

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Кафедра хірургії № 2 з курсом дитячої хірургії

Квашніна Анастасія Андріївна

**ОЦІНКА РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНИХ СПАЙОК У
ДІТЕЙ З ФЕНОТИПІЧНИМИ ОЗНАКАМИ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ
ТКАНИНИ**

Кваліфікаційна робота на здобуття
освітньо-кваліфікаційного рівня «Магістр медицини»

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Мельниченко Марина Георгіївна

Одеса – 2016

ЗМІСТ

ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1 Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок	10
1.2 Фактори, що сприяють розвитку перитонеальних спайок	17
1.3 Роль синдрому дисплазії сполучної тканини в розвитку хірургічних захворювань у дітей	21
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	29
2.1 Загальна характеристика досліджуваних груп	29
2.2 Методи дослідження	30
2.2.1 Клінічні й інструментальні дослідження	30
2.2.2 Клініко-лабораторні методи	31
2.2.3 Оцінка виразності спайкового процесу	32
2.2.4 Молекулярно-генетичні методи	34
2.3 Статистична обробка отриманих даних	35
РОЗДІЛ 3 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ	37
3.1 Загальна характеристика дітей із спайковою кишковою непрохідністю	37
3.2 Особливості проявів дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей ..	46
3.3 Загальна характеристика дітей третьої досліджуваної групи	55
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ	57
4.1 Інформативність фенотипічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини	57
4.2 Особливості перебігу спайкової непрохідності кишечника у дітей в залежності від генотипу NAT2	63
ВИСНОВКИ	69
ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ	71

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АП	–	апендикулярний перитоніт
ДСТ	–	дисплазія сполучної тканини
КГ	–	контрольна група
МП	–	місцевий перитоніт
ПСНК	–	пізня спайкова непрохідність кишечника
РГ	–	референтна група
РП	–	розповсюджений перитоніт
РСКН	–	рання спайкова кишкова непрохідність
СКН	–	спайкова кишкова непрохідність
СТ	–	сполучна тканина
УЗД	–	ультразвукове дослідження
ШОЕ	–	швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Формування перитонеальних спайок залишається однією з актуальних проблем дитячої хірургії у зв'язку з постійним збільшенням числа та обсягу операцій на органах черевної порожнини. Згідно до даних різних авторів, у 63-97 % пацієнтів після абдомінального хірургічного втручання у післяопераційному періоді утворюються перитонеальні спайки [2, 3, 7, 52, 58], які призводять до таких грізних ускладнень, як спайкова кишкова непрохідність, хронічні больові синдроми, зокрема синдрому Кноха [16, 40, 43], порушенню анатомо-топографічного розташування органів малого таза та їх функцій, є фактором ризику розвитку ектопічної вагітності [41, 42] та трубно-перитонеального фактора порушення репродуктивної функції в дівчат [18, 22, 70].

Більш ніж 20 % усіх повторних госпіталізацій відбулися протягом першого року після первинної операції та 4,5 % від повторних госпіталізацій були із приводу спайкової непрохідності кишечника [38]. Частота рецидивів хвороби досягає часом 70 % [59, 62].

За даними різних авторів, безпліддя зустрічається при спайковій хворобі від 15-20 % до 37-40 % випадків, при тому в 15 % випадків це результат обтурації маткової труби спайками [18, 82].

Взаємозв'язок між спайками й хронічним абдомінальним або тазовим болем є більш спірним [26, 43]. Проспективне дослідження [42] показало, що з 224 обстежених хворих, які страждають хронічним абдомінальним болем, у 200 це було зв'язано тільки зі спайками при відсутності іншої патології.

Згідно до даних Wiseman (2008) у 25 до 57 % пацієнтів із синдромом хронічного тазового болю було визначено наявність спайкового процесу [47].

Про роль спайкового процесу в розвитку хронічних больових синдромів свідчать також позитивні результати лікування цих станів за допомогою лапароскопічного адгезіолізу пацієнтів обох статей. За даними Okamoto (2012), повна ремісія болю була досягнута в 45 % пацієнтів, у 35 % пацієнтів відзначене

істотне стійке поліпшення протягом 30 місяців спостережень [16]. Подібні результати отримані також і іншими авторами [42].

Соціальний аспект цієї патології стає особливо очевидним через високу летальність та економічні витрати на лікування цього виду патології [17, 54]. Проблема участі післяопераційного спайкового процесу у виникненні трубного фактора первинного безпліддя також має велике соціальне значення. У загальній структурі порушень репродуктивної функції жінок трубно-перитонеальне безпліддя становить до 56 % [14, 17, 65]. Відомо, зокрема, за даними різних авторів, що від 11,7 % до 37,1 % випадків трубного фактору безпліддя припадає на патологію маткових труб після оперативних втручань [12, 15, 82].

Враховуючи багатofакторність наслідків спайкового процесу, його медико-соціальну значимість, та необхідність мультидисциплінарного підходу, Wiseman і Pharm (2008) запропонували об'єднати дані стани під терміном *complex abdominopelvic and pain syndrome (CAPPS)* [47].

Крім цього, спайковий процес збільшує тривалість кожного наступного оперативного втручання, викликає технічні труднощі при виконанні хірургічних втручань на органах малого таза або черевної порожнини, збільшує ризик ятрогенних пошкоджень [35], таких як кровотеча, випадкова ентеротомія та травмування органів [30].

Збільшується кількість повідомлень про проблему непомічених ушкоджень кишечника при лапароскопічному адгезіолізісу [16, 17]. Пізніше післяопераційне виявлення ентеротомії асоційоване зі значною захворюваністю й смертністю. При цьому спайки до передньої черевної стінки відповідні за більшість травм при введенні троакару [16]. Так само, післяопераційні спайки, 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 [20]. Відносний внесок спайок як причини конверсії залежить від типу лапароскопічної процедури, але перевищує 20 % у більшості з доповідей. Зокрема, спайки були причиною конверсії більш ніж у половині випадків при

лапароскопічному лікуванні вентральних гриж і адгезіолізу: операціях, при яких розділення зрощень є невід'ємною частиною або навіть метою хірургічного втручання [26, 31].

Необхідно також зазначити, що до 60 % усіх релапаротомій у дитячому віці виконується із приводу гострої спайкової кишкової непрохідності [2, 62].

У той же час, відсоток післяопераційних спайкових ускладнень знизився (до 5-8 % за даними авторів [33, 68, 69], що пов'язане з активним впровадженням мініінвазивних хірургічних технологій, зміною якості різних матеріалів, що застосовуються у хірургії, та появою медикаментозних засобів, що перешкоджають формуванню перитонеальних зрощень [12].

Застосування даних методик, хоч і знижує частоту клінічно маніфестних форм, але не вирішує проблему післяопераційного спайко утворення [19], що вимагає подальших пошуків засобів прогнозування, профілактики спайкового процесу та мінімізації хірургічної травми. Крім того, існують дослідження, що визначають, що застосування пневмо- і карбоксиперитонеума при лапароскопічних втручаннях, призводить до локальної гіпотермії, травматизації мезотелію, його гіпоксичному пошкодженню та пригніченню фібринолітичної активності, що є факторами, які сприяють формуванню зрощень [18, 38] .

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 числа й обсягу операцій на органах черевної порожнини, летальністю, що зберігається при цій патології в дітей, яка за сучасним даними досягає 12 % [77; 84].

У літературі, присвяченій механізмам утвору перитонеальних спайок, значне місце приділяється генотипічним особливостям організму прооперованого пацієнта: теорія сенсibiliзації організму до кишкової мікрофлори, теорія індивідуальної схильності до спайкоутворення; теорія ішемії; конституціональна теорія; теорія уніфікованого патогенезу спайкоутворення; теорія перекрученої

захисної реакції обмеження патологічного вогнища запалення в черевній порожнині [81]. Відповідно, одним з найважливіших напрямків досліджень по проблемі спайкоутворення в черевній порожнині, поряд з розробкою сучасних принципів діагностики й лікування, є вивчення питань прогнозування виникнення й можливих варіантів перебігу захворювання. Серед ризику виникнення й розвитку мультифакторних захворювань важливе місце займає спадкоємна схильність [18, 39]. У цьому зв'язку в останні роки все більша увага приділяється пошуку генетичних маркерів захворювань. Виявлення на основі отриманих даних прогностично значимих маркерів буде сприяти розробці шляхів оптимізації діагностики й профілактики післяопераційних спайкових ускладнень в абдомінальній хірургії.

У цей час доведена роль сполучнотканинної дисплазії в розвитку й прогресуванні великої кількості патологічних станів у дітей. У літературі представлено численні дані, що свідчать про більш важкий перебіг захворювань на тлі виражених проявів ДСТ. Сполучнотканинна недостатність реалізується безліччю клінічних варіантів і, зокрема, порушенням регенерації тканин, фіброзом, хронізацією атрофічних і деструктивних процесів [58]. Морфофункціональні розлади сполучної тканини визначають умови для формування іммунопатологічних реакцій [57], які є основою патологічного спайкоутворення [65, 80]. Відповідно, наявність стигм і ступінь виразності ДСТ-синдрому може служити непрямою ознакою генетичної схильності до патологічного спайкоутворення і для оцінки ризику розвитку даного ускладнення в конкретного пацієнта. Виявлення на основі отриманих даних прогностично значимих ознак буде сприяти розробці шляхів оптимізації діагностики й профілактики післяопераційних спайкових ускладнень у дітей з хірургічною патологією органів черевної порожнини й малого таза.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Одеського національного медичного університету: «Диференційна діагностика та

лікування гострих запальних хірургічних захворювань органів грудної та черевної порожнини у дітей», № Держреєстрації 0111U010166.

Мета і завдання дослідження:

підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з абдомінальною хірургічною патологією, шляхом оцінки ризику формування перитонеальних спайок у дітей з фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини.

Для досягнення мети були поставлені такі завдання дослідження:

1. Вивчити частоту розвитку перитонеальних спайок у дітей, оперованих із приводу хірургічних захворювань органів черевної порожнини, залежно від способів оперативного втручання.
2. Виявити значення дисплазії сполучної тканини у формуванні післяопераційних перитонеальних спайок у дітей.
3. Вивчити поліморфізм гена NAT 2 і ацетилярного фенотипу в дітей з перитонеальними спайками.
4. Вивчити поліморфізм гена NAT 2 і ацетилярного фенотипу в дітей ДСТ-синдромом.
5. Провести статистичний аналіз асоціації поліморфних генотипів з наявністю й ступенем виразності дисплазії сполучної тканини в дітей.
6. Провести порівняльну оцінку прогностичної інформативності ознак сполучнотканинної дисплазії й генотипом ацетилювання.

Об'єкт дослідження: перитонеальні спайки у дітей; фенотипічні та генотипічні ознаки сполучнотканинної дисплазії.

Предмет дослідження: перебіг перитонеальних спайок у дітей з різною активністю N-ацетилтрансферази й ступенем виразності сполучнотканинної дисплазії.

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

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше проведено порівняльну оцінку вірогідності використання geno- і фенотипування ацетилювання для прогнозування розвитку інтраабдомінального

спайкоутворення в дітей різного віку. Вперше оцінена інформативність ступеня виразності ДСТ-синдрому як прогностичного фактора патологічного спайкоутворення.

Практичне значення отриманих результатів

Застосування прогностично значимих ознак ДСТ-синдрому дозволить на підставі клінічної оцінки ступені виразності сполучнотканинному дисплазії визначати ризик розвитку патологічного спайкоутворення. Використання цього методу дозволить оптимізувати діагностичний процес на дооперативному етапі за рахунок виявлення осіб з високим ризиком розвитку спайок.

Особистий внесок магістранта

Автором сумісно з науковим керівником проведено розробку основних теоретичних та практичних положень роботи, визначена мета та завдання дослідження. Автором самостійно виконано збір й аналіз літературних джерел, інформаційний та патентний пошук, статистичну обробку результатів клінічних і лабораторних досліджень. Лабораторні та клінічні дослідження виконані за участі автора на базі ОДКЛ м. Одеси. Молекулярно-генетичні дослідження проведені в науково-дослідній лабораторії ОНМедУ. Сумісно з науковим керівником сформульовані висновки.

Публікації. Дані досліджень, клінічних спостережень опубліковані в журналах, збірках наукових праць, матеріалах конференцій, симпозіумів, з'їздів. За темою магістерської роботи опубліковано 5 тез.

Об'єм та структура магістерської роботи. Магістерська робота представлена на 79 сторінках машинопису, ілюстрована 16 таблицями, 14 рисунками. Складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалу та методів, розділів особистих досліджень та їх обговорення, висновків, переліку використаної літератури.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Регенерація очеревини та патогенез формування післяопераційних перитонеальних спайок

Вперше перитонеальні спайки були описані при посмертному обстеженні пацієнта з туберкульозом очеревини в 1836 році. Hodgkin T. щоб пояснити цю знахідку, в 1849 році висловив припущення, що коагульовані лімфатичні судини можуть перетворитися у фібринозні спайки. Незважаючи на багаторічну історію вивчення цього питання, велику кількість клінічних і експериментальних досліджень, дотепер багато питань патофізіології формування перитонеальних спайок лишаються спірними. До того ж, відсутні єдині клінічно орієнтовані керівництва прогнозування, діагностики, лікування й профілактики спайкоутворення.

Фактори, що приводять до формування спайок різні й можуть бути, на думку Чекмазова І. А. (2008), систематизовані в такий спосіб:

- механічні – травмування очеревини під час розсічення, захоплення 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, талька с рукавичок, використання недеградуєчого шовного матеріалу, крововиливів та гематом очеревини в результаті технічних труднощів при використанні неякісного інструментарію;

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

Причинами виникнення спайок багато дослідників вважають більшу травматичність лапаротомного доступу з ушкодженням більших ділянок парієтальної очеревини під час операції, наявність у черевній порожнині інфекції та тривалий парез кишечника після проведення оперативного втручання [35, 38].

Спайки можуть утворюватися між будь-якими покритими очервиною поверхнями при ушкодженні серозного шару, але спайки між сальником та післяопераційним рубцем найпоширеніші [4, 25]. 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, залежить від типу розрізу, кількості попередніх лапаротомій, ушкодження вісцеральної або парієтальної очеревини, інтраопераційних ускладнень при первинній лапаротомії, причини операції та виду оперативного доступу [6, 67 12, 14].

Процес післяопераційного утворення спайок очеревини прийнято розглядати як частину патологічного регенераційного процесу, що відбувається після будь-якого ушкодження очеревини, особливо у зв'язку з операційною травмою [18].

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 [8]. Формування спайок стає можливим при контакті двох травмованих поверхонь, покритих очервиною [5]. 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. Та навпаки, фібрин, який недостатньо візований, може служити каркасом для фібробластів та росту капілярів з наступним утворенням організованих перитонеальних спайок [18].

Ключова роль у формуванні спайок надається патологічному зниженню перитонеальної фібринолітичної активності у відповідь на запалення та операційну травму [7, 34].

Травма очеревини, в результаті хірургічного втручання або запального процесу, ініціює запалення з утворенням фібринозного ексудату, багатого на плазміні протеїни [8]. Перитонеальні макрофаги та клітини мезотелію починають виділяти прозапальні цитокіни, гістамін, простагландини та кініни, компоненти системи комплементу, метаболіти арахідонової кислоти, активні форми кисню, цитокіни та фактори росту, що приводить до потенціювання подальшого запалення, підвищенню судинної проникності та наступної ексудації фібриногену [3,18, 34]. Принципові етапи патогенезу формування спайок очеревини представлено на рис. 1.1:

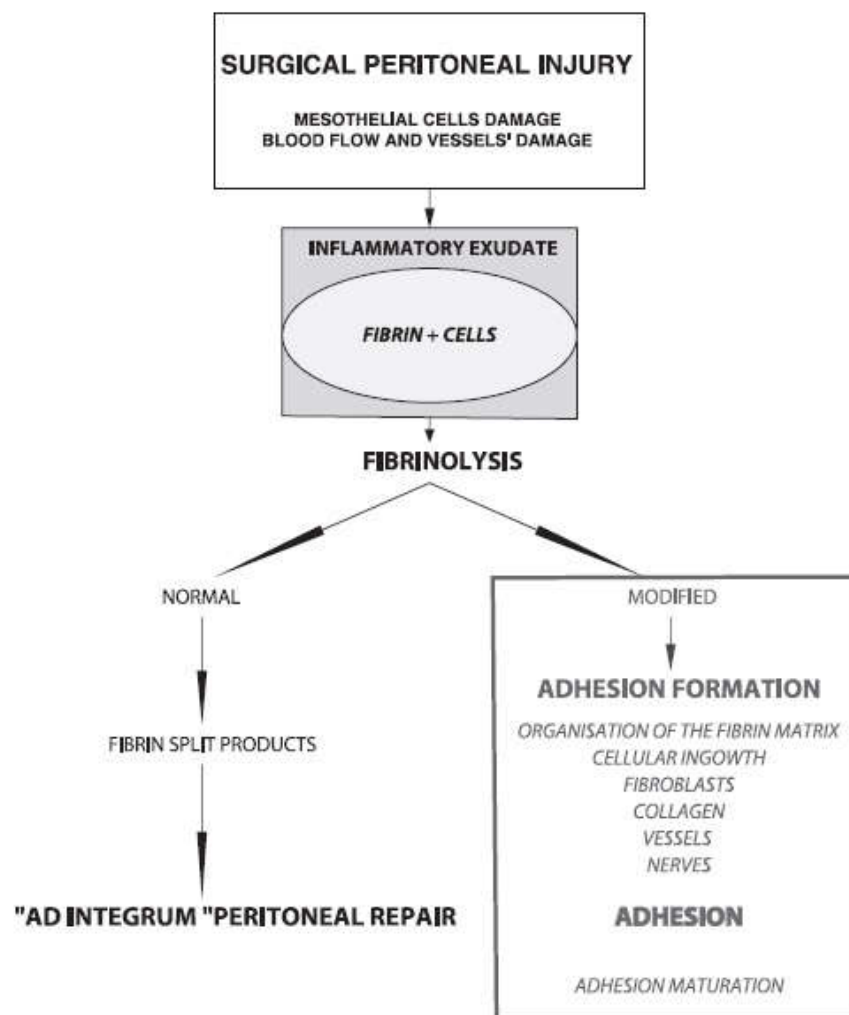


Рисунок 1.1 – Основні етапи процесу формування перитонеальних спайок [18]

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 й забезпечує перетворення фібриногену у фібрин-мономер, який далі полімеризується. Потім, розчинний фібрин-полімер реагує з фібринстабілізуючим фактором (XIII фактор зсідання 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 [5, 7]

При нормальних обставинах, формування фібринової матриці в процесі регенерації тільки тимчасове, і деградація цих пливчастих фібринозних спайок під дією локально синтезованих протеаз фібринолітичної системи відбувається протягом 72 годин після травми [19, 34].

Фібриноліз дає можливість мезотеліальним кліткам мігрувати й розмножуватися, формуючи вогнища протягом усієї раньової 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. Таким чином, незалежно від розмірів ушкодження перитонеальний дефект відновлюється протягом 5-7 днів після абдомінального хірургічного втручання [27].

Проте, коли рівновага між коагуляцією та фібринолізом порушується на користь ланки зсідання, лізис фібрину відбувається недостатньо [7, 30]. У такому випадку, фібрин стає матрицею для міграції колагенсекретуючих фібробластів і наступного утворення екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини та, як наслідок, формування зрощень [18].

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

фібрину. У черевній порожнині, tPA відповідає за 95 % плазміноген-активуючої активності [7, 18].

Але, у випадку пригнічення фібринолітичної активності перитонеального ексудату, активація плазміногену порушується інгібіторами активації плазміногена (PAI) -1 і -2 за рахунок формування інактивуючих комплексів. Найбільш потужним інгібітором tPA і uPA є глікопротеїн PAI-1. PAI-2 є менш ефективним у протидії активаторам плазміногену. Ці фактори, впливають на регенерацію очеревини в нормі й патології [34]. PAI-1 та PAI-2 продукуються ендотеліальними клітинами, мезотеліальними клітинами, моноцитами, макрофагами та фібробластами. Високі концентрації PAI визначаються у спайках та перитонеальній тканині пацієнтів зі значним спайковим процесом [7,34].

Дослідження як на тваринних моделях, так і на людині показали, що 2 основних фактора призводять до зменшення фібринолізу: зниження місцевої активності tPA [18] і підвищення активності PAI-1 локально й системно [25, 34]. Причини для зниження активності tPA очевидно наступні: зниження абсолютної кількості tPA, що секретується ушкодженою очеревиною та пригнічення кількості, що залишилася, під дією PAI-1 [30]. Таким чином, баланс між активаторами та інгібіторами плазміногену має вирішальне значення у визначенні нормального загоєння або формуванні спайок.

Навіть у випадку недостатнього фібринолізу, нормальна регенерація мезотелію усе ще може бути досягнута, якщо речовини, що формують сполучнотканинний матрикс, будуть розщеплені під дією матричних металопроїназ (ММР) [6, 7]. Однак, цей процес може бути порушений тканинними інгібіторами металопроїназ, що приводить до формування спайок та їх васкуляризації під дією ангіогенних факторів [7, 64]

Взаємний вплив факторів у процесі спайкоутворення представлено на рис.1.2:

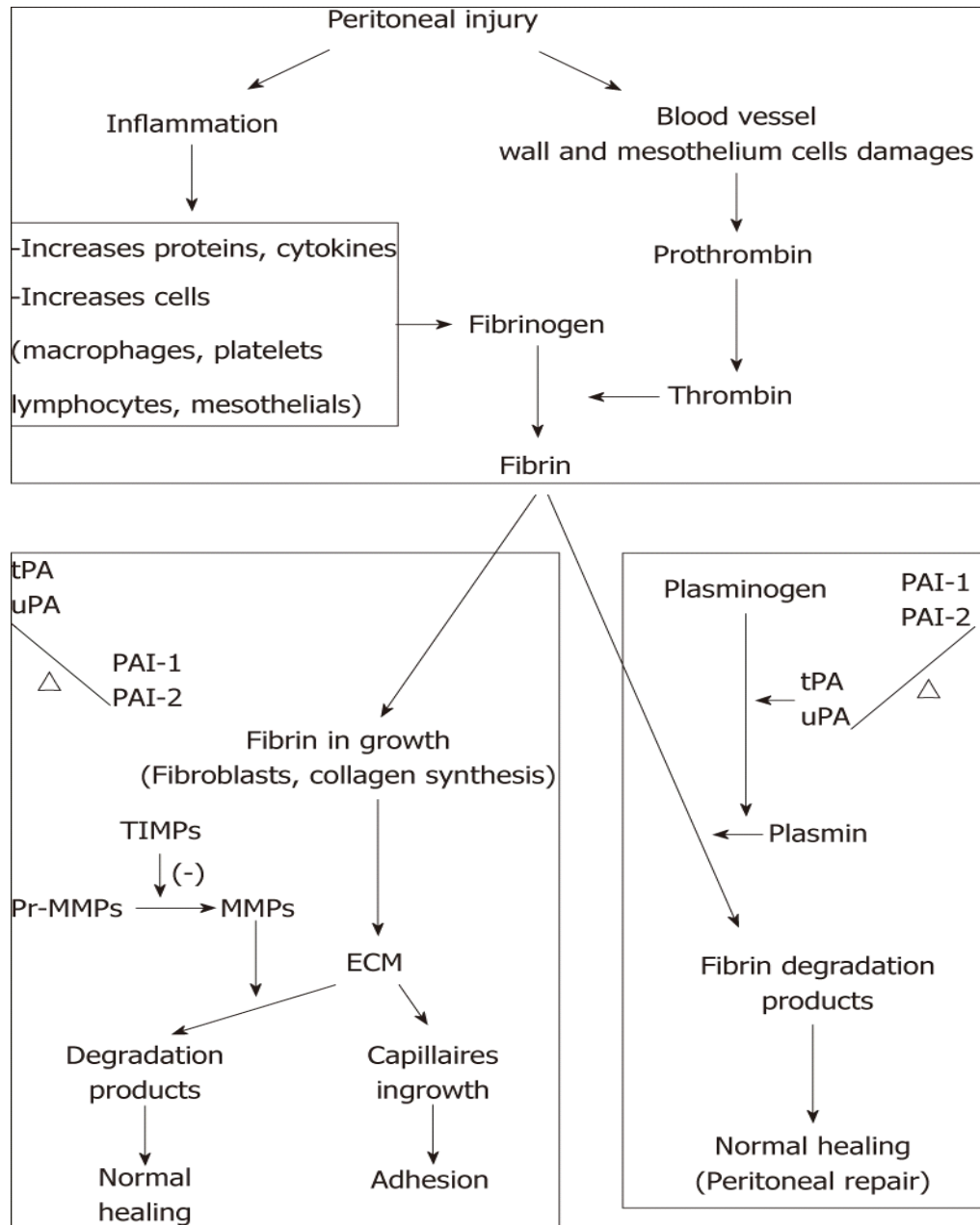


Рисунок 1.2 – Сумарна схема патогенезу регенерації очеревини та формування післяопераційних перитонеальних спайок [7]

З'ясування ролі медіаторів запалення в спайкоутворенні стало одним з основних напрямків досліджень. Відомо, що певні цитокіни та фактори росту індуюють експресію генів, чийі продукти можуть ініціювати утворення спайок, шляхом запуску механізмів, відповідальних за пригнічення фібринолізу [19]. В експериментах *in-vitro* і *in-vivo* на молекулярному рівні було показано, що порушення рівноваги між активаторами плазміногену та протеаз-антагоністів викликане підвищеною експресією медіаторів запалення (наприклад, субстанції

P), цитокинів (наприклад, фактора некрозу пухлини), факторів росту (TGF- β) та молекул адгезії (молекула міжклітинної адгезії-1 і молекули судинної адгезії-1). Збільшення рівнів мРНК, що транскрибується з кожного із цих генів було виявлено в перитонеальній тканині пацюків у ранній термін після хірургічної травми [6, 8, 27]

Дослідження *in vitro* показують, що TGF- β , що є цитокином, який бере участь у процесах регенерації, сприяє зменшенню фібринолітичної активності й може відігравати роль у запобіганні дозволу фібринозних спайок [38]. *In vivo* проадгезивна роль TGF- β підтверджена в дослідженні, під час якого тваринам вводили інтраперитонеально рекомбінантний TGF- β або плацебо під час лапаротомії. У тварин, що одержали TGF- β спостерігався значно більш виражений спайковий процес, ніж у контрольній групі [18, 8].

Так само отримані дані про роль такого модулятора запального процесу, як субстанція P у процесі формування перитонеальних спайок [7]. Завдяки високій спорідненості до рецептора NK-1, речовина P впливає на експресію внутрішньоклітинних молекул адгезії (таких як ICAM-1 і VCAM-1) і TGF- β у деяких типах кліток, кожний з яких, як було показано відіграє певну роль у формуванні спайок.

Таким чином, патологічне спайкоутворення є мультифакторним станом, розвиток якого обумовлено комбінацією різних факторів, багато з яких детерміновано генетично, місцевими та системними реакціями організму, та особливостями хірургічного лікування. Для розробки ефективних методів профілактики й лікування спайкових ускладнень, необхідно більш повне розуміння цього процесу як на клітинному, так і на молекулярно-генетичному рівні, а також виявлення запальних медіаторів, залучених у цей процес. Ключ до профілактики післяопераційного спайкоутворення, швидше за все, полягає у селективному пригніченні одного або кількох критичних факторів, що необхідні для формування зрощень. Крім того, слід зазначити, що в літературних джерелах практично відсутні роботи з вивчення особливостей патогенезу спайкоутворення у дітей.

1.2. Фактори, що сприяють розвитку перитонеальних спайок

Згідно до літературних даних [1, 14], фактори ризику спайкоутворення пов'язані як з причиною оперативного втручання і його технікою, так з індивідуальними особливостями пацієнта, такими як вік, фонові стани, гормональні особливості, фактори генетичної схильності.

Причинами виникнення спайок очеревини багато дослідників вважають велику травматичність лапаротомного доступу з порушенням великих ділянок поверхні парієтальної очеревини під час операції, наявність у черевній порожнині інфекції та тривалий парез кишечника після оперативного втручання [1, 6, 14, 76, 77].

Переваги мініінвазивних оперативних технік переконливо доведені багатьма авторами [2, 10, 11, 68, 77]. Але слід зазначити неоднозначність наявних в літературі даних.

Очевидно, що оскільки для утворення спайок необхідний контакт двох пошкоджених мезотеліальних поверхонь, мініінвазивні доступи менш адгезіогенні, оскільки мають на увазі менший розмір перитонеальних дефектів. Також при використанні лапароскопічної техніки, зменшується ймовірність виникнення адгезії через попадання сторонніх предметів, тальку, волосся, і ворсинок від операційної білизни, халатів, травматизації очеревини марлевими серветками, переохолодження та висушування вісцеральної очеревини [1, 5].

Однак, лапароскопічне втручання, пов'язане зі створенням пневмоперитонеума, призводить до гіпербаричного впливу на очеревину, розвитку гіпоксії та ацидозу, що підсилює ішемічні ушкодження мезотеліоцитів очеревини. Такий вплив може сприяти розвитку спайок [30]. Дослідження Alrau (2008) також показали, що інсуфляція пошкоджує гістоархітектоніку очеревини [1].

Крім того, розвиток спайкової непрохідності є доведеним в багатьох дослідженнях фактором ризику розвитку асоційованих із спайковим процесом порушень в майбутньому [16].

Вік хворого на момент проведення втручання так само впливає на ризик розвитку ускладнень, пов'язаних із формуванням спайок, проте наявні літературні дані 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 ускладнень, пов'язаних зі спайками протягом 5 років після операції вище для пацієнтів до 60 років порівняно з групою 60 років і старше. Експериментальним шляхом було встановлено, що у статевонезрілих щурів відзначається більш швидка регенерація очеревини в порівнянні з дорослими щурами [8]. Дані про частоту даних ускладнень серед педіатричних пацієнтів суперечливі. Слід також відзначити складність адекватного порівняння, враховуючи різний спектр втручань, оперативних технік і фонової патології.

Серед пацієнтів, що знаходяться на перитонеальному діалізі, молодий і дитячий вік є фактором ризику для розвитку інкапсулюючого перитонеальний склерозу (EPS) незалежно від тривалості часу знаходження на діалізі [19]. Це може бути пов'язано з тим, що молоді пацієнти мають більший регенеративний потенціал тканин, які в разі пошкодження очеревини, призводить до фіброзу і більшому ризику розвитку EPS [30].

Вплив статевої приналежності пацієнтів на ризик спайкоутворення залишається спірним, і мабуть, також є принциповим для клінічної практики. В патологоанатомічному дослідженні [30], було відзначено кілька більш висока частота спайок серед жінок. Інші дослідження, однак, виявили більш високу частоту серед пацієнтів чоловічої статі [18]. Інші не змогли визначити, яких-небудь статистично значущих відмінностей у розвитку післяопераційної адгезії між чоловіками і жінками [31].

Автори Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, (1999, Attard 2007) вказують, що анатомічна область первинного втручання і його обсяг впливають на виразність післяопераційного спайкового процесу. Наприклад, втручання на органах малого таза та колоректальна хірургія призводять до більш вираженого спайкового процесу та більшої кількості

адгезіозалежних ускладнень порівняно із втручаннями у інших анатомічних областях [14, 30, 43, 47]. Наявність післяопераційних ускладнень так само є доведеним чинником формування спайок [30]. У літературі є відомості про роль деяких лікарських засобів на ризик розвитку післяопераційного спайкового процесу. Зокрема недавнє дослідження Karaca T (2013) показало, що при введенні в надтерапевтичних дозах, тамоксифен цитрат - антиестроген, що застосовується у лікуванні раку молочної залози, може запобігти розвитку післяопераційних спайок. Цей ефект, як видно, пов'язаний зі здатністю препарату пригнічувати проліферацію фібробластів і вироблення колагену. [33]

Також активно досліджується вплив на даний процес препаратів групи статинів. Дослідження *in vitro* і *in vivo* демонструють активацію фібринолізу під впливом препаратів цієї групи, зокрема, симвастатину, аторвастатину та ловастатину [45].

Відзначається роль хронічних захворювань і фонових станів пацієнта на процес формування перitoneальних спайок. Є дані про те, що цукровий діабет є фактором, який підсилює спайкоутворення, особливо при неадекватному контролі глікемії, що призводить до порушення функції фібробластів і синтезу надлишкової кількості медіаторів запалення [27]. Цей ефект, на думку авторів, є одним із проявів дисфункції фібробластів, схильності до фіброзу і порушення процесів регенерації, що характерно для даної групи пацієнтів.

З огляду на складний патогенетичний механізм формування спайок (розділ 1.2), одним з можливих напрямків у пошуку факторів є дослідження активності різних біохімічних факторів, що беруть участь у даному процесі а так само генетичного поліморфізму відповідних генів. Однак слід зазначити недостатню кількість публікацій подібного характеру.

У дослідженнях Вейзер (2002) і співавторів розглядалися генотипи і частоти різних алелей IL-1RN гена, який кодує прозапальний цитокин IL-1RN (Антагоніст рецептора IL-1). Цей ген має поліморфізм, відповідний мутантний аллель позначається як IL-1RN*2. Наявність згаданого мутантного аллеля пов'язано зі збільшенням продукції IL-1b моноцитами при різних хронічних

запальних захворюваннях. Результати дослідження показали, що носії IL-1RN * 2 алелі мають підвищений ризик розвитку спайкового процесу [13].

Доведено також роль мутації в гені білка інгібітору 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% вище, ніж у 5G / 5G гомозигот, що веде до гіпофібринолізу, і, як наслідок, до схильності до ряду патологічних станів: серцево-судинні захворювання, тромбоемболічні ускладнення [34, 38] звичне невиношування вагітності, прееклампсія, внутрішньоутробна затримка розвитку плода [17] і, також, надлишковому спайкоутвоєнню [47, 55, 68, 84].

В іншому дослідженні вивчався взаємозв'язок між розвитком спайкової непрохідності кишечника у дітей і HLA підтипом. HLA-система являє собою складний набір генів і генопродуктів, пов'язаних з функцією імунної системи в організмі людини. Дослідження продемонструвало асоціацію розвитку перитонеальних спайок з підтипами HLA A24 і DR1 у дітей. Патогенетичні механізми зв'язку з цим неясні, але автори Erdogan E, Celayir S, Eroglu E, (2000) відзначають, що використання профілів HLA можна потенційно використовувати в майбутньому для виявлення дітей, схильних до розвитку спайкової кишкової непрохідності.

Досліджено роль деяких факторів гемостазу, зокрема Черкаський А. В. (2012) повідомляє, що гомозиготний варіант поліморфного алеля (Val34Leu) гена фібринстабілізуючого фактора, надає протективний ефект щодо ризику розвитку важких ступенів післяопераційного спайкового процесу [82].

Враховуючи наявність даних про вплив інтенсивності процесів ацетилювання на ризик розвитку післяопераційних спайок [28], нами було досліджено прогностичну цінність генетичного поліморфізму гена N-арилацетилтрансферази 2 для визначення ризику розвитку післяопераційного спайкового процесу у черевній порожнині. Для цього було визначено генотип

ацетилювання 36 хворих за допомогою методу аллель-специфічної ампліфікації ДНК з використанням ПЛР [29].

На сьогоднішній день доведена роль генетичного поліморфізму у виникненні та прогресуванні різних патологічних станів на підставі порівняльного аналізу частот різних алелів 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, можливо, генотерапії. Генотипування - обґрунтований метод, що дозволяє оцінити імовірність розвитку тієї чи іншої патології у конкретної людини, та при своєчасному застосуванні необхідного арсеналу превентивних мер, запобігти їхньому розвитку чи відстрочити прояви хвороби.

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 [26, 28]. Швидкі ацетилятори є у групі ризику розвитку колоректального раку [29]. Крім того, генотип цього ензиму визначає швидкість детоксикації багатьох ксенобіотиків в тому числі і лікарських засобів, визначаючи їх фармакокінетику, впливає на інтенсивність деяких ферментативних реакцій [51].

Існують дослідження частот алелей і генотипів поліморфних генів системи гемостазу і фібринолізу, синтезу колагену, які теоретично пов'язані з процесом розвитку спайок. Однак їх клінічна роль – вплив на ризик спайкових ускладнень, в опублікованих джерелах не відображена. Слід зазначити, що в сучасних публікаціях недостатньо висвітлені особливості патогенезу та чинників прихильності до патологічного спайкоутворення серед дітей.

1.3. Роль синдрому дисплазії сполучної тканини в розвитку хірургічних захворювань у дітей

Проблема дисплазії сполучної тканини (ДСТ) викликає зростаючий інтерес серед лікарів-клініцистів різної спеціалізації. Складна організація сполучної тканини та її поширеність в різних системах органів обумовлюють

мультисистемність клінічних проявів при порушеннях її структури та функції. Ці особливості можуть проявлятися атипичним клінічним перебігом різних захворювань, схильністю до хронізації процесів і уповільненої реконвалесценції. Згідно до літературних даних, частота виявлення ДСТ досить велика та складає до 80 % в залежності від досліджуваної групи дітей [49, 72, 78].

Відповідно до сучасних уявлень, ДСТ - генетично детерміноване порушення розвитку сполучної тканини, що характеризується дефектами волокнистих структур і основної речовини сполучної тканини, що приводить до порушення гомеостазу на тканинному, органному і організменому рівнях у вигляді морфо-функціональних порушень різних органів з прогредієнтним перебігом і визначає особливості асоційованої патології, а також фармакокінетики і фармакодинаміки ліків [9, 23, 58, 60]

Аномалії сполучної тканини прийнято розділяти на диференційовані, для яких встановлено тип спадкування та критерії діагностики (*osteogenesis imperfecta*, синдроми Марфана, Елерса-Данло, Альпорта, Стілера, ТАР-синдром), і недиференційовані, що включають різні варіанти поєднання аномалій сполучної тканини, які не відповідають встановленим критеріям спадкових колагенопатій [64].

Незважаючи на очевидну клінічну значимість та зростаючий академічний інтерес до проблеми, загальноприйнятий погляд на питання класифікації, етіопатогенезу і діагностичних критеріїв сполучнотканинної дисплазії на сучасному етапі відсутній.

На даний час, серед основних причин недиференційованих ДСТ виділяють молекулярно-генетичні і патогенетичні механізми, а також фактори середовища, які призводять до змін структури та функції екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини. Зокрема, зміни темпів синтезу та збірки колагену й еластину, синтез незрілого колагену, порушення структури колагенових і еластинових волокон внаслідок їх недостатньої поперечної зшивки [63]. Деякі автори [68, 54], відзначають роль порушення фібрилогенезу, процесів біодеградації фібрину, ферментопатії, дефектів фібронектину, еластину, глікопротеїдів, протеогліканів, а

також з дефіцитом різних кофакторів ферментів (міді, цинку, аскорбінової кислоти, кисню та ін.), що беруть участь в утворенні поперечних ковалентних зв'язків, необхідних для стабілізації колагенових структур.

В основі зазначених морфологічних порушень лежать спадкові мутації генів, що безпосередньо кодують сполучнотканинні структури, ферменти та їх кофактори, а також несприятливі фактори зовнішнього середовища [44, 45, 72].

Арсентьев В. Г. (2011) зазначає, що описано 42 гена, відповідальних за синтез 27 типів колагену, для яких описано понад 1300 можливих мутацій [51].

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 арахнодактілією відповідно [23]. Відомо більш ніж 200 окремих мутацій в генах, що кодують колаген 1 типу, COL 1A1 і COL1A2, пов'язаних з недосконалим остеогенезом [77]. Близько 80 мутацій було описано в гені COL 3A1 [79]. Повідомлення про нові виявлених мутацій з'являються зі зростаючою частотою. Однак їх визначення не знайшло широкого застосування в клінічній практиці, їх діагностичне і прогностичне значення для розвитку і прогресування тих чи інших патологічних станів на даному етапі не визначено.

Як повідомляє Глотов А.В. (1999), у осіб з неспецифічною ДСТ відзначено підвищення представництва антигенів гістосумісності HLA системи - B35, A 28, Cw5, Cw52, A2, B12, Cw3 [63].

У свою чергу, порушення властивостей колагену призводить до формування проявів ДСТ-синдрому на тканинному, органному та системному рівнях.

Так, В. Steinmann з співавторами показали, що різноманітність клінічних проявів дисплазії сполучної тканини можна пояснити не тільки мутаціями в різних генах або порушенням експресії одного з них, а й дією факторів середовища [23]. Диспластичні зміни сполучної тканини можуть бути обумовлені несприятливою екологічною обстановкою, неадекватним харчуванням, стресами, що впливають на організм в процесі онтогенезу.

Згідно з визначенням недиференційованої дисплазії сполучної дисплазії даний стан не має однозначних діагностичних критеріїв, що призводить до труднощів класифікації та діагностики даного стану. Крім того кількість стигм і виразність ДСТ змінюється з віком [44, 58].

Виділено безліч фенотипічних ознак ДСТ та мікроаномалій, які умовно можна розділити на зовнішні, що виявляються при фізикальному обстеженні, і внутрішні, тобто ознаки ДСТ з боку різних органів і систем органів.

У педіатричній практиці найбільш часто для визначення ступеня виразності дисплазії сполучної тканини (ДСТ) на етапі скринінг-діагностики використовують критерії Мілковскої-Димитровій (1987), або їх різні модифікації. На думку болгарських авторів, "природжена неповноцінність сполучної тканини" може бути діагностована при наявності у дитини поєднання головних і другорядних ознак. Головні критерії - гіпермобільність суглобів, гіпереластичність шкіри, деформація грудної клітки і хребта, патологія зору, високе небо, плоскостопість і виражена венозна сітка на шкірі. До другорядних ознак належать аномалії вушних раковин, аномалії зубів, грижі та інші мікроаномалії, періодичні суглобові болі, вивихи і підвивихи суглобів, птерігодактілія тощо [64].

Легка ступінь дисплазії діагностується при наявності всього 2 головних ознак, середня - при виявленні у хворого 3-4 головних і двох другорядних, виражена - при наявності 5 і більше головних ознак і 3-4 другорядних. Дана система є основою для більшості більш сучасних варіантів класифікації, які як правило містять велику кількість "малих" критеріїв, або є модифікацією цієї системи для практичного застосування. Зокрема, широко використовується бальна шкала Смольнової (2003), що враховує клінічну значимість ознак ДСТ-синдрому, присутніх у хворого, а не тільки їх число. Ця шкала може бути застосована і до пацієнтів старшого віку, зокрема автор пропонує її застосування для прогнозування ускладнень у акушерській практиці. Фундаментальне дослідження цієї проблеми було проведено Арсент'євим В. Г. у рамках підготовки докторської дисертації (2012), зокрема детально вивчені розповсюдження та значимість окремих ознак ДСТ, та запропонована розгорнута діагностична шкала,

що дозволяє кількісно оцінити ступень стигматизації ознаками ДСТ конкретного пацієнта. Для полегшення практичного застосування, автор об'єднує класичні ознаки ДСТ-синдрому у наступні групи:

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

Одним з провідних діагностичних критеріїв ДСТ-синдрому є гіпермобільність суглобів (ГМС). За даними Г. А. Суханової (1993), ГМС виявляється більш ніж у половини осіб з дисплазією сполучної тканини. Ця ознака, як правило, оцінюється відповідно до критеріїв Brighton (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Критерії гіпермобільності суглобів по R. Beighton

№	Здатність	праворуч	ліворуч
1.	Пасивне розгинання п'ясно-фалангового суглоба 5 пальця	1	1
2.	Пасивне згинання 1 пальця у бік передпліччя	1	1
3.	Перерозгинання ліктьового суглоба $\geq 10^\circ$	1	1
4.	Перерозгинання колінного суглоба $\geq 10^\circ$	1	1
5.	Нахил уперед при фіксованих колінних суглобах, долоні торкаються підлоги	1	
Максимальна кількість балів = 9			

До малих критеріїв ДСТ-синдрому багато авторів [42, 44, 72, 74, 78] також відносять такі аномалії розвитку як воронкоподібна або килеподібна грудна клітка, деформація хребта, зміни з боку скелета (деформації грудної клітки, хребта, черепа, «готичне небо», уповільнення зростання верхньої і нижньої

щелепи, плоскостопість), шкіри і м'яких тканин (гіпереластичність та потоншення шкіри, смугастість і пігментні плями, схильність до травматизації і рубцювання, гіпоплазія мускулатури і жирової тканини), очей (виражена міопія, аніридія, блакитні склери), зміни з боку зубів (аномальне розташування, неправильне формування і раннє випадання, гіпоплазія емалі, множинний карієс, резорбція ясен).

Не дивлячись на відсутність загальноприйнятої класифікації та діагностичних критеріїв, більшість авторів сходиться на думці, що в основі діагностики ДСТ-синдрому лежить загальноклінічне обстеження дитини. За даними В. А. Таболіна і Н. П. Шабалова (1984) для діагностики сполучнотканинної дисплазії критичною кількістю ознак є наявність 6 і більше стигм дизембріогенезу.

Крім того, відзначаються характерні, для ДСТ-синдрому зміни у внутрішніх органах і патологічні стани, для яких доведена етіологічна роль ДСТ. Класичним прикладом є малі аномалії серця (МАРС), такі як пролапс мітрального клапана, аномальна хорда, аневризма міжпередсердної перегородки та інші анатомічні зміни серця і магістральних судин, що не приводять до грубих порушень функції серцево-судинної системи. Також досить вживаним є акронім «MASS-фенотип» за першими літерами найбільш частих фенотипічних ознак (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin) [23, 83, 78].

Деякі автори пропонують виділяти різні клінічні форми ДСТ-синдрому, в залежності від переважаючої у клінічному перебігу захворювання симптоматики [49].

Літературні дані дозволяють стверджувати, що існує прямий взаємозв'язок між числом фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини і частотою виявлення характерних змін внутрішніх органів, що є основою для формування поліорганної патології [47, 54, 64, 78, 83].

Для виявлення мікроаномалій і патології з боку внутрішніх органів у дітей з фенотипічними ознаками сполучнотканинної дисплазії широко застосовуються ехоскопічні, рентгенконтрастні та інші інструментальні методи обстеження.

З метою підтвердження порушень обмінних процесів у екстрацелюлярному матриці сполучної тканини, найбільш інформативним і доступним є визначення рівня оксипроліну і глікозоаміногліканів в сечі, лізину, проліну, оксипроліну в сироватці крові, що є непрямим маркером гіперкатаболізму міжклітинної речовини сполучної тканини [54].

Можливо так само застосування імуноферментного аналізу з метою визначення порушення структур колагенових волокон та аномального співвідношення різних типів колагену.

Типірування колагену проводиться методом непрямой імуофлюоресценції за Sternberg L. A. з використанням поліклональних антитіл до фібронектину та колагену I, III, IV, V та інших типів [58, 64]

Діагностична значимість та клінічна роль визначення генетичного поліморфізму генів, відповідальних за обмінні процеси в основній речовині сполучної тканини на даному етапі не визначена, і не є загальноприйнятою практикою.

З'явилися повідомлення про роль недиференційованої сполучнотканинної дисплазії в розвитку післяопераційного спайкового процесу. Бурлев Є. А. (2015) встановив, що поширеність спайкового процесу пов'язана з підвищеною диспластичною стигматизацією у жінок [55, 56]. Схожі результати відзначені і рядом інших авторів. Згідно до даних Саркісової (2011): недиференційована дисплазія сполучної тканини виявлена у 94 % дітей з післяопераційними спайками очеревини і в 81 % випадків серед пацієнтів зі спайковою хворобою. Виразність спайкового процесу черевної порожнини корелює зі ступенем НДСТ [80]. Таким чином, на сучасному етапі, доведена роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку та прогресуванні різних патологічних станів у дітей та дорослих. В літературі є дані, що 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 [64, 79]. В основі цих змін лежать генетично

детерміновані особливості обмінних процесів в сполучної тканини, які формують умови для розвитку імунопатологічних реакцій [58], відповідно патогенетично вони можуть бути пов'язані з надмірним спайкоутворенням [65, 80].

Не дивлячись на активне вивчення проблеми та її актуальність, багато питань в етіопатогенезі та клінічне значення ДСТ-синдрому, їх вплив на розвиток патологічних процесів, зокрема формування інтраабдомінального спайкового процесу, залишаються до кінця не вивченими.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика досліджуваних груп

Об'єктами клінічного вивчення були 32 дитини, що перебували на лікуванні у хірургічних відділеннях Одеської обласної дитячої клінічної лікарні (ООДКЛ) із приводу спайкової кишкової непрохідності (СКН) у віці від 3 до 16 років за період з вересня 2013 по березень 2016 року. Більшість дітей (29 - 87,5 %) були госпіталізовані із приводу пізньої СКН. Явища повної непрохідності кишечника були відзначено в 68,3 % (22) спостережуваних хворих. Троє хворих (9,4 %) були госпіталізовані із приводу СКН повторно протягом періоду спостереження. Хірургічного лікування потребувало 27 (84,3 %) пацієнта.

Другу досліджувану групу склали 20 дітей із середнім і високим ступенем виразності стигм неспецифічної дисплазії сполучної тканини (НДСТ), що перебували на лікуванні в різних відділеннях.

Третю досліджувану групу склали 20 дітей, що перебували на лікуванні в ОДКЛ з приводу травматичних ушкоджень або соматичних хвороб, та не мали в анамнезі абдомінального хірургічного втручання, хронічної соматичної або хірургічної патології.

Групи рандомізовані за статтю та віком. Середній вік у групах склав відповідно: в I групі – $12 \pm 2,4$, в II групі – $12 \pm 2,8$, у III-й - $11 \pm 2,8$. При порівнянні показників за критерієм Стьюдента, відмінності між групами є незначними ($p=0,42$), отже групи порівнянні за віком.

Так само була проаналізована частота супутньої фонової патології. У всіх групах відзначений невисокий відсоток дітей з фоновою патологією. Переважними соматичними захворюваннями були функціональні захворювання органів травлення, харчова алергія й перенесені гострі респіраторні захворювання. Достовірних відмінностей у досліджуваних групах не встановлено ($p>0.05$).

Отже, групи не мають істотних відмінностей за статтю, віком, частотою та структурою фонові патології. Матеріалом для параклінічних досліджень була венозна кров досліджуваних хворих.

2.2. Методи дослідження

2.2.1. Клінічні й інструментальні дослідження

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

Обстеження хворих проводили посистемно, згідно до загальноприйнятих принципів клінічного обстеження хворого. Додатково оцінювали наявність та виразність фенотипічних ознак неспецифічної дисплазії сполучної тканини, відповідно до розробленої анкети, яка базується на наявних літературних даних (табл.2.1). До анкети включено ознаки, що можуть бути швидко визначені при зовнішньому огляді та не потребують додаткового обладнання для їх визначення.

Таблиця 2.1 – Анкета для оцінки фенотипічних ознак ДСТ

П.І.Б. Д-з:		I/X №
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 дисембріогенезу	- Епікант	
	- Гіпертелоризм	
	- Блакитні склери	
	- Патологія зору	
	- Асиметрія носової перетинки	
	- Сідлоподібний ніс	
	- Готичне піднебіння	
	- Зубо-щелепні 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 клітина	
	- воронкоподібна грудна клітина	
	- килеподібна грудна клітина	
	- легке вдавнення на грудній клітці	
Арахнодактилія		
Клинодактилія		
Неповна шкірна синдактилія		
Плоска стопа		
Пола стопа		
Сандалевідна щілина		
«Натоптень»		
Hallux valgus		
Поперечна окресленість стоп		
Легке виникнення гематом		
Кили		
Діастаз прямих м'язів живота		
Слабкість м'язів живота		

Для інструментального підтвердження наявності й ступеня кишкової непрохідності використовувалася оглядова рентгенографія, контрастна (барієва суспензія) рентгеноскопія й рентгенографія. Ультразвукове дослідження стану органів черевної порожнини проводилося з метою диференціювання obtураційної та странгуляційної непрохідності, а також виявлення непрямих ознак порушення кишкового пасажу (здуття, відсутність руху хімуса, фіксація петель). У дітей зі стигмами ДСТ проводилася ехокардіографія для виявлення характерних для цього синдрому «малих» аномалій серця.

2.2.2. Клініко-лабораторні методи

Загальноклінічний аналіз крові передбачав визначення концентрації

гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, кольорового показника, швидкості осідання еритроцитів, підрахунок лейкограми, тромбоцитів, визначення часу згортання крові, тривалості кровотечі. На основі лейкограми вираховували:

1. Лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) по формулі:

$$ЛІІ = \frac{4m + 3y + 2n + C \times (Pl + 1)}{l + мон \times (e + 1)}$$

де: м - мієлоцити, ю - юні, п - паличкоядерні, з - сегментоядерні нейтрофіли, Пл - плазматичні клітки, л - лімфоцити, мон - моноцити, э — еозинофіли.

У нормі ЛІІ становив 0,5 - 1,5.

2. Інтоксикаційний індекс зсуву (ІІЗ) по формулі:

$$ІІЗ = \frac{M + Mt + П}{C}$$

де М – мієлоцити; Мт – метамієлоцити; П – паличкоядерні; С – сегментоядерні нейтрофіли.

У нормі ІІЗ становить 0,06.

Біохімічні аналізи включали визначення в сироватці крові змісту загального білка, сечовини, сечової кислоти, концентрації лужної фосфатази, серомукоїда, трансаміназ, креатиніну. Дослідження проводили стандартними уніфікованими методами.

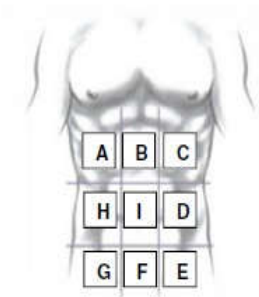
Також проводилася оцінка параметрів системи гемостазу, з визначенням числа тромбоцитів, фібриногену, протромбінового індексу периферичної крові. Гемостазіологічні показники досліджувалися за допомогою стандартних методик. По показанням, проводилося визначення екскреції оксипроліну у добовій сечі, змісту глікозаміногліканів.

2.2.3. Оцінка виразності спайкового процесу

Поширеність спайкового процесу визначалася як інтраопераційно, так і по записах у протоколах операцій, відеозаписам втручань у випадку проведення лапароскопічного адгезіолізу. Оцінка проводилася за допомогою визначення

індексу поширеності спайкового процесу, згідно з Болонським керівництвом по діагностиці й лікуванню спайкової кишкової непрохідності міжнародного співтовариства по вивченню проблеми спайкової кишкової непрохідності (Di Saverio et al. World Journal of Emergency Surgery, 2013). Індекс визначається шляхом присудження кожному відділу черевної порожнини бала залежно від наявності й структури спайок. У випадку відсутності спайок у даному відділі черевної порожнини, присуджується 0 балів, плівчастих зрощень, що можуть бути розділені тупим шляхом - 1 бал; шнуроподібних, щільних спайок, що вимагають роз'єднання гострим шляхом - 2 бали; щільні, організовані та васкуляризовані спайки, роз'єднання яких супроводжується технічними труднощами - 3 бали. Сума балів - значення індексу спайкового процесу (рис. 2.1).

PERITONEAL ADHESION INDEX:



Regions:	Adhesion grade:	Adhesion grade score:
A Right upper	___	0 No adhesions
B Epigastrium	___	1 Filmy adhesions, blunt dissection
C Left upper	___	2 Strong adhesions, sharp dissection
D Left flank	___	3 Very strong vascularized adhesions, sharp
E Left lower	___	dissection, damage hardly preventable
F Pelvis	___	
G Right lower	___	
H Right flank	___	
I Central	___	
L Bowel to bowel	___	

PAI

Figure 3 Peritoneal adhesion index: by ascribing to each abdomen area an adhesion related score as indicated, the sum of the scores will result in the PAI.

Рисунок 2.1 – Визначення індексу поширеності спайкового процесу [11].

2.2.4. Молекулярно-генетичні методи

Пацієнтам у всіх досліджуваних групах 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. Генотип ацетилювання визначався методом аллель-специфічної ампліфікації з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Реактиви, необхідні для проведення дослідження, були придбані в науково-виробничій фірмі «Колар-СВ» (Україна, Одеса). ПЛР проводили за допомогою ампліфікатора «Терцик» (Російська Федерація). Для визначення поліморфізму NAT2 був використаний набір специфічних праймерів для дикого (wt) і мутантного (mut) аллелів досліджуваного гена M1, M2, M3 (синтезовані ЗАТ «Синтол», РФ, м. Москва):

- праймер "M1-wt" (CTGATTTGGTCCAG) комплементарний до гену NAT2 у положенні 481 – 494;
- праймер "M1-mut" (CTGATTTGGTCCAA) розпізнає одонуклеотидну заміну цитозина на тимін у положенні 481 (С 481 – Т);
- праймер "M2-wt" (TTTACGCTTGAACCTCG) комплементарний до гену NAT2 у положенні 574 – 590;
- праймер "M2-mut" (TTTACGCTTGAACCTCA) розпізнає G 590 – А;
- праймер "M3-wt" (AATAGTAAGGGATC) комплементарний NAT2 у положенні 857-870;
- праймер "M3-mut" для детекції мутації G 857 - А;
- 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).

Реакційна суміш для постановки ПЛР містила 10 мМ трис-НСl (ph 8,3), 50 мМ КСl, 0,01% желатин, по 0,2 мМ кожного дезоксинуклеотидтрифосфата (dntp),

по 0,5 мкМ кожного праймеру, 1,25 Ед. Таq-ДНК-полімерази, 300-600 мг геномної ДНК, 1,5 мМ MgCl₂ для реакції з "M1-wt", "M1-mut", 1,25 мМ MgCl₂ для "M2-wt", "M2-mut" або 1,75 мМ MgCl₂ для "M3-wt", "M3-mut". Кінцевий обсяг суміші становив 50 мкл. Використовувалися наступні параметри ампліфікації: 30 циклів (60 сек при 94°C ; 90 сек при 48°C (для M1) / 55° для M2 / 35° для M3; 180 сек при 72°C), за якою проводилася фінальна екстензія протягом 7 хвилин при 72°C. 10 мкл кожного зразка було проаналізовано в 1,5% агарозного гелю з додаванням бромистого етидію (1%) з наступною візуалізацією під ультрафіолетовим світлом [28, 51].

2.3. Статистична обробка отриманих даних

Усі цифрові дані клінічних спостережень і лабораторних досліджень піддали обробці на основі закону нормального розподілу випадкових помилок. Для кожного варіаційного ряду по програмі Microsoft XL та Statistica 10, визначали:

- математичне очікування - *men*;
- дисперсію - *sks*;
- помилку репрезентації - *sos*;
- максимальне, мінімальне та діапазон значень ряду, відповідно - *mx*, *mn*, *diar*;
- медіану, моду й кількість мод - *med*, *mod*, *nmod*;
- коефіцієнт варіації — *cv*.
- стандартне відхилення - *sd*;

Для визначення клінічної значущості окремих ознак ДСТ — синдрому використовувався критерій χ^2 статистики Пірсона. З метою визначення кореляційних зв'язків між генотипом ацетилювання, наявністю фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії та ризиком розвитку спайкових ускладнень, використовувався метод кореляційних функцій. Для порівнюваних варіаційних рядів по програмі Statistica 10 визначалися:

- вірогідність різниці середніх величин за критерієм Стьюдента;

- дискримінантний коефіцієнт і коефіцієнт варіації – $dispkof$, $kocor$;
- середня помилка коефіцієнта кореляції й критерій – $t-okocor$, $crit$.

РОЗДІЛ 3

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ

3.1. Загальна характеристика дітей із спайковою кишковою непрохідністю

Під нашим спостереженням за період з вересня 2013 по березень 2016 рр. перебувало 138 дітей із набутою кишковою непрохідністю, які знаходились у відділенні загальної та гнійно-септичної хірургії Обласної дитячої клінічної лікарні Одеси. Як показав проведений аналіз, у наших спостереженнях превалюючу більшість становили діти з інвагінацією – 63 (45,7 %) (Табл. 3.1), спайкова кишкова непрохідність (СКН) спостерігалась у 40,6 % (56 хворих). Інші види непрохідності мали місце лише у 19 випадках (13,7 %). Розподіл хворих в залежності від виду непрохідності представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 – Розподіл хворих за видом набутої непрохідності кишечника

Вид набутої непрохідності	Загальна кількість хворих		Кількість хворих старших 1 року	
	абс.	%	абс.	%
Інвагінація	63	45,7	16	20,3
СКН	56	40,6	51	64,6
Странгуляція:				
- защемлена кила	11	7,9	7	8,6
- заворот	3	2,2	1	1,3
-вузлуотворення	1	0,72	1	1,3
Обтурація	4	2,9	3	3,9
Загалом:	138	100	79	100

Як видно з таблиці 3.1, серед загальної кількості хворих, найчастішою формою набутої непрохідності кишечника у дітей старше 1 року життя була

післяопераційна спайкова кишкова непрохідність – 64,6 % (51 випадок), що становить майже дві третини всіх випадків непрохідності, що підтверджує клінічну значущість проблеми. Інвагінація у дітей зустрічається частіше до року життя, тоді як у пацієнтів старше 1 року цей від непрохідності серед наших хворих був у кожної п'ятої дитини – 20,3 % (16 випадків).

Оскільки наше дослідження стосується дітей із післяопераційними перитонеальними спайками, надалі аналізу особливостей виникнення, клініко-рентгенологічного перебігу, тактики лікування піддавалися 32 дитини з післяопераційною СКН, яких було включено в першу групу. Хлопчиків було 19 (59,4 %), дівчаток - 13 (40,6 %). Переважали діти старше 6 років (84,4 %), тобто той віковий контингент, у якому найчастіше виконуються хірургічні втручання. Частіше за все первинна операція була виконана із приводу гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини (Табл. 3.2)

Таблиця 3.2 - Розподіл дітей з післяопераційною СКН за характером первинної патології

Характер патології	Кількість хворих	
	абс.	%
Неускладнений апендицит	10	31,3
Апендикулярний перитоніт	12	37,5
Дивертикуліт Меккеля	2	6,3
Перфоративна виразка шлунку, перитоніт	2	6,3
Інвагінація кишечника	3	9,4
Термінальний ілеїт	1	3,1
Природжені вади розвитку кишечника	1	3,1
Гамартома печінки	1	3,1
Всього:	32	100

Як свідчать дані таблиці 3.2, розвитку післяопераційної СКН у 2/3 наших спостережень передувало оперативне лікування апендициту (31,3 %) або його

ускладненню – апендикулярного перитоніту (37,5 %), тобто провідною причиною виникнення перитонеальних спайок черевної порожнини є інтраабдомінальне запалення.

Усіх дітей було госпіталізовано від 3-х до 48 годин від початку захворювання, що в середньому склало $13,95 \pm 10,6$ годин. У клінічних проявах СКН провідними ознаками були: біль у череві, блювота, невідходження стільця та газів. Усім дітям було проведено загально клінічне фізикальне обстеження, під час якого особлива увага приділялась асиметрії живота, його здуттю, видимій перистальтиці, аускультативно наявності "шуму плескоти" і іншим патогномонічним ознакам. Виразність зазначених симптомів, час їх появи та комбінації залежали від строків, що пройшли після первинного хірургічного втручання, поширеності злукового процесу, його топіки, характеру змін у черевній порожнині (обтурація, странгуляція).

У більшості дітей, що перебували під нашим спостереженням (23; 71,9 %), було діагностовано повну непрохідність кишечника. Виникнення СКН за строками після первинної операції розділяли на ранню (протягом 4-5 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 (РпСКН); на другому тижні – спайково-обтураційна (РоСКН); надалі – спайково-відстрочена (РвСКН) кишкова непрохідність (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Розподіл хворих за часом виникнення явищ СКН

Вид непрохідності	Кількість хворих	
	абс.	%
РпСКН	1	3,1
РоСКН	3	9,4
ПСКН	28	87,5
Всього:	32	100

Згідно до даних таблиці 3.3, у більшості пацієнтів визначалися явища

пізньої СКН (ПСКН) - 87,5 % (28) пацієнтів, яка виникала після виписки хворих із стаціонару, покращення стану, нормалізації показників гомеостазу, відновлення моторики кишечника. В ранньому післяопераційному періоді у 12,5 % (4) випадків виникла рання спайкова непрохідність, серед яких превалювала РоСКН у 3 хворих дітей (9,4 %).

Слід зазначити, що розвиток ранньої СКН, як спайково-паретичної, так і спайково-обтураційної у хворих, що перебували під нашим спостереженням, відбувався на тлі перебігу перитоніту й супроводжувався в усіх випадках розвитком інтраабдомінальних післяопераційних ускладнень.

Прикладом може служити наступне клінічне спостереження.

Хворий, Сторож А., 15 років, (і/х № 291) оперований із приводу гангренозно-перфоративного апендициту, розповсюдженого фібринозно-гнійного перитоніту. Давність захворювання 3 доби. Інтраопераційно виявлена значна виразність і розповсюдженість гнійно-запального процесу, велика кількість мутного випоту, багато фібрину. Відросток розташовувався під печінкою. Апендектомія супроводжувалася значними технічними труднощами. Після санації черевної порожнини, дренажі підведені до ложа відростка й у малий таз. У післяопераційному періоді проводилося лікування відповідно до традиційної схеми. На тлі парезу прослуховувалися одиничні перистальтичні шуми. Стілець і газу відходили після стимуляції прозерином, гіпертонічних клізм. Зберігалися клініко-лабораторні ознаки системної запальної реакції. Наприкінці 12 доби стан дитини став погіршуватися, відзначалася гектична лихоманка. Біль в животі посилювалася, з'явилася багаторазова блювота. Живіт здувся, став напруженим, з'явилися перитонеальні ознаки. На рентгенограмі були визначені різні за діаметром поодинокі горизонтальні рівні рідини у мезогастрії (рис.3.1). Виконана релапаротомія, виявлені міжпетельні абсцеси, множинні площинні спайки, що формували «двостволки». Проведено санацію абсцесів, роз'єднання зрощень, прохідність кишечника відновлена. Повільне одужання.



Рисунок 3.1 – Оглядова рентгенограма хворого Сторож А., 15 років (історія хвороби № 291). Поодинокі гідроаеричні рівні у мезогастрії різного діаметру. Діагноз: гангренозно-перфоративний апендицит, розповсюджений фібринозно-гнійний перитоніт, рання спайкова кишкова непрохідність.

Основним методом інструментальної діагностики СКН було оглядове або контрастне рентгенологічне обстеження, картина якого залежала від терміну захворювання, розповсюдженості та виразності клінічних проявів.

За тяжкістю проявів СКН серед обстежених хворих, ми виділяли гострий, підгострий та надгострий перебіг спайкової непрохідності. Підгострий перебіг СКН характеризувався відсутністю виражених порушень загального стану й гомеостазу, помірними періодичними болями в животі, нечастою блювотою, затримкою стільця й газів, помірним здуттям живота. Гострий перебіг відрізнявся наявністю переймоподібного болю у животі, багаторазовістю блювоти застійного характеру (що приводило до розвитку ексикозу), невідходженням стільця й газів, а також здуттям і асиметрією живота, вираженим посиленням перистальтики, що визначалося як візуально, так і аускультативно.

У таблиці 3.4 наведено дані щодо різних варіантів клінічного перебігу СКН.

Таблиця 3.4 - Розподіл хворих за гостротою клінічного перебігу СКН

Вид непрохідності	Варіант перебігу	Кількість хворих	
		абс.	%
РСКН	Гостра	1	3,1
	Підгостра	3	9,3
ПСКН	Гостра	6	18,8
	Підгостра	22	68,8
Всього:		32	100

Як видно з табл. 3.4, підгострий перебіг кишкової непрохідності зустрічався в 3 рази частіше при РСКН та в 3,5 рази частіше при ПСКН. Так, у 68,8 % (22 випадки) дітей з ПСКН клінічна картина відповідала підгострому перебігу, гострий перебіг був у 18,8 % (6) дітей. Серед пацієнтів із РСКН лише в одному випадку спостерігався гострий перебіг (3,1 %), що відповідало наявності странгуляції згідно до інтраопераційних даних. Надгострого перебігу СКН у дітей в досліджуваній групі відзначено не було (табл. 3.4).

Ілюстрацією типової картини ПСКН може служити наступне клінічне спостереження.

Хворий Макурин Є., 11 років, (і/х № 1618), поступив до клініки через 20 годин від початку захворювання зі скаргами на переймоподібний біль в животі, блювоту. До моменту госпіталізації, блювота стала багаторазовою з домішкою жовчі. Протягом доби стільця не було. З анамнезу: два роки тому оперований із приводу гангренозно-перфоративного апендициту, абсцесу 2. Післяопераційний період був ускладнений формуванням абсцесу черевної порожнини, що обумовило необхідність повторної санації черевної порожнини. На момент звернення: дитина стогне, гіподинамічна, положення вимушене, на лівому боці, із зігнутими ногами. Пульс 102 у хв. Язик сухий, обкладений жовтим нальотом. Живіт нерівномірно здутий (права половина живота вище лівої); у акті дихання черевна стінка приймає участь слабо, напружена, різко позитивний симптом Щоткина-Блюмберга, визначався симптом Валя. При ректальному дослідженні -

ампула прямої кишки порожня. На оглядовій рентгенографії (рис. 3.2) чаші Клойбера у верхньому поверсі черевної порожнини. Попередній діагноз: Пізня спайкова кишкова непрохідність; перитоніт? Показане ургентне хірургічне лікування. Після передопераційної підготовки виконана середина лапаротомія. У черевній порожнині виявлено геморагічний випіт із гнилісним запахом. Петлі тонкої кишки роздуті, багряного кольору, при ревізії виявлена «шварта» від післяопераційного рубця до здухвинної кишки, що викликає її странгуляцію. Після роз'єднання спайок, кишка багряного кольору, перистальтика відсутня, пульсація крайових мезартеріальних судин відсутня. Виконано резекцію некротизованої ділянки здухвинної кишки з анастомозом «кінець-в-кінець». Спайки роз'єднано, проходність відновлена. Перебіг післяопераційного періоду без особливостей.



Рисунок 3.2 - Оглядова рентгенографія пацієнта Макуріна В., 11 років (історія хвороби № 1618). Чаші Клойбера та кишкові арки у лівому підребер'ї та мезогастрії. Діагноз: Пізня спайкова кишкова непрохідність, некроз ділянки здухвинної кишки

Після повного загальноклінічного обстеження, з метою верифікації діагнозу всім хворим була проведена оглядова рентгенографія, яка в усіх випадках повної

непрохідності була достатнім дослідженням для підтвердження діагнозу. У випадках неясної рентгенологічної картини, додатково проводилося ультразвукове й рентгенконтрастне (пасаж суспензії сульфату барію) дослідження.

Для визначення необхідного обсягу передопераційної підготовки всім хворим виконувалися загальноклінічні дослідження крові й сечі, визначення рівнів електролітів плазми, загального білка, гемостазіологічних показників.

Лікування хворих при відсутності ознак перитоніту або странгуляції починали з консервативних заходів, які, у випадку їх неефективності, слугували також передопераційною підготовкою. У комплекс заходів входили: декомпресія шлунка за допомогою назогастрального зонду; інфузійна терапія, за допомогою якої досягалося відновлення ОЦК, корекція електролітного дисбалансу, поліпшення реологічних властивостей крові; стимуляція перистальтики 0,05 % розчином прозерину; проведення гіпертонічних клізм, симптоматичне лікування і т.ін.

Терапія коректувалася шляхом динамічної оцінки показників гемодинаміки, місцевої абдомінальної симптоматики, наявності й характеру закиду по шлунковому зонду, відновлення перистальтики, відходження стільця та газів. Консервативні заходи виявилися достатніми в лікуванні 15,7 % (5) спостережуваних хворих, в усіх відзначалися ознаки часткової непрохідності. У 27 дітей (84,3 %) з післяопераційною непрохідністю, виникла необхідність у оперативному лікуванні, з яких 18,5 % (5) втручань було виконано лапароскопічно. В одному випадку виникла необхідність у конверсії до лапаротомії. Обсяг операції вирішувався інтраопераційно і залежав від картини інтраабдомінальних змін. Обсяг та характер виконаних оперативних втручань наведено у табл. 3.5.

Як видно з таблиці 3.5, у більшості випадків достатнім об'ємом втручання при СКН був адгезіолізис, який було проведено у 18 пацієнтів з досліджуваної групи (66,7 %). Середній час проведення втручання склав $102,8 \pm 57,6$ хвилин.

Таблиця 3.5 - Обсяг та характер оперативних втручань при СКН

Характер операції	Кількість втручань	
	абс.	%
Лапароскопічний адгезіолізис	5	18,5
Адгезіолізис + усунення непрохідності	13	48,2
Адгезіолізис + усунення странгуляції	6	22,2
Адгезіолізис + резекція ділянки тонкого кишечника + формування анастомозу «кінець-в-кінець»	2	7,4
Адгезіолізис + виведення ілеостоми + дренування черевної порожнини	1	3,7
Всього:	27	100

Післяопераційні інтраабдомінальні ускладнення адгезіолізісу спостерігалися у 4 (14,8 %) випадках, які обумовили проведення релапаротомій. У двох дітей при повторній операції були виявлені ознаки випадкової ентеротомії при лапароскопічному адгезіолізісу, що призвело до розвитку перитоніту. У трьох дітей (9,4 %) спостерігався рецидив захворювання й повторна госпіталізація протягом періоду спостереження. Середній період знаходження хворого в стаціонарі склав $15,6 \pm 7,26$ діб. Усі діти виписані в задовільному стани для продовження лікування амбулаторно.

Таким чином, нами було проведено аналіз структури захворюваності на кишкову непрохідність серед досліджуваних дітей, особливостей клінічного перебігу СКН у дітей, діагностики, основних етапів та засобів консервативного та хірургічного лікування цього захворювання на сучасному етапі. Розвитку післяопераційної СКН у 2/3 наших спостережень передувало оперативне лікування апендициту (31,3 %) або його ускладненню – апендикулярного перитоніту (37,5 %), тобто провідною причиною виникнення перитонеальних спайок черевної порожнини є інтраабдомінальне запалення.

Виявлено наступне:

- СКН зустрічається у кожного другого пацієнта із кишковою непрохідністю;

- у кожного шостого пацієнта з СКН достатньо ефективні консервативні заходи лікування;
- 84,3 % дітей з СКН потребували оперативного втручання, серед яких частка лапароскопічного адгезіолізісу склала 1:6;
- рецидив захворювання виникав у кожної 9 дитини.

3.2. Особливості проявів дисплазії сполучної тканини у обстежених дітей

До другої досліджуваної групи увійшло 20 дітей з типовими для ДСТ-синдрому зовнішніми фенотипічними ознаками у віці від 4 до 16 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ООДКЛ у зв'язку із соматичними хворобами (8 дітей – 40 %), травматичними ушкодженнями (3 – 15 %), для проведення планових «малих» оперативних втручань (2 – 10 %), чи звертались амбулаторно для проходження профілактичних оглядів (5 – 20 %). Хлопчиків було 12 (60 %), дівчаток 8 (40 %). Розподіл дітей за супутньою патологією представлено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.6 – Синтропна патологія у дітей з ДСТ

Причина звернення в ООДКЛ	Кількість	
	абс.	%
Скелетна травма	3	15
Грижі	3	15
Ювенільний ревматоїдний артрит	2	10
Диспансерне спостереження у офтальмолога	2	10
Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту	3	15
Позалікарняна пневмонія	1	5
Шлунково-кишкова кровотеча	1	5
Відносно здорові (амбулаторне обстеження)	5	20
Всього:	20	100

Всім дітям було проведено загальноклінічне обстеження. Крім того, приділялася увага виявленню фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії згідно до розробленої анкети (табл. 3.7). 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 згідно до послідовності традиційного об'єктивного обстеження хворого.

Таблиця 3.7 – Анкета для оцінки фенотипічних ознак ДСТ

П.І.Б. Д-з:		I/X №
Ознака		Наявність
Гіпермобільність суглобів		
<ul style="list-style-type: none"> - 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 перетинки	
	- Сідлоподібний ніс	
	- Готичне піднебіння	
	- Зубо-щелепні 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 клітина	
	- воронкоподібна грудна клітина	
	- килеподібна грудна клітина	
	- легке вдавнення на грудній клітці	
Арахнодактилія		

Клинодактилія	
Неповна шкірна синдактилія	
Плоска стопа	
Пола стопа	
Сандалевідна щілина	
«Натоптень»	
Hallux valgus	
Поперечна окресленість стоп	
Легке виникнення гематом	
Кили	
Діастаз прямих м'язів живота	
Слабкість м'язів живота	

Однією з основних клінічних ознак ДСТ синдрому є гіпермобільність суглобів (ГМС), що характеризується збільшенням обсягу активних та пасивних рухів. Загальноприйнятою шкалою для оцінки гіпермобільності є критерії Бейтона та їх модифікації (табл. 3.8).

Кожна з ознак визначається для контралатеральних кінцівок та оцінюється в 1 бал у разі наявності. Гіпермобільність суглобів визначається наявною при сумі балів більшої за 4.

Таблиця 3.8 – Критерії гіпермобільності суглобів за R. Beighton

№	Здатність	праворуч	ліворуч
1.	Пасивне розгинання п'ясно-фалангового суглоба 5 пальця	1	1
2.	Пасивне згинання 1 пальця у бік передпліччя	1	1
3.	Перерозгинання ліктьового суглоба $\geq 10^\circ$	1	1
4.	Перерозгинання колінного суглоба $\geq 10^\circ$	1	1
5.	Нахил уперед при фіксованих колінних суглобах, долоні торкаються підлоги	1	
Максимальна кількість балів = 9			

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

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

Значення ІВ більше за 1,25 є ознакою диспропорції росту відносно маси тіла, та ознакою астеничного типу конституції.

Гіпереластичність шкіри визначалась у випадках, коли шкіра на тильному боці кисті або над ключицями безболісно відтягувалась на 2 см та більше (Рис. 3.3).

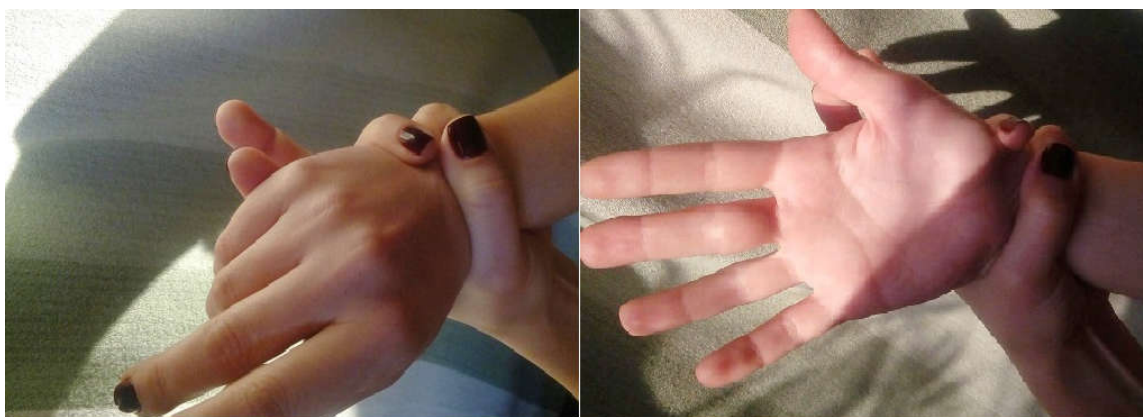


Рисунок 3.3 – Визначення ознаки гіпереластичності шкіри

Критеріями наявності арахнодактилії були позитивні тести великого пальця та зап'ястка (Рис. 3.4).



Тест великого пальця (а)



(б) Тест зап'ястку (Walter-Murdoch)

Рисунок 3.4 – Визначення арахнодактилії: а) – тест великого пальця, б) – тест зап'ястку Walter-Murdoch

Тест великого пальця (Steinberg) є позитивним у випадку, якщо кінцевий відділ нігтьової фаланги зігнутого поперек долоні великого пальця виступає за її край (Рис.3.4, а). Позитивний тест зап'ястку (Walter-Murdoch) - перекривання кінцевих фаланг великого пальця і мізинця при обхваті ними зап'ястя протилежної руки (Рис. 3.4, б).

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.

За результатами проведеного аналізу фенотипічних ознак, у 14 пацієнтів (70 %) було визначено високий ступень стигматизації ДСТ, у 6 — помірний. Відсутність клінічно-значущої кількості стигм ДСТ-синдрому було критерієм виключення з групи. Розподіл дітей в залежності від віку та ступеня виразності системного залучення сполучної тканини підраховано у таблиці 3.9.

Слід зазначити, згідно до даних таблиці 3.9, що серед дітей із вираженими ознаками сполучнотканинної дисплазії, превалюють діти 1 та 2 вікових груп – 12 з 14 (85,7 %).

Таблиця 3.9 – Розподіл дітей в залежності від віку та ступеня ДСТ

№	Вікова група	Виражені ознаки ДСТ	Помірні ознаки ДСТ
1	4 – 6 років	7 (35 %)	1 (5 %)
2	7 – 10 років	5 (25 %)	1 (5 %)
3	11 – 16 років	3 (15 %)	4 (20 %)
Всього:		14 (65 %)	6 (35 %)

Частота виявлення окремих ознак та їх клінічна цінність (**f**) представлені у таблиці 3.10. Цей показник був розрахований як відношення кількості дітей-носіїв ознаки до загальної кількості дітей, що були обстежені.

Таблиця 3.10 – Частота виявлення окремих фенотипічних ознак ДСТ

Ознака	Кількість виявлень		F
	абс.	%	
Гіпермобільність суглобів	19	95	0,95
- пасивне згинання п'ясно-фалангового суглоба 5 пальця	18	90	0,9
- пасивне згинання 1 пальця у бік передпліччя	16	80	0,8
- перерозгинання ліктьового суглоба $\geq 10^\circ$	17	85	0,85
- перерозгинання колінного суглоба $\geq 10^\circ$	17	85	0,85
- нахил уперед при фіксованих колінних суглобах	18	90	0,9
Астенічна тілобудова	18	90	0,9
Епікант	5	25	0,25
Гіпертелоризм	5	25	0,25
Блакитні склери	12	60	0,6
Патологія зору	8	40	0,4
Асиметрія носової перетинки	6	30	0,3
Сідлоподібний ніс	4	20	0,2
Готичне піднебіння	9	45	0,45
Зубо-щелепні аномалії	11	55	0,55

Прирослі мочки	4	20	0,2
Відстовбурчені вуха	6	30	0,3
- бліда шкіра	16	80	0,8
- виражений венозний малюнок	12	60	0,6
- гіпереластичність шкіри	13	65	0,65
- шкіра як замша	9	45	0,45
- зморшкуватість шкіри	5	25	0,25
- пігментні плями	7	35	0,35
- наявність «рубчиків на шкірі»	2	10	0,1
- кіфоз	6	30	0,3
- сколіоз	8	40	0,40
- плоска грудна клітина	5	25	0,25
- воронкоподібна грудна клітина	3	15	0,15
- килеподібна грудна клітина	0	0	0
- легке вдавнення на грудній клітці	8	40	0,4
Арахнодактилія	7	30	0,3
Клинодактилія	10	50	0,5
Неповна шкірна синдактилія	2	10	0,1
Плоска стопа	11	55	0,55
Пола стопа	1	5	0,05
Сандалевідна щілина	3	15	0,15
«Натоптень»	5	25	0,25
Hallux valgus	1	5	0,05
Поперечна окресленість стоп	3	15	0,15
Легке виникнення гематом	13	65	0,65
Кили	9	45	0,45
Діастаз прямих м'язів живота	1	5	0,05
Слабкість м'язів живота	6	30	0,3

Згідно до представлених даних, найбільш типовими рисами неспецифічної сполучнотканинної дисплазії були гіпермобільність суглобів ($f=0,95$), астенична тілобудова ($f=0,9$), виражена блідість шкірних покривів ($f=0,8$). Такі ознаки як блакитне забарвлення склер, гіпереластичність шкіри, виражений венозний малюнок, аномалії положення зубів та прикусу, клинодактилія, плоска стопа, схильність до гематом можуть бути охарактеризовані як додаткові. Значення f , визначене для цих ознак, коливається у межах 0,5 – 0,8. Стигми, для яких показник f складає $< 0,5$ доцільно вважати вторинними, не характерними для диспластичних фенотипів. У зв'язку з їх рідкістю, рутинне визначення цих ознак є недоцільним.

Процес оцінки зовнішніх ознак ДСТ-синдрому може бути проілюстровано наступним клінічним спостереженням.

Хлопчик Шпольніков Г., 5 років, знаходиться на диспансерному спостереженні у офтальмолога ООДКЛ у зв'язку із прогресуючою міопією. Соматично здоровий, проте мати відмічає схильність до частих ОРЗ. Ехокардіоскопічно діагностована аномальна хорда лівого шлуночка. При фізикальному обстеженні, з досліджуваних ознак, відмічається астенична тілобудова ($IMT=16,5$), гіпермобільність суглобів (8 з 10 по Брейтону), блідість та гіпереластичність шкірних покривів, пігментні плями та венозний малюнок, блакитні склери, готичне піднебіння та рідкий ріст зубів, плоска стопа. Тобто було визначено 12 зовнішніх ознак ДСТ, що відповідає вираженій стигматизації ознаками системної сполучнотканинної дисплазії (рис. 3.5 (а-є)).



(а) блідість, блакитні склери, міопія, пігментні плями



(б) готичне піднебіння



(в) гіпереластичність шкіри



(г) прирощена мочка



(д) рідкий ріст зубів



(е) плоска стопа



Рисунок 3.5 (а-є) – Приклад визначення типових зовнішніх ознак ДСТ: а) блідість, блакитні склери, міопія, пігментні плями; б) готичне піднебіння; в) гіпереластичність шкіри; г) прирощена мочка; д) рідкий ріст зубів; е) гіпермобільність суглобів; є) плоска стопа.

Таким чином, у теперішній час, все частіше спостерігається наявність проявів сполучнотканинної дисплазії, що може обумовлювати особливості перебігу хірургічних захворювань, у т.ч. виникнення СКН. За допомогою визначення критерію **f**, нами був розроблений метод швидкої оцінки ступеня морфо-функціональної незрілості сполучної тканини, та визначені найбільш типові та клінічно значущі прояви ДСТ-синдрому у дітей різних вікових груп. Серед них провідними є гіпермобільність суглобів, астенична будова тіла, зубощелепні аномалії, виражена блідість та гіпереластичність шкіри.

3.3. Загальна характеристика дітей третьої досліджуваної групи

До групи порівняння увійшло 15 дітей у віці від 4 до 15 років без ознак ДСТ, які були госпіталізовані до ООДКЛ, або зверталися амбулаторно. Розподіл дітей за характером основного захворювання наведено у таблиці 3.11.

Як видно з таблиці 3.11, діти не мають хронічних соматичних чи хірургічних захворювань. Основною метою звернення у ООДКЛ було проведення планових оперативних втручань у соматично здорових дітей – 6 дітей (40 %).

Таблиця 3.11 – Розподіл дітей за характером основного захворювання

Причина звернення в ООДКБ	Кількість	
	абс.	%
Скелетна травма	3	20
Обструктивний бронхіт	1	6,7
Функціональні порушення шлунково-кишкового тракту	4	33,3
Пігментний невус	2	13,3
Серединна кіста шиї	1	6,7
Відносно здорові (амбулаторне обстеження)	3	20
Всього:	15	100

Хлопчиків було 8 (53,3 %), дівчаток 7 (46,6 %). Розподіл за віком графічно зображений у діаграмі на рисунку 3.6. Діти у віці від 4 до 6 років склали 20 % (4), від 7 до 10 – 46,6 % (7), 5 дітей були старше 10 років (33,3 %).

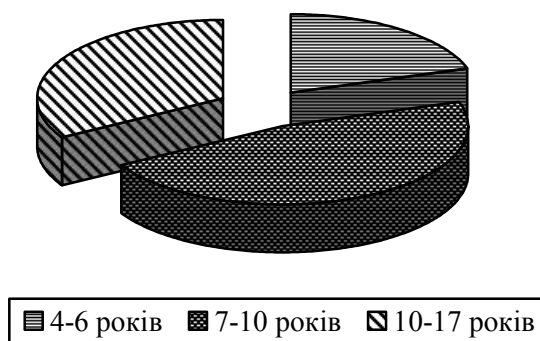


Рисунок 3.6 – Розподіл дітей у групі порівняння за віком

Всім дітям було проведено загальноклінічне обстеження з визначенням фенотипічних ознак ДСТ, згідно до вказаної вище схеми. В усіх дітей, що були включені до групи, кількість стигм не перевищувала 6, що є варіантом норми, та не супроводжується клінічними проявами системної дисплазії.

Таким чином, групу порівняння склали діти, що не мають маніфестуючого стану ДСТ-синдрому. Групи рандомізовані за статтю, віком, фоною патологією.

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ ДІТЕЙ

4.1. Інформативність фенотипічних ознак недиференційованої дисплазії сполучної тканини

Враховуючи різноманітність фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини, ми вважали за доцільне оцінити інформативність фенотипічних клінічних ознак за первинним оглядом у досліджуваних дітей. Для цього нами проведено обстеження 62 дітей та виявлені клінічні ознаки, які можуть бути формалізовані для статистичного аналізу. Першу групу склали діти з наявними ознаками сполучнотканинної дисплазії (30 дитини), у другу групу увійшло 32 пацієнта із перитонеальними спайками. За аналізом даних визначали рівень значущості у розподілі кількості дітей за наявністю конкретних градацій клінічних ознак, використовуючи критерій χ^2 Пірсона ($p < 0,05$). Були визначені 13 фенотипічних ознак за 34 градаціями. Оцінювали не вірогідність, а інформативність обраних ознак, що кількісно оцінює внесок кожної ознаки у патологічний стан серед дітей 1 та 2 груп.

Незважаючи на те, що всі вказані ознаки 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, прирощена мочка, відстовбурчені вуха, шкірна синдактилія та гіпертелоризм є стигмами дизембріогенезу, та не мають в основі порушення синтезу колагену. Ознаки, які широко поширені у дитячій популяції, мають мультифакторну природу та можуть бути не лише проявом системної дисплазії, а й результатом дії середових факторів, також не продемонстрували статистично значну відмінність між групами при даному розмірі вибірки. Прикладом таких фенотипічних рис є сколіотична постава, патологія зору, блідість шкіри, наявність пігментації тощо.

Той самий висновок можна зробити й відносно ознак, які рідко зустрічаються у популяції та, відповідно, у досліджуваних групах (наприклад кілеподібна деформація грудної клітки, пола стопа, діастаз прямих м'язів живота та ін.). Найбільшу статистичну інформативність, мають ознаки, що є проявом структурної чи функціональної недостатності сполучної тканини, наприклад, гіпермобільність суглобів, для якої значення критерію χ^2 склало 27,310 ($p < 0,01$). Тобто, у більшості випадків, наявність цієї ознаки може бути достатньою для визначення наявності ДСТ, особливо у дітей старших вікових груп. У дітей молодшого віку, більш доцільно проводити комплексну оцінку, оскільки гіпермобільність може бути проявом морфо-функціональної незрілості СТ.

У табл. 4.1 представлено співвідношення кількості дітей з певними категоріями 13 фенотипічних ознак (за 34 градаціями) у дітей 2 та 3 групи, а також значення інформаційної міри для цих ознак. Згідно до таблиці критичних значень статистично значущими при $p < 0,05$ є значення критерію χ^2 більші за 3,841, при заданій кількості ступенів свободи.

Таблиця 4.1 – Інформативність фенотипічних ознак ДСТ у дітей

Ознака	Кількість виявлень		χ^2 ($p < 0,05$)
	1 група	2 група	
Гіпермобільність суглобів	19	1	27.310
Астенічна тілобудова	18	10	6.563
Епікант	5	3	0.122
Гіпертелоризм	5	1	2.028
Блакитні склери	11	1	8.259
Патологія зору	8	2	2.987
Асиметрія носової перетинки	6	2	1.350
Сідлоподібний ніс	4	1	1.244
Готичне піднебіння	9	1	6.172
Зубо-щелепні аномалії	11	3	4.375
Прирослі мочки	4	4	0.216

Відстовбурчені вуха	6	5	0.044
Бліда шкіра	16	8	2.828
Виражений венозний рисунок	12	5	2.440
Гіпереластичність шкіри	13	2	9.343
Шкіра як замша	9	2	3.988
Зморшкуватість шкіри	5	3	0.122
Пігментні плями	7	3	0.945
Наявність «рубчиків на шкірі»	2	1	0.122
Деформація грудної клітини	8	1	4.986
Порушення постави	14	5	4.644
Арахнодактилія	7	1	3.902
Клинодактилія	10	3	3.304
Неповна шкірна синдактилія	2	1	0.122
Плоска стопа	11	2	6.374
Пола стопа	1	0	0.772
Сандалевідна щілина	3	0	2.461
«Натоптень»	5	1	2.028
Hallux valgus	1	0	0.772
Поперечна окресленість стоп	3	1	0.588
Легке виникнення гематом	13	4	5.042
Кили	9	2	3.988
Діастаз прямих м'язів живота	1	0	0.772
Слабкість м'язів живота	6	2	1.350

Як видно з табл. 4.1, найбільш високий показник χ^2 стосується гіпермобільності суглобів (27.310) – це головна фенотипічна ознака ДСТ. Достатню відмінність також продемонстрували такі ознаки як гіпереластичність шкіри (9.343), блакитні склери (8.259), астенична статура (6.563), плоска стопа (6.374), високе «готичне» піднебіння (6.172), схильність до легкого виникнення

гематом навіть при незначній травмі (5.042), наявність природжених деформацій грудної клітини (4.986) та порушень постави (4.644), аномалії зубо-щелепної системи (4.375), наявність кил (3.988). Ці фенотипічні риси, відповідно, мають найбільше значення для скринінгової оцінки недостатності сполучної тканини у клінічній практиці. За представленою оцінкою інформативності фенотипічних ознак, ми розподілили їх на провідні, другорядні та помірні ознаки. Так, провідною ознакою за максимальним значенням $\chi^2=27.310$ визначена гіпермобільність суглобів. До другорядних ознак виділили фенотипічні прояви із χ^2 більш 5 одиниць (6 ознак); до помірних – χ^2 нижче 5 (7 ознак). Належність фенотипічної ознаки до рівня інформативності може свідчити про ступінь системної диспластичності.

Відповідно до наявності та ступеня виразності ознак ДСТ, пацієнти у досліджуваних групах розподілились наступним чином (рис. 4.1).

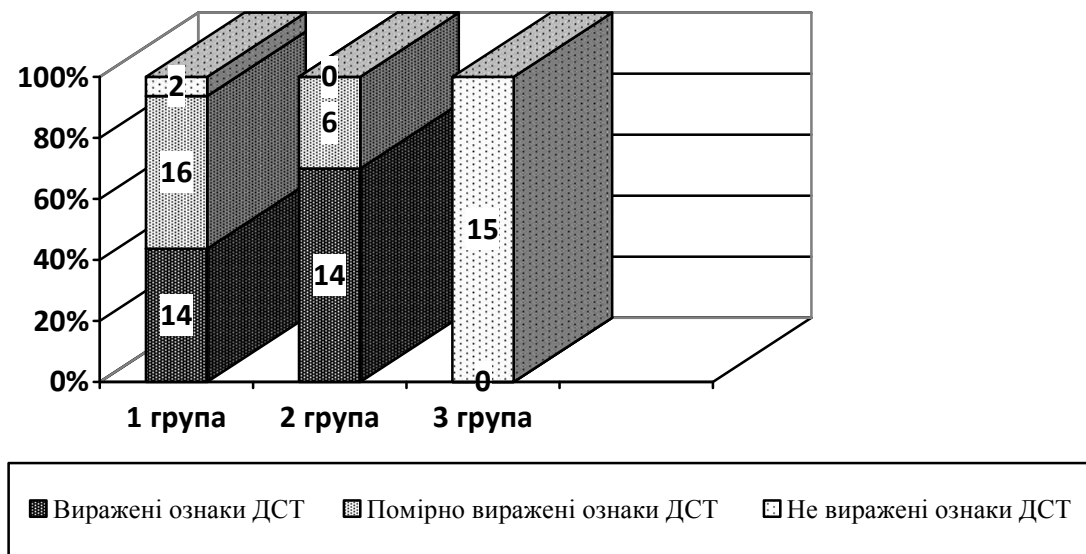


Рисунок 4.1 – Наявність ознак ДСТ у пацієнтів досліджуваних груп

Як видно з діаграми, 2-га та 3-тя групи стратифікувались за ознакою наявності стигм ДСТ-синдрому, тому у другій клінічній групі у 14 дітей була визначена висока виразність системного ураження сполучної тканини, у 6 - помірна стигматизація сполучнотканинної дисплазії, відсутність чи незначна кількість стигм вважалися критерієм виключення з групи. У 3-й групі всі діти

були без клінічно значущої кількості ознак ДСТ. Щодо дітей у першій групі, яку склали пацієнти, що знаходились на лікуванні у ООДКЛ з приводу СКН, ознаки вираженої сполучнотканинної дисплазії було виявлено у 14 (43,8 %), помірної у 16 (50 %); у двох дітей (6,2 %) відмічена незначна кількість стигм. Таким чином, у 93,8 % дітей злукова кишкова непрохідність розвинулась на тлі синдрому сполучнотканинної дисплазії.

Відсоток стигматизації у першій досліджуваній групі значно вищий за популяційний. Середня кількість стигм, що була визначена серед дітей з СКН склала $10,38 \pm 4,55$, що також значущо перевищує середню кількість стигм серед здорових дітей (значення t-критерію Стьюдента: 4.40; ($p < 0,05$)). Розповсюдження окремих провідних ознак ДСТ серед дітей з СКН продемонстровано на діаграмі на рис. 4.2.

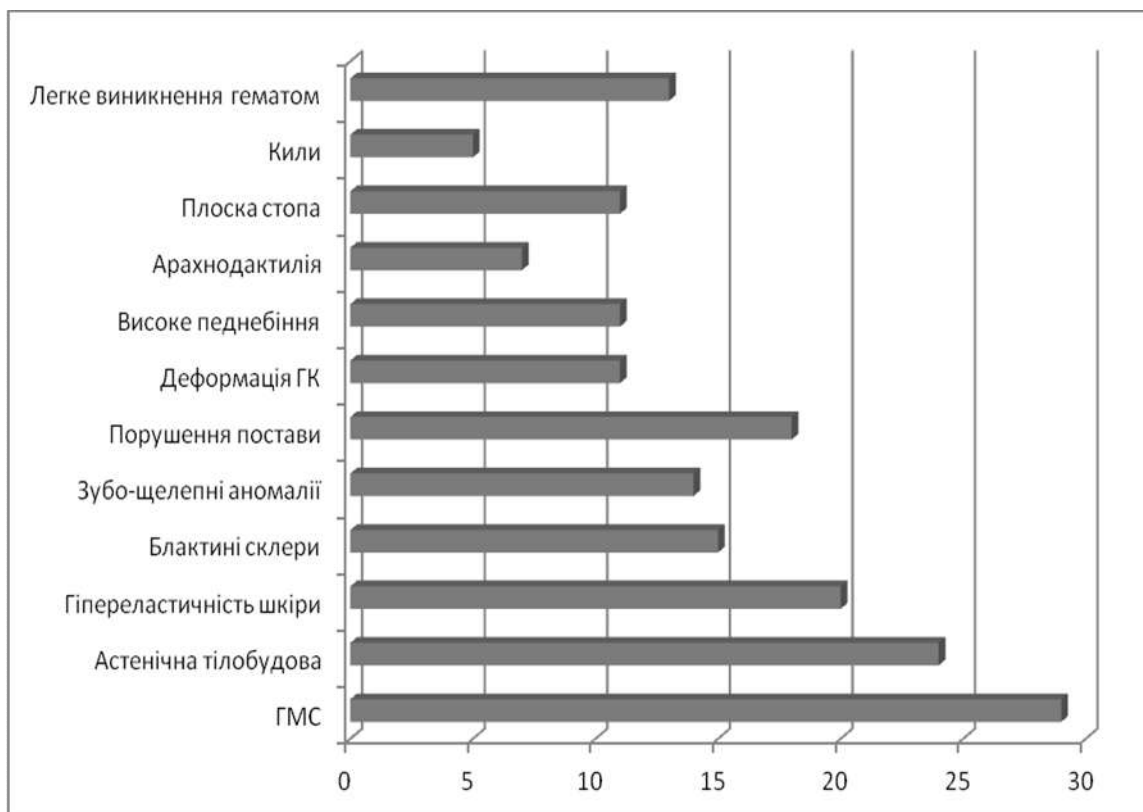


Рисунок 4.2 – Частота виявлення провідних ознак ДСТ у дітей з СКН

Як видно з діаграми, у більшості дітей обстежених груп, відмічалась наявність комбінації провідних ознак диспластичності. Розподіл частот окремих диспластичних стигм була подібною до розподілу серед дітей 2 групи.0,0,

Слід зазначити, що у двох пацієнтів з СКН, що не мали клінічно значущої кількості фенотипічних ознак сполучнотканинної дисплазії, у анамнезі є вказівки на розповсюдженість та тривалість інтраабдомінального запалення, що передували первинному втручанню. А саме звернення пізніше 2 доби після початку захворювання та розповсюджений фібринозно-гнійний перитоніт, виявлений інтраопераційно, є незалежними факторами ризику надмірного утворення перитонеальних спайок.

Також нами було відмічено залежність між кількістю стигм сполучнотканинної дисплазії та розповсюдженістю перитонеальних спайок. Для визначення статистичної значимості зв'язку між виразністю спайкового процесу та кількістю зовнішніх ознак ДСТ-синдрому було розраховано коефіцієнт кореляції Пірсона поміж значеннями індексу інтраабдомінального спайкового процесу 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 Стьюдента дорівнює 5,348. Критичне значення t -критерію Стьюдента при даному числі ступенів свободи становить 2.042 при ($p < 0.05$), відповідно, залежність ознак статистично значуща.

Рівняння парної лінійної регресії: $y = 0.30850 + 1.34097x$. Коефіцієнт детермінації r^2 дорівнює 0,488, що свідчить про виражений прямий зв'язок між значеннями досліджуваних ознак. Середня помилка апроксимації становить 31,7 %.

Також було проаналізована кореляція між виразністю сполучнотканинної дисплазії та часом оперативного втручання з приводу СКН. Коефіцієнт кореляції (r) дорівнює 0.421. Число ступенів свободи (f) становить 30; t -критерій Стьюдента дорівнює 2,543, залежність ознак статистично значима ($p < 0,05$). Виявлений зв'язок між досліджуваними ознаками - прямий, тіснота сила зв'язку згідно до шкали Чеддока помірна, адже час операції є мультифакторним показником, що

залежить від багатьох факторів, таких як: наявність странгуляції, вид втручання, наявність перитоніту, виду оперативного доступу, локалізації патологічного процесу, інтраопераційних ускладнень, досвіду оперуючого хірурга тощо.

Відмінності у показниках гемограми на момент госпіталізації в залежності від ступеня стигматизації ДСТ не були статистично значущими ($p > 0.05$).

Таким чином, у переважачій кількості дітей (93,8 %) СКН розвинулась на фоні наявного синдрому дисплазії сполучної тканини, тобто наявність зовнішніх ознак даного стану може слугувати предиктором розвитку спайкових післяопераційних ускладнень у дітей. Також була визначена пряма залежність між кількістю фенотипічних ознак ДСТ та розповсюдженістю інтраабдомінальних спайок. На наш погляд, сполучнотканинна дисплазія 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 дозволяє виявити дітей, що є у групі ризику розвитку перитонеальних спайок на підставі зовнішніх ознак, що можуть бути визначені під час загального огляду та не потребують додаткового часу чи 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 надлишкового спайкоутворення, зокрема інтраопераційного використання антиадгезивних гелів.

4.2. Особливості перебігу спайкової непрохідності кишечника у дітей в залежності від генотипу *NAT2*

Враховуючи наявність даних про вплив інтенсивності процесів ацетилювання на ризик розвитку післяопераційних спайок (Вансович В. Є., 2013; Комаров О. О., 2012), нами було досліджено прогностичну цінність генетичного поліморфізму гена *N*-арилацетилтрансферази-2 (*NAT2*) для визначення ризику розвитку післяопераційного спайкового процесу у черевній порожнині. Для цього було визначено генотип ацетилювання 36 хворих за допомогою методу алель-

специфічної ампліфікації ДНК з використанням ПЛР (Розділ 2). Матеріалом для дослідження була венозна кров.

Було досліджено наступні варіанти поліморфізму *NAT2*:

- *NAT2*5A*: (C 481 – T) - однонуклеотидна заміна цитозину на тимін у положенні 481;

- *NAT2*6A*: (G 590 – A) - однонуклеотидна заміна гуаніну на аденін у 590 положенні;

- *NAT2*7A*: (G 857 – A) – заміна гуаніну на аденін у положенні 857.

На рисунку 4.3 та 4.4 продемонстровано результати електрофорезу в агарозному гелі дикого алелю M1. Доріжка, що позначена літерою М – відповідає маркерам молекулярної ваги, які дозволяють визначити молекулярну масу фрагментів, які було ампліфіковано. Якщо досліджуваний зразок містить алель гену, що досліджується, то утворюються фрагменти ДНК масою 586 п.н., що візуалізуються у відповідному місті гелю. Відсутність рестрикції свідчить про відсутність досліджуваного алелю.

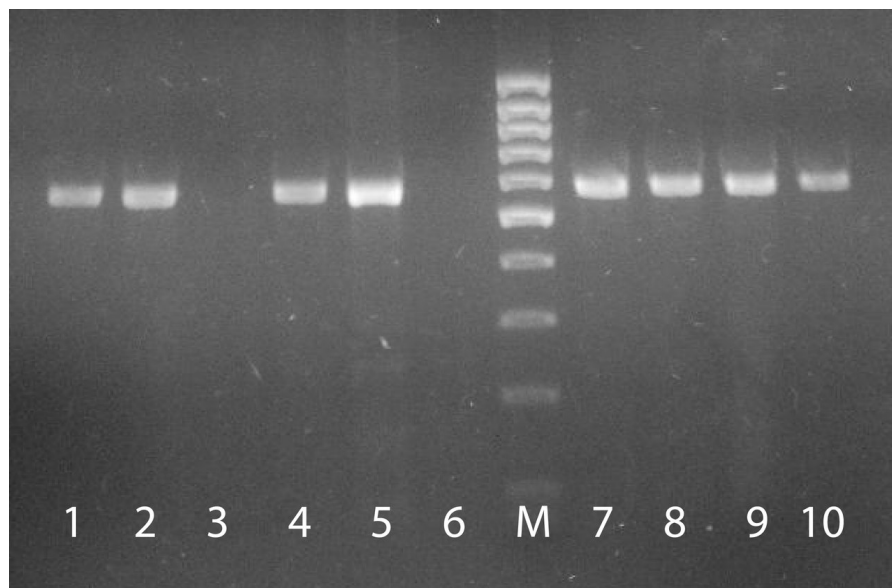


Рис. 4.3 – Електрофореграма визначення наявності мутантного алелю *NAT2*5 (mut)*

Наприклад, як видно із рис. 4.3, у зразках на доріжках № 1,2,4,5,7,8,9,10 ампліфікація відбулась, відповідно генотип *wd/mut* або *mut/mut*. На доріжці № 3 –

ампліфікація не відбулась, відповідно досліджуваний алель відсутній, генотип пацієнта (wd/wd).

Результати визначення частот генотипів та окремих алелів генів у пацієнтів із СКН представлено у табл. 4.2.

Таблиця 4.2 – Генотип ацетилювання *NAT2* серед дітей з СКН

Варіант поліморфізму	Генотип	Кількість пацієнтів	
		абс.	%
<i>NAT2*5A</i>	<i>WT/WT</i>	9	33,3
	<i>WT/MUT</i>	12	44,4
	<i>MUT/MUT</i>	6	22,2
<i>NAT2*6A</i>	<i>WT/WT</i>	15	55,6
	<i>WT/MUT</i>	12	44,4
	<i>MUT/MUT</i>	0	0
<i>NAT2*7A</i>	<i>WT/WT</i>	27	100

Як свідчить таблиці 4.2, в жодного з досліджуваних дітей не було виявлено мутації у положенні 857, відповідно, всі діти були гомозиготними носіями алелю дикого типу генотипу *NAT2*7A* (*G 857 – A*). Дослідження генотипу *NAT2*5A* (*C 481 – T*) виявило найбільше різноманіття досліджуваних варіантів генотипів, зокрема 33,3 % (9) дітей були гомозиготами за диким алелем, 44,4 % (18) – гетерозиготами за даним генетичним поліморфізмом, 6 пацієнтів (22,2 %) мали гомозиготний мутантний ген. Відповідно до генотипу *NAT2*6A* (*G 590 – A*), більшість пацієнтів – 55,56 % (15), були гетерозиготами, 44,44 % (12) – гомозиготами з диким типом гена. Жоден пацієнт з СКН не був гомозиготним носієм мутантного алеля *NAT2*6A*.

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, згідно до даних літератури, за активністю процесів

ацетилювання останні дві категорії пацієнтів істотно не відрізняються [...], та враховуючи дуже малу кількість швидких ацетиляторів, вважали за доцільне поєднати їх у єдину групу для подальшого аналізу (*RA/IA*).

Згідно до отриманих даних, серед дітей першої групи, 18 (66,67 %) пацієнтів належали до групи (*RA/IA*), з яких лише один був швидким ацетилятором. Генотип повільного ацетилювання, відповідно, мали 9 дітей. Дані підраховані у діаграмі на рис. 4.4.

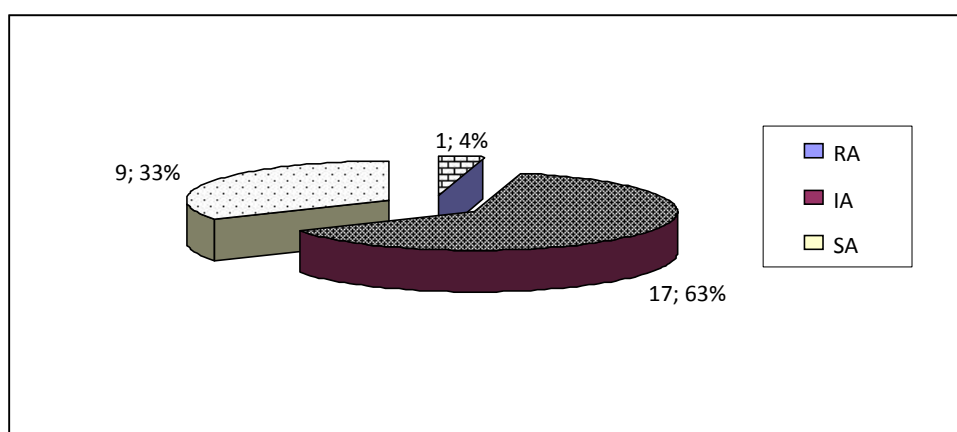


Рисунок 4.4 – Розподіл дітей з СКН за генотипом ацетилювання *NAT2*

Також нами були вивчені частоти генотипів ацетилювання та окремих генетичних поліморфізмів *NAT2* серед дітей в залежності від наявності фенотипічних ознак ДСТ-синдрому. Для цього було вивчено генотип ацетилювання у 30 дітей з помірною та вираженою стигматизацією фенотипічними ознаками ДСТ (Розділ 3.2). Отримані частоти окремих варіантів генетичного поліморфізму *NAT2* наведено у таблиці 4.3.

Згідно до даних таблиці, розщеплення генотипів також спостерігалось лише за першими двома варіантами поліморфізму. Зокрема гомозиготами з диким типом *NAT2*5A* були 33,33 % (10) дітей зі сполучнотканинною дисплазією, 16 (53,33 %) – гетерозиготні носії мутантного гену, четверо дітей (13,33 %) – гомозиготи за мутантним алелем. Відповідно до генотипу *NAT2*6A* одна дитина (3,33 %) була гомозиготою за мутантним варіантом гену, 15 гетерозиготи, 14 гомозиготні за диким варіантом гену *NAT2*.

Таблиця 4.3 – Генотип ацетилювання *NAT2* серед дітей з НДСТ

Варіант поліморфізму	Генотип	Кількість пацієнтів	
		абс.	%
<i>NAT2*5A</i>	<i>WT/WT</i>	10	33,33
	<i>WT/MUT</i>	16	53,33
	<i>MUT/MUT</i>	4	13,33
<i>NAT2*6A</i>	<i>WT/WT</i>	14	46,67
	<i>WT/MUT</i>	15	50,0
	<i>MUT/MUT</i>	1	3,33
<i>NAT2*7A</i>	<i>WT/WT</i>	30	100

За сумарною оцінкою генотипу *NAT2* серед обстежених дітей з наявністю ДСТ-синдрому, до групи *RA/IA* належать 56,67 (60,0 %) пацієнтів, 40 % мали генотип «повільних» ацетиляторів *NAT2*.

Отримані співвідношення генотипів істотно відрізняються від визначеного у дослідженні Антоненко П. Б. (2015) розповсюдження генотипів серед населення Одеського регіону, заснованого на вивченні генетичного поліморфізму *NAT2* серед 122 здорових добровольців, згідно до результатів якого, частка *RA* складає 8,2 %; *IA* – 37,7 %, *SA* – 54,1 % відповідно. Данні відмінності продемонстровано на рис. 4.5.

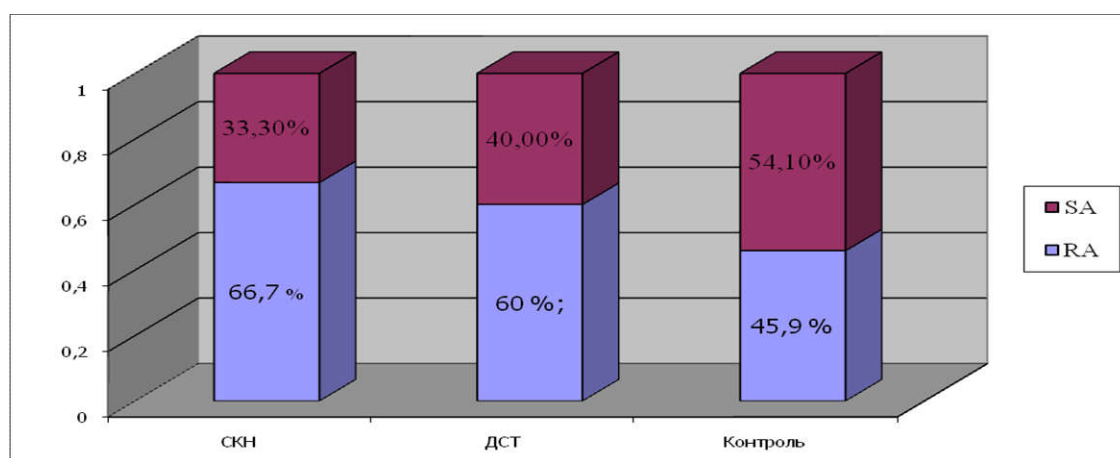


Рисунок 4.5 – Поширення генетичного поліморфізму *NAT2* серед обстежених дітей

Висновок про статистичну значущість відмінностей зроблено на підставі розрахунку t-критерію Стьюдента для відносних показників, який склав 2,02, при критичному значенні 1,977, для різниці між частотами генотипів ацетилювання для дітей з СКН. Відповідно, генотип швидкого ацетилювання достовірно частіше зустрічається серед дітей з перитонеальними спайками ($p < 0,05$), та може слугувати фактором прогнозування післяопераційних спайкових ускладнень.

В свою чергу, значення парного t-критерію для групи дітей із сполучнотканинною дисплазією склало 1,41, при критичному для $p = 0,05$ значенні 1,977. Тобто підстав для відхилення нульової гіпотези недостатньо для даного розміру порівнюваних груп. Незважаючи на значно більшу за популяційну частку швидких та помірних ацетиляторів серед дітей з ДСТ, відмінності не є статистично достовірними при цьому об'ємі дослідження.

Таким чином, проведене дослідження прогностичної цінності генетичного поліморфізму гена *N-арилацетилтрансферази 2* для визначення ризику розвитку післяопераційного спайкового процесу у черевній порожнині дозволило зробити наступні висновки:

- визначення генетичного поліморфізму гена *N-ацетилтрансферази 2* дозволяє прогнозувати розвиток спайкових післяопераційних ускладнень у дітей;
- діти, які є носіями алелей *NAT2*, що відповідають за генотип «швидкого» та «помірного» ацетилювання, складають групу ризику розвитку СКН та потребують проведення комплексних профілактичних заходів починаючи з інтраопераційного етапу;
- діти з НДСТ-синдромом частіше є носіями генетичних поліморфізмів *NAT2*, що відповідають за «швидке» ацетилювання, проте необхідно для відхилення нульової гіпотези значення **P** рівня значущості досягнуто не було при даному об'ємі дослідження, відповідно потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

В магістерській роботі приведено нове наукове рішення актуальної задачі сучасної медицини – проблеми підвищення ефективності діагностики та лікування дітей з абдомінальною хірургічною патологією, шляхом оцінки ризику формування перитонеальних спайок у дітей з фенотипічними ознаками дисплазії сполучної тканини.

1. Виявлено, що спайкова кишкова непрохідність зустрічається у кожного другого пацієнта із кишковою непрохідністю, а провідною причиною виникнення перитонеальних спайок черевної порожнини є інтраабдомінальне запалення.
2. Консервативні заходи лікування достатньо ефективні у кожного шостого пацієнта з СКН, але 84,3 % дітей потребували оперативного втручання, серед яких частка лапароскопічного адгезіолізису склала 1:6; рецидив захворювання виникав у кожної 9 дитини.
3. За допомогою визначення критерію **f** був розроблений метод швидкої оцінки ступеня морфо-функціональної незрілості сполучної тканини, та визначені провідні фенотипічні ознаки ДСТ-синдрому у дітей різних вікових груп: гіпермобільність суглобів, астенична будова тіла, зубо-щелепні аномалії, виражена блідість та гіпереластичність шкіри.
4. У 93,8 % дітей СКН розвинулась на фоні наявного синдрому дисплазії сполучної тканини, тобто наявність зовнішніх ознак даного стану може слугувати предиктором розвитку спайкових післяопераційних ускладнень у дітей. Також була визначена пряма залежність між кількістю фенотипічних ознак ДСТ та розповсюдженістю інтраабдомінальних спайок.
5. Хірургічне лікування дітей з ознаками ДСТ-синдрому, потребує комплексного підходу та застосування заходів профілактики надлишкового спайкоутворення, зокрема інтраопераційного використання антиадгезивних гелів.

6. Визначення генетичного поліморфізму гена *N*-ацетилтрансферази 2 дозволяє прогнозувати розвиток спайкових післяопераційних ускладнень у дітей. Діти, які є носіями алелей *NAT2*, що відповідають за генотип «швидкого» та «помірного» ацетилювання, складають групу ризику розвитку СКН та потребують проведення комплексних профілактичних заходів починаючи з інтраопераційного етапу.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adhesion formation after laparoscopic surgery: what do we know about the role of the peritoneal environment? / M. S.Mollinas, M. M. Binda, C. Manavella, P. R. Koninks. // F, V & V In ObGyn. – 2010. – №2. – С. 149–160.
2. Adhesions after abdominal surgery in children/ Grant H.W., Parker M.C., Wilson M.S. et all.// J. Pediatr. Surg.- 2008 Jan;43(1):152-156.
3. Adhesions and colorectal surgery—call for action / [M. C. Parker, M. S. Wilson, H. van Goor та ін.]. // Colorectal Dis. – 2007. – №9. – С. 66–72.
4. Adhesive small bowel obstruction in children and adolescents: operative utilization and factors associated with bowel loss / T.B. Lautz, M.V. Raval, M. Reynolds, K.A. Barsness // J. Am. Coll. Surg. – 2011. – Vol. 212, № 5. – P. 855-61
5. Alpay Z., Saed G.M., Diamond M.P. Postoperative adhesions: from formation to prevention // Semin Reprod Med.-2008 Jul; 26(4):313-321.
6. Al-Salem A. H. Adhesive Intestinal Obstruction in Infants and Children: The Place of Conservative Treatment / A. H. Al-Salem, M. Oquaish. // International Scholarly Research Network. – 2011. – №645104. – P. 1–4.
7. Arung W. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions / W. Arung, M. Meurisse, O. Detry. // World Journal of Gastroenterol. – 2011. – №17. – С. 4545–4553.
8. Attard J. P. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention / J. P. Attard, A. R. MacLean. // Canadian Journal of Surgery. – 2007. – №50. – С. 291 – 300.
9. Bird H. A. Joint hypermobility. / H. A. Bird. // Musculoskeletal Care. – 2007. – №5. – С. 4 – 19.
10. Blinman, T. Pediatric minimally invasive surgery: laparoscopy and thoracoscopy in infants and children / T. Blinman, T. Ponsky // Pediatrics. – 2012. – Vol. 130, № 3. – P. 539-549.

11. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2013 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group / [S. Di Saverio, F. Coccolini, M. Galati та ін.]. // World Journal of Emergency Surgery. – 2013. – P. 1–14.
12. Burden of adhesions in abdominal and pelvic surgery: systematic review and meta-analysis [Електронний ресурс] / [R. Broek, Y. Issa, E. Santbrink та ін.] // British Medical Journal. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5588.long>.
13. Cahill R. A. Cytokine orchestration in post-operative peritoneal adhesion formation / R. A. Cahill, H. P. Redmond. // World Journal of Gastroenterology. – 2008. – №14. – С. 4861 – 4866.
14. Chelsea N. Fortin, Ghassan M. Saed, and Michael P. Diamond Predisposing factors to post-operative adhesion development, Human Reproduction Update, Vol.21, No.4 pp. 536–551, 2015
15. Children with Generalised Joint Hypermobility and Musculoskeletal Complaints: State of the Art on Diagnostics, Clinical Characteristics, and Treatment [Електронний ресурс] / [M. C. Scheper, H. H. Engelbert, R. R. Rameckers та ін.] // Biomedical Research International. – 2013. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736514/>.
16. Clinical outcomes of laparoscopic adhesiolysis for mechanical small bowel obstruction / H. Okamoto, H. Wakana, K. Kawashima [et al.] // Asian J. Endosc. Surg. – 2012. – Vol. 5, № 2. – P. 53-58.
17. Diamond M. P. Clinical implications of postsurgical adhesions / M. P. Diamond, M. L. Freeman. // Human Reproduction Update. – 2001. – №7. – P. 567–576.
18. Duron J. Postoperative intraperitoneal adhesion pathophysiology / J-J Duron. // Journal compilation The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. – 2007. – №9. – С. 14 – 24.
19. Encapsulating peritoneal sclerosis—an overview / [N. Braun, M. Alscher, M. Kimmel та ін.]. // Nephrol Ther. – 2011. – №7. – P. 162–171.

20. H. van Goor. Consequences and complications of peritoneal adhesions / H. van Goor. // Journal compilation 2007 The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. – 2007. – №21. – P. 25–34.
21. Hein, D. W., Grant, D. M., and Sim, E. Update on consensus arylamine N-acetyltransferase gene nomenclature. Pharmacogenetics, in press, 2000
22. Is non-operative management still justified in the treatment of adhesive small bowel obstruction in children? / [A. Nasir, L. Abdur-Rahman, K. Bamigbola та ін.]. // African Journal of Paediatric Surgery. – 2013. – №10. – P. 259–264.
23. Joint hypermobility syndrome in childhood. A not so benign multisystem disorder? / [N. Adib, K. Davies, R. Grahame та ін.]. // Rheumatology. – 2005. – №44. – P. 744–750.
24. Laparoscopic Cholecystectomy in Patients With Previous Abdominal Surgery / [A. Nusret, S. Bulent, I. Oktay та ін.]. // JSLS. – 2005. – №9. – P. 178–183.
25. Lee, J. Surgical management of pediatric adhesive bowel obstruction / J. Lee, D.B. Tashjian, K.P. Moriarty // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2012. – Vol. 22, № 9. – P. 917-920.
26. Long-term Prognosis After Operation for Adhesive Small Bowel Obstruction / [B. Fevang, J. Fevang, S. Lie та ін.]. // Annals of Surgery. – 2004. – №240. – С. 193–201.
27. Mesothelial cells in tissue repair and fibrosis [Електронний ресурс] / [S. E. Mutsaers, K. Birnie, S. Lansley та ін.] // Frontiers in Pharmacology. – 2015. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4460327/>.
28. Molecular Genetics and Epidemiology of the NAT1 and NAT2 Acetylation Polymorphisms / [W. H. David, A. D. Mark, J. F. Adrian та ін.]. // Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. – 2000. – С. 29–42
29. Molecular mechanism of slow acetylation of drugs and carcinogens in humans / [M. Blum, A. Demierre, D. M. Grant та ін.]. // Medical Sciences. – 1991. – №88. – P. 5237–5241.

30. N. Fortin C. Predisposing factors to post-operative adhesion development / C. N. Fortin, G. M. Saed, M. P. Diamond. // Human Reproduction Update. – 2015. – №21. – P. 536–551.
31. Niyaf A. Management of adhesive intestinal obstruction / A. Niyaf, R. S. Bhandari, K. P. Singh. // Journal of Institute of Medicine. – 2010. – №32. – P. 18–20.
32. Pande j. N. Acetylator status, drug metabolism and disease / J. N. Pande, A. Pande, S. P. Singh. // the national medical journal of india. – 2003. – №16. – c. 24–26.
33. Postoperative intestinal obstruction after laparoscopic versus open surgery in the pediatric population: A 15-year review / F. Molinaro, C. Kaselas, I. Lacreuse [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2009. – Vol. 19, № 3. – P. 160-162.
34. Preservation of peritoneal fibrinolysis owing to decreased transcription of plasminogen activator inhibitor-1 in peritoneal mesothelial cells suppresses postoperative adhesion formation in laparoscopic surgery / [M. Shimomura, T. Hinoi, S. Ikeda та ін.]. // Surgery. – 2013. – №3. – C. 344–356.
35. Prevention of abdominal adhesion present state and what's beyond the horizon? / Tingstedt B., Isaksson K., Andersson E. et al. //Eur. Surg.Res.-2007; 39(5): 259-268.
36. Refinement of the prediction of N-acetyltransferase 2 (NAT2) Phenotypes with respect to enzyme activity and urinary bladder cancer risk / [S. Selinski, M. Blaszkewicz, K. Ickstadt та ін.]. // Arch.Toxicol. – 2013. – №12. – P. 2129–2139.
37. Remvig L. Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. / L. Remvig, D. V. Jensen, R. C. Ward. // Journal of Rheumatology. – 2007. – №34. – P. 804–809.
38. Risk factors for adverse outcomes following surgery for small bowel obstruction. / [J. A. Margenthaler, W. E. Longo, K. S. Virgo та ін.]. // Ann Surg. – 2006. – №4. – C. 456–464.
39. Rout U. Expression pattern and regulation of genes differ between fibroblasts of adhesion and normal human peritoneum / U. Rout, G. Saed, M. Diamond. // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2005. – P. 1–14.

40. Russek L. N. Examination and Treatment of a Patient With Hypermobility Syndrome / Leslie N. Russek. // *Physical Therapy*. – 2000. – P. 386–98.
41. Should women with chronic pelvic pain have adhesiolysis? / [Y. N. Cheong, I. Reading, S. Bailey та ін.]. // *BMC Womens Health*. – 2014. – №36. – С. 113–118.
42. Simpson M. R. Benign joint hypermobility syndrome: evaluation, diagnosis, and management / M. R. Simpson // *The Journal of the American Osteopathic Association*. – 2006. – N 106 (9). – P. 531.
43. Stanciu D D. The magnitude of adhesion-related problems. / D. Stanciu D, D. Menzies. // *Colorectal Disease*. – 2007. – №9. – P. 35 – 38.
44. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature. [Електронний ресурс] / [L. J. Tofts, E. J. Elliott EJ, C. Munns та ін.] // *Pediatric Rheumatology Online Journal*. – 2009. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628911/>
45. The genetic basis of the joint hypermobility syndromes / F. Malfait, A. J. Hakim, A. De Paepe [et al.] // *Rheumatology*. – 2006. – N 45. – P. 502–507.
46. The relation between human leukocyte antigen (HLA) distribution and intestinal obstruction and adhesions in childhood: preliminary report / Erdogan, S. Celayir, E. Eroglu, E. Yilmaz. // *Pediatr Surg Int*. – 2000. – №16. – P. 374–376.
47. Wiseman D.M. Disorders of adhesions or adhesion-related disorder: monolithic entities or part of something bigger—CAPPS?// *Semin Reprod Med*.-2008 Jul; 26(4):356-28.
48. А.Н. Изосимов// *Пермский медицинский журнал*. – Том 25. – № 3. – 2008 . – С. 28–33.
49. Абакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей: Учебное пособие.- Санкт-Петербург': ГПИМА, 2006.- 36с.
50. Абахин, А.В. Лечение спаечной кишечной непроходимости у детей / А.В. Абахин // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2009. – № 1. – С. 99
51. Антоненко П. Б. Вплив поліморфізму процесів біотрансформації ліків на ефективність протитуберкульозної хіміотерапії у людини : автореф. дис. на

здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.28 "Клінічна фармакологія" / Антоненко Петро Борисович – Одеса, 2015. – 37 с.

52. Арутюнян Д.Ю., Матвеев Н.Л. Медикаментозная и хирургическая профилактика послеоперационного спайкообразования // Медицинский Вестник Эрбуни.-2007.-№2.-С. 6-9.

53. Блинникова О.Е., Румянцева Б.А. Гипермобильность суставов в детском возрасте. Педиатрия, 2001, 1, с. 68 – 77/

54. Бугаева И. В. Клинико-функциональное значение дисплазии соединительной ткани и ее влияние на течение заболеваний, вызванных воздействием факторов внешней среды : автореф. дис... д-ра мед. наук / И. В. Бугаева. – Тюмень : Тюмен. гос. мед. акад., 2010. – 39 с.

55. Бурлев В. А. Тазовая брюшина и перитонеальные спайки: воспалительный стресс / В. А. Бурлев. // Проблемы репродукции. – 2015. – №21. – С. 15–25.

56. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками. Пробл репрод 2012; 2: 18: 8—14.

57. Генетический полиморфизм ферментов метаболизма аллергенов и предрасположенность к atopической бронхиальной астме у детей / [Н. Н. Чакова, Э. В. Крупнова, Е. П. Михаленко та ін.]. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2013. – №2. – С. 38-46.

58. Демин В. Ф., Ключников С. О., Ключникова М. А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста // Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4 (1). С. 50–56.

59. Диагностика и лечение спаечной кишечной непроходимости у детей / В. Петлах, А. Коновалов, О. Беяева [и др.] // Врач. – 2011. – № 1. – С. 13-17.

60. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце.-СПб.: Ольга, 2007.-80с.

61. Изосимов А. Н. Улучшение результатов диагностики и хирургического лечения острой кишечной непроходимости у детей (экспериментально-

клиническое исследование) : дис. докт. мед. наук : 14.01.19 / Изосимов Александр Николаевич – уфа, 2015. – 257 с.

62. К проблеме спаечной кишечной непроходимости / А.Н. Подгорный, А.А. Тарасов, А.Л. Савченков, Н.С. Васильев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – № 1. – С. 46.

63. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.

64. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб., 2009.-704 с.с илл.

65. Комаров О. А. Прогнозирование спаечной болезни брюшины у детей : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.00.35 "Детская хирургия" / Комаров Олег Александрович – Уфа, 2005. – 23 с.

66. Комаров О.А., Садыков Ф.Г., Викторов В.В. Конституциональные особенности организма в развитии спаечной болезни брюшины у детей // Здравоохранение Башкортостана.- 2005.- С. 109-112.

67. Кулачек Ф.Г., Дарагмех М.М., Сидорчук Р.И. Патоморфология спаечного процесса// Clin.and experim.pathol.- Bukovinian State Medical University (Chernivtsi), 2006.-Vol.5,№4.- P.49-52.

68. Лапароскопическая хирургия у детей – современные возможности и перспективы / Э.А. Степанов, А.Н. Смирнов, А.Ф. Дронов [и др.] // Хирургия. – 2003. – № 7. – С. 22-28.

69. Лапароскопия в диагностике и лечении спаечного процесса в брюшной полости детей / С.Н. Гисак, Н.Н. Цырульникова, В.И. Котова, А.М. Манс урова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – № 1. – С. 33

70. Мельниченко М. Г. Етапне відновлювальне лікування дітей з апендикулярним перитонітом (експериментально-клінічне дослідження) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.01.09 "Дитяча хірургія" / Мельниченко Марина Георгіївна – Київ, 2010. – 40 с.

71. Метод прогнозирования спаечной болезни брюшины у детей / Ф.Г. Садыков, О.А. Комаров, В.В. Викторов [и др.] // Современные технологии в

педиатрии и детской хирургии: материалы III Рос. конгресса, Москва 26-28 октября 2004 г. – М., 2004. – С. 502-503.

72. Нестеренко, З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани / З. В. Нестеренко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 5. – С. 131-135.

73. Нечаева, Г.И. Дисплазия соединительной ткани: терминология, диагностика, тактика ведения больного / Г.И. Нечаева, И.А. Викторова. – Омск : Изд-во «Типография БЛАНКОМ», 2007. – 188 с.

74. Петлах В.И., Коновалов А.К., Сергеев А.В., Беляева О.А., Саркисова О.В. Диагностика и лечение спаечной кишечной непроходимости у детей // Врач. -2011. - № 1. - С. 13-17.

75. Петлах В.И., Коновалов А.К., Сергеев А.В., Саркисова О.В., Папян А.К. Медикаментозное воздействие на послеоперационные спайки брюшной полости у детей: опыт клиники // Детская хирургия. – 2011. - № 4. - С. 9-11.

76. Поздняя спаечная непроходимость кишечника после традиционной и лапароскопической операций у детей. /А.А. Гумеров, Ш.С. Ишимов, А.К. Алибаев, //Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции. – Пенза, 2005 . – С. 9–11.

77. Прогнозирование и предупреждение спаечных осложнений при аппендикулярном перитоните / А.М. Шамсиев, Д.О. Атакулов, Ж.А. Шамсиев [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа, 2009. – № 1. – С. 57.

78. Распространённость дисплазии соединительной ткани (Обзор литературы) // В.О. Дедова, Н.Я. Доценко, С.С. Боев [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 2. – С. 6-6.

79. Румянцева, Г.Н. Патогенетические основы недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у ортопедических больных / Г.Н. Румянцева, В.В. Мурга // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Российский сб. науч. тр. с международным участием. – Москва – Тверь – Санкт-Петербург : ООО «Пре 100», 2010. – С. 350-356.

80. Саркисова О.В., Петлах В.И., Сухоруков В.С. Дисплазия соединительной ткани у детей, как фактор риска развития послеоперационных спаечных осложнений // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2011. - Т. 56. - № 3. - С. 62-65.
81. Саркисова О.В., Сухоруков В.С., Петлах В.И., Коновалов А.К., Ставицкая Г.В., Воздвиженская Е.С., Тозлиян Е.В. Митохондриальные нарушения в развитии спаечной болезни у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2009. - № 6. - Т. 54.-С. 88-91.
82. Черкасский А. В. Генетические Аспекты Формирования Послеоперационного Спаечного Процесса Придатков Матки И Его Прогнозирование : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 "Акушерство и гинекология" / Черкасский Андрей Владимирович – Челябинск, 2014. – 24 с.
83. Шабалов Н. П., Арсентьев В. Г. Наследственные болезни соединительной ткани // Педиатрия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 298–320.
84. Эффективность лечения детей со спаечной кишечной непроходимостью / В.И. Петлах, А.К. Коновалов, А.В. Сергеев [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2010. – № 2. – С. 113.