

УДК: 616.153:[547.995.15+547.962.9]:616-089.168-06-007.274

DOI: 10.24061/2413-4260.XII.2.44.2022.4

О.Б. Боднар, В.С. ХащукБуковинський державний медичний університет
МОЗ України
(м. Чернівці, Україна)ВИЗНАЧЕННЯ РІВНІВ ГІАЛУРОНОВОЇ
КИСЛОТИ ТА N-ПЕПТИД КОЛАГЕНУ
ІІІ-ГО ТИПУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК
ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ СПАЙКОВОЇ
ХВОРОБИ ОЧЕРЕВИНИ У ДІТЕЙ**Резюме**

Вступ. Спайкова хвороба очеревини (СХО) є найчастішим та грізним ускладненням після операцій на органах черевної порожнини (ОЧП), що супроводжується спайкоутворенням, що спостерігається у 70 – 90 % прооперованих хворих. Проявляється пізньою спайковою кишковою непрохідністю (ПСКН), хронічним абдомінальним болям, хронічним тазовим болям, закрепам та безпліддям тощо.

Мета дослідження – дослідити рівні гіалуронової кислоти (ГК) та N-пептид колагену ІІІ-го типу (N-ПК ІІІ) в сироватці крові для визначення перебігу СХО у дітей.

Матеріал та методи дослідження. Визначення рівнів ГК та N-ПК ІІІ типу в сироватці крові проведено у 148 дітей, віком 6-17 років, з них 83 – хлопчики та 65 – дівчатка. І група (основна) – 38 хворих зі СХО, лікування ПСКН із застосування розчину натрію гіалуронату та декаметоксину, ІІ група (порівняння) – 35 дітей зі СХО, лікування ПСКН традиційними методами, ІІІ група – 45 пацієнтів, оперованих з приводу інших гострих хірургічних патологій ОЧП, у яких після операції протягом 5-10 років не були відмічені ознаки СХО. Контрольну групу склали 30 дітей, оперованих з приводу пахових гриж.

У всіх батьків/опікунів було взято інформовану добровільну згоду у письмовому вигляді на проведення досліджень. Статистична обробка отриманих результатів виконувалась у програмах Microsoft Office Excel та Statistica 10.0 (StatSoft Inc.).

Результати дослідження. При вивченні рівня ГК у контрольній, основній та порівняльній групах відмічено його зростання на 5-ту добу післяопераційного періоду, відповідно на 31,94, 126,96 та 39,60 %, порівняно із показниками до операції, на 14-ту добу спостерігали зниження рівня ГК в усіх групах, порівняно з 5-тою добою на 21,24, 32,79 та 25,83 % відповідно.

Визначення рівня N-ПК ІІІ у всіх групах супроводжувалося збільшенням його кількості на 5-ту добу, порівняно із показниками до операції на 64,62, 57,40 та 79,32 % відповідно. На 14-ту добу рівень був в 2 рази вищим в основній групі та в 2,86 рази у групі порівняння відносно з показниками контролю. Це свідчило про стабілізацію організації сполучної тканини та регенерацію очеревини в основній групі та відсутність чіткої регенерації очеревини у групі порівняння.

Висновки

1. Рівні ГК та N-ПК ІІІ типу у сироватці крові дітей можуть бути маркерами виникнення та розвитку СХО у дітей.
2. Збільшення рівня ГК більше ніж на 30 %, а N-ПК ІІІ типу на 90 %, порівняно з показниками контролю, через рік та більше після перенесеної операції з приводу СХО та ПСКН, може свідчити про високий ризик розвитку рецидиву та використовуватись як додатковий прогностичний показник.
3. Інтраопераційне застосування натрію гіалуронату та декаметоксину при операціях на черевній порожнині та застосування локального адгезіолізу, як антиадгезивні заходи, сприяють зменшенню ризику повторного спайкоутворення у дітей.

Ключові слова: спайкова хвороба очеревини; гіалуронова кислота; N-пептид колагену ІІІ-го типу; діти; лікування.

Вступ

Спайкова хвороба очеревини (СХО) є найчастішим та грізним ускладненням після операцій на органах черевної порожнини (ОЧП), що супроводжується спайкоутворенням, яке спостерігається у 70-90 % прооперованих хворих. Проявляється пізньою спайковою кишковою непрохідністю (ПСКН), хронічним абдомінальним болям, закрепам та безпліддям тощо [3, 9].

Згідно з проведеними дослідженнями, операції з приводу ПСКН складають до 2,4 % від загальної кількості операцій на ОЧП [7], та складає 60-70 % від всіх форм кишкової непрохідності [1]. СХО можна запідозрити на основі анамнезу, симптомів, даних фізикального, інструментального обстеження та наявності факторів ризику. Для підтвердження діагнозу, виявлення місця перепони та розвитку ускладнень, таких, як ішемія, некроз та перфорація порожнистих органів, треба використовувати сучасні методи обстеження [2]. СХО у багатьох пацієнтів призводять до розвитку різноманітних ускладнень, що виникають через місяці або навіть багато років після операцій, таких як

кишкова непрохідність, безпліддя у жінок, хронічний абдомінальний біль [5]. Відсоток розвитку ПСКН вищий у дитячій хірургії порівняно з дорослою. З метою лікування ПСКН пропонуються проведення відкритих та лапароскопічних операцій [7, 8], а також застосування різноманітних антиадгезивних засобів [11]. Немає потреби перитонізувати дефекти очеревини, оскільки мезотелій, що є в черевній порожнині, осідає на цих дефектах, імплантується та попереджує утворення спайок [4]. Спайкова кишкова непрохідність, що розвивається пізніше третього тижня після операційного втручання, пов'язана з трансформацією нової сполучної тканини в фіброзну та рубцеву [9].

До сьогоднішнього дня жоден з доступних антиадгезивних бар'єрних засобів істотно не знизив частоту спайкоутворення [3]. Не повною мірою досліджено вплив різних маркерів крові на розвиток СХО. Дослідження рівнів білку (I-FABP) та D-лактату в сироватці крові при ішемії кишки показали важливе діагностичне значення [10].

Напрямок даної роботи є вивчення рівнів гіалу-

ронової кислоти (ГК) та N-пептид колагену III-го типу (N-ПК III) у сироватці крові дітей зі СХО з наступним використанням показників обміну сполучної тканини в якості додаткових предикторів розвитку СХО.

Метою дослідження було дослідити рівні ГК та N-ПК III типу в сироватці крові для визначення перебігу СХО у дітей.

Матеріал та методи дослідження

Визначення рівнів ГК та N-ПК III типу в сироватці крові проведено у 148 дітей, віком 6-17 років (83 хлопчика та 65 дівчат). I група (основна) – 38 хворих зі СХО та лікуванням ПСКН із застосування розчину натрію гіалуронату та декаметоксину (НГД), що володіють антимікробною, антигіпоксичною, антиоксидантною діями додатково, II група (порівняння) – це 35 дітей зі СХО та лікуванням ПСКН традиційними методами, III група – 45 пацієнтів, оперовані з приводу інших гострих хірургічних патологій ОЧП (деструктивні форми апендициту з місцевим та поширеним перитонітом, інвагінація тонкої кишки, дивертикуліт Меккеля, хвороба Гіршпрунга, посттравматична спленектомія, лапароскопічна апендектомія та холецистектомія, перфорації порожнистих органів), в яких після операції протягом 5-10 років

не були відмічені ознаки СХО. Контрольну групу склали 30 дітей, оперованих з приводу пахових гриж.

Обстеження та лікування хворих проводились на базі хірургічного відділення КНП «Міська дитяча клінічна лікарня» м. Чернівці за період 2006-2021 рр. Біохімічні визначення рівнів ГК та N-ПК III типу сироватки крові проводились у науково-дослідній лабораторії Буковинського державного медичного університету. Дослідження було виконане відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом установи для всіх учасників. У всіх батьків (дітей або їх опікунів) було взято інформовану згоду у письмовому вигляді на проведення досліджень.

Критерії виключення: хворі з ранньою спайковою кишковою непрохідністю, яка найчастіше розвивається на фоні парезу кишок та перитоніту, що мляво перебігає, і не завжди призводить до розвитку СХО.

Критерії відбору: 73 дитини з СХО, ПСКН, які госпіталізовані до хірургічного стаціонару більше одного разу та були проліковані консервативно або оперативно. З 73 пацієнтів: 61 дитину оперовано ургентно, 12 – планово, у зв'язку з хронічним абдомінальним больовим синдромом, та госпіталізація з ознаками кишкової непрохідності 4 та більше разів. Види оперативних втручань наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл дітей, хворих на СХО із розвитком ПСКН, згідно з проведеними оперативними втручаннями, n

Проведені оперативні втручання	I група основна	II група порівняння
Адгезіолізис	12	13
Адгезіолізис та резекція тонкої кишки	6	4
Адгезіолізис та виведення ілеостоми	1	1
Усунення причини без тотального адгезіолізісу	12	13
Усунення причини без тотального адгезіолізісу та резекція тонкої кишки при ПСКН	6	3
Усунення причини без тотального адгезіолізісу та ілеостома	1	1
Всього	38	35

Для біохімічного дослідження проводили забір крові у кількості 5 мл. Кров забирали з дотриманням загальноприйнятих застережень щодо венепункції. Для зберігання використовували стандартні пробірки. Перш ніж починати центрифугування, переконувалися, що процес коагуляції завершився. Зразки не мали

містити фібрин або інші тверді домішки, очищені від розділювача, клітин та згустків, зберігалися до 24 годин при температурі 2-8°C. Після зберігання зразки ретельно змішували та перевіряли на наявність бульбашок повітря; для забезпечення оптимального результату бульбашки видаляли перед початком аналізу.

Таблиця 2

Рівень гіалуронової кислоти та N-пептид колагену III-го типу у груп дітей до операції, нг/мл

Групи дітей	Кількість дітей	Рівень гіалуронової кислоти, нг/мл	Рівень N-пептид колагену III-го типу, нг/мл
Контрольна група	30	87.73±4.13	20.72±3.94
I група основна	38	112.85±7.25 p<0.05	39.51±5.71 p<0.05
II група порівняння	35	117.92±8.14 p<0.05	41.74±6.18 p<0.05
III група дітей, оперовані з приводу інших гострих хірургічних патологій ОЧП (кров для дослідження набирали при плановому огляді)	45	91.15±5.75 p<0.001 p1<0.05 p2<0.05	22.91±6.01 p<0.05 p1<0.05 p2<0.05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, в порівнянні із контролем; p1 – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, у дітей I основної групи порівняно із дітьми III групи, оперовані з приводу іншої патології органів черевної порожнини без ознак розвитку СХО; p2 – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, у дітей II порівняльної групи порівняно із дітьми III групи, оперовані з приводу іншої патології органів черевної порожнини без ознак розвитку СХО

Використовували набори для кількісного визначення вмісту ГК та N-ПК III типу *in vitro* в сироватці крові методом імунохемілюмінесцентного аналізу за допомогою повністю автоматизованого хемілюмінесцентного імуноаналізатора серії Maglumi 1000.

Аналізатор автоматично розраховував концентрацію ГК та N-ПК III типу у кожному зразку на основі калібрувальної кривої, яка будувалася за методом двоточкового калібрування референсної кривої.

Результати дослідження оброблені за допомогою статистичного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Для оцінки прогностичного значення рівнів ГК та N-ПК III типу в сироватці крові у розвитку спайкового процесу використовували метод ROC – аналізу (Receiving Operating Characteristic), що враховує істинно - і хибнопозитивні результати з урахуванням зони під ROC – кривими і критерії погодження «goodness-of-fit».

Результати досліджень та їх обговорення

Динаміка показників вмісту сироватки крові ГК та N-ПК III типу у груп дітей висвітлено в таблиці 2.

Початкову різну концентрацію ГК та N-ПК III типу сироватки крові пацієнтів з ознаками СХО розглядали, як незалежні предиктори розвитку спайкового процесу, застосовуючи методи ROC-аналізу. Встановлено, що площа під кривою для рівня ГК становить $0,93 \pm 0,053$ нг/мл (97,5 % довірчий інтервал [$>0,9$] (рис.1), а для рівня N-ПК III типу – $0,858 \pm 0,043$ нг/мл (95 % довірчий інтервал [0,7-0,9]) (рис.2).

При вивченні рівня ГК у контрольній, основній та порівняльній групах відмічена його зростання на 5-ту добу післяопераційного періоду, відповідно на 31,94, 126,96 та 39,60 % порівняно з показниками до операції (табл. 3).

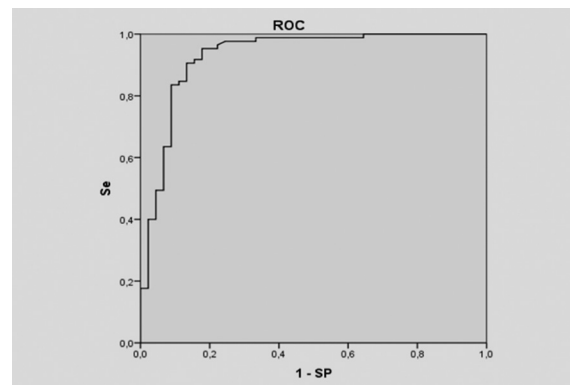


Figure 1. ROC-curve on the level of HA in children, group III, operated on for other acute surgical pathologies of OAC, and group II comparison

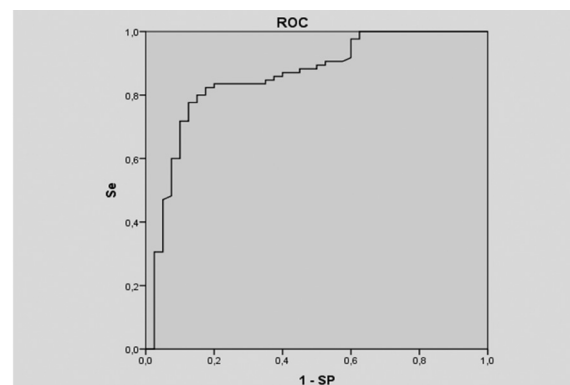


Figure 2. ROC-curve on the level of N-PC III in children, group III, operated on for other acute surgical pathologies of OAC, and II comparative group

Таблиця 3

Рівень гіалуронової кислоти у сироватці крові оперованих дітей на 5-ту та 14-ту добу післяопераційного періоду, нг/мл

Групи дітей	Кількість дітей	Рівень гіалуронової кислоти (нг/мл)	
		5-та доба після операції	14-та доба після операції
Контрольна група	30	115.75±5.53	91.17±6.13
Основна група	38	256.12±6.72 p<0.05	172.15±5.18 p<0.05 p2<0.001
Група порівняння	35	164.62±7.11 p<0.001 p1<0.05	122.11±9.92 p<0.05 p1<0.001 p2<0.05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, в порівнянні із контролем; p1 – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, у дітей основної групи, порівняно із групою порівняння; p2 – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, на 14-ту добу, порівняно з 5-тою добою післяопераційного періоду

Таблиця 4

Рівень N - пептиду колагену у сироватці крові оперованих дітей на 5-ту та 14-ту добу післяопераційного періоду, нг/мл

Групи дітей	Кількість дітей	Рівень N - пептиду колагену III типу (нг/мл)	
		5-та доба після операції	14-та доба після операції
Контрольна група	30	34.11±4.11	22.09±4.56
Основна група	38	62.19±5.98 p<0.05	44.15±5.71 p<0.001 p2<0.05
Група порівняння	35	74.85±7.34 p<0.05 p1<0.05	63.18±4.91 p<0.05 p1<0.05 p2<0.05

Примітка: p – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, в порівнянні із контролем; p1 – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, у дітей основної групи, порівняно із групою порівняння; p2 – ступінь вірогідності показників, що вивчалися, на 14-ту добу, порівняно з 5-тою добою післяопераційного періоду

На 14-ту добу спостерігали зниження рівня ГК в усіх групах, порівняно з 5-тою добою, на 21,24, 32,79 та 25,83 % відповідно. Але, рівень ГК на 14-ту добу був вищим, порівняно з контролем, в основній групі на 88,82 %, у групі порівняння – на 33,94 %.

Збільшення рівня ГК у контрольній та порівняльній групах на 5-ту добу після операції пов'язано з посиленням процесів катаболізму протеогліканів сполучної тканини та деструкції міжклітинної речовини. Зниження рівня ГК у сироватці крові на 14-ту добу свідчило про стабілізацію сполучнотканинної організації у бік анаболізму. Висока концентрація ГК у сироватці крові дітей основної групи, порівняно з іншими, була наслідком використання розчину «Дефенсаль» та потрапляння ГК із черевної порожнини в кров.

При визначенні рівнів N-ПК III типу у всіх групах відмічали збільшення його кількості на 5-ту добу, порівняно з показниками до операції, на 64,62, 57,40 та 79,32 відповідно (табл. 4).

На 14-ту добу відмічали зниження рівня N-ПК III типу в усіх групах: контрольній – на 35,24 %, основній – на 29,01 % та порівняльній – на 15,59 %, порівняно з 5-ою добою. Однак, на 14-ту добу рівень був в 2 рази вищим в основній групі та в 2,86 рази у групі порівняння, порівняно із показниками контролю. Рівень N-ПК III типу був більшим на 43,10 % у групі порівняння, відносно основної групи. Відносно даних доопераційного періоду, у групі

порівняння він був більшим на 51,37 %, в основній групі – на 11,74 %. Це свідчило про стабілізацію організації сполучної тканини та регенерацію очеревини в основній групі та відсутність чіткої регенерації очеревини у групі порівняння.

Отже, визначення рівнів ГК та N-ПК III типу сироватки крові у дітей із СХО є статистично значимими і мають високу достовірність порівняльних показників у досліджуваних групах.

Висновки

1. Рівні ГК та N-ПК III типу у сироватці крові дітей можуть бути маркерами виникнення та розвитку СХО у дітей.

2. Збільшення рівня ГК більше ніж на 30 %, а N-ПК III типу – на 90 %, порівняно з показниками контролю, через рік та більше після перенесеної операції з приводу ПСКН при СХО може свідчити про високий ризик розвитку рецидиву та використовуватись, як додатковий прогностичний показник.

3. Інтраопераційне застосування натрію гіалуронату та декаметоксину при операціях на черевній порожнині та застосування локального адгезіолізісу, як антиадгезивні заходи, сприяють зменшенню ризику повторного спайкоутворення у дітей.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування: самофінансування.

Література

1. Базаев АВ, Стрельцов АА, Галанин ИА, Столяров ЕВ. Энтеростома в лечении конгломератных форм спаечной кишечной непроходимости. МедиАль. 2015;2:28-30.
2. Bodnar O, Konoplitskyi V, Khaschuk V, Proniaiev D, Randiuk R. Surgical treatment's possibilities of late adhesive intestinal obstruction in children. *Curr Pediatr Res.* 2021;25(1):609-15.
3. Борисенко ВБ, Ковальов АМ. Бар'єрна профілактика спайкової непрохідності кишечника. *Art of Medicine.* 2018;4:12-6.
4. Cartwright SL, Knudson MP. Diagnostic imaging of acute abdominal pain in adults. *Am Fam Physician.* 2015;91(7):452-9.
5. Catena F, Di Saverio S, Coccolini F, Ansaloni L, De Simoni B, Sartelli M, et al. Adhesive small bowel adhesions obstruction: Evolutions in diagnosis, management and prevention. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(3):222-31. doi: 10.4240/wjgs.v8.i3.222
6. Damodarasamy M, Vernon RB, Chan CK, Plymate SR, Wight TN, Reed MJ. Hyaluronan in aged collagen matrix increases prostate epithelial cell proliferation. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2015;51(1):50-8. doi: 10.1007/s11626-014-9800-z
7. Krielen P, Stommel MWJ, Pargmae P, Bouvy ND, Bakkum EA, Ellis H, et al. Adhesion-related readmissions after open and laparoscopic surgery: a retrospective cohort study (SCAR update). *Lancet.* 2020;395(10217):33-41. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32636-4
8. Переяслов АА, Дворакевич АО, Никифорок ОМ. Лапароскопія у лікуванні дітей зі спайковою кишковою непрохідністю. *Хірургія дитячого віку.* 2018;2(59):46-59. doi: 10.15574/PS.2018.59.46
9. Ten Broek RPG, Krielen P, Di Saverio S, Coccolini F, Biffi WL, Ansaloni L, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the world society of emergency surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg [Internet].* 2018[cited 2022 Jun 8];13:24. Available from: <https://wjcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13017-018-0185-2> doi: 10.1186/s13017-018-0185-2
10. Shi H, Wu B, Wan J, Liu W, Su B. The role of serum intestinal fatty acid binding protein levels and D-lactate levels in the diagnosis of acute intestinal ischemia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(3):373-8. doi: 10.1016/j.clinre.2014.12.005
11. Strik C, Wever KE, Stommel MWJ, Goor HV, Ten Broek RPG. Adhesion reformation and the limited translational value of experiments with adhesion barriers: A systematic review and meta-analysis of animal models. *Sci Rep [Internet].* 2019[cited 2022 Jun 10];9(1):18254. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6890766/> doi: 10.1038/s41598-019-52457-2

DETERMINATION OF HYALURONIC ACID AND N-PEPTIDE OF COLLAGEN TYPE III LEVELS IN SERUM AS PREDICTORS OF THE PERITONEAL ADHESIONS DEVELOPMENT IN CHILDREN

O.B. Bodnar, V.S. Khaschuk

**Bukovynian State Medical University Ministry of Health of Ukraine
(Chernivtsi, Ukraine)**

Summary

Introduction. Adhesive peritoneal disease (APD) is the most common and formidable complication of abdominal surgery, which led to adhesive processing occurring in 70 to 90 % of operated patients. It is manifested by late adhesion intestinal obstruction (LAIO), chronic abdominal pain, constipation and infertility.

The aim of the study was to investigate the levels of hyaluronic acid (HA) and N-peptide collagen type III (N-PC III) in serum to determine the course of APD in children.

Material and methods. Serum levels of HA and N-PC type III were determined in 148 children aged 6-17 years (83 boys and 65 girls). I group (main) – 38 patients with APD, LAIO treatment with the use solution of natrii hyaluronas and decamethoxine, II comparison group – 35 children with APD, LAIO treatment by traditional methods, III group – 45 patients operated on for other acute surgical pathologies of GI tract in which after surgery for 5-10 years no signs of APD were noted. The control group consisted of 30 children operated on inguinal hernias.

All parents were given informed voluntary written consent to conduct the research. Statistical processing of the obtained results was performed using Microsoft Office Excel and Statistica 10.0 (StatSoft Inc.).

Results. An increase in HA level in the control, main and comparative groups on the 5th day of postoperative period was registered by 31,94, 126,96 and 39,60%, respectively, in comparison with the preoperative values; on the 14th day decrease in HA level was observed in all groups, by 21,24, 32,79 and 25,83%, respectively, in comparison with the 5th day.

Determination of the level of N-PC type III in all groups showed an increase in its number on the 5th day, compared with pre-surgery by 64.62, 57.40 and 79.32 %, respectively. On the 14th day the level was 2 times higher in the main group and 2.86 times higher in the comparison group, compared with the control indicators. This indicated the stabilization of connective tissue organization and peritoneal regeneration in the main group and the lack of clear peritoneal regeneration in the comparison group.

Conclusions

1. Serum levels of HA and N-PC type III may be markers of the onset and development of APD in children.
2. An increase in the level of HA by more than 30%, and N-PC type III by 90 %, compared with control indicators, a year or more after undergoing surgery for APD, LAIO, may indicate a high risk of recurrence and be used as an additional prognostic indicator.
3. Intraoperative use of sodium hyaluronate and decamethoxine in abdominal surgery and the use of local adhesiolysis as anti-adhesive measures help reduce the risk of re-adhesion in children.

Key words: Adhesions; Children; Hyaluronic Acid; N-peptide of Collagen Type III; Treatment.

Контактна інформація:

Боднар Олег Борисович – доктор медичних наук, завідувач кафедри дитячої хірургії та отоларингології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

e-mail: oleg1974rol@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-4904>

© О.Б. Боднар, В.С. Хашчук, 2022

Contact Information:

Oleg Bodnar – Doctor of Medical Science, PhD, MD, Head of the Department of Pediatric Surgery and Otorhinolaryngology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

e-mail: oleg1974rol@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6810-4904>

© O.B. Bodnar, V.S. Khashchuk, 2022



Надійшло до редакції 23.03.2022 р.
Підписано до друку 15.05.2022 р.