по дому	0	1	2	3	4
Скарги на болі	0	1	2	3	4
Втомлюваність	0	1	2	3	4
Емоціональна сфера / Соціалізація	Ніколи	Майже ніколи	Іноді	Часто	Завжди
Почуття пригніченості, занепокоєння	0	1	2	3	4
Проблеми зі сном	0	1	2	3	4
Труднощі в спілкуванні з дітьми	0	1	2	3	4
Інші діти дражнять її/ його	0	1	2	3	4
Концентрація уваги в школі	0	1	2	3	4
Проблеми з успішністю в школі	0	1	2	3	4
Пропуск школи через погане самопочуття	0	1	2	3	4
Пропуск школи через візит до лікаря	0	1	2	3	4
Гастроінтестинальні симптоми	Ніколи	Майже ніколи	Іноді	Часто	Завжди
Чи турбував вашу дитину біль або дискомфорт у верхній частині живота?	0	1	2	3	4
Чи була в дитини печія? (Неприємне пекуче або жалюче відчуття в ділянці грудної клітки)	0	1	2	3	4
Чи були у дитини напади нудоти? (Неприємне відчуття, яке може призвести до блювання)	0	1	2	3	4



Продовження табл.6.9

Чи було у дитини бурчання в животі? («Вібрація» або неприємні звуки в животі)	0	1	2	3	4
Чи було у дитини здуття живота?	0	1	2	3	4
Чи була у дитини діарея?	0	1	2	3	4
Чи були у дитини тверді калові маси?	0	1	2	3	4
Чи були епізоди, коли дитина не встигала до туалету?	0	1	2	3	4
Загальні питання				Так	Ні
Чи дотримується дитина дієти?					
Чи проходила дитина фізіолікування після виписування зі стаціонару?					
Чи проходила дитина санаторно-курортне лікування?					
Чи отримувала дитина свічки з Дістрептазою після виписування зі стаціонару?					

До анкети включено 23 питання, що охоплюють загальний стан, психоемоційну сферу дитини, фізичну активність, соціалізацію та гастроінтестинальні симптоми. Кожна з вказаних ознак погіршення якості життя дитини мала бути оцінена батьками та/або самою дитиною «так» чи «ні» або за частотою виникнення за п'ятибальною шкалою від «ніколи – 0 балів», до «завжди – 4 бали». Тобто теоретичний діапазон можливих результатів опитування становить від 0 до 92 балів.

Заповнення анкети проводилось під час опитування за телефоном або під час чергового візиту до лікарні для контрольного огляду.

Період катамнестичного спостереження становив в середньому  $(15,1 \pm 3,6)$  місяця після виписування із хірургічного стаціонару.

Отримані дані розподілилися так (табл. 6.10). Для оцінки статистичної достовірності відмінностей між групами попарно було розраховано t-критерій Стюдента. Як видно з табл. 6.10, хоча показники середніх балів якості життя є кращими у групах пацієнтів, де було застосовано ААГ, відмінності із групами порівняння не досягли заданого  $p$ -рівня значущості ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.10

**Результати анкетування пацієнтів проспективного етапу дослідження**

Група пацієнтів	Середній бал при анкетуванні	$t_{\text{ст}}$	$p$ -value
ОГ <sub>1</sub>	23,5±3,9	0,16	0,87
КГ <sub>1</sub>	22,5±3,4		
ОГ <sub>2</sub>	34,6±4,6	0,22	0,83
КГ <sub>2</sub>	36,0±4,3		
АП	22,9±3,7	<b>2,07</b>	<b>0,04</b>
ПСКН	34,6±4,3		

Так, у першій серії дослідження стосовно вивчення ефективності профілактики первинного інтраабдомінального спайкоутворення для дітей ОГ<sub>1</sub> середній бал за цією шкалою становив (23,5±3,9), для пацієнтів КГ<sub>1</sub> – (22,2±3,4). У другій серії дослідження при порівнянні результатів інтраопераційної профілактики вторинного (*de novo*) інтраабдомінального спайкоутворення якості життя хворих ОГ<sub>2</sub> оцінено у середньому (34,6±4,6) бала, у дітей з КГ<sub>2</sub> – (36,0±4,3) бала.

Цікаві результати було отримано при порівнянні показників якості життя дітей, прооперованих лише з приводу АП, і дітей, прооперованих також з приводу ПоСКН, тобто учасників першої та другої частини проспективного етапу дослідження відповідно. Середній показник за шкалою для дітей після оперативного лікування перитоніту становив (22,9±3,7) бала, а для дітей з ПоСКН – (34,6±4,3). Ця різниця є статично значущою:  $t$ -критерій Стюдента дорівнює 2,07;  $p=0,04$ . Отже, якість життя дітей із перитонеальними спайками, тобто оперованих повторно, є достовірно нижчою, що в черговий раз підкреслює значення цієї проблеми в практиці дитячого хірурга.

Також слід зазначити низький рівень дотримання рекомендацій пацієнтами після виписування зі стаціонару. Так, дієтичних рекомендацій дотримувалися лише 12 (19,4 %) пацієнтів після оперативного втручання с приводу АП та 15 (24,2%)

пацієнтів із ПоСКН. Випадки продовження лікування в амбулаторних умовах або на санаторно-курортному етапі взагалі є поодинокими.

Підсумовуючи вищенаведене, вважаємо за необхідне наголосити, що інтраопераційне застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл як бар'єрного засобу профілактики первинного післяопераційного спайкоутворення у комплексному лікуванні дітей з АП є безпечним, оскільки не збільшує ризик розвитку ускладнень та релапаротомії, не подовжує післяопераційний ілеус і не впливає на терміни госпіталізації. Моніторинг післяопераційного періоду статистично несуттєво відрізнялися між групами хворих, але у дітей ОГ<sub>1</sub> виявлено вплив засобу на прискорення ліквідації SIRS у післяопераційному періоді.

Інтраопераційне використання ААГ на основі гіалуронату натрію надає можливість зменшити утворення післяопераційних спайок у дітей, не погіршуючи післяопераційний перебіг, уникнути ранньої спайкової кишкової непрохідності та рекомендувати розроблену методику до практичного використання.

Нами було досліджено віддалені результати в обстежених дітей у середньому періоді спостереження ( $14,0 \pm 2,4$ ) місяця як оцінку якості життя шляхом квазімоніторингу, враховуючи самопочуття пацієнтів, відчуття дискомфорту у животі, самостійний та провокований фізичним навантаженням біль у животі, здуття живота, виникнення блювання, порушення випорожнень, біль при розгинанні тулуба, УЗ-ознаки перитонеальних спайок, виникнення спайкової непрохідності кишечника та ін.

Головним критерієм оцінки результатів ефективності застосування запропонованої профілактики інтраабдомінального спайкоутворення шляхом інтраопераційного використання ААГ на основі гіалуронату натрію було зниження кількості госпіталізацій та необхідності у хірургічному лікуванні з приводу ПоСКН. Кількість госпіталізацій з приводу ПоСКН у ОГ<sub>2</sub>, де проводилася інтраопераційно профілактика спайкоутворення, статистично достовірно становила 3,2 % випадків у порівнянні з 16,1 % у хворих КГ<sub>2</sub>. При дослідженні частоти оперативних втручань з приводу ПоСКН було визначено таке: випадки

ПоСКН у хворих ОГ<sub>2</sub> потребували оперативного лікування у 3,2 %, у пацієнтів КГ<sub>2</sub> необхідність у лапаротомії з приводу ПоСКН виникла у 9,7 % випадках ( $\chi^2=1,069$ ;  $p=0,302$ ).

Таким чином, запропонована інтраопераційна профілактика інтраабдомінального спайкоутворення в п'ять разів зменшувала кількість госпіталізацій та втричі знижувала частоту лапаротомій з приводу ПоСКН.

Виходячи із вищевикладеного, вважаємо доцільним зробити такі висновки:

1. Застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл для інтраопераційної профілактики первинного надмірного післяопераційного спайкоутворення у дітей із гострими запальними захворюваннями ОЧП не має негативних ефектів на перебіг безпосереднього післяопераційного періоду. Профілактика первинного післяопераційного спайкоутворення у комплексному лікуванні дітей з АП шляхом інтраопераційного застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл є безпечною та ефективною.

2. Розповсюдження вісцero-парієтальних та вісцero-вісцeralьних зрощень, визначених сонографічно, є значно меншим після застосування ААГ у лікуванні дітей з гострими запальними захворюваннями ОЧП, а саме: виражений спайковий процес за УЗ-ознаками зафіксовано лише у 6,5 % пацієнтів ОГ<sub>1</sub>, тимчасом у КГ<sub>1</sub> цей показник становив 41,9 % випадків.

3. Застосування ААГ для профілактики формування спайок очеревини *de novo* під час оперативного лікування ПСКН не погіршує перебіг післяопераційного періоду, сприяє пришвидшенню відновлення перистальтичної активності після оперативного втручання.

4. Свідченням ефективності ААГ як засобу первинної профілактики спайкоутворення є статистично менша кількість госпіталізацій з приводу ПСКН в основній дослідній групі протягом періоду катamnестичного спостереження. Кількість госпіталізацій з приводу ПоСКН після застосування ААГ у дітей ОГ<sub>2</sub> достовірно становила 3,2 % випадків, у порівнянні з 16,1 % у хворих КГ<sub>2</sub>.

5. Застосування ААГ для профілактики вторинного інтраабдомінального спайкоутворення при хірургічному адгезіолізісу забезпечує сприятливий перебіг віддаленого післяопераційного періоду у дітей з ПСКН. Проте відмінності між показниками, не досягли заданого рівня статистичної достовірності. Тому це питання потребує подальшого вивчення із залученням більшої кількості пацієнтів.

6. Інтраопераційне використання ААГ у дітей з АП забезпечило «добрий» безпосередній результат достовірно вдвічі частіше у пацієнтів ОГ<sub>1</sub> – у 74,2 %, а у хворих КГ<sub>1</sub> «добрий» результат був тільки у 38,7 % випадків; «незадовільний» безпосередній результат відзначено тільки у 6,5 % дітей ОГ<sub>1</sub>, тимчасом як у КГ<sub>1</sub> він спостерігався майже у 16,1 % випадків.

7. Перитонеальні спайки є фактором, який достовірно погіршує якість життя дитини, що в черговий раз підкреслює значення профілактики спайкоутворення в практиці дитячого хірурга.

#### **Наукові роботи, опубліковані за матеріалами даного розділу**

1. 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> [53].
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. [51].
3. 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. [37].
4. 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. [38].

5. 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. [41].
6. 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. [60].
7. 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. [40].

## РОЗДІЛ 7

### УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на значний прогрес у дослідженні патогенезу післяопераційного спайкоутворення, впровадження сучасних хірургічних технік та матеріалів, що надають змогу зменшити хірургічну травму, це явище залишається нерозв'язаною проблемою сучасної абдомінальної хірургії [1, 13, 118, 196]. У педіатричній практиці клінічні наслідки ППС мають особливо велике значення у зв'язку зі збільшенням обсягу та складністю втручань у дитячій хірургії, зокрема в неонатальному періоді, а також схильністю до підвищеного спайкоутворення саме у дитячому віці внаслідок активності обмінних процесів у сполучній тканині [11, 76, 91, 150]. З другого боку, саме до хірургічного лікування дітей ставлять найвищі вимоги щодо щадного підходу до пацієнта та необхідності не лише у ліквідації існуючої патології, а й повноцінній реабілітації та відновленні повноцінного рівня життя дитини.

Аналіз сучасних даних літератури показав, що сьогодні недостатньо вивчені питання діагностики, прогнозування та патогенетично обґрунтованої профілактики післяопераційного адгезіогенезу. Чи не єдиним нині способом профілактики ППС з клінічно доведеною ефективністю, що рекомендований до застосування у клінічній практиці, є інтраопераційне застосування бар'єрних протиспайкових засобів у вигляді гелів або мембран [45, 85, 179, 190]. Проте дані досліджень суперечливі, відсутні однозначні рекомендації щодо оптимального способу застосування, використання бар'єрної профілактики в умовах перитоніту або за наявності кишкових швів, що, відповідно, потребує подальшого вивчення.

Також не існує загальноприйнятих 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 розвитку спайкозумовлених ускладнень. Розв'язання цих проблем дозволило б значно знизити кількість клінічно маніфестованих наслідків післяопераційного інтраабдомінального спайкового процесу у ранньому і віддаленому

післяопераційних періодах. Вищевикладене визначає актуальність нашого дослідження.

Для визначення особливостей клінічного перебігу післяопераційного інтраабдомінального спайкового процесу, факторів ризику, розробки способу прогнозування та профілактики цього ускладнення вважали за доцільне провести клініко-експериментальне дослідження у кілька етапів. Виконання роботи було розподілене на такі етапи: клінічний, експериментальний, ретроспективний та проспективний.

Клінічний етап роботи виконано за період 2014–2020 рр. на клінічній базі кафедри дитячої хірургії Одеського національного медичного університету – у хірургічних відділеннях КНП «ООДКЛ» ООР.

Загалом під нашим спостереженням за цей період перебувало 428 дітей з набутою кишковою непрохідністю, серед яких ППС були етіологічним чинником КН у кожної п'ятої дитини (20,8 %) (рис. 7.1).

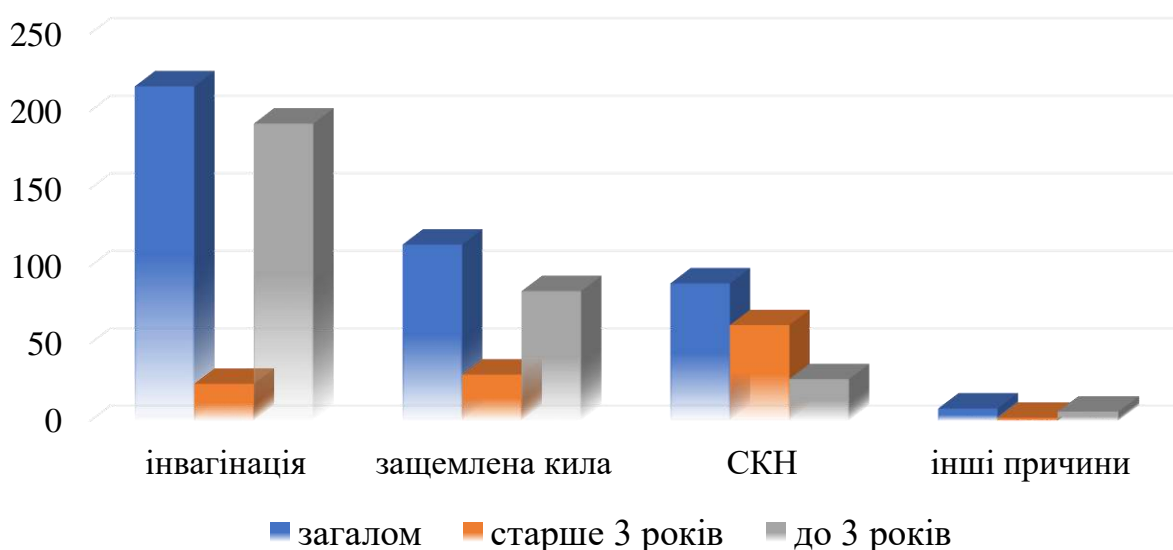


Рис. 7.1 Розподіл дітей за механізмом виникнення набутої кишкової непрохідності

При цьому у віковій групі до 3 років провідною причиною набутої КН була інвагінація (192; 62,4 %), тимчасом як у дітей старшого віку – післяопераційні перитонеальні спайки (62; 52,5 %).



Об'єктом ретроспективного етапу дослідження були післяопераційні перитонеальні спайки у 93 дітей, що знаходилися на лікуванні у період з вересня 2014 р. по березень 2019 р. Більшість цих дітей були госпіталізовані з приводу СКН – 89 (95,7 %), решта – з приводу хронічного абдомінального болю, зумовленого спайками. Серед дітей госпіталізованих з приводу ПоСКН, хлопчиків було 52 (58,4 %), дівчаток – 37 (41,6 %). Переважали діти після 3 років (69; 66,0 %).

При аналізі станів, які були причиною первинного хірургічного втручання, було визначено, що, частіше за все, первинна операція була виконана із приводу гнійно-запальних захворювань ОЧП (рис. 7.2). Цей факт, з одного боку, підкреслює патогенетичне значення медіаторів запалення у пригніченні фібринолітичних процесів у черевній порожнині, що є рушійним патогенетичним чинником формування зрощень очеревини [93, 152, 180], а з другого – обґрунтовує необхідність розробки способу профілактики утворення ППС саме у пацієнтів з перитонітом.

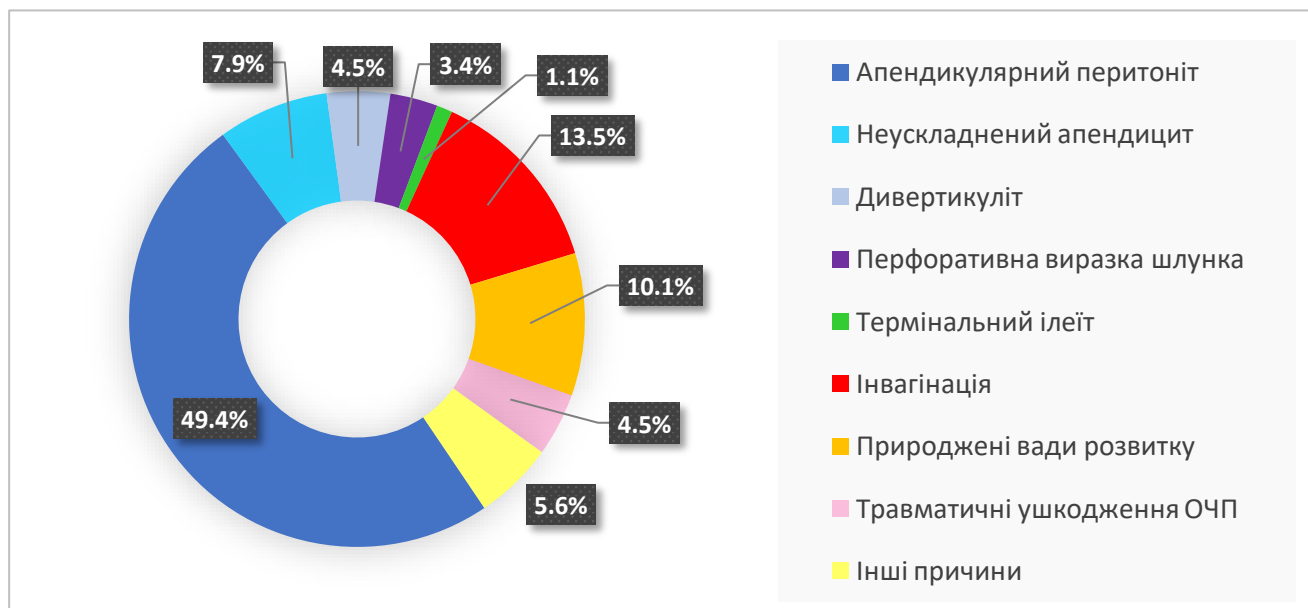


Рис. 7.2 Розподіл хворих за характером первинної патології

Найчастішою первинною патологією були АП (44; 49,4 %) та неускладнений апендицит (7; 7,8 %). Оперативне лікування дивертикуліту передувало розвитку СКН у 4 (4,5 %) випадках, перфоративної виразки шлунка – у 3,4 %. Серед чинників незапальної природи провідну роль відіграють операції з приводу інвагінації (13,5

%) та природжених вад розвитку – 10,1 % випадків СКН.

У більшості пацієнтів визначалися явища ПСКН – 71 (79,7 %) дитина. Середній час до виникнення першого епізоду ПСКН після первинного хірургічного втручання становив при цьому  $(26,6 \pm 27,9)$  місяця. Більшість хворих – 65 (91,5 %), були госпіталізовані з приводу СКН протягом 2 років після операції, тому цей період може вважатися достатнім для спостереження при визначенні ефективності засобів профілактики спайкових ускладнень. Давність захворювання на момент госпіталізації становила від 3 до 72 год від початку захворювання, в середньому  $(13,9 \pm 10,6)$  год.

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. При цьому слід зазначити, що у клінічній картині СКН у дітей старшого віку провідну роль відігравали місцеві ознаки та «класичні» симптоми непрохідності. Натомість у пацієнтів молодшої клінічної групи, в першу чергу, привертали увагу явища ексикозу, інтоксикації та гемодинамічні порушення при мізерній місцевій симптоматиці.

Розвиток РСКН в усіх наших спостереженнях відбувався на тлі затяжного перебігу перитоніту, у більшості випадків супроводжувався розвитком післяопераційних інфільтратів, абсцесів, оментиту, що й зумовлювали показання до релапаротомії. При цьому і основними клінічними проявами були: тахікардія (83,3 %), наростання ознак системного запалення (94,4 %), пригнічення перистальтики (50,0 %), відсутність випорожнень (83,3 %), погіршення загального стану дитини (72,2 %), збільшення закидання за НГЗ (61,1 %) або багаторазове блювання (33,3 %). Тим же часом класичні ознаки КН не були типовими для цієї категорії хворих.

Термін та обсяг лікування хворих залежали як від строків виникнення явищ СКН, так і від загального стану дитини, що визначалося комплексно за допомогою клінічного обстеження, лабораторних даних, УЗД та рентгенологічного дослідження. За відсутності ознак перитоніту або странгуляції починали з

консервативних заходів, які, у разі їхньої неефективності, слугували передопераційною підготовкою. До комплексу заходів входили: декомпресія ШКТ; інфузійна терапія з корекцією водно-електролітного дисбалансу; антибіотикопрофілактика, посиндромальна та симптоматична терапія.

У більшості дітей, що перебували під нашим спостереженням (71; 79,8 %), було діагностовано повну непрохідність кишечника. Необхідність у хірургічному втручанні виникла у 74 (83,1 %). В усіх випадках непрохідність була тонкокишковою.

Варіанти обсягу втручань, що були застосовані в хірургічному лікуванні хворих з СКН, продемонстровані на діаграмі (рис. 7.3).



Рис.7.3 Обсяг лікування дітей з перитонеальними спайками: 1 – консервативне лікування; 2 – лапароскопічний адгезіолізис; 3 – відкритий адгезіолізис; 4 – адгезіолізис, резекція некротизованої ділянки кишечника, первинний анастомоз; 5 – адгезіолізис, резекція некротизованої ділянки кишечника, формування стоми

Найчастіше обсяг хірургічного лікування становив адгезіолізис із ліквідацією КН (63; 67,8 %). У 22 (29,3 %) випадках інтраопераційно було визначено наявність странгуляції з ішемією ділянки кишечника. Необоротні некротичні зміни внаслідок странгуляції, що зумовили необхідність виконання резекції ділянки тонкої кишки, були визначені у 12,9 % випадків та у 4,3 % випадків супроводжувались явищами перитоніту.

Важливе значення для практичної діяльності має визначення клініко-параклінічних даних, що супроводжують странгуляційну КН, оскільки саме наявність странгуляції зумовлює необхідність термінового хірургічного втручання. Тому вважали за доцільне провести аналіз зв'язку окремих симптомів, даних лабораторно-інструментальних досліджень і характеру інтраабдомінального процесу, визначеного інтраопераційно.

Загалом було проаналізовано прогностичну цінність 36 ознак, які патогенетично можуть бути пов'язані з наявністю странгуляції. Для цього було використано аналіз таблиць спряженості за допомогою критерію  $\chi^2$  Пирсона. До аналізу включено клініко-анамнестичні та параклінічні дані 89 дітей з СКН, з яких у 67 (75,3 %) спостерігався обтураційний характер непрохідності, у 22 – странгуляційний. Статистично достовірний зв'язок із странгуляційним характером непрохідності продемонстрували 8 ознак (рис. 7.4).

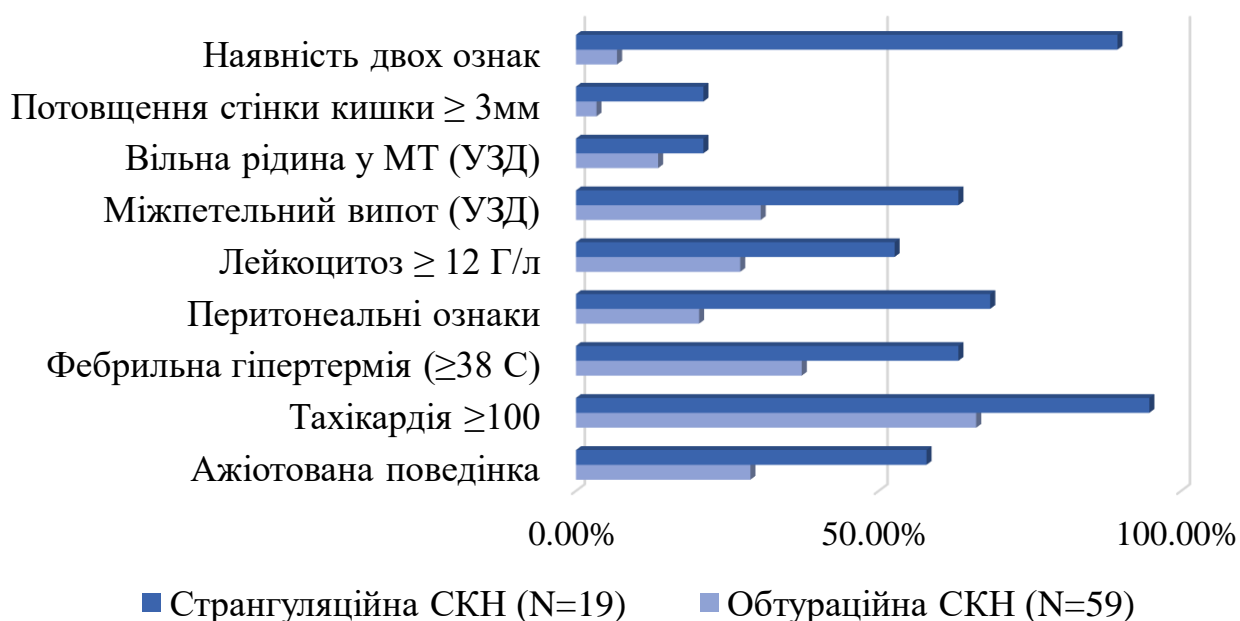


Рис. 7.4 Прогностичні фактори наявності странгуляції ( $p < 0,05$ )

Це такі ознаки, як-от: ажіотована поведінка дитини ( $p=0,022$ ), тахікардія ( $p=0,015$ ), фебрильна гарячка ( $p=0,048$ ), позитивні симптоми подразнення очеревини при первинному огляді ( $p \leq 0,001$ ), наявність гіперлейкоцитозу ( $p=0,04$ ). Високу інформативність у предикції странгуляції має визначення вільної рідини у череві

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

Сьогодні основною категорією засобів для інтраопераційної профілактики спайкоутворення, що рекомендовані для застосування у клінічній практиці, є бар'єрні засоби [191, 291]. Проте не визначено їхній оптимальний склад, спосіб застосування. Дані різних авторів різняться, а загалом доказова база для цієї категорії засобів ще не є достатньою, особливо у дитячій хірургії. Для розробки ефективної та доступної превентивної стратегії вважали за доцільне вивчити ефективність ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію різного складу в експерименті як в умовах перитоніту, так і в асептичних умовах для визначення ефективності та оптимізації застосування засобу у практиці дитячих хірургів.

Об'єктом дослідження експериментального етапу були статевозрілі щури лінії Wistar обох статей. Моделювання спайкового процесу 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 № 138302 від 25.11.2019 р.).

У рану виводилася сліпа кишка, яка у щурів є дуже мобільною. Абразія серозного покриву *саесит* проводилася стерильною цервікальною щіточкою у напрямку вздовж кишки до появи точкових крововиливів у вигляді «кров'яної роси». Також проводилося ушкодження парієтальної очеревини у нижніх квадрантах, адже для формування спайок необхідний контакт двох ушкоджених серозних поверхонь [93]. Лапаротомна рана ушивалася двома рядами безперервних швів атравматичною ниткою полісорб 4/0. Після туалету рани лінія швів оброблялася бриліантовою зеленню та медичним клеєм БФ-6.

Для вивчення спайкоутворення за наявності перитоніту за 24 год до проведення основного етапу створення моделі внутрішньоочеревинно вводили 2 мл суспензії фекалій (10 мг подрібнених сухих фекалій у 50 мл). Критеріями наявності перитоніту вважали розвиток системної реакції, яка, в першу чергу,

проявлялася підвищенням температури тіла, зміною поведінки тварин, здуттям живота та/або наявності випоту у черевній порожнині. Розподіл експериментального матеріалу за групами продемонстровано у табл. 3.4 (див. розділ 3).

Після операції за тваринами було організовано спостереження до виведення їх з експерименту. Тварин виводили з досліду на 14-ту добу після втручання шляхом передозування тіопенталу натрію (з розрахунку 100 мг/кг маси). Макроскопічну та гістологічну оцінку інтраабдомінального спайкового процесу проводили на 14-ту добу після моделювання.

Макроскопічна оцінка спайкоутворення виконувалась за бальними шкалами Mathoba та Hoffman [223, 183]. Додатково оцінювали наявність спайок до післяопераційного рубця, випоту в черевній порожнині та ознак кишкової непрохідності. Для оцінки статистичної значущості відмінностей між досліджуваними групами, враховуючи розмір вибірок, було використано непараметричний критерій Манна–Уїтні. Основні результати макроскопічної оцінки спайкового процесу підсумовано у табл. 7.1.

Таблиця 7.1

**Сумарні результати макроскопічної оцінки інтраабдомінального  
спайкоутворення в експерименті**

Група	Шкала Matoba			Шкала Hoffman		
	Загальний бал	U-критерій	p	Загальний бал	U-критерій	p
ОГ <sub>ас</sub> 1	4,4 (2; 6)	12,0	>0,05	6,3 (3; 8)	17,0	>0,05
ОГ <sub>ас</sub> 2	2,9 (0; 5)	6,5	<b>&lt;0,05</b>	3,7 (0; 7)	5,0	<0,05
ОГ <sub>ас</sub> 3	2,2 (0; 5)	4,0	<b>&lt;0,01</b>	3,4 (0; 5)	4,0	<0,05
КГ <sub>ас</sub>	4,9 (3; 6)	-	-	7,2 (3; 10)	-	-
ОГ <sub>ін</sub>	2,1 (0; 5)	2,5	<b>&lt;0,05</b>	3,7 (0; 7)	7,0	<0,05
КГ <sub>ін</sub>	5,2 (3; 7)	-	-	7,2 (5; 10)	-	-

Як видно з наведених у табл. 7.2 даних, середній бал спайкового процесу за Matoba у КГ<sub>ас</sub> становив 4,9 (3; 6), у групі ОГ<sub>ас</sub> 1 – 4,4 (2; 6), тобто аплікація ААГ дозою 5 мг/мл на десерозовані ділянки не впливала на розповсюдженість та щільність спайкового процесу, водночас при повній обробці черевної порожнини даний ААГ істотно запобігає післяопераційним перитонеальним спайкам ( $p < 0,05$ ) за тяжкістю та розповсюдженістю.

Найбільша результативність була у групі ОГ<sub>ас</sub> 3, в якій проведена локальна аплікація концентрованого гелю (10 мг/мл); у цій групі спостерігались статистично достовірно більш низькі показники тяжкості інтраабдомінального спайкоутворення ( $p < 0,01$ ) за всіма шкалами оцінки.

Така залежність ефективності ААГ від способу застосування та концентрації, вочевидь, пов'язана із в'язкістю засобу та, відповідно, здатністю до утримання у місці аплікації протягом критичного періоду часу. Адже для ефективної профілактики зрощень ушкоджені перитонеальні поверхні мають бути розділені протягом часу, необхідного для регенерації очеревини (приблизно 72 год), що не може бути досягнуто при локальній аплікації більш рідкого за консистенцію низькоконцентрованого ААГ, який має тенденцію до скупчення у відлогих місцях черевної порожнини під дією гравітації.

За наявності перитоніту (2-га серія) показники розповсюдженості та щільності спайкового процесу у черевній порожнині тварин ОГ<sub>ін</sub> при застосуванні ААГ були удвічі нижчі за КГ<sub>ін</sub>. Середній бал тяжкості спайкового процесу за шкалою Matoba становив 2,1 (0; 5), за шкалою Hoffman – 3,7 (0; 7), що також достовірно нижче у порівнянні з відповідними показниками в КГ<sub>ін</sub>: за Matoba – 5,2 (3; 7), за Hoffman – 7,2 (5; 10). Показник критерію Манна–Уїтні при критичному значенні дорівнював 8 ( $p < 0,05$ ). Випадки ускладнень з боку операційної рани, розвитку КН або передчасної загибелі тварин за період спостереження були поодинокими.

Таким чином, відповідно до експериментальних даних, застосування ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію є ефективним способом інтраопераційної профілактики післяопераційного спайкоутворення як в

асептичних умовах, так і за інфікування. Найбільш ефективним було зрошення концентрованим гелем (10 мг/мл), який завдяки фізико-хімічним властивостям здатний утримуватись у місці нанесення протягом критичного для формування спайок часу. Також превентивну ефективність було продемонстровано при інстиляції у черевну порожнину значної кількості ААГ меншої концентрації (5 мг/мл), тимчасом як ефективність локальної аплікації даного засобу не досягла статистично значущих відмінностей. На наш погляд, це пов'язано зі зміщенням засобу меншої в'язкості під дією гравітації та, відповідно, зменшенням бар'єрної дії. Крім того, слід відмітити очевидну економічну недоцільність використання значної кількості менш концентрованого гелю для створення гідрофлотаційного ефекту у порівнянні з локальним застосуванням. Тому для подальшого вивчення клінічного потенціалу засобу вважали за доцільне вибрати найбільш ефективний варіант застосування ААГ.

Для визначення групи ризику дітей з хірургічними захворюваннями ОЧП, у яких необхідно застосування протиспайкового засобу, наступним завданням дослідження було прогнозування розвитку надмірного післяопераційного спайкоутворення. Вважали за доцільне дослідити прогностичну цінність окремих особливостей перебігу та лікування первинного захворювання та вивчити можливості оцінки індивідуальних факторів ризику.

Для цього було проведено ретроспективний аналіз особливостей перебігу та лікування АП у дітей, адже саме ця патологія є провідною згідно з даними виконаного нами попереднього аналізу. З них основну групу утворили 59 дітей, що були у подальшому госпіталізовані з приводу ПоСКН. До складу групи порівняння було включено 60 дітей, які знаходилися в ООДКЛ на лікуванні з приводу гострих запальних процесів ОЧП у той самий час, проте не демонстрували ознак КН протягом періоду післяопераційного спостереження. Отримані дані було проаналізовано з використанням методів багатовимірної статистики для виявлення взаємного впливу факторів на кінцевий результат лікування та побудови прогностичної математичної моделі.



Для створення способу прогнозування СКН був використаний метод бінарної логістичної регресії, при якому залежна ознака є дихотомічною. У нашому випадку як бінарні результати розвиток ПоСКН визначався показником «1», відсутність – «0».

Першим етапом побудови моделі було визначення найбільш значущих факторів щодо ризику розвитку ПоСКН. Було проведено аналіз прогностичної цінності 47 ознак як потенційних предикторів: демографічні та клініко-анамнестичні ознаки, лабораторні показники, дані інтраопераційної картини й хірургічного лікування, особливості перебігу раннього післяопераційного періоду та індивідуальні чинники пацієнта.

Для визначення параметрів логістичної регресії проведена вибірка з відомими значеннями СКН в основній та порівняльній групах, що дало змогу оцінити ймовірність розвитку ПоСКН у кожного учасника дослідження з індивідуальним набором предикторів. Створення логістичної прогностичної моделі пройшло такі етапи: 1) попередня обробка навчальної вибірки, фільтрація низькочастотних ознак та виділення релевантних ознак; 2) відбір ознак з розрахуванням їхньої статистичної значущості для оцінки ризику розвитку ПоСКН з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона та дисперсійного аналізу ANOVA; 3) перебирання усіх комбінацій відібраних ознак з навчанням логістичної моделі для кожної із них та оцінкою AUC ROC-аналізом методом перехресної перевірки. Наприкінці була обрана комбінація ознак, що дає найбільшу AUC ROC. Отримане рівняння логістичної регресії включає 8 предикторів, значення параметрів наведено у табл. 5.2 (див. розділ 5).

Отже, значення  $z$  для підстановки у рівняння логістичної регресії було розраховано так:

$$z(x) = -1.5193 + 1.031x_1 + 0.810x_2 + 0.697x_3 + \dots - 1.004x_8.$$

Після розрахунку  $f(z)$  результати інтерпретуються у відповідності із найближчою категорією бінарного результату (0 або 1), що дає відповідь щодо належності конкретного пацієнта до групи ризику розвитку ПоСКН.

Для оцінки якості моделі був використаний метод перехресної перевірки. Площа під ROC-кривою становила AUC 0,796 (див. розділ 5), що свідчило про «дуже добру» роботу прогностичної моделі. Операційні характеристики діагностичної математичної моделі:  $Sp = 77 \%$ ,  $Se = 72 \%$ .

Запропонована прогностична модель може бути використана для визначення пацієнтів з високим ризиком розвитку СКН та для оптимізації лікувальної тактики на всіх етапах надання допомоги дітям із гострими запальними захворюваннями органів черевної порожнини.

Слід також зазначити, що на етапі попереднього аналізу були визначені фактори, що незалежно від інших показників продемонстрували статистично достовірний зв'язок з розвитком ПоСКН. До них належать відсутність лейкоцитозу або лейкопенія на момент госпіталізації ( $p=0,033$ ), виразна стигматизація ознаками сполучнотканинної дисплазії ( $p=0,013$ ) та тривалість оперативного втручання ( $p=0,0002$ ). Оментектомія ( $p<0,001$ ), відсутність блювання ( $p=0,079$ ) та місцевий невідмежований тип перитоніту ( $p=0,09$ ) асоційовані зі сприятливим післяопераційним перебігом.

Оцінку індивідуальній схильності до розвитку післяопераційних спайкозумовлених ускладнень вважали за доцільне проводити на підставі вираженості стигм НДСТ та генотипу ацетилювання, ґрунтуючись на даних літератури та власних попередніх досліджень [45, 53]. Для цього нами проведено обстеження 71 дитини. Основну досліджувану групу (ДГ) утворили 36 хворих, яких було прооперовано в ООДКЛ з приводу ПоСКН. Група порівняння (ГП) – 35 дітей, госпіталізованих для проведення планових оперативних втручань. Такий розподіл характеризує поширеність досліджуваних ознак у дитячій популяції. Групи рандомізовані за статтю та віком.

Дослідження генотипу ацетилювання проводилося за допомоги визначення точкових мутацій у гені *N-ацетилтрансферази 2*, з використанням полімеразної ланцюгової реакції та методу аналізу довжини рестрикційних фрагментів. Аналіз наявності та вираженості ознак НДСТ було проведено з використанням розробленої анкети.

Генетичний поліморфізм *NAT2* визначає швидкий, помірний та повільний типи ацетилювання. Описано три варіанти поліморфізму гена *NAT2*, поширених у популяції, наявність яких і було визначено в обстежених дітей. У разі гомозиготності за будь-яким з мутантних генотипів або гетерозиготами за обома поліморфними алелями людина належить до повільних ацетиляторів (*SA*). Діти-гомозиготи за дикими варіантами генотипів – швидкі ацетилятори (*RA*), гетерозиготні носії одного з мутантних алелів – помірні ацетилятори (*IA*). Оскільки, згідно з даними літератури, за активністю процесів ацетилювання останні дві категорії пацієнтів істотно не відрізняються [3, 275], та враховуючи дуже малу кількість швидких ацетиляторів, вважали за доцільне поєднати їх в єдину групу для подальшого аналізу (*RA/IA*).

Відповідно до отриманих результатів, у жодної обстеженої дитини ДГ не було виявлено мутацій у положенні 857, отже, всі діти були гомозиготними носіями алеля дикого типу генотипу *NAT2\*7A* (*G857–A*). Дослідження генотипу *NAT2\*5A* (*C481–T*) виявило найбільше різноманіття досліджуваних варіантів генотипів, зокрема 12 (33,3 %) дітей були гомозиготами за диким алелем, 16 (44,4 %) – гетерозиготами за даним генетичним поліморфізмом, 8 (22,2 %) пацієнтів мали гомозиготний мутантний ген. Відповідно до генотипу *NAT2\*6A* (*G590–A*), більшість пацієнтів – 20 (55,6 %) були гетерозиготами, 16 (44,4 %) – гомозиготами з диким типом гена. Жодний пацієнт з СКН не був гомозиготним носієм мутантного алеля *NAT2\*6A*.

Серед дітей ГП розщеплення генотипів також спостерігалось лише за першими двома варіантами поліморфізму. Зокрема, гомозиготами з диким типом *NAT2\*5A* були 7 (20,0 %) дітей, 17 (48,6 %) – гетерозиготні носії мутантного гена, 11 (31,4 %) дітей – гомозиготи за мутантним алелем. Відповідно до генотипу *NAT2\*6A*, 3 (8,6 %) дітей були гомозиготами за мутантним варіантом гена, 18 (51,4 %) гетерозиготи, 14 (40,0 %) гомозиготні за диким варіантом гена *NAT2*.

Результати сумарної оцінки генетичної швидкості ацетилювання представлено на рисунку 7.5. Згідно з отриманими даними, серед дітей досліджуваної групи 25 (69,4 %) пацієнтів належали до групи (*RA/IA*), з яких 3 (8,33

%) були швидкими ацетиляторами (RA). Генотип повільного ацетилювання мала кожна четверта дитина (9; 25,0 %).

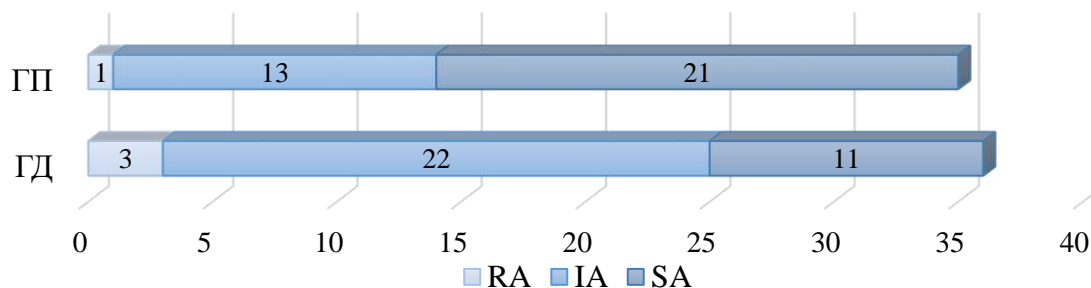


Рис. 7.5 Розподіл дітей досліджуваних груп за генотипом ацетилювання

Отримані дані та результати статистичного аналізу свідчать про те, що генотип швидкого та помірнього ацетилювання (RA/IA) достовірно частіше зустрічається серед дітей з перитонеальними спайками та може слугувати фактором прогнозування післяопераційних спайкових ускладнень. Водночас наявність досліджених точкових мутацій, що призводять до пригнічення процесів ацетилювання, тобто генотип «повільних ацетиляторів», має протективну дію на післяопераційне спайкоутворення ( $\chi^2 = 6,215$ ;  $p=0,013$ ).

Усім дітям, включеним до досліджуваних груп, проводилась оцінка наявності та виразності стигм НДСТ відповідно до розробленої анкети (див. розділ 2). До анкети були включені основні та другорядні ознаки НДСТ, що можуть бути швидко визначені при фізикальному обстеженні та не потребують додаткового обладнання, тобто можуть бути використані для скринінгової оцінки.

За сукупністю та ступенем вираженості ознак НДСТ-синдрому діти були розділені на три категорії. За наявності 10 ознак або більше системна залученість сполучної тканини вважалася вираженою, від 7 до 10 – помірною. Кількість характерних стигм, що не перевищує 6, вважалася варіантом норми та, згідно з нашими спостереженнями, не супроводжувалась системними проявами НДСТ.

Результати проведеного дослідження проілюстровані на рис. 7.6.

Майже у половини дітей ГП були визначені ознаки НДСТ, що теоретично відповідає поширенню цієї ознаки в дитячій популяції.

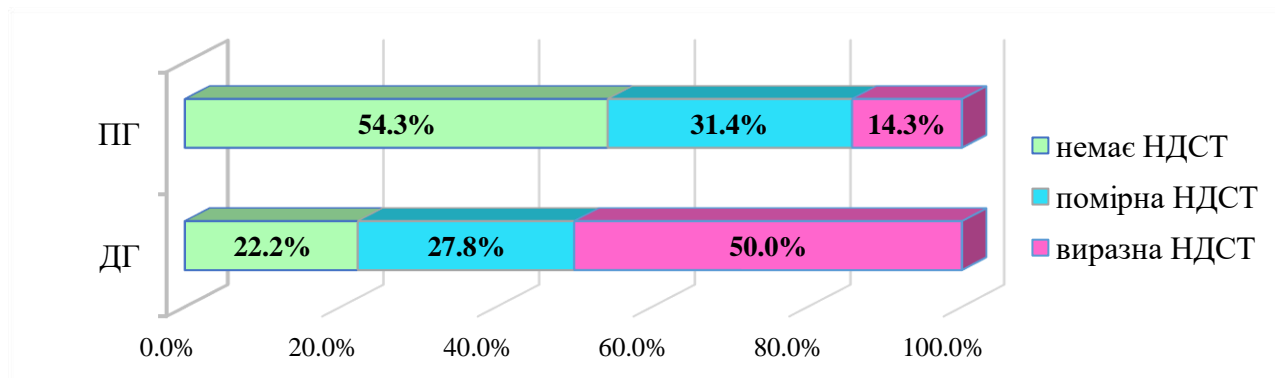


Рис.7.6 Вираженість стигм недиференційованої дисплазії сполучної тканини серед обстежених дітей

При цьому частка дітей з НДСТ серед досліджуваної групи сягала 77,8 %, що достовірно частіше за відповідне значення у ГП ( $\chi^2=7,742$ ;  $p=0,006$ ). Виражена НДСТ зустрічається у половини дітей ДГ, тимчасом як у ГП лише у 38,1 % пацієнтів ( $\chi^2=10,336$ ;  $p=0,002$ ). Середня кількість стигм НДСТ становила 16,4 [5; 21] у ДГ та 10,2 [4; 17] у ПГ, що також є значно вищим показником (t-критерій Стьюдента дорівнює 2,02,  $p=0,040$ ). При цьому збереження ознак НДСТ у старшому віці, незважаючи на дозрівання сполучної тканини, демонструє ще більший зв'язок з ризиком післяопераційної СКН – наявність НДСТ у віці після 10 років достовірно частіше зустрічалась у дітей з ПоСКН, ніж у дітей цього віку в популяції ( $\chi^2=8,789$ ;  $p=0,004$ ).

Аналіз прогностичної цінності показав, що наявність стигм НДСТ є предиктором ризику надмірного післяопераційного спайкоутворення в усіх вікових групах, проте найбільшу статичну достовірність та, відповідно, прогностичну цінність має виражена стигматизація НДСТ ( $\chi^2=10,336$ ;  $p=0,002$ ), при цьому серед пацієнтів старшої вікової групи наявність НДСТ будь-якого ступеня вираженості є маркером потенційного надмірного спайкоутворення ( $\chi^2=8,789$ ;  $p=0,004$ ).

Наступний проспективний клінічний етап дослідження проводився у двох напрямках: 1) вплив ААГ на первинну профілактику спайкоутворення; та 2) на формування спайок *de novo* після проведення адгезіолізису. Обидві серії дослідження мали проспективний обсерваційний характер, групи дослідження та

порівняння були рандомізовані за статтю, віком, наявністю індивідуальних й анамнестичних факторів схильності до спайкоутворення. Для вивчення ефективності та безпечності досліджуваного способу профілактики було проаналізовано безпосередні та віддалені результати лікування 124 дітей у віці від 3 до 16 років, що перебували у хірургічних відділеннях ООДКЛ у період з січня 2017 р. по травень 2019 р. Середній період післяопераційного спостереження становив  $(14,0 \pm 2,4)$  місяця.

Враховуючи сучасні дані про патогенез післяопераційного спайкового процесу, а також результати попередніх етапів власного дослідження, до вивчення ефективності запропонованого методу профілактики первинного спайкоутворення було включено 62 дитини із гострими запальними захворюваннями органів черевної порожнини як найбільш вразливу категорію пацієнтів (ОГ<sub>1</sub> та КГ<sub>1</sub> були однаковими за кількістю ( $n = 31$ )). Діти обох груп отримували лікування відповідно до національних та міжнародних протоколів та клінічних рекомендацій [60, 116, 148, 219, 291]. У пацієнтів ОГ<sub>1</sub> оперативний етап лікування доповнювався аплікацією ААГ на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл на ділянці ушкодження вісцеральної та парієтальної очеревини після санації черевної порожнини. У післяопераційному періоді лікування всіх дітей здійснювали за загальноприйнятими принципами.

Оцінка безпосередніх результатів застосування ААГ проводилася протягом періоду знаходження дитини у стаціонарі та включала щоденне фізикальне обстеження дітей, контроль перистальтичної активності кишечника (сонографічно та аускультативно), динаміку лабораторних показників, сонографічну оцінку ознак спайкового процесу при виписуванні дитини, наявність післяопераційних ускладнень (рис. 7.7.).

Згідно з отриманими результатами, застосування ААГ не має негативного впливу на перебіг безпосереднього післяопераційного періоду. Крім того, виявлений статистично значущий протективний вплив ААГ на тривалість системного запалення у дітей з перитонітом: тривалість ознак SIRS-синдрому у дітей з ОГ<sub>1</sub> становила  $(2,9 \pm 1,5)$  дня у порівнянні з  $(3,8 \pm 1,7)$  у дітей з КГ<sub>1</sub> ( $p \leq 0,05$ ).



Рис. 7.7. Перебіг безпосереднього післяопераційного періоду пацієнтів досліджуваних груп

Безумовно, найважливішим клінічним показником безпечності запропонованого методу є відсутність підвищеного ризику ускладненого перебігу п/о періоду, в першу чергу, гнійно-запальних ускладнень та необхідності у релапаротомії. Загальна кількість ускладненого перебігу раннього післяопераційного періоду була однаковою в обох групах і становила 9 (29,0 %) випадків. Частота інтраабдомінальних ускладнень у ОГ<sub>1</sub> дорівнювала 12,9 % проти 16,1 % у КГ<sub>1</sub>, проте у двох з цих випадків відзначалось формування післяопераційних інфільтратів, які були успішно проліковані консервативно. Частота ускладнень з боку рани була однаковою в обох групах – по 2 (6,5 %) випадки, ускладнення з боку інших органів та систем спостерігались у 6,5 % дітей ОГ<sub>1</sub> та 9,7 % КГ<sub>1</sub> відповідно. При цьому відмінність між різними типами ускладнень також не була статистично значущою ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, застосування ААГ при апендикулярних перитонітах є безпечним, оскільки не призводить до погіршення перебігу безпосереднього п/о періоду, сприяє швидшій ліквідації ознак системної запальної реакції та не збільшує ризик ускладнень.

Для оцінки ефективності антиадгезивної дії запропонованого методу враховувались віддалені результати (розвиток СКН протягом періоду

спостереження, показник якості життя дитини) та дані контрольного трансабдомінального УЗД ОЧП і малого таза, яке проводилось усім дітям при виписуванні на амбулаторний етап лікування.

Для порівняння результатів дослідження проводилась оцінка вісцерального слайдингу та дослідження сонографічної анатомії фасцію-перитонеального комплексу. Повна оцінка включає сканування у 9 анатомічних ділянках та додаткове оцінювання вісцерального слайдингу зони післяопераційного рубця. У дівчат також проводилось УЗД органів малого таза з визначенням стану та положення репродуктивних органів, порушення яких може бути вторинною ознакою наявності спайкового процесу або візуалізацією спайкової тканини у порожнині малого таза. Загалом, інтраабдомінальний спайковий процес, відповідно до ультразвукової картини, розцінювався як виражений за наявності ехоскопічних ознак спайок у двох та більше анатомічних зонах, помірний (у одній зоні) або відсутній. Результати статистично значущо відрізняються між групами ( $p=0,005$ ), (рис. 7.8).

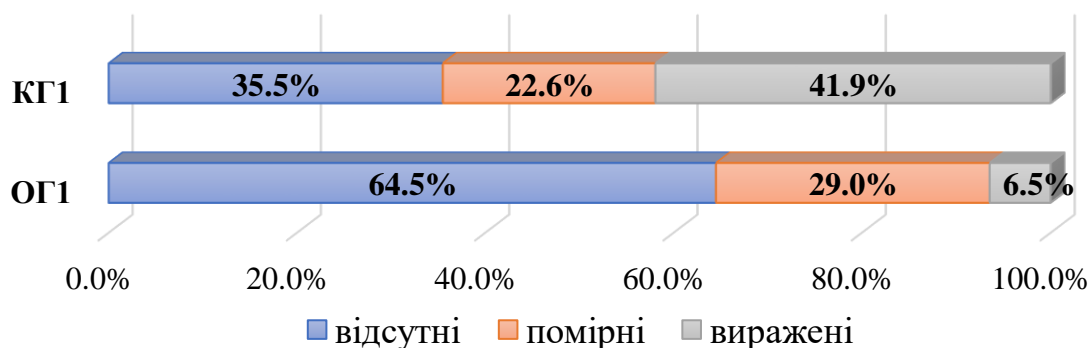


Рис. 7.8 Розподіл пацієнтів за вираженістю сонографічних ознак інтраабдомінального спайкового процесу ( $\chi^2=10,930$ ;  $p=0,005$ )

Як видно на рис.7.8, серед пацієнтів КГ<sub>1</sub> кількість дітей з ознаками вираженого спайкоутворення становила 41,9 %, у порівнянні із 6,5 % в основній. Для оцінки статистичної значущості було розраховано критерій  $\chi^2$  для довільних таблиць.



Таким чином, у дітей ОГ<sub>1</sub>, яким проводилася інтраопераційна профілактика гелем на основі гіалуронату натрію, наявність, вираженість та розповсюдженість інтраабдомінального спайкового процесу були достовірно нижчими у порівнянні із КГ<sub>1</sub>. Зокрема, кількість пацієнтів без сонографічних ознак перитонеальних спайок була достовірно вищою в 1,7 разу у дітей ОГ<sub>1</sub> (64,5 %) проти КГ<sub>1</sub> (38,7 %). При цьому серед пацієнтів ОГ<sub>1</sub> з ознаками спайкоутворення здебільшого спайки реєструвалися лише в одній анатомічній зоні. Розповсюджений спайкових процес, який характеризувався наявністю спайок у кількох анатомічних ділянках, було зафіксовано лише у 2 (6,5 %) пацієнтів ОГ<sub>1</sub>. У той час, як у КГ<sub>1</sub> цей показник був значно більшим і становив 13 (41,9 %) випадків.

Загалом результати стаціонарного етапу лікування оцінювалися за трьома категоріями: добрі, задовільні та незадовільні – на основі розробленої бальної шкали, що враховувала сонографічну картину, клінічні критерії та анамнестичні фактори. Результат лікування було розцінено як «добрий» при сумарному значенні 0–1 бали, «задовільний» – 2–4 бали, «незадовільний» – 5–8 балів (рис. 7.9).

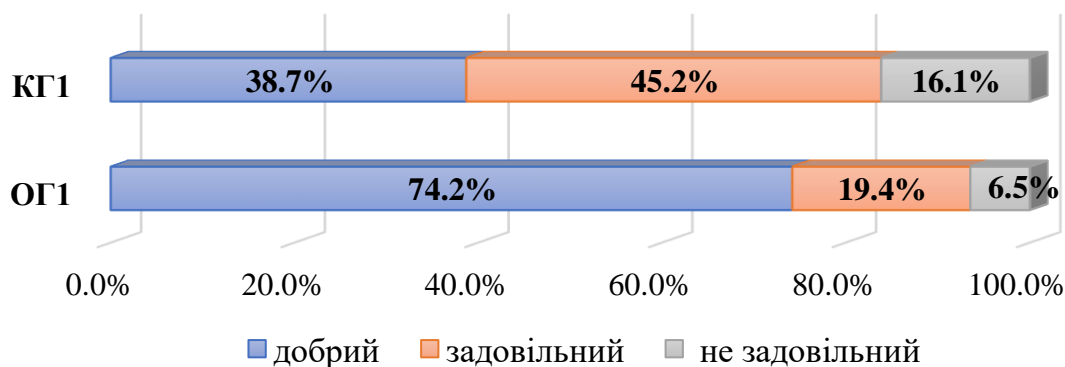


Рис. 7.9 Безпосередні результати лікування ( $\chi^2=7,943$ ;  $p=0,019$ )

Як видно з рис.7.9, результати лікування були достовірно кращими у групі пацієнтів ОГ<sub>1</sub>, де інтраопераційно було застосовано ААГ: «добрий» безпосередній результат було отримано майже вдвічі частіше у пацієнтів ОГ<sub>1</sub> – у 74,2 %, проти 35,5 % хворих КГ<sub>1</sub>. У дітей ОГ<sub>1</sub> «незадовільний» безпосередній результат відзначено тільки у 6,5 %, тимчасом як у дітей КГ<sub>1</sub> «незадовільний» безпосередній результат спостерігався у 16,1 % випадків, тобто майже у 2,5 рази частіше.

Метою другої частини проспективного етапу було дослідження ефективності та безпечності застосування ААГ для профілактики рецидивів СКН після її оперативного лікування, для чого було проведене дослідження особливостей клінічного перебігу захворювання у 62 дітей з першим епізодом ПСКН (30 дітей увійшли до ОГ<sub>2</sub>, 32 дитини – до КГ<sub>2</sub>). Період катамнестичного спостереження тривав  $(16,2 \pm 3,6)$  та  $(16,0 \pm 4,1)$  місяця відповідно. Критерієм виключення із дослідження було проведення резекції кишечника внаслідок некрозу та наявності перитоніту.

Пацієнтам обох груп було виконано адгезіолізис з усуненням кишкової непрохідності після передопераційної підготовки. Після закінчення основного етапу втручання, лаважу черевної порожнини пацієнтам ОГ<sub>2</sub> проводилася аплікація ААГ на ділянки десерозування, залишки роз'єднаних адгезій та парієтальну очеревину в ділянках травмування та післяопераційної рани. У післяопераційному періоді лікування пацієнтів обох груп проводилося за однаковими принципами і включало патогенетичну та симптоматичну терапію. Важливими принципами післяопераційного ведення вважали ранню мобілізацію хворих та початок ентерального харчування.

Як і на попередньому етапі, проводилось щоденне обстеження всіх дітей досліджуваних груп та порівняльний аналіз клініко-лабораторних даних. За більшістю критеріїв не було визначено статично значущих відмінностей між групами, отже, застосування ААГ не має негативного впливу на перебіг безпосереднього післяопераційного періоду (рис. 7.10).

Слід відмітити тенденцію до більш раннього відновлення моторно-евакуаторної функції ШКТ у групі, де інтраопераційно було застосовано ААГ. Зокрема, середні значення строків видалення НГЗ, початку харчування, відновлення перистальтики, об'єм закидання за НГЗ у післяопераційному періоді був меншим у пацієнтів ОГ<sub>2</sub>. Крім того, різниця у середньому об'ємі закидання за НГЗ на другу післяопераційну добу, що становило  $(63,7 \pm 14,7)$  мл у ОГ<sub>2</sub> та  $(108,4 \pm 16,7)$  мл у КГ<sub>2</sub>, була статистично достовірною при  $p < 0,05$ .



Рис. 7.10 Перебіг безпосереднього післяопераційного періоду пацієнтів з пізньою спайковою кишковою непрохідністю

Випадки ускладненого перебігу безпосереднього післяопераційного періоду були поодинокими та достовірно не відрізнялися між групами. В ОГ<sub>2</sub> було зафіксовано 2 (6,7 %) випадки нагноєння післяопераційної рани, інтраабдомінальних ускладнень не відмічалось. У КГ<sub>2</sub> нагноєння рани виникло у 1 (3,1 %) пацієнта, ще в однієї дитини на 10-ту післяопераційну добу розвинулися явища РСКН, що потребувала релапаротомії.

Пацієнтам обох груп перед виписуванням зі стаціонару було проведено контрольне УЗД ОЧП. Проте враховуючи, що пацієнти цього етапу досліджень оперовані повторно, неможливо віддиференціювати спайки, що були сформовані саме внаслідок втручання з приводу СКН. Крім того, повторні втручання, а також наявність значних післяопераційних рубцевих змін черевної стінки, змінюють сонографічну анатомію парієтального комплексу та відповідно роблять порівняння сонографічної картини для визначення антиадгезивної ефективності запропонованого методу не коректним.

Для визначення ефективності превентивної дії ААГ на повторне формування спайок після проведеного адгезіолізу ми орієнтувалися на клінічно-значущі віддалені результати.

Віддаленими критеріями ефективності вважали: кількість ушпиталень з приводу СКН і повторних оперативних втручань, наявність порушень пасажу по ШКТ, хронічних розладів травлення та больових синдромів, показники якості життя дитини.

При аналізі віддалених результатів лікування дітей з апендикулярним перитонітом було визначено, що явища СКН достовірно частіше виникали у дітей з КГ<sub>1</sub> ( $\chi^2=4,026$ ;  $p=0,045$ ), яким інтраопераційна профілактика не застосовувалась – 16,1 % у порівнянні з 3,2 % в ОГ<sub>1</sub> (рис. 7.11). Частота лапаротомій з приводу ПСКН у ОГ<sub>1</sub> становила 3 випадки та була меншою, ніж у КГ<sub>1</sub> (4 випадки), проте ця різниця не була статистично достовірною при даному розмірі досліджуваних груп ( $\chi^2=1,069$ ;  $p=0,302$ ).

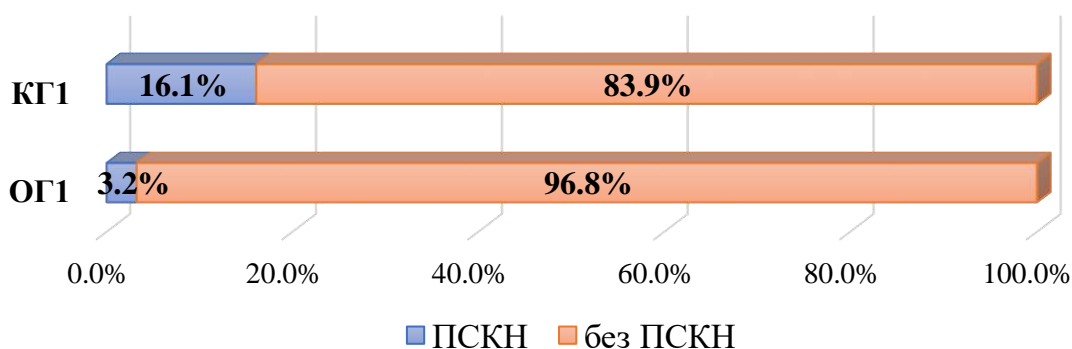


Рис. 7.11 Випадки пізньої спайкової кишкової непрохідності протягом періоду катamnестичного спостереження ( $\chi^2=4,026$ ;  $p=0,045$ )

Довгострокові результати лікування пацієнтів, включених до другої частини проспективного етапу досліджень, були такими (рис.7.12): явища ПСКН виникли у 6,7 % дітей з ОГ<sub>2</sub>, тимчасом як у пацієнтів КГ<sub>2</sub> – 9,4 % випадків, тобто в 1,5 рази менше, ніж у дітей, яким не проводилася інтраопераційна профілактика вторинного спайкоутворення. При цьому необхідність в оперативному адгезіолізисі у дітей КГ<sub>2</sub> була в 1,9 разу вищою, ніж у ОГ<sub>2</sub> (6,4 % проти 3,3 %). Клінічна ефективність застосування ААГ для профілактики формування спайок *de novo* підтверджена і тим, що оперативне лікування ПСКН серед дітей ОГ<sub>2</sub> було вдвічі менше, ніж у дітей КГ<sub>2</sub> (3,3% проти 6,3 %).

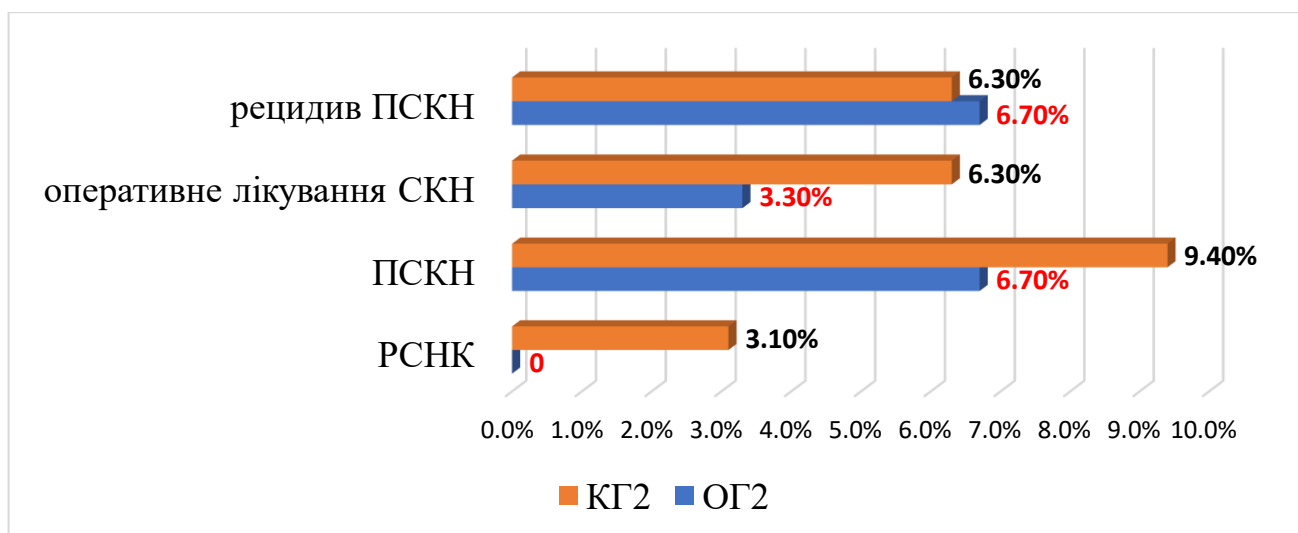


Рис. 7.12 Клінічна ефективність застосування антиадгезійного гелю для профілактики формування спайок *de novo*

Також було проведено оцінку відмінності у показниках якості життя. Цей параметр є інтегральним та залежить, у тому числі, й від прихованих чинників, які не можуть бути об'єктивізовані за допомогою фізикального обстеження або інструментальних методів дослідження, проте мають вплив на такі фактори, як хронічна втома, зниження когнітивних функцій, порушення соціальної адаптації або емоційної сфери тощо. Для оцінки цього параметра було розроблено анкету на основі загальноприйнятих у клінічній практиці опитувальників для оцінки якості життя дітей із хронічними захворюваннями різного характеру та доповнено питаннями з приводу типових скарг для пов'язаних зі спайками станів. Загалом до анкети включено 23 питання, що охоплюють психоемоційну сферу дитини, фізичну активність, соціалізацію та гастроінтестинальні симптоми. Теоретичний діапазон можливих результатів опитування становить від 0 до 92 балів.

Для дітей ОГ<sub>1</sub> середній бал за цією шкалою становив (23,5±3,9), для КГ<sub>1</sub> – (22,5±3,4), для ОГ<sub>2</sub> – (34,6±4,6), для КГ<sub>2</sub> – (36,0±4,3). Для оцінки статистичної достовірності відмінностей між групами попарно було розраховано t-критерій Стьюдента. При попарному порівнянні відмінності між групами не досягли заданого *p*-рівня значущості (*p*<0,05). Цікаві результати було отримано при порівнянні показників якості життя дітей, прооперованих лише з приводу АП, та

дітей прооперованих також з приводу післяопераційної ПСКН, тобто учасників першої та другої частини проспективного етапу дослідження відповідно. Середній показник за шкалою для дітей після оперативного лікування перитоніту становив  $(22,9 \pm 3,7)$  бала, а для дітей з ПСКН –  $(34,6 \pm 4,3)$ . Ця різниця є статично значущою: t-критерій Стьюдента дорівнює 2,07;  $p=0,04$ . Отже, якість життя дітей із перитонеальними спайками є достовірно нижчою, що в черговий раз підкреслює значення цієї проблеми в практиці дитячого хірурга.

## ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить науково-теоретичне узагальнення та нове розв'язання актуального науково-практичного завдання – підвищення ефективності діагностики і прогнозування ризику післяопераційних перитонеальних спайок у дітей шляхом визначення фено- й генотипових особливостей та профілактики інтраабдомінального спайкоутворення.

1. Серед дітей з набутою кишковою непрохідністю післяопераційні перитонеальні спайки спостерігалися в кожного п'ятого пацієнта, а серед дітей після трьох років ця частка сягала 69,7 %. Переважна більшість випадків (66,3 %) розвинулась після хірургічного лікування апендикулярного перитоніту. Частота пізньої спайкової кишкової непрохідності (79,8 %) була майже у чотири рази частішою за ранню, явища якої виникали у кожному п'ятому випадку (20,2 %).

2. Клінічна симптоматика залежала від віку дитини, давності захворювання, розповсюдження й топіки спайкового процесу та механізму виникнення непрохідності. Провідними локальними ознаками перебігу спайкової кишкової непрохідності у дітей старшого віку були «класичні» симптоми непрохідності: переймоподібний біль (77,5 %), блювання (85,9 %), відсутність випорожнень і невідходження газів (64,8 %); у пацієнтів молодшого віку спостерігалась загальна відповідь організму у явищах ексікозу, інтоксикації та гемодинамічних порушень.

3. Швидку діагностику хірургічної катастрофи у дітей із підозрою на спайкову кишкову непрохідність і важливу інформацію забезпечують оглядова рентгенографія та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини. Вважаємо необхідним наголосити, що, за нашими даними, головними ознаками оглядової рентгенографії черевної порожнини були відсутність газу у товстій кишці (74,2 %), гідроаеричні рівні або чаші Клойбера (65,2 %) та розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см (41,6 %); при ультразвуковому дослідженні черевної порожнини – розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см (78,1 %) та неефективна перистальтика (36,6 %). Ультразвукова діагностика органів черевної порожнини у пацієнтів із перитонеальними спайками є неінвазивним і достатньо інформативним для

багаторазового моніторингу захворювання та ефективності лікування без негативного впливу на пацієнта.

4. Виявлено клініко-параклінічні ознаки, асоційовані зі странгуляційним характером непрохідності (ажіотована поведінка ( $p=0,022$ ), тахікардія ( $p=0,015$ ), фебрильна гарячка ( $p=0,048$ ), подразнення очеревини ( $p\leq 0,001$ ), гіперлейкоцитоз ( $p=0,04$ ), вільна рідина у черевній порожнині ( $p\leq 0,001$ ) та потовщення стінки кишки  $\geq 3$  мм ( $p=0,012$ ) при ультразвуковому дослідженні), а сильний кореляційний зв'язок ( $\chi^2=49,948$ ;  $p\leq 0,001$ ) демонструє одночасне визначення двох із зазначених ознак у дитини із спайковою кишковою непрохідністю, що є клінічним обґрунтуванням активної лікувальної тактики, а саме – раннього оперативного лікування.

5. Використання методу бінарної логістичної регресії дало змогу розробити спосіб прогнозування розвитку післяопераційної спайкової кишкової непрохідності (чутливість тесту 77 %; специфічність – 72 %), при цьому AUC дорівнювала 0,796. Наявність визначених факторів (відсутність лейкоцитозу або лейкопенія на момент госпіталізації ( $p=0,033$ ), виражена стигматизація ознаками недиференційованої дисплазії сполучної тканини ( $p=0,013$ ) та тривалість первинного оперативного втручання ( $p=0,0002$ )) прогностично вказує на ризик розвитку спайкової кишкової непрохідності, що потребує обов'язкового проведення відповідного лікування на всіх етапах можливого впливу.

6. Фенотиповим предиктором ризику надмірного післяопераційного спайкоутворення в усіх вікових групах є наявність вираженої стигматизації недиференційованої дисплазії сполучної тканини ( $\chi^2=10,336$ ;  $p=0,002$ ), а найбільшу статистичну інформативність має гіпермобільність суглобів ( $\chi^2 = 27,310$ ;  $p<0,01$ ). Доведено прогностичну цінність генотипу «швидкого» ацетилювання ризику післяопераційної спайкової кишкової непрохідності у дітей ( $\chi^2 = 6,215$ ;  $p=0,013$ ). Застосування фено- та генотипових прогностичних ознак надає змогу визначити пацієнтів з високим ризиком надмірного післяопераційного спайкоутворення, які потребують активних превентивних заходів.

7. Запропонована методика моделювання інтраабдомінальних спайок шляхом абразії серозного покриву *саесит* цервікальною щіточкою і ушкодження



парієтальної очеревини (в асептичних умовах) та внутрішньоочеревинного введення 2 мл суспензії фекалій (в умовах перитоніту) забезпечує розвиток адгезивного інтраабдомінального процесу в усіх піддослідних тварин (середній бал за шкалою Matoba становив 4,9 (3; 6) та 5,2 (3; 7)). Застосування антиадгезивного гелю гіалуронату натрію у концентрації 10 мг/мл на ділянки перитонеального ушкодження є ефективним способом профілактики та зменшує вдвічі післяопераційне інтраабдомінальне спайкоутворення в експерименті за шкалою Matoba (2,2 проти 4,9; 2,1 проти 5,2).

8. Використання розробленого способу інтраопераційної профілактики надмірного післяопераційного спайкоутворення на підставі експериментального дослідження шляхом аплікації антиадгезивних гелів на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл на ділянки ушкодженої вісцеральної та парієтальної очеревини є безпечним як в умовах перитоніту, так і в асептичних умовах, а інтегральна оцінка наслідків стаціонарного лікування показала «добрий» результат у 74,2 % пацієнтів основної групи проти 38,7 % у дітей контрольної групи ( $\chi^2=10,930$ ;  $p=0,005$ ). Кількість госпіталізацій з приводу пізньої спайкової кишкової непрохідності протягом періоду катамнестичного спостереження була нижчою та становила 3,2 % випадків, у порівнянні з 16,1 % у групі хворих, де інтраопераційна профілактика не проводилась ( $\chi^2=4,026$ ;  $p=0,045$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики спайкової кишкової непрохідності у дітей доцільно визначати провідні локальні ознаки у дітей старшого віку, а саме «класичну» тріаду непрохідності: переймоподібний біль, блювання, відсутність випорожнень та невідходження газів; у пацієнтів молодшого віку звертати увагу на загальну відповідь організму у явищах ексікозу, інтоксикації та гемодинамічних порушень.

2. Швидку діагностику хірургічної катастрофи у дітей із підозрою на СКН і важливу інформацію забезпечує проведення ORg та УЗД ОЧП. Вважаємо за необхідне наголосити, що, за нашими даними, доцільно визначати головні Rg-

ознаки: відсутність газу у товстій кишці, гідроаеричні рівні або чаші Клойбера та розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см; при УЗД ОЧП – розширення петель тонкої кишки  $\geq 3$  см та неефективну перистальтику. У пацієнтів із перитонеальними спайками УЗД ОЧП доцільно використовувати для багаторазового моніторингу захворювання та ефективності лікування без негативного впливу на пацієнта.

3. Для своєчасної діагностики странгуляційної кишкової непрохідності рекомендовано виявлення таких клініко-параклінічних ознак: ажітована поведінка, тахікардія, фебрильна гарячка, подразнення очеревини, гіперлейкоцитоз, вільна рідина у черевній порожнині та потовщення стінки кишки  $\geq 3$  мм при УЗД, а одночасне визначення двох із зазначених ознак у дитини із СКН є клінічним обґрунтуванням активної лікувальної тактики, а саме – раннього оперативного лікування.

4. Відсутність лейкоцитозу або лейкопенія на момент госпіталізації, виражена стигматизація ознаками НДСТ та тривалість первинного оперативного втручання вказують прогностично на ризик розвитку ПоСКН, що потребує обов'язкового проведення відповідного лікування на всіх етапах можливого впливу.

5. Визначення фенотипових ознак сполучнотканинної дисплазії та генотипу ацетилювання у дітей з хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини дає можливість виявити пацієнтів з високим ризиком надмірного післяопераційного спайкоутворення, які потребують активних превентивних заходів.

6. Для інтраопераційної профілактики надмірного післяопераційного спайкоутворення доцільне інтраопераційне використання аплікації антиадгезивного гелю на основі полімеризованого гіалуронату натрію з концентрацією діючої речовини 10 мг/мл на ділянки ушкодженої вісцеральної та парієтальної очеревини, що є ефективним та безпечним способом як первинної профілактики утворення ППС, так і запобігання формуванню спайок *de novo* після адгезіолізису (патент України на корисну модель № 138302 від 25.11.2019 р.).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Андреев АА, Остроушко АП, Кирьянова ДВ, Сотникова ЕС, Бритиков ВН. Спаечная болезнь брюшной полости. Вестн. эксперим. и клин. хирургии. 2017;11(4):320-6.
2. Антоненко ПБ. Динамика лабораторных показателей у пациентов с туберкулезом в зависимости от генотипа NAT 2. Журн. Гродненского гос. мед. ун-та [Интернет]. 2013 [цитировано 2022 янв. 31];(4):61-4. Доступно с: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/5809>
3. Арсентьев ВГ, Арзуманова ТИ, Асеев МВ, Баранов ВС, Калядин СБ, Никифорова ИД, и др. Полиорганные нарушения при дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Педиатрия. 2009;87(1):137-8.
4. Аюшинова НИ, Шурыгина ИА, Чепурных ЕА, Шурыгин МГ, Григорьев Е. Спаечная болезнь брюшной полости – междисциплинарная проблема. Врач. 2017;(5):8-10.
5. Аюшинова НИ, Шурыгина ИА, Шурыгин МГ, Панасюк АИ. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости. Сибирский мед. журн. 2011;105(6):16-20.
6. Багненко СФ, Белоцерковский БЗ, Брискин БС, Бутров АВ, Гельфанд БР, Гельфанд ЕБ, и др. Перитонит. Практическая руководство. Савельев ВС, Гельфанд БР, Филимонова МИ, редакторы. Москва: Литера; 2006. 208 с.
7. Башмакова НВ, Черкасский АВ, Третьякова ТВ. Роль полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза в прогнозировании тяжести послеоперационного спаечного процесса у гинекологических больных. \_Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(5):52-5.
8. Беженарь ВФ, Цыпурдеева АА, Байлюк ЕН. Спаечная болезнь органов малого таза у гинекологических больных: от патогенеза к профилактике. Онкогинекология. 2014;(4):68-74.
9. Белоконев ВИ, Федорин АИ, Бабаев АП. Интраоперационная тактика у больных острой кишечной непроходимостью в зависимости от

- распространения и характера спаечного процесса в брюшной полости. Ургентная и реконструктивно-восстановительная хирургия. 2015;(1):115-7.
- 10.Боднар ОБ, Боднар БМ, Ватаманеску ЛІ, Хащук ВС, Хома МВ. Досвід використання антиадгезивних засобів та методів при спайковій хворобі як ускладнення при тяжкій політравмі у дітей. Клін. анатомія та оперативна хірургія. 2019;18(1):84-7.
  - 11.Боднар ОБ, Боднар БМ, Ватаманеску ЛІ, Хащук ВС. Лікування спайкової кишкової непрохідності у дітей (експериментально-клінічне дослідження). Галицький лікарський вісн. 2016;3(1):17-20.
  - 12.Боднар ОБ. Експериментальне моделювання хірургічної патології кишечника у щурів. Вісн. морфології. 2014;20(1):198-201.
  - 13.Бойко ВВ, Криворотько ІВ, Климова ЕМ, Тарабан ІА, Грома ВГ, Жиленко ТИ, и др. Анализ лечения острой спаечной кишечной непроходимости. Харк. хірург. школа. 2013;(5):5-7.
  - 14.Бойко ВВ, Тарабан ІА, Евтушенко ДА, Воскресенская НМ, Бачерикова ЮА, Новиченко АВ. Современное состояние вопроса острой спаечной кишечной непроходимости. Харк. хірург. школа. 2014;(1):87-90.
  - 15.Брагинська СА, Рибальченко ВФ, Доманський ОБ. Складнощі та нестандартні ситуації хірургічного лікування непрохідності кишечника у дітей. Хірургія дитячого віку. 2017;4(57):140-1.
  - 16.Бурлев ВА. Тазовая брюшина и перитонеальные спайки: воспалительный стресс. Проблемы репродукции. 2015;(1):15-25.
  - 17.Бурлев ВА., Дубинская ЕД. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками. Проблемы репродукции. 2012;(2):8-14.
  - 18.Вансович ВС, Новіков ДВ. Блокада синтезу окису азоту пригнічує надмірне колагеноутворення при експериментальній спайковій хворобі. Актуальные проблемы транспортной медицины [Интернет]. 2012 [цитировано 2022 февр.

1];2(28):111-3.

Доступно

с:

<https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/3542>

- 19.Вансович ЄВ, Котік ЮМ. Використання бар'єру Interseed в комплексній профілактиці рецидиву гострої спайкової непрохідності. Галицький медичний вісн. [Интернет]. 2012 [цитировано 2022 февр. 1];19(3):19-21. Доступно с: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/4084>
- 20.Веселий СВ, Нгуєн Н, Кліманський РП. Етіологія та патогенез спайкової кишкової непрохідності у дітей (огляд літератури). Укр. журн. хірургії. 2017;2(33):107-13. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/1997-2938.2.33.2017.107653>
- 21.Веселий СВ, Сопов ГО. Прогнозування перебігу та наслідку спайкової кишкової непрохідності у дітей. Мед. інформатика та інженерія. 2010;(2):22-7.
- 22.Горелов ЕК, Акмоллаєв ДС, Данилов АА, Рибальченко ВФ, Акмоллаєв ЕС, Аметов ЕР, та ін. Профілактика спайок малого тазу у дівчаток після аппендектомії. Хірургія дитячого віку. 2011;3(32):80-2.
- 23.Григорьев СГ, Лобзин ЮВ, Скрипченко НВ. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач. Журн инфектологии. 2016;(8):36-45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2016-8-4-36-45>
- 24.Дедова ВО, Доценко НЯ, Боев СС, Шехунова ИА, Герасименко ЛВ. Распространённость дисплазии соединительной ткани (Обзор литературы). Медицина и образование в Сибири. 2011;(2):6-12.
- 25.Дьяконова ЕЮ, Поддубный ИВ, Бекин АС. Спаечная кишечная непроходимость как одна из причин неотложных состояний у детей. Педиатр. фармакология. 2015;12(3):315- 9. doi.org/10.15690/pf.v12i3.1357
- 26.Евтушенко ДА. Прогнозирование и профилактика рецидива образования спаек после операции у пациентов при спаечной болезни брюшины, осложненной острой непроходимостью кишечника. Клін. хірургія. 2015;(1):13-5.

27. Жилинский ЕВ. Прогнозирование сепсиса при ожоговой болезни. Политравма [Интернет]. 2017 [цитировано 2022 февр. 1];(2):50-6. Доступно с: <https://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/25>.
28. Жура АВ, Третьяк СИ, Хрыщанович ВЯ, Макаревич ЖА. Экспериментальная модель перитонеальных спаек. Эксперим. хирургия [Интернет]. 2017 [цитировано 2022 февр. 1]; 25(4): 333-9. Доступно с: <https://doi.org/10.18484/2305-0047.2017.4.333>.
29. Исаков ЮФ, Дронов АА. Детская хирургия (национальное руководство). Москва: ГОЭТАР-Медиа; 2014. 1168 с.
30. Калаева ГЮ, Хохлова ОИ, Деев ИА, Самойлова ЮГ. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. Педиатрическая фармакология. 2017;14(5):373-9. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>
31. Калаева ГЮ, Хохлова ОИ, Деев ИА. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков. Бюл. сибирской медицины. 2016; 15(2):35-44.
32. Калаева ГЮ, Хохлова ОИ. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2014;59(5):52-8.
33. 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>
34. 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>

- 35.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>
- 36.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.
- 37.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.
- 38.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.
- 39.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.
- 40.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.

- 41.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.
- 42.Квашніна АА. Особливості клініко-рентгенологічної картини спаечної непрохідності кишечника в 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.
- 43.Квашніна АА. Оцінка ризику формування перитонеальних спайок у дітей з фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини [магист. 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>
- 44.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.
- 45.Кондратович ЛМ. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы). Вестн. новых мед. технологий. 2014;21(3):169-72. doi: 10.12737/5929
- 46.Кресюн ВЙ, Мельниченко МГ, Антоненко ПБ, Антоненко КО, Квашніна АА. Спайкова непрохідність кишечника у дітей із сполучно-тканинною дисплазією. Клін. хірургія. 2016;(10):21-5.
- 47.Кригер АГ. Технические аспекты операций при острой спаечной кишечной непроходимости. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2017;(4):81-4.
- 48.Лаврешин ПМ, Гобеджишвили ВК, Гобеджишвили ВВ, Келасов ИГ. Прогнозирование и профилактика избыточного спайкообразования у пациентов с острой кишечной непроходимостью неопухолевого генеза.



- Вестн эксперим и клин хирургии. 2012;5(1):65-70. doi: <https://doi.org/10.18499/2070-478X-2012-5-1-65-70>.
- 49.Луцевич ОЭ, Акимов ВП, Ширинский ВГ, Бичев АА. Спаечная болезнь брюшины: современный взгляд на патогенез и лечение. Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. 2017;(10):100-8.
  - 50.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.
  - 51.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.
  - 52.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>
  - 53.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>
  - 54.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](http://nbuv.gov.ua/UJRN/glv_2016_23_3%282%29_28)
  - 55.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>
  - 56.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>.

57. 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>
58. 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)
59. 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>
60. 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.
61. 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>
62. 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](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2019.1.166220)
63. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження протоколів лікування дітей зі спеціальності «Дитяча хірургія» із змінами внесеними наказом Міністерства охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України № 150; 2012 лют. 18.
64. Нестеренко ЗВ. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. Здоровье ребенка. 2010;(5):131-135.
65. Нечаева ГИ, Викторова ИА. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения больного. Омск: БЛАНКОМ; 2007:188 с.

- 66.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.
- 67.Петлах ВА, Коновалов А.П, Беляева ОС, и др. Диагностика и лечение спаечной кишечной непроходимости у детей. Врач. 2011;(1):13-17.
- 68.Петлах ВИ, Коновалов АК, Сергеев АВ, Саркисова ОВ, Папян АК. Медикаментозное воздействие на послеоперационные спайки брюшной полости у детей: опыт клиники. Детская хирургия. 2011;(4):9-11.
- 69.Притула ВП, Кривченя ДЮ, Сільченко МІ, Курташ ОО, Хуссейні СФ, Руденко ЄО. Ранні та віддалені результати після операції Soave-Boley при хірургічному лікуванні агангліозу кишечника у дітей. Хірургія дитячого віку. 2020;69(4):37-42.
- 70.Репина НБ, Бен Салха М. Актуальность проблемы спаечного процесса в малом тазу, его последствия и роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в его развитии. Рос. медико-биолог. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2016;(1):155-160.
- 71.Рибальченко ВФ, Доманський ОБ, Брагинська СА, Урін ОМ, Бондаренко СІ, Рінзберг БС, та ін. Складнощі та нестандартні ситуації хірургічного лікування непрохідності кишечника у дітей. Хірургія дитячого віку. 2017;57(4):140-1.
- 72.Рибальченко ВФ. Атиповість клінічної картини при непрохідності кишечника у дітей. Хірургія дитячого віку. 2012;2(35):5-15.
- 73.Румянцева ГН, Мурга ВВ. Патогенетические основы недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у ортопедических больных. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: рос. сб. науч. тр. с междунар. участием. Москва; Тверь: 2010: 350-56.

- 74.Саркисова ОВ, Петлах ВИ, Сухоруков ВС. Дисплазия соединительной ткани у детей, как фактор риска развития послеоперационных спаечных осложнений. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. 2011;56(3):62-5.
- 75.Скиба ВВ, Іванько ОВ, Рибальченко ВФ, Лисиця ВВ, Дар Ясін Ахмед. Інноваційні технології в хірургічному лікуванні злукової непрохідності кишечника на тлі хвороби очеревини. Шпитальна хірургія. 2020;(1):148-52.  
<https://doi.org/10.11603/2414-4533.2020.1.10753>
- 76.Скиба ВВ, Рыбальченко ВФ, Іванько АВ, Демиденко ЮГ, Бадах ВМ, Бочаров ВП. Хирургическое лечение воспалительных и спаечных процессов брюшной полости у подростков с использованием струйного гидроскальпеля. Здоровье ребенка. 2017;12(1):35-7.
- 77.Цап НА, Огарков ИП, Рубцов ИВ. Вопрос выбора оперативного лечения при спаечной кишечной непроходимости у детей. Детская хирургия. 2019;23(10):18-26.
- 78.Чакова НН, Крупнова ЭВ, Михаленко ЕП, и др. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма аллергенов и предрасположенность к атопической бронхиальной астме у детей. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013;(2):38-46.
- 79.Чекмазов ИА. Спаечная болезнь брюшины. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 160 с.
- 80.Черкасский АВ, Башкмакова НВ, Третьякова ТБ. Взаимосвязь коагуляционного потенциала крови, мутации гена, кодирующего А-субъединицу XIII фактора свертывания (F13A1), и тяжести послеоперационного спаечного процесса. Практ. медицина. 2012;9(65):77-9.
- 81.Черкасский АВ, Башкмакова НВ, Третьякова ТБ. Роль полиморфизмов некоторых генов системы гемостаза в прогнозировании тяжести послеоперационного спаечного процесса у гинекологических больных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2012;11(5):52-5.

- 82.Шабалов НП, Арсентьев ВГ. Наследственные болезни соединительной ткани. В: Шабалов НП. Педиатрия: нац. рук. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009:298-320.
- 83.Шамсиев АМ, Атакулов ДО, Шамсиев ЖА, Юсупов ША, Суванкулов УТ. Прогнозирование и предупреждение спаечных осложнений при аппендикулярном перитоните. Мед. вестн. Северного Кавказа. 2009;(1):57-8.
- 84.Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. Cells [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2022 Jan 15];9(7):1743. Available from: <https://doi.org/10.3390/cells9071743>
- 85.Ahmad G, Kim K, Thompson M, Agarwal P, O'Flynn H, Hindocha A, et al. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. The Cochrane Database Syst Rev. 2020;3(3):CD000475. doi.org/10.1002/14651858.CD000475.pub4
- 86.Ahmad G, Thompson M, Kim K, Agarwal P, Mackie FL, Dias S, et al. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7): CD001298. doi: 10.1002/14651858.CD000475.pub4
- 87.Alemayehu D, Zou KH. Applications of ROC analysis in medical research: recent developments and future directions. Acad Radiol [Internet]. 2012 [cited 2022 Feb 1];19(12):1457-64. Available from: doi.org/10.1016/j.acra.2012.09.006
- 88.Almafreji I, Chinaka U, Hussain A, Lynch, M, Cottrell R. Role of Gastrografin in Patients With Small Bowel Obstruction. Cureus [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 1];12(8):e9695. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.9695>
- 89.Almamar A, Schlachta CM, Alkhamesi NA. The systemic effect and the absorption rate of aerosolized intra-peritoneal heparin with or without hyaluronic acid in the prevention of postoperative abdominal adhesions. Surg Endosc. [Internet]. 2019 [cited 2022 Feb 1];33(8):2517-20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6540-2>

90. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Postoperative adhesions: from formation to prevention. *Seminars in reproductive medicine* [Internet]. 2008 [cited 2022 Feb 1];26(4):313-21. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082389>
91. Al-Salem AH, Oquaish M. Adhesive intestinal obstruction in infants and children: the place of conservative treatment. *ISRN surgery* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];2011:645104. Available from: <https://doi.org/10.5402/2011/645104>
92. Anderson SA, Beierle EA, Chen MK. Role of laparoscopy in the prevention and in the treatment of adhesions. *Semin Pediatr Surg*. 2014 [cited 2022 Jan 15];23(6):353-6. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.007>
93. Apelt N, Featherstone N, Giuliani S. Laparoscopic treatment for adhesive small bowel obstruction: is it the gold standard in children too? *Surg Endosc* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];27(10):3927-28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2891-x>
94. Ariake K, Yokoyama S, Doi T, Takemura S, Kajiwara T, Kuroda F. Effect of omentum removal on the risk for postoperative adhesive small bowel obstruction recurrence: a case-control study. *Int J Surg* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];13:27-32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2014.11.031>
95. Armon K, Bale P. Identifying heritable connective tissue disorders in childhood. *The Practitioner*. 2012;256(1752):19-23.
96. Artal R, Rubinfeld S. Ethical issues in research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];43:107-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.12.006>
97. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];17(41):4545-53. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i41.4545>
98. Atta H, El-Rehany M, Roeb E, Abdel-Ghany H, Ramzy M, Gaber S. Mutant matrix metalloproteinase-9 reduces postoperative peritoneal adhesions in rats. *Int J Surg* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];26:58-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2015.12.065>

99. Atta HM, Al-Hendy AA, Abdel Raheim SR, Abdel-Ghany H, Nasif KA, Abdellah AM, et al. Modified Adenovirus Reduces De Novo Peritoneal Adhesions in Rats and Limits Off-Target Transfection. Role of EZH2 in Adhesion Formation. *J Invest Surg* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];30(2):78-87. Available from: <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1229366>
100. Atta HM. Prevention of peritoneal adhesions: a promising role for gene therapy. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];17(46):5049-58. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i46.5049>
101. Austin PC, Merlo J. Intermediate and advanced topics in multilevel logistic regression analysis. *Stat Med* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];36(20):3257-77. Available from: <https://doi.org/10.1002/sim.733>
102. Awonuga AO, Belotte J, Abuanzeh S, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Advances in the Pathogenesis of Adhesion Development: The Role of Oxidative Stress. *Reprod Sci* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 15];21(7):823-36. Available from: <https://doi.org/10.1177/1933719114522550>
103. Bamigboye AA, Hofmeyr GJ. Closure versus non-closure of the peritoneum at caesarean section: short- and long-term outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 15];(8),CD000163. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000163.pub2>
104. Barmparas G, Branco BC, Schnüriger B, Lam L, Inaba K, Demetriades D. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 15];14(10):1619-28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-010-1189-8>
105. Bauer J, Keeley B, Krieger B, Deliz J, Wallace K, Kruse D, et al. Adhesive Small Bowel Obstruction: Early Operative versus Observational Management. *Am Surg* 2015 81(6):614-20.
106. Beyene RT, Kavalukas SL, Barbul A. Intra-abdominal adhesions: Anatomy, physiology, pathophysiology, and treatment. *Curr Probl Surg* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];52(7):271-319. Available from: <https://doi.org/10.1067/j.cpsurg.2015.05.001>

107. Binda MM, Corona R, Verguts J, Koninckx PR. Peritoneal infusion with cold saline decreased postoperative intra-abdominal adhesion formation. *World J Surg* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];35(1):242-243. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0772-1>
108. Binda MM. Humidification during laparoscopic surgery: overview of the clinical benefits of using humidified gas during laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];292(5):955-971. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3717-y>
109. Binnebösel M, Klink CD, Serno J, Jansen PL, von Trotha KT, Neumann UP, et al. Chronological evaluation of inflammatory mediators during peritoneal adhesion formation using a rat model. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];396(3):371-78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-011-0740-8>
110. Blackburn SC, Stanton MP. Anatomy and physiology of the peritoneum. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 15];23(6):326-30. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.002>
111. Bolnick A, Bolnick J, Diamond MP. Postoperative adhesions as a consequence of pelvic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];22(4):549-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.12.009>
112. Bonnard A, Kohaut J, Sieurin A, Belarbi N, El Ghoneimi A. Gastrografin for uncomplicated adhesive small bowel obstruction in children. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];27(12):127-81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00383-011-2963-8>
113. Bouassida M, Laamiri G, Zribi S, Slama H, Mroua B, et al. Predicting Intestinal Ischaemia in Patients with Adhesive Small Bowel Obstruction: A Simple Score. *World J Surg* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];44(5):1444-49. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05377-6>
114. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J*



- Health Syst Pharm [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];70(3):195-283. Available from: <https://doi.org/10.2146/ajhp120568>
115. Braun KM, Diamond MP. The biology of adhesion formation in the peritoneal cavity. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 15];23(6):336-43. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.004>
  116. Brokelman WJ, Lensvelt M, Borel Rinkes IH, Klinkenbijn JH, Reijnen MM. Peritoneal changes due to laparoscopic surgery. *Surg Endosc* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];25(1):1-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1139-2>
  117. Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 15];107(44):769-75. Available from: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0769>
  118. Bueno-Lledó J, Barber S, Vaqué J, Frasson M, Garcia-Granero E, Juan-Burgueño M. Adhesive Small Bowel Obstruction: Predictive Factors of Lack of Response in Conservative Management with Gastrografin. *Dig Surg* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];33(1):26-32. Available from: <https://doi.org/10.1159/000441530>
  119. Buțureanu SA, Buțureanu TA. Pathophysiology of adhesions. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(3):293-98.
  120. Cahill RA, Redmond HP. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 15];14(31):4861-66. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4861>
  121. Capella-Monsonís H, Kearns S, Kelly J, Zeugolis DI. Battling adhesions: from understanding to prevention. *BMC Biomed Eng* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 15];(1):5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s42490-019-0005-0>
  122. Cassidy MR, Sheldon HK, Gainsbury ML, Gillespie E, Kosaka H, Heydrick S., et al. The neurokinin 1 receptor regulates peritoneal fibrinolytic activity and

- postoperative adhesion formation. *J Surg Res* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 15];191(1):12-18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.030>
123. Castori M, Colombi M. Generalized joint hypermobility, joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];169C(1):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31432>
  124. Catena F, Ansaloni L, Di Saverio S, Pinna AD. P.O.P.A. study: prevention of postoperative abdominal adhesions by icodextrin 4% solution after laparotomy for adhesive small bowel obstruction. A prospective randomized controlled trial. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 15];16(2):382-8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1736-y>
  125. Catena F, Di Saverio S, Coccolini F, Ansaloni L, De Simone B, Sartelli M, Van Goor H. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. *World J Gastrointest Surg* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];8(3):222-31. Available from: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i3.222>
  126. Cattalini M, Khubchandani R, Cimaz R. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children. *Pediatr Rheumatol Online J* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];13(1):40. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0039-3>
  127. Cerci C, Eroglu E, Sutcu R, Celikbas B, Kilbas A. Effects of omentectomy on the peritoneal fibrinolytic system. *Surg Today* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 15];38(8):711-5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00595-007-3705-3>
  128. Ceresoli M, Coccolini F, Catena F, Montori G, Di Saverio S, Sartelli M, et al. Water-soluble contrast agent in adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis of diagnostic and therapeutic value. *Am J Surg* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];211(6):1114-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.06.012>
  129. Cheong Y, Bailey S, Forbes J. Randomized Controlled Trial of Hyalobarrier® Versus No Hyalobarrier® on the Ovulatory Status of Women with

- Periovarian Adhesions: A Pilot Study. *Adv Ther* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];34(1):199-206. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-016-0453-z>
130. Cheong YC, Reading I, Bailey S, Sadek K, Ledger W, Li TC. Should women with chronic pelvic pain have adhesiolysis? *BMC women's health* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 15];14(1):36. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-36>
  131. Chiorescu S, Andercou OA, Grad NO, Mironiuc IA. Intraperitoneal administration of rosuvastatin prevents postoperative peritoneal adhesions by decreasing the release of tumor necrosis factor. *Clujul Med* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 15];91(1):79-84. Available from: <https://doi.org/10.15386/cjmed-859>
  132. Chirdan L, Soo C, Osagie O, Uba A. Small intestinal obstruction from peritoneal adhesions in children. *J West Afr Coll Surg*. 2011;1(1):68-79.
  133. Chu DI, Lim R, Heydrick S, Gainsbury ML, Abdou R, D'Addese L, et al. N-acetyl-l-cysteine decreases intra-abdominal adhesion formation through the upregulation of peritoneal fibrinolytic activity and antioxidant defenses. *Surgery* [Internet]. 2011 [cited 2021 Jan 15];149(6):801-12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2011.02.015>
  134. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, Campanati L, Poiasina E, Bertoli P, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the "ignored iceberg" of medicine and surgery. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];8(1):6. Available from: <https://doi.org/10.1186/1749-7922-8-6>
  135. Colombi M, Dordoni C, Chiarelli N, Ritelli M. Differential diagnosis and diagnostic flow chart of joint hypermobility syndrome/ehlers-danlos syndrome hypermobility type compared to other heritable connective tissue disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];169C(1):6-22. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31429>
  136. Corona R, Verguts J, Schonman R, Binda MM, Mailova K, Koninckx PR. Postoperative inflammation in the abdominal cavity increases adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan

- 15];95(4):1224-28. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.004>
137. Cwaliński J, Bręborowicz A, Połubińska A. The Impact of 0.9% NaCl on Mesothelial Cells After Intraperitoneal Lavage During Surgical Procedures. *Adv Clin Exp Med* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];25(6):1193-98. Available from: <https://doi.org/10.17219/acem/44381>
  138. Dabrowski A, Lepère M, Zaranis C, Coelio C, Hauters P. Efficacy and safety of a resorbable collagen membrane COVA+™ for the prevention of postoperative adhesions in abdominal surgery. *Surg Endosc* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];30(6):2358-66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4484-3>
  139. Deng Y, Wang Y, Guo C. Prediction of surgical management for operated adhesive postoperative small bowel obstruction in a pediatric population. *Medicine* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 15];98(11):e14919. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014919>
  140. Di Saverio S, Birindelli A, Broek RT, Davies JR, Mandrioli M, Sallinen V. Laparoscopic adhesiolysis: not for all patients, not for all surgeons, not in all centres. *Updates Surg* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 15];70(4):557-61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13304-018-0534-4>
  141. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 15];15(1):27. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00306-3>
  142. Dillman JR, Smith EA, Morani AC, Trout AT. Imaging of the pediatric peritoneum, mesentery and omentum. *Pediatr Radiol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];47(8):987-1000. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00247-017-3864-3>
  143. Dinarvand P, Hassanian SM, Weiler H, Rezaie AR. Intraperitoneal administration of activated protein C prevents postsurgical adhesion band formation. *Blood* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];125(8):1339-48. Available from: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-609339>

144. Do-Wyeld M, Rogerson T, Court-Kowalski S, Cundy TP, Khurana S. Fast-track surgery for acute appendicitis in children: a systematic review of protocol-based care. *ANZ J Surg* [Internet]. 2019 Nov [cited 2021 Jan 15];89(11):1379-85. Available from: <https://doi.org/10.1111/ans.15125>
145. Eeson GA, Wales P, Murphy JJ. Adhesive small bowel obstruction in children: should we still operate? *J Pediatr Surg* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 15];45(5):969-74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.02.030>
146. Elkelani OA, Binda MM, Molinas CR, Koninckx PR. Effect of adding more than 3% oxygen to carbon dioxide pneumoperitoneum on adhesion formation in a laparoscopic mouse model. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jan 15];82(6):1616-22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.07.933>
147. Fang CC, Chou TH, Lin GS, Yen ZS, Lee CC, Chen SC. Peritoneal infusion with cold saline decreased postoperative intra-abdominal adhesion formation. *World J Surg* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 15];34(4):721-7. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0378-7>
148. Farid M, Fikry A, El Nakeeb A, Fouda E, Elmetwally T, Yousef M, et al. Clinical impacts of oral gastrografin follow-through in adhesive small bowel obstruction (SBO). *J Surg Res* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 15];162(2):170-6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.03.092>
149. Fortin CN, Saed GM, Diamond MP. Predisposing factors to post-operative adhesion development. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];21(4):536-51. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv021>
150. Fredriksson F, Christofferson RH, Lilja HE. Adhesive small bowel obstruction after laparotomy during infancy. *Br J Surg* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];103(3):284-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.10072>
151. Fredriksson F, Sellberg F, Bowden T, Engstrand T, Berglund, D, Lilja, HE. Sutures impregnated with carbazate-activated polyvinyl alcohol reduce intraperitoneal adhesions. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];52(11):1853-58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.01.058>

152. Galardi N, Collins J, Friend K. Use of early gastrografin small bowel follow-through in small bowel obstruction management. *Am Surg* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];79(8):794-96.
153. Gemmati D, Occhionorelli S, Tisato V, Vigliano M, Longo G, Gonelli A, et al. Inherited genetic predispositions in F13A1 and F13B genes predict abdominal adhesion formation: identification of gender prognostic indicators. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 15];8(1):16916. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35185-x>
154. Gerner-Rasmussen J, Burcharth J, Gögenur I. The efficacy of adhesiolysis on chronic abdominal pain: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];400(5):567-76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-015-1316-9>
155. Gerner-Rasmussen J, Donatsky AM, Bjerrum F. The role of non-invasive imaging techniques in detecting intra-abdominal adhesions: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 15];404(6):653-61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00423-018-1732-8>
156. Gomel V, Koninckx PR. Microsurgical principles and postoperative adhesions: lessons from the past. *Fertil Steril* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];106(5):1025-31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.040>
157. Gorter RR, Eker HH, Gorter-Stam MA, Abis GS, Acharya A, Ankersmit M, et al. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surg Endosc* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];30(11):4668-90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-016-5245-7>
158. Grahame R, Hakim AJ. Arachnodactyly - a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(6):358-64. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.24>.
159. Grahame R, Hakim AJ. Arachnodactyly--a key to diagnosing heritable disorders of connective tissue. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];9(6):358-64. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.24>

160. Grahame R. Heritable disorders of connective tissue. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];14(2):345-61. Available from: <https://doi.org/10.1053/berh.1999.0069>
161. Gumán-Valdivia-Gómez G, Tena-Betancourt E, de Alva-Coria PM. Postoperative abdominal adhesions: pathogenesis and current preventive techniques. *Adherencias abdominales postoperatorias: patogénesis y técnicas actuales de prevención*. *Cir Cir* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 15];87(6):698-703. Available from: <https://doi.org/10.24875/CIRU.18000511>
162. Guo Y, Zhu Q, Chen S, Li Y, Fu D, Qiao D, et al. Effect of sodium hyaluronate-arboxycellulose membrane (Seprafilm®) on postoperative small bowel obstruction: A meta-analysis. *Surgery* [Internet]. 2021 Jun [cited 2022 Jan 15];169(6):1333-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.12.004>
163. Ha GW, Lee MR, Kim JH. Adhesive small bowel obstruction after laparoscopic and open colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jan 15];212(3):527-36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.02.019>
164. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Panda N, Khan R, Bandyopadhyay SK, Dalmia S, et al. Operative versus non-operative management of adhesive small bowel obstruction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];45:58-66. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2017.07.073>
165. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Saeed S, Bird J, Kannappa L, Ratnayake I. Effect of hyaluronate-based bioresorbable membrane (Seprafilm) on outcomes of abdominal surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Updates Surg* [Internet]. 2021 Jun 20 [cited 2022 Jan 15]. Advance online publication. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13304-021-01117-0>
166. Han ES, Scheib SA, Patzkowsky KE, Simpson K, Wang KC. The sticky business of adhesion prevention in minimally invasive gynecologic surgery. *Curr*

- Opin Obstet Gynecol [Internet]. 2017 Aug [cited 2022 Jan 15];29(4):266-75. Available from: <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000372>
167. Hatcher L. Advanced Statistics in Research: Reading, Understanding, and Writing Up Data Analysis Results. Saginaw, MI, USA: Shadow Finch Media [cited 2022 Jan 15]; 2013. 632 p.
  168. Hellebrekers BW, Emeis JJ, Kooistra T, Trimbos JB, Moore NR, Zwinderman KH, et al. A role for the fibrinolytic system in postsurgical adhesion formation. Fertil Steril [Internet]. 2005 [cited 2022 Jan 15];83(1):122-29. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.06.060>
  169. Hellebrekers BW, Kooistra T. Pathogenesis of postoperative adhesion formation. Br J Surg [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];98(11):1503-16. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.7657>
  170. Hellebrekers BW, Trimbos-Kemper TC, Trimbos JB, Emeis JJ, Kooistra T. Use of fibrinolytic agents in the prevention of postoperative adhesion formation. Fertil Steril [Internet]. 2000 [cited 2022 Jan 15];74(2):203-12. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(00\)00656-7](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(00)00656-7)
  171. Hernández-González O, Ortiz-Zamudio JJ, Rodríguez-Pinal CJ, Alvarado-Morales I, Martínez-Jiménez V, Salazar-González RA, et al. Genetic polymorphisms of arylamine N-acetyltransferases 1 and 2 and the likelihood of developing pediatric acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma [Internet]. 2018 Aug [cited 2022 Jan 15];59(8):1968-75. Available from: <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1406090>
  172. Hoffmann NE, Siddiqui SA, Agarwal S, McKellar SH, Kurtz HJ, Gettman MT, et al. Choice of hemostatic agent influences adhesion formation in a rat cecal adhesion model. J Surg Res [Internet]. 2009 [cited 2022 Jan 15];155(1):77-81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.08.008>
  173. Honjo K, Munakata S, Tashiro Y, Salama Y, Shimazu H, Eiamboonsert S, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 regulates macrophage-dependent postoperative adhesion by enhancing EGF-HER1 signaling in mice. FASEB J



- [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];31(6):2625-37. Available from: <https://doi.org/10.1096/fj.201600871RR>
174. Hwabejire JO, Tran DD, Fullum TM. Non-operative management of adhesive small bowel obstruction: Should there be a time limit after which surgery is performed? *Am J Surg* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 15];215(6):1068-70. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.03.010>
  175. Imai A, Takagi H, Matsunami K, Suzuki N. Non-barrier agents for postoperative adhesion prevention: clinical and preclinical aspects. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jan 15];282(3):269-75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-010-1423-3>
  176. Isa MA, Bodnar OB. Hyaluronic acid solution as a treatment of adhesive intestinal obstruction in children - A positive effect: PS230. *Porto Biomed J* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 15];2(5):246. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.07.164>
  177. Isaza-Restrepo A, Martin-Saavedra JS, Velez-Leal JL, Vargas-Barato F, Riveros-Dueñas R. The Peritoneum: Beyond the Tissue - A Review. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 15];9:738. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00738>
  178. Jafari-Sabet M, Shishegar A, Saeedi AR, Ghahari S. Pentoxifylline Increases Antiadhesion Effect of Streptokinase on Postoperative Adhesion Formation: Involvement of Fibrinolytic Pathway. *Indian J Surg* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];77 (Suppl 3):837-42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12262-013-1025-y>
  179. Johns A. Evidence-based prevention of post-operative adhesions. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 15];7(6):577–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/7.6.577>
  180. Karaca T, Gözalan AU, Yoldaş Ö, Bilgin BÇ, Tezer A. Effects of tamoxifen citrate on postoperative intra-abdominal adhesion in a rat model. *Int J Surg* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];11(1):68-72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2012.11.015>

181. Karakas DO, Yigitler C, Gulec B, Kucukodaci Z, Ipcioglu OM, Akin ML. Comparison of 4 % icodextrin and omega 3 Fatty acids in prevention of peritoneal adhesions. *Indian J Surg* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 15];76(3):181-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12262-012-0661-y>
182. Kastelein AW, Vos L, de Jong KH, van Baal J, Nieuwlan R., van Noorden C, et al. Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 15];92:27-36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.09.007>
183. Kojima Y, Sakamoto K, Okuzawa A [Internet]. 2019. Experience of using a spray-type anti-adhesion barrier in laparoscopic surgery for colorectal cancer. *J Surg Case Rep* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 15];2019(3):rjz085. Available from: <https://doi.org/10.1093/jscr/rjz085>
184. Koletsi D, Pandis N. Conditional logistic regression. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 15];151(6):1191-2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2017.04.009>
185. Köstenbauer J, Truskett PG. Current management of adhesive small bowel obstruction. *ANZ J Surg* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 15];88(11):1117-22. Available from: <https://doi.org/10.1111/ans.14556>
186. Kraemer B, Wallwiener C, Rajab TK, Brochhausen C, Wallwiener M, Rothmund R. Standardised models for inducing experimental peritoneal adhesions in female rats. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 15]: 435056. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/435056>
187. Krielen P, Stommel M, Pargmae P, Bouvy ND, Bakkum EA, Ellis H, et al. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 15];395(10217):33-41. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32636-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32636-4)
188. Kucuk GO, Ertem M, Kepil N. Histopathological Response and Adhesion Formation After Omentectomy with Ultrasonic Energy, Bipolar Sealing, and

- Suture Ligation. Indian J Surg [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 15];77(Suppl 3):799-804. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12262-013-1005-2>
189. Kumar B, Lenert P. Joint Hypermobility Syndrome: Recognizing a Commonly Overlooked Cause of Chronic Pain. Am J Med [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Jan 15];130(6):640-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.02.013>
  190. Kumar S, Wong PF, Leaper DJ. Intra-peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2009 Jan 21 [cited 2021 Jan 15];(1):CD005080. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005080.pub2>
  191. Kvashnina AA, Melnichenko MG, Kogokhar DO. Experimental justification of Sodium Hyaluronat with decametoxin gel usage for postoperative peritoneal adhesions prevention. In: MEDICS. Medical international conference; 2017 March 30 - April 2; Bucharest, Romania. Bucharest; 2017. c. 249.
  192. 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.
  193. Lakshminarayanan B, Hughes-Thomas AO, Grant HW. Epidemiology of adhesions in infants and children following open surgery. Semin Pediatr Surg [Internet]. 2014 Dec [cited 2021 Jan 15];23(6):344-8. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.005>
  194. Lang R, Baumann P, Jauch KW, Schmoor C, Weis C, Odermatt E, et al. A prospective, randomised, controlled, double-blind phase I-II clinical trial on the safety of A-Part Gel as adhesion prophylaxis after major abdominal surgery versus non-treated group. BMC Surg [Internet]. 2010 [cited 2021 Jan 15];10:20. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-10-20>
  195. Lautz TB, Barsness KA. Adhesive small bowel obstruction--acute management and treatment in children. Semin Pediatr Surg [Internet]. 2014 Dec

- [cited 2021 Jan 15];23(6):349-52. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2014.06.006>
196. Lautz TB, Raval MV, Reynolds M, Barsness KA. Adhesive small bowel obstruction in children and adolescents: operative utilization and factors associated with bowel loss. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2011 May [cited 2021 Jan 15];212(5):855-61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.01.061>
  197. Lee CY, Hung MH, Lin LH, Chen DF. Evaluation of a water-soluble contrast agent for the conservative management of adhesive small bowel obstruction in pediatric patients. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2015 Apr [cited 2021 Jan 15];50(4):581-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.11.034>
  198. Lee MT, Lee CC, Wang HM, Chou TH, Wu MC, Hsueh KL, et al. Hypothermia Increases Tissue Plasminogen Activator Expression and Decreases Post-Operative Intra-Abdominal Adhesion. *PloS one* [Internet]. 2016 [cited 2021 Jan 15];11(9): e0160627. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160627>
  199. Li J, Feng X, Liu B, Yu Y, Sun L, Liu T, et al. Polymer materials for prevention of postoperative adhesion. *Acta Biomater* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jan 15];61:21-40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.08.002>
  200. Li S, Wei X, He J, Tian X, Yuan S, Sun L. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer research. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2018 Sep [cited 2021 Jan 15];105:83-94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.119>
  201. Li Z, Zhang L, Liu X, Yuan F, Song B. Diagnostic utility of CT for small bowel obstruction: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019 [cited 2021 Jan 15];14(12):e0226740. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226740>
  202. Lim R, Morrill JM, Prushik SG, Reed KL, Gower AC, Leeman SE, et al. An FDA approved neurokinin-1 receptor antagonist is effective in reducing intraabdominal adhesions when administered intraperitoneally, but not orally. *J*

- Gastrointest Surg [Internet]. 2008 Oct [cited 2021 Jan 15];12(10):1754-61. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0634-4>
203. Lin LH, Lee CY, Hung MH, Chen DF. Conservative treatment of adhesive small bowel obstruction in children: a systematic review. *BMJ open* [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 15];4(9):e005789. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005789>
  204. Lin LX, Yuan F, Zhang HH, Liao NN, Luo JW, Sun YL. Evaluation of surgical anti-adhesion products to reduce postsurgical intra-abdominal adhesion formation in a rat model. *PloS one* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 15];12(2):e0172088. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172088>
  205. Litz CN, Asuncion JB, Danielson PD, Chandler NM. Timing of antimicrobial prophylaxis and infectious complications in pediatric patients undergoing appendectomy. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 Jan 15];53(3):449-51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.05.005>
  206. Makama JG, Kache SA, Ajah LJ, Ameh EA. Intestinal obstruction caused by appendicitis: a systematic review. *J West Afr Coll Surg*. 2017 Jul-Sep;7(3):94-115.
  207. Markar SR, Blackburn S, Cobb R, Karthikesalingam A, Evans J, Kinross J, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated and uncomplicated appendicitis in children. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Jan 15];16(10):1993-2004. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-012-1962-y>
  208. Matoba M, Hashimoto A, Tanzawa A, Orikasa T, Ikeda J, Iwame Y, et al. Prevention of Polyglycolic Acid-Induced Peritoneal Adhesions Using Alginate in a Rat Model. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 15];2015:403413. Available from: <https://doi.org/10.1155/2015/403413>
  209. Matsushima K, Inaba K, Dollbaum R, Cheng V, Khan M, Herr K, et al. High-Density Free Fluid on Computed Tomography: a Predictor of Surgical Intervention in Patients with Adhesive Small Bowel Obstruction. *J Gastrointest Surg* [Internet].

- 2016 Nov [cited 2021 Jan 15];20(11):1861-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-016-3244-6>
210. Matsuzaki S, Jardon K, Maleysson E, D'Arpiany F, Canis M, Botchorishvili R. Impact of intraperitoneal pressure of a CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum on the surgical peritoneal environment. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jan 15];27(6):1613-23. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/des081>
  211. McClain GD, Redan JA, McCarus SD, Caceres A, Kim J. Diagnostic laparoscopy and adhesiolysis: does it help with complex abdominal and pelvic pain syndrome (CAPPS) in general surgery. *JSLs* [Internet]. 2011 Jan-Mar [cited 2021 Jan 15];15(1):1-5. Available from: <https://doi.org/10.4293/108680810X12924466008925>
  212. 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>
  213. 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>
  214. Meurer WJ, Tolles J. Logistic Regression Diagnostics: Understanding How Well a Model Predicts Outcomes. *JAMA* [Internet]. 2017 Mar 14 [cited 2021 Jan 15];317(10):1068-9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.20441>
  215. Miyake H, Seo S, Pierro A. Laparoscopy or laparotomy for adhesive bowel obstruction in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2018 Feb [cited 2021 Jan 15];34(2):177-82. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4186-0>
  216. Molinas CR, Binda MM, Manavella GD, Koninckx PR. Adhesion formation after laparoscopic surgery: what do we know about the role of the peritoneal environment? *Facts Views Vis Obgyn*. 2010;2(3):149-60.

217. Moris D, Chakedis J, Rahnemai-Azar AA, Wilson A, Hennessy MM, et al. Postoperative Abdominal Adhesions: Clinical Significance and Advances in Prevention and Management. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2017 Oct [cited 2021 Jan 15];21(10):1713-22. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-017-3488-9>
218. Mu JF, Wang Q, Wang SD, Wang C, Song JX, Jiang J, et al. Clinical factors associated with intestinal strangulating obstruction and recurrence in adhesive small bowel obstruction: A retrospective study of 288 cases. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2018 Aug [cited 2021 Jan 15];97(34):e1201. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001201>
219. Mutsaers SE, Birnie K, Lansley S, Herrick SE, Lim CB, Prêle CM. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jan 15];6:113. Available from: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00113>
220. Naito M, Ogura N, Yamanashi T, Sato T, Nakamura T, Miura H, et al. Prospective randomized controlled study on the validity and safety of an absorbable adhesion barrier (Interceed®) made of oxidized regenerated cellulose for laparoscopic colorectal surgery. *Asian J Endosc Surg* [Internet]. 2017 Feb [cited 2021 Jan 15];10(1):7-11. Available from: <https://doi.org/10.1111/ases.12334>
221. Nasir AA, Abdur-Rahman LO, Bamigbola KT, Oyinloye AO, Abdulraheem NT, Adeniran JO. Is non-operative management still justified in the treatment of adhesive small bowel obstruction in children? *Afr J Paediatr Surg* [Internet]. 2013 Jul-Sep [cited 2021 Jan 15];10(3):259-64. Available from: <https://doi.org/10.4103/0189-6725.120908>
222. Nataraja RM, Panabokke G, Chang AD, Mennie N, Tanny ST, Keys C, et al. Does peritoneal lavage influence the rate of complications following pediatric Laparoscopic Appendectomy in Children with Complicated Appendicitis? A Prospective Randomized Clinical Trial. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2019 Dec [cited 2021 Jan 15];54(12):2524-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.08.039>

223. Neilson D, Martin VT. Joint hypermobility and headache: understanding the glue that binds the two together--part 1. *Headache* [Internet]. 2014 Sep [cited 2021 Jan 15];54(8):1393-402. Available from: <https://doi.org/10.1111/head.12418>
224. Okabayashi K, Ashrafian H, Zacharakis E, Hasegawa H, Kitagawa Y, Athanasiou T, et al. Adhesions after abdominal surgery: a systematic review of the incidence, distribution and severity. *Surg Today* [Internet]. 2014 Mar [cited 2021 Jan 15];44(3):405-20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00595-013-0591-8>
225. Ott DE. Laparoscopy and adhesion formation, adhesions and laparoscopy. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2008 Jul [cited 2021 Jan 15];26(4):322-30. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1082390>
226. Ouaiïssi M, Gaujoux S, Veyrie N, Denève E, Brigand C, Castel B, et al. Post-operative adhesions after digestive surgery: their incidence and prevention: review of the literature. *J Visc Surg* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jan 15];149(2):e104-14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2011.11.006>
227. Paily A, Kotecha J, Sreedharan L, Kumar B. Resolution of adhesive small bowel obstruction with a protocol based on Gastrografin administration. *Med Life* [Internet]. 2019 Jan-Mar [cited 2021 Jan 15];12(1):10-4. Available from: <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0082>
228. Pearson KL, Hall NJ. What is the role of enhanced recovery after surgery in children? A scoping review. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Jan 15];33(1):43-51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3986-y>
229. Pepper VK, Stanfill AB, Pearl RH. Diagnosis and management of pediatric appendicitis, intussusception, and Meckel diverticulum. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jan 15];92(3):505-26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.03.011>
230. Pismensky SV, Kalzhanov ZR, Eliseeva MY, Kosmas IP, Mynbaev O A. Severe inflammatory reaction induced by peritoneal trauma is the key driving mechanism of postoperative adhesion formation. *BMC Surg* [Internet]. 2011 Nov 14 [cited 2021 Jan 15];11:30. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2482-11-30>



231. Pothiawala S, Gogna A. Early diagnosis of bowel obstruction and strangulation by computed tomography in emergency department. *World J Emerg Med* [Internet]. 2012 [cited 2021 Jan 15];3(3):227-31. Available from: <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2012.03.012>
232. Prytula V, Kurtash O. Total colonic agangliosis in children. *Lekarsky obzor*. 2021;6(70):216-20. <https://www.lekarsky.herba.sk/index.php/2021/293-lekarsky-obzor-6-2021/1101-total-colonic-agangliosis-in-children>
233. Pujahari AK. Decision Making in Bowel Obstruction: A Review. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 Jan 15];10(11):PE07–PE12. Available from: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/22170.8923>
234. Rafeeqi T, Pearson EG. Enhanced recovery after surgery in children. *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Jul 25 [cited 2021 Jan 15];6:46. Available from: <https://doi.org/10.21037/tgh-20-188>
235. Rami Reddy SR, Cappell MS. A Systematic Review of the Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Small Bowel Obstruction. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Jan 15];19(6):28. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11894-017-0566-9>
236. Ramirez J, House LK, Ratain MJ. Influence of N-acetyltransferase 2 gene polymorphisms on the in vitro metabolism of the epidermal growth factor receptor inhibitor rociletinib. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 Nov [cited 2022 Jan 15];87(11):4313-22. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.14848>
237. Russek LN, Errico DM. Prevalence, injury rate and, symptom frequency in generalized joint laxity and joint hypermobility syndrome in a "healthy" college population. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2016 Apr [cited 2021 Jan 15];35(4):1029-39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10067-015-2951-9>
238. Russek LN, Stott P, Simmonds J. Recognizing and Effectively Managing Hypermobility-Related Conditions. *Phys Ther* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Jan 15];99(9):1189-1200. Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz078>
239. Sakai S, Ueda K, Taya M. Peritoneal adhesion prevention by a biodegradable hyaluronic acid-based hydrogel formed in situ through a cascade enzyme reaction

- initiated by contact with body fluid on tissue surfaces. *Acta Biomater* [Internet]. 2015 Sep [cited 2021 Jan 15];24:152-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2015.06.023>
240. Sakari T, Sjö Dahl R, Pålman L, Karl bom U. Role of icodextrin in the prevention of small bowel obstruction. Safety randomized patients control of the first 300 in the ADEPT trial. *Colorectal Dis* [Internet]. 2016 Mar [cited 2021 Jan 15];18(3):295-300. Available from: <https://doi.org/10.1111/codi.13095>
  241. Sammour T, Kahokehr A, Soop M, Hill AG. Peritoneal damage: the inflammatory response and clinical implications of the neuro-immuno-humoral axis. *World J Surg* [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 Jan 15];34(4):704-20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0382-y>
  242. Sammour T, Kahokehr A, Zargar-Shoshtari K, Hill AG. A prospective case-control study of the local and systemic cytokine response after laparoscopic versus open colonic surgery. *J Surg Res* [Internet]. 2012 Apr [cited 2021 Jan 15];173(2):278-85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2010.10.009>
  243. Santillan CS. Computed tomography of small bowel obstruction. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2013 Jan [cited 2021 Jan 15];51(1):17-27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2012.09.002>
  244. Schmitt VH, Mamilos A, Schmitt C, Neitzer-Planck C, Rajab TK, Hollemann D, et al. Tissue response to five commercially available peritoneal adhesion barriers-A systematic histological evaluation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* [Internet]. 2018 Feb [cited 2021 Jan 15];106(2):598-609. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33835>
  245. Schreinemacher MH, ten Broek RP, Bakkum EA, van Goor H, Bouvy ND. Adhesion awareness: a national survey of surgeons. *World J Surg* [Internet]. 2010 Dec [cited 2021 Jan 15];34(12):2805-12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0778-8>
  246. Scotté M, Mauvais F, Bubenheim M, Cossé C, Suaud L, Savoye-Collet C, et al. Use of water-soluble contrast medium (gastrogratin) does not decrease the need for operative intervention nor the duration of hospital stay in uncomplicated acute

- adhesive small bowel obstruction? A multicenter, randomized, clinical trial (Adhesive Small Bowel Obstruction Study) and systematic review. *Surgery* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Jan 15];161(5):1315-25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.026>
247. Selinski S, Blaszkewicz M, Ickstadt K, Hengstler JG, Golka K. Refinement of the prediction of N-acetyltransferase 2 (NAT2) phenotypes with respect to enzyme activity and urinary bladder cancer risk. *Arch Toxicol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2021 Jan 15];87(12):2129-39. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-013-1157-7>
  248. Shimomura M, Hinoi T, Ikeda S, Adachi T, Kawaguchi Y, Tokunaga M, et al. Preservation of peritoneal fibrinolysis owing to decreased transcription of plasminogen activator inhibitor-1 in peritoneal mesothelial cells suppresses postoperative adhesion formation in laparoscopic surgery. *Surgery*. 2013 Mar;153(3):344-56. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2012.07.037>
  249. Smreczyński A, Starzyńska T, Kołaczyk K, Bojko S, Gałdyńska M, Bernatowicz E, et al. Intra-abdominal adhesions in ultrasound. Part II: The morphology of changes. *J Ultrason* [Internet]. 2013 Mar [cited 2021 Jan 15];13(52):93-103. Available from: <https://doi.org/10.15557/JoU.2013.0008>
  250. Smreczyński A, Starzyńska T, Kołaczyk K, Bojko S, Gałdyńska M, Bernatowicz E, et al. Intra-abdominal adhesions in ultrasound. Part I: The visceroperitoneal borderline, anatomy and the method of examination. *J Ultrason* [Internet]. 2012 Dec [cited 2021 Jan 15];12(51):472-8. Available from: <https://doi.org/10.15557/JoU.2012.0034>
  251. Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr*. 2011;158(1):119-23. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.07.021>.
  252. Srinivasa S, Thakore N, Abbas S, Mahmood M, Kahokehr AA, Hill AG. Impact of gastrografen in clinical practice in the management of adhesive small bowel obstruction. *Can J Surg* [Internet]. 2011 Apr [cited 2021 Jan 15];54(2):123-7. Available from: <https://doi.org/10.1503/cjs.024009>

253. Stawicki SP, Green JM, Martin ND, Green RH, Cipolla J, Seamon M. J, et al. Results of a prospective, randomized, controlled study of the use of carboxymethylcellulose sodium hyaluronate adhesion barrier in trauma open abdomens. *Surgery* [Internet]. 2014 Aug [cited 2021 Jan 15];156(2):419-30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.03.007>
254. Strowitzki MJ, Ritter AS, Radhakrishnan P, Harnoss JM, Opitz VM, Biller M, et al. Pharmacological HIF-inhibition attenuates postoperative adhesion formation. *Scientific reports* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jan 15];7(1):13151. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13638-z>
255. Sultana T, Gwon JG, Lee BT. Thermal stimuli-responsive hyaluronic acid loaded cellulose based physical hydrogel for post-surgical de novo peritoneal adhesion prevention. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2020 May [cited 2021 Jan 15];110:110661. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110661>
256. Tabchouri N, Dussart D, Giger-Pabst U, Michot N, Marques F, Khalfallah M, et al. Only Surgical Treatment to Be Considered for Adhesive Small Bowel Obstruction: A New Paradigm. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2021 Jan 15];2018:9628490 Available from: <https://doi.org/10.1155/2018/9628490>
257. Tang CL, Jayne DG, Seow-Choen F, Ng YY, Eu KW, Mustapha N. A randomized controlled trial of 0.5% ferric hyaluronate gel (Intergel) in the prevention of adhesions following abdominal surgery. *Ann Surg* [Internet]. 2006 Apr [cited 2021 Jan 15];243(4):449–455. Available from: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000207837.71831.a2>
258. Ten Broek R, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg* [Internet]. 2018 Jun 19 [cited 2022 Jan 15];13:24. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0185-2>

259. Ten Broek R, Stommel M, Strik C, van Laarhoven C, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2014 Jan 4 [cited 2022 Jan 15];383(9911):48-59. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61687-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61687-6)
260. Ten Broek RP, Issa Y, van Santbrink EJ, Bouvy ND, Kruitwagen RF, Jeekel J, et al. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and met-analysis. *BMJ* [Internet]. 2013 Oct 3 [cited 2021 Jan 15];347:f5588. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5588>
261. Ten Broek RP, Kok-Krant N, Bakkum EA, Bleichrodt RP, van Goor H. Different surgical techniques to reduce post-operative adhesion formation: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2013 Jan-Feb [cited 2021 Jan 15];19(1):12-25. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms032>
262. Thakur M, Rambhatla A, Qadri F, Chatzicharalampous C, Awonuga M, Saed G, et al. Is There a Genetic Predisposition to Postoperative Adhesion Development? *Reprod Sci* [Internet]. 2021 Aug [cited 2022 Jan 15];28(8):2076-86. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00356-7>
263. Thornblade LW, Verdial FC, Bartek MA, Flum DR, Davidson GH. The Safety of Expectant Management for Adhesive Small Bowel Obstruction: A Systematic Review. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2019 Apr [cited 2022 Jan 15];23(4):846-59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11605-018-4017-1>
264. Tinkle BT. Symptomatic joint hypermobility. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Jun [cited 2021 Jan 15];34(3):101508. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101508>
265. Tong J, Lingam P, Shelat VG. Adhesive small bowel obstruction - an update. *Acute Med Surg* [Internet]. 2020 Jan-Dec [cited 2022 Jan 15];7(1):e587. Available from: <https://doi.org/10.1002/ams2.587>
266. Van Baal JO, van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJ, van Driel WJ, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the

- peritoneum. *Tissue Cell* [Internet]. 2017 Feb [cited 2022 Jan 15];49(1):95-105. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tice.2016.11.004>
267. Van den Beukel BA, de Ree R, van Leuven S, Bakkum EA, Strik C, van Goor H, et al. Surgical treatment of adhesion-related chronic abdominal and pelvic pain after gynaecological and general surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2022 Jan 15];23(3):276-88. Available from: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx004>
268. Van Oudheusden TR, Aerts BA, de Hingh IH, Luyer MD. Challenges in diagnosing adhesive small bowel obstruction. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jan 15];19(43):7489-93. Available from: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7489>
269. Vetere PF, Lazarou G, Apostol R, Khullar P, Okonkwo L, Nezhat F. Postoperative adhesion formation in a rabbit model: monopolar electrosurgery versus ultrasonic scalpel. *JSLS* [Internet]. 2015 Apr-Jun [cited 2022 Jan 15];19(2):e2015.00018. Available from: <https://doi.org/10.4293/JSLS.2015.00018>
270. Wang QQ, Yu S C, Qi X, Hu YH, Zheng WJ, Shi JX, et al. [Overview of logistic regression model analysis and application]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* [Internet]. 2019 Sep 6 [cited 2021 Jan 15];53(9):955-60. Available from: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.09.018>
271. Ward BC, Panitch A. Abdominal adhesions: current and novel therapies. *J Surg Res* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Jan 15];165(1):91-111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.09.015>
272. Watanabe J, Ishida F, Ishida H, Fukunaga Y, Watanabe K, Naito M, et al. A prospective multi-center registry concerning the clinical performance of laparoscopic colorectal surgery using an absorbable adhesion barrier (INTERCEED®) made of oxidized regenerated cellulose. *Surg Today* [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 Jan 15];49(10):877-84. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00595-019-01816-7>
273. Wei G, Chen X, Wang G, Jia P, Xu Q, Ping G, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 prevents intra-abdominal adhesions by decreasing activity of

- peritoneal fibroblasts. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jan 15];9:3083-98. Available from: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S80221>
274. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* [Internet]. 2013 Nov 27 [cited 2022 Jan 15];310(20):2191-4. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
275. Wu W, Cheng R, das Neves J, Tang J, Xiao J, Ni Q, et al. Advances in biomaterials for preventing tissue adhesion. *J Control Release* [Internet]. 2017 Sep 10 [cited 2022 Jan 15];261:318-36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.06.020>
276. Yang KM, Yu CS, Lee JL, Kim CW, Yoon YS, Park IJ, et al. The long-term outcomes of recurrent adhesive small bowel obstruction after colorectal cancer surgery favor surgical management. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2017 Oct [cited 2022 Jan 15];96(43):e8316. Available from: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008316>
277. Zinther NB, Fedder J, Friis-Andersen H. Noninvasive detection and mapping of intraabdominal adhesions: a review of the current literature. *Surg Endosc* [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 Jan 15];24(11):2681-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1119-6>

## Додаток 1

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

## Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

12. Мельниченко МГ, Квашніна 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).
13. 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).
14. 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 (Дисертанту належить збір, обробка та аналіз матеріалу, оформлення статті).
15. 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).
16. 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).
17. 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)

18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. 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)
22. 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:**

6. 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).
7. 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).
  8. 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).
  9. 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).
  10. 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](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:**

16. Квашніна АА. Оцінка ризику формування перитонеальних спайок у дітей з фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини [магист. 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> (Особистий внесок – брала участь у плануванні дослідження; огляді літератури; проводила збір, узагальнення та обробку статистичних даних).

17. 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).
18. 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).
19. 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).
20. 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).
21. 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).
22. 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.
23. Квашніна АА. Особливості клініко-рентгенологічної картини спаечної непрохідності кишечника в 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. 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.
29. Kvashnina AA, Melnichenko MG, Kogokhar DO. Experimental justification of Sodium Hyaluronat with decametoxin 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).
30. 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).

## Додаток 2

## Апробація результатів дисертації.

1. Квашніна АА. Спайкова кишкова непрохідність у дітей (Мельниченко МГ, Антонюк ВВ.). XXIII з'їзд хірургів України. Київ, 21-23 жовтня, 2015, Україна. Усна доповідь.
2. Квашніна АА. Інформативність фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії у дітей з перитонеальними спайками. (Мельниченко МГ.); III Прикарпатський хірургічний форум (Яремча, 20-21 жовтня, 2016). Усна доповідь.
3. Kvashnina AA, Comparison of ultrasound diagnostics and laparoscopic findings in case of acute abdominal pain in girls (Yasina AU.). International medical congress "MedEspera 2016", 12-14 травня, 2016; Chişinău. Rep. Moldova. Стендова доповідь.
4. Квашнина АА, Профилактика перитонеального спайкообразования в эксперименте. (Мельниченко МГ.) Актуальные вопросы детской хирургии: VIII Республиканская научно-практическая конференция с международным участием (Гомель, 25–26 мая 2017 года). Усна доповідь.
5. Kvashnina AA. Experimental justification of Sodium Hyaluronat with decametoxin gel usage for postoperative peritoneal adhesions prevention (Melnichenko MG, Kogokhar DO.). Medical international conference "MEDICS". 30 March-2 April, 2017; Bucharest, Romania. Усна доповідь.
6. Квашніна АА. Генетичний фактор ризику спайкоутворення у дітей (Мельниченко МГ.). XXIV з'їзд хірургів України, 26-28 вересня, 2018, Київ, Україна. Усна доповідь.
7. Квашніна АА. Прогнозування розвитку післяопераційних спайкових ускладнень з гострою хірургічною патологією (Мельниченко МГ.). Науково-практична конференція «Інноваційні технології хірургії та анестезіології і інтенсивної терапії дитячого віку». 18–19 жовтня, 2019. Київ, Україна. Усна доповідь.

8. Квашніна АА. Особливості клінічного перебігу спайкової кишкової непрохідності у дітей (Мельниченко МГ.). I International Scientific and Practical Conference. Berlin, Germany. Январь, 2021: Стендова доповідь.
9. Квашніна АА. Особливості ускладнення апендикулярного перитоніту у дітей (Осадчий ОВ, Антонюк ВВ, Ткаченко ЛП.). «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 115-річчю з дня народження М.О. Ясиновського. 24-25 квітня, 2014; Одеса, Україна. Усна доповідь.
10. Квашніна АА. Діагностика запальної реакції організму при апендикулярному перитоніті у дітей (Осадчий ОВ.). «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 115-річчю з дня народження М.О. Ясиновського. 24-25 квітня, 2014; Одеса, Україна. Усна доповідь.
11. Квашніна АА. Аналіз лікування дітей зі спайковою кишковою непрохідністю. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 85-річчю з дня заснування студентського наукового товариства ОНМедУ. 22-24 квітня, 2015; Одеса, Україна. Усна доповідь.
12. Квашніна АА. Особливості клініко-рентгенологічної картини спаечної непрохідності кишечника в дітей. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 150-річчю з дня народження Д.К. Заболотного. 21-22 квітня, 2016, Одеса, Україна. Усна доповідь.
13. Квашніна АА. Ефективність інтраопераційного застосування гіалуронату натрію з декаметоксином з метою профілактики інтраабдомінального спайкоутворення. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 100-річчю з дня народження І.Г. Герцена. 27-28 квітня, 2017, Одеса, Україна. Усна доповідь.

- 14.Квашніна АА. Генетичний поліморфізм гену NAT-2 як фактор індивідуального ризику надлишкового післяопераційного спайкоутворення у дітей. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 100-річчю з дня народження С.І. Корхова, 19-20 квітня, 2018. Одеса, Україна. Усна доповідь.
- 15.Квашніна АА. Використання гелю гіалуронату натрію для первинної профілактики спайкоутворення у дітей з ургентною патологією органів черевної порожнини. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 90-річчю з дня народження Б.Я. Резніка. 18-19 квітня, 2019; Одеса, Україна. Усна доповідь.
- 16.Квашніна АА. Інтраопераційна профілактика спайкоутворення у дітей з апендикулярним перитонітом. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 150-річчю з дня народження В.В. Вороніна. 9-10 квітня, 2020, Одеса, Україна. Усна доповідь.
- 17.Квашніна АА. Фактори ризику післяопераційної спайкової непрохідності у дітей. «Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини»: науково-практична конференція з МУ, присвячена 110-річчю з дня народження І.В. Савицького. 22-23 квітня, 2021, Одеса, Україна. Усна доповідь.



«Затверджую»  
В.о. проректора з  
науково-педагогічної роботи ОНМедУ  
Проф. Шандра О.А.  2022



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження «Оцінка ризику післяопераційної спайкової непрохідності у дітей в залежності від генотипу ацетилювання».
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра дитячої хірургії, вул. ак. Воробйова 3, м. Одеса
3. Автори: проф. Мельниченко М.Г., Квашніна А.А.
4. Джерело: 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):573-580. DOI: 10.18484/2305-0047.2021.5.573
5. Форма впровадження: матеріали лекцій та практичних занять.
6. Строки впровадження: березень 2021-жовтень 2021.
7. Ефективність впровадження: впровадження підвищує ефективність викладання тем набутої кишкової непрохідності та гострого живота у дітей.
8. Зауваження: Зауважень немає.

12.12. 2021

Відповідальний за впровадження:  
/Завідувач кафедри дитячої хірургії



проф. Лосев О.О.

«Затверджую»  
В.о. проректора з  
науково-педагогічної роботи ОНМедУ  
Проф. Шандра О.А.   
« 4 » 02 2022 2022

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження «Оцінка ризику післяопераційної спайкової непрохідності у дітей з неспецифічною дисплазією сполучної тканини».
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра дитячої хірургії, вул. ак. Воробйова 3, м. Одеса
3. Автори: проф. Мельниченко М.Г., Квашніна А.А.
4. Джерело: Кресюн ВЙ, Мельниченко МГ, Антоненко ПБ, Антоненко КО, Квашніна АА. Спайкова непрохідність кишечника у дітей із сполучно-тканинною дисплазією. *Клінічна хірургія*. 2016; 10:21-25. <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/4068>
5. Форма впровадження: матеріали лекцій та практичних занять.
6. Строки впровадження: березень 2021-жовтень 2021.
7. Ефективність впровадження: впровадження підвищує ефективність викладання тем набутої кишкової непрохідності та гострого живота у дітей.
8. Зауваження: Зауважень немає.

12.12. 2021

Відповідальний за впровадження:  
(Завідувач кафедри дитячої хірургії

 проф. Лосєв О.О.

«Затверджую»  
В.о. проректора з  
науково-педагогічної роботи ОНМедУ  
Проф. Шандра О.А.

« 4 » 01 2022

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження «Прогнозування странгуляційного характеру непрохідності у дітей з пізньою спайковою непрохідністю».
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра дитячої хірургії, вул. ак. Воробйова 3, м. Одеса
3. Автори: проф. Мельниченко М.Г., Квашніна А.А.
4. Джерело: Мельниченко МГ, Квашніна АА. Фактори предикції странгуляції у дітей зі спайковою кишковою непрохідністю. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2020: XVI:4(38): 41-44. DOI:10.24061/2413-4260.X.4.38.2020.4
5. Форма впровадження: матеріали лекцій та практичних занять.
6. Строки впровадження: березень 2021-жовтень 2021.
7. Ефективність впровадження: впровадження підвищує ефективність викладання тем набутої кишкової непрохідності та гострого живота у дітей.
8. Зауваження: Зауважень немає.

12.12. 2021

Відповідальний за впровадження:

/Завідувач кафедри дитячої хірургії

проф. Лосев О.О.

«Затверджую»  
В.о. проректора з  
науково-педагогічної роботи ОНМедУ  
Проф. Шандра О.А.   
«4» грудня 2022



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Профілактика вторинного інтраабдомінального спайкоутворення у дітей з пізньою спайковою непрохідністю».
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра дитячої хірургії, вул. ак. Вороб'їова 3, м. Одеса
3. Автори: проф. Мельниченко М.Г., Квашніна А.А.
4. Джерело: Патент № 138302, UA МПК (2019.01) A61B 17/00, A61F 13/02, A61K 31/00. A61K 47/36. Спосіб профілактики післяопераційних перитонеальних спайок / М. Г. Мельниченко, Ситнікова В. О., Квашніна А. А. – № u201904770; заявл. 06.05.2019, опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. – 5 с.
5. Форма впровадження: матеріали лекцій та практичних занять.
6. Строки впровадження: березень 2021-жовтень 2021.
7. Ефективність впровадження: впровадження підвищує ефективність викладання тем набутої кишкової непрохідності та перитонітів у дітей.
8. Зауваження: Зауважень немає.

12.12. 2021

Відповідальний за впровадження:  
/Завідувач кафедри дитячої хірургії



проф. Лосєв О.О.



«Затверджую»  
 В.о. проректора з  
 науково-педагогічної роботи ОНМедУ  
 Проф. Шандра О.А.   
 « 02010803 » 2022

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження «Профілактика інтраабдомінального спайкоутворення у дітей з апендикулярним перитонітом».
2. Установа розробник: Одеський національний медичний університет, кафедра дитячої хірургії, вул. ак. Воробйова 3, м. Одеса
3. Автори: проф. Мельниченко М.Г., Квашніна А.А.
4. Джерело: Патент № 138302, UA МПК (2019.01) А61В 17/00, А61F 13/02, А61К 31/00. А61К 47/36. Спосіб профілактики післяопераційних перитонеальних спайок / М. Г. Мельниченко, Ситнікова В. О., Квашніна А. А. – № u201904770; заявл. 06.05.2019, опубл. 25.11.2019, Бюл. № 22. – 5 с.
5. Форма впровадження: матеріали лекцій та практичних занять.
6. Строки впровадження: березень 2021-жовтень 2021.
7. Ефективність впровадження: впровадження підвищує ефективність викладання тем набутої кишкової непрохідності та перитонітів у дітей.
8. Зауваження: Зауважень немає.

12.12. 2021

Відповідальний за впровадження:

/ Завідувач кафедри дитячої хірургії



проф. Лосєв О.О.