

ОСОБЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© С.В. Минаев[✉], С.И. Тимофеев², А.Н. Григорова^{✉1}, О.В. Владимирова¹,
Е.И. Пашнева¹, Е.Г. Колесников³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь;

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Магаданская областная детская больница», Магадан;

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар

■ **Для цитирования:** Минаев С.В., Тимофеев С.И., Григорова А.Н., Владимирова О.В., Пашнева Е.И., Колесников Е.Г. Особенность течения спаечного процесса брюшной полости у детей с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 10. — № 4. — С. 381–389. <https://doi.org/10.17816/psaic705>

Поступила: 29.08.2020

Одобрена: 20.10.2020

Опубликована: 11.12.2020

Цель. Оценка спаечного процесса брюшной полости у детей с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ).

Методы. В период с 2005 по 2019 г. наблюдался 91 ребенок со спаечной болезнью брюшной полости в возрасте $10,6 \pm 1,4$ года. Мальчиков было 53 (58,2 %), девочек — 38 (41,8 %). Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (69 детей без ДСТ) и группа 2 (22 пациента с ДСТ). Диагностику ДСТ осуществляли на основании клинико-лабораторных данных и скрининговых карт. У всех пациентов проведена оценка клинического течения, макроскопическая визуальная оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости по трем различным шкалам (Nair, F. Cocolini, Н.И. Аюшинова). Иммуногистохимические исследования проводили к коллагену I, III, IV типов, к Laminin $\gamma 1$, факторам ангиогенеза, TGF- β и FGFR1. Статистический анализ осуществляли методами вариационной статистики с использованием хи-квадрат-теста, U-тестов Манна–Уитни, для достоверности различий между группами, также метод ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Для оценки спаечного процесса наиболее информативной оказалась шкала Н.И. Аюшинова. При этом в группе 2 средний балл составил $7 \pm 0,8$ балла, в группе 1 — $14 \pm 1,2$ балла ($rs < 0,35$; $p < 0,05$). В группе 2 в интраабдоминальных спайках отсутствовали (56 %) или определялись хаотичные фрагменты (44 %) коллагена I типа. Соотношение коллагена I типа к коллагену III типа составляло 2,7:5,1. В группе 1 соотношение коллагена I типа к коллагену III типа — 5,9:1,8. Соотношение коллагена IV к коллагену I типа — 6,5:2,9. В обеих группах было умеренное (++) количество TGF- β . FGFR1 имел место в группе 1 (++++). Положительная реакция была в фибробластах и макрофагах ($U = 79,00$; $p = 0,006$). Статистически значимые значения отмечались для VEGF в сравниваемых группах ($rs = 0,632$; $p < 0,001$) с положительной корреляционной связью.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало особенности клинического течения и морфологических изменений при развитии спаечного процесса брюшной полости у детей с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани. Полученные данные диктуют необходимость индивидуального подхода в прогнозировании спаечной болезни, а также целенаправленной лечебно-профилактической помощи.

Ключевые слова: иммуногистохимия; брюшная полость; спайки; дети; недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

SPECIFIC FEATURES OF THE ADHESION PROCESS OF THE ABDOMINAL CAVITY IN CHILDREN WITH DIFFERENT DEGREES OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

© S.V. Minaev ^{✉1}, S.I. Timofeev ², A.N. Grigorova ^{✉1}, O.V. Vladimirova ¹,
E.I. Pashneva ¹, E.G. Kolesnikov ³

¹ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia;

² Magadan Regional Children's Hospital, Magadan, Russia;

³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

■ **For citation:** Minaev SV, Timofeev SI, Grigorova AN, Vladimirova OV, Pashneva EI, Kolesnikov EG. Specific features of the adhesion process of the abdominal cavity in children with different degrees of connective tissue dysplasia. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2020;10(4):381-389. <https://doi.org/10.17816/psaic705>

Received: 29.08.2020

Accepted: 20.10.2020

Published: 11.12.2020

Aim. To assess adhesions of the abdominal cavity in children with varying degrees of connective tissue dysplasia (CTD) severity.

Methods. A total of 91 children with average age of 10.6 ± 1.4 years were observed from 2005 to 2019. Composed of 53 boys (58.2%) and 38 girls (41.8%). Patients were divided into two groups: group 1 (69 children without CTD) and group 2 (22 children with CTD). Clinical data and screening cards were used to diagnose DST. All patients underwent an assessment for the clinical course, a macroscopic visual assessment adhesive process severity in the abdominal cavity according to three different scales (Nair, F. Cocolini, N.I. Ayushinova). Immunohistochemistry was performed against collagen I, III, IV type, Laminin $\gamma 1$, angiogenesis factors, transforming growth factor beta (TGF- β), and Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1). A semi-quantitative counting method was used to record the relative number of immunopositive structures. Statistical analysis was carried out by methods of variation statistics using the Chi-square test and Mann-Whitney *U*-tests, as well as the Spearman rank correlation method for the reliability of differences between groups.

Results. In the adhesive process visualization, the N.I. Ayushinov scale was revealed to be the most informative, showing the average score of 7 ± 0.8 points in group 2 and 14 ± 1.2 in group 1 ($r_s < 0.35$; $p < 0.05$). In group 2, the adhesive material showed no (56%) or chaotic fragments (44%) of type I collagen, and the ratio of type I to type III collagen is 2.7: 5.1. In group 1, the ratio of type I to type III collagen is 5.9:1.8. The ratio of collagen IV to type I is 6.5: 2.9. Both groups have a moderate (++) amount of TGF- β . TGF- β is positive with macrophages. FGFR1 was found in the control group (++++). A positive response was seen in fibroblasts and macrophages ($U = 79.00$; $p = 0.006$). Statistically significant analyzes of vascular endothelial growth factor in compared groups ($r_s = 0.632$, $p < 0.001$) had a positive correlation.

Conclusion. Thus, the study showed features of clinical course and morphological changes during the development of adhesions in the abdominal cavity in children with varying degrees of severity of CTD. Data obtained dictate the need for an individual approach in predicting adhesive disease, as well as targeted preventive care.

Keywords: immunohistochemistry; abdominal cavity; adhesions; children; non-differentiated connective tissue dysplasia.

ВВЕДЕНИЕ

С увеличением количества оперативных вмешательств на органах брюшной полости возрастает количество пациентов, имеющих различные проявления интраабдоминального спаечного процесса [1, 2]. При этом развивающиеся осложнения занимают ведущее место в структуре причин заболеваемости и смертности в абдоминальной хирургии [3, 4]. Изучение патогенеза спаечного процесса в брюшной полости на сегодняшний день

представляется актуальной задачей [5, 6]. Формирующийся регенеративный ответ соединительной ткани на повреждение брюшины — это пусковой механизм каскадной реакции в формировании спаечного процесса в брюшной полости [7]. Патогенез спаек — многофакторный и недостаточно изученный процесс, в котором ведущую роль отводят выпадению фибрина [8, 9]. Сформированный фиброзный процесс приводит к развитию кишечной непроходимости [10, 11].

В литературных источниках существует ограниченное количество работ, изучающих патоморфологические особенности формирования спаечного процесса в детском возрасте [12, 13]. Особенно значимо изучение данного состояния у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с проградцентным течением [14]. В основе НДСТ лежит не четкий генетический маркер (генетический дефект с определенным типом наследования), а мультифакторные воздействия на плод, способные вызвать дефекты генетического аппарата [15–17]. Вместе с этим исследование патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) особенностей спаечного процесса после хирургического вмешательства у детей является очень важным для решения вопросов дальнейшего лечения и профилактики [18–20].

Цель исследования — проведение комплексной оценки течения спаечного процесса брюшной полости у детей с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» Ставрополя и ГБУЗ «Магаданская областная детская больница» Магадана. Под нашим наблюдением находился 91 ребенок в возрасте $10,6 \pm 1,4$ года в период с 2005 по 2019 г. Мальчиков было 53 (58,2 %), девочек — 38 (41,8 %). Критериями включения в исследование были: наличие в анамнезе оперативного вмешательства на органах брюшной полости; отсутствие сопутствующей патологии; развитие клиники спаечной болезни; согласие на участие в исследовании. Критерии не включения в исследование: наличие сопутствующей патологии, требующей медикаментозной коррекции; отсутствие согласия на участие в исследовании; аллергическая реакция в анамнезе.

Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 (69 детей без проявлений ДСТ)

и группа 2 (22 пациента с проявлениями ДСТ). Для диагностики ДСТ были использованы клинические данные и скрининговые карты, результаты ультразвукового исследования и рентгенологические данные, электрокардиограмма. Выявление у одного пациента 6 стигм дизэмбриогенеза и более считали подтверждением синдрома дисплазии соединительной ткани, а также учитывали данные морфологического исследования [21, 22].

Характеристика нозологических форм у пациентов с развившимся синдромом кишечной недостаточности (СКН): неструктивная форма острого аппендицита — катаральный аппендицит — 5 (5,5%) пациентов; деструктивные формы острого аппендицита — флегмонозный аппендицит — 47 (51,6 %), гангренозный аппендицит — 14 (15,4 %), гангренозно-перфоративный аппендицит — 25 (27,5 %) человек. Характеристика проводимых оперативных вмешательств, выполненных по поводу СКН: лапаротомия — 40 (43,9 %) случаев, лапароскопия — 51 (56,1 %). Характер оперативных вмешательств по группам был следующим. В группе 1: лапаротомию с адгезиолизисом проводили у 9 (13,0 %) пациентов; лапароскопию с адгезиолизисом — у 13 (18,8 %); лапаротомию с адгезиолизисом и резекцией большого сальника — у 20 (29,1 %); лапароскопию с адгезиолизисом и резекцией большого сальника — у 27 (39,1 %). В группе 2: лапаротомию с адгезиолизисом проводили у 3 (13,6 %) пациентов; лапароскопию с адгезиолизисом — у 4 (18,2 %); лапаротомию с адгезиолизисом и резекцией большого сальника — 6 (27,3 %); лапароскопию с адгезиолизисом и резекцией большого сальника — 9 (40,9 %).

В настоящее время существуют различные способы и шкалы оценки выраженности спаечного процесса в брюшной полости. В характеристике клинических проявлений использовалась классификация Р.А. Женчевского (1989), отражающая клинические стадии развития спаечного процесса.

У всех больных в исследуемых группах нами проведена макроскопическая визуальная оценка выраженности спаечного процесса в брюшной полости по трем различным шкалам:

1) Nair и соавт. [23]: 0 — нет спаек; 1 — одиночная невакуляризированная спайка между внутренними органами либо органом и брюшной стенкой; 2 — 2 спайки ограничен-

ного кровоснабжения и умеренной толщины; 3 — более 2 хорошо васкуляризованных и толстых спаек; 4 — внутренние органы представлены конгломератом либо плотно спаяны с брюшной стенкой;

2) F. Coccolini и соавт. [35] на основе индекса PAI (peritoneal adhesion index), где рассчитываются выраженность спаечного процесса от 0 до 3 баллов в 9 квадрантах брюшной полости (от А до I), наличие межкишечного конгломерата (L) — 3 балла, максимальная сумма — 30 баллов;

3) Н.И. Аюшинова и соавт. [25] — оценка спаечного процесса брюшной полости с их морфологическим строением. Каждый критерий оценивался от 0 (отсутствие признака) до 4 баллов (максимальная выраженность признака), полученные баллы по всем категориям суммировались. В соответствии с критериями выделены 3 степени выраженности спаечного процесса: 0–4 балла — 1-я степень (незначительный адгезивный процесс); 5–10 баллов — 2-я степень (умеренный адгезивный процесс); 10 баллов и выше — 3-я степень (выраженный адгезивный процесс).

Биоматериал для исследования был взят при проведении лапароскопического или традиционного адгезиолизиса. Полученный материал был изучен на базе гистохимической лаборатории кафедры гистологии Ставропольского государственного медицинского университета. ИГХ-исследование проводили на серийных парафиновых срезах толщиной 5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полилизинном (Menzel-Glaser, Германия). Для освобождения антигенов после фиксации формалином использовали тепловую демаскировку антигенов в микроволновой печи Samsung при мощности 800 Вт в течение 10 мин в цитратном буфере при pH 6,0. Первичными антителами являлись моноклональные антитела к коллагену I, III, IV типов (Dako, Дания). Определяли количество окрашенных в коричневый цвет коллагеновых волокон в 10 полях зрения на площади 502,08 мкм² увеличение $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ (микроскоп Olympus CX-41). Использовали моноклональные антитела к белку базальной мембраны ламинину (Laminin $\gamma 1$, R&D Systems, Inc.), факторам ангиогенеза: васкулоэндотелиальному фактору VEGF (R&D Systems, Inc.), основному фактору роста фибробластов (bFGF), белку, контролирующему пролиферацию и клеточную дифференцировку

(TGF-beta), мембранному белку из семейства рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR1) (R&D Systems, Inc.). Метод полуколичественного подсчета использовали для регистрации относительного количества иммунопозитивных структур [31, 35] со следующими обозначениями:

0 — нет положительных структур в поле зрения;

0/+ — изредка позитивные структуры в поле зрения;

+ — несколько позитивных структур в поле зрения;

+ /++ — от нескольких до умеренных позитивных структур в поле зрения;

++ — умеренные позитивные структуры в поле зрения;

++ /+++ — от умеренных до многочисленных положительных структур в поле зрения;

+++ /++++ — множество положительных структур в области зрения;

++++ — обильные позитивные структуры в поле зрения.

Количество структур было проанализировано в пяти полях зрения случайно выбранного раздела. Среднее количество структур было выбрано для дальнейшего анализа. Контрольную реакцию проводили без использования первичных специфических антител (негативный контроль).

Статистический анализ с помощью программы Statistica v.10.0 осуществляли методами вариационной статистики с использованием хи-квадрат-теста. Исследованные группы сравнивали при помощи *U*-теста Манна-Уитни. Чтобы определить тесноту (силу) и направление корреляционной связи между двумя признаками или двумя профилями признаков использовали метод ранговой корреляции Спирмена (*rs*). Полученные результаты были интерпретированы: $rs < 0,35$ — слабая корреляция, $0,35 < rs < 0,7$ — умеренная корреляция, $rs > 0,7$ — сильная корреляция. Двусторонние значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе клинических проявлений у детей в группе 1 преобладали следующие клинические проявления: схваткообразный болевой синдром малой и средней степени (61; 88,4%), рвота (54; 78,3 %), при осмотре — вздутие живота (61; 88,4 %), его асимметрия и видимая перистальтика (8; 11,6 %); у детей

Таблица 1 / Table 1

Критерий выраженности спаечного процесса в брюшной полости (по интраоперационным данным)
Severity Criterion of adhesion of the abdominal cavity (by intraoperative date)

Шкала	Показатель					
	<i>rs</i>	<i>p</i>	<i>rs</i>	<i>p</i>	<i>rs</i>	<i>p</i>
В группе 1 (без дисплазии соединительной ткани)						
Nair	0,47	0,01	0,41	0,02	0,19	0,07
F. Cocolini	0,36	0,02	0,37	0,2	0,32	0,09
Н.И. Аюшинова и соавт.	0,29	0,01	0,21	0,17	0,27	0,02
В группе 2 (с недифференцированной дисплазией соединительной ткани)						
Nair	0,19	0,01	0,21	0,04	0,29	0,005
F. Cocolini	0,27	0,02	0,18	0,06	0,26	0,007
Н.И. Аюшинова и соавт.	0,21	0,01	0,26	0,003	0,25	0,004

в группе 2: выраженный болевой синдром (20; 90,9 %), при осмотре — вздутие живота (22; 100 %). Преобладающим типом СКН в группе 1 был обтурационный тип СКН (46; 66,7 %), в группе 2 — странгуляционный тип СКН (21; 86,4 %).

При макроскопическом осмотре наиболее часто спайки были визуализированы между петлями тонкого кишечника и куполом слепой кишки, а также сальником (58; 63,7 %). При визуализации спаечного процесса в брюшной полости по шкале Nair: в группе 1 средний балл составил $4,1 \pm 0,2$ балла, в группе 2 — $2,7 \pm 0,4$ балла ($rs < 0,35$; $p < 0,05$); по шкале F. Cocolini: в группе 1 — $17 \pm 0,9$ балла, в группе 2 — $12 \pm 1,1$ балла ($rs < 0,35$; $p < 0,05$); по шкале Н.И. Аюшинова: в группе 1 — $14 \pm 1,2$ балла, в группе 2 — $7 \pm 0,8$ балла ($rs < 0,35$; $p < 0,05$), что также отображено в сравнении исчисляемых показателей достоверности (табл. 1).

При морфологическом анализе полученных микропрепаратов выявлено наибольшее скопление активных фибробластов и мезотелиоцитов в группе 1, нежели чем в группе 2, что является прямым показателем процесса фибриногенеза. Также визуализировалась инфильтрация нейтрофилами и полиплоидными макрофагами. В группе 2, у детей с ДСТ, в спайках отсутствовали (56 %) или имелись хаотичные фрагменты (44 %) коллагена I типа (рис. 1), а коллаген III типа располагается беспорядочно и присутствует в составе фибрилл. Соотношение коллагена I типа к коллагену III типа составляло 2,7:5,1. Однако высокая экспрессия коллагена IV

типа наблюдалась во всех биоптатах (87,9 %). В группе 1, по результатам ИГХ, в спайках наблюдались параллельно идущие нити коллагена I типа, расположенного в межклеточном пространстве (рис. 2), меньшая экспрессия — у коллагена III типа. Отмечалась ярко выраженная пролиферация активных фибробластов. Соотношение коллагена I типа к коллагену III типа составляла 5,9:1,8. Коллаген IV типа, как показатель активного ангиогенеза, был обнаружен в базальной мембране эндотелия сосуда. ИГХ-анализ выявил высокую экспрессию в данных спайках коллагена IV типа. При этом соотношение коллагена IV типа к коллагену I типа было 6,5:2,9. В спайках, располагавшихся между сальником и кишечной трубкой, отмечали параллельно расположенные пучки коллагеновых волокон III типа в меньшем количестве.

При подсчете антител было обнаружено: в обеих группах имелось умеренное (++) количество TGF- β -позитивных фибробластов и клеток эпителиоидной природы. По большей части были обнаружены TGF- β -позитивные клетки и макрофаги (рис. 2) ($U = 50,51$, $p < 0,001$). Результаты подсчета FGFR1 в спаечной ткани были непостоянны в группе 1 (0/++), нежели в группе 2 (++++). Положительная реакция была замечена в фибробластах и макрофагах ($U = 79,00$, $p = 0,006$). Статистически значимая положительная корреляция была обнаружена между FGF-1 и TGF- β ($rs = 0,47$, $p < 0,001$). В спайках группы 2 фактор эндотелиоцитов bFGF (+/++) и Laminin $\gamma 1$ (0/++) в базальной мембране,

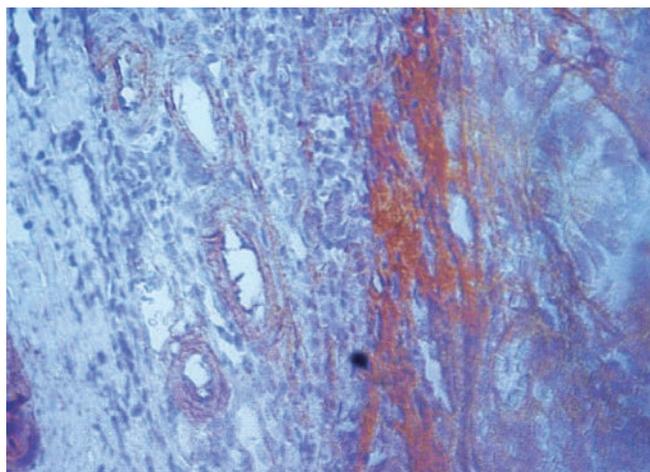


Рис. 1. Микропрепарат биоптата структур соединительной ткани при спаечном процессе брюшной полости в группе 2. Выявлены активные фибробласты и в интрацеллюлярном пространстве коллагеновые волокна I типа. Докрашивание гематоксилином. Окуляр с разрешением 10, вместе с объективом дает увеличение $\times 400$

Fig. 1. Micropreparation of a biopsy specimen of connective tissue structures during adhesions of the abdominal cavity in group 2. Active fibroblasts and type I collagen fibers were found in the intracellular space. Hematoxylin staining. Eye-lens 10, $\times 400$

в сравнении с показателями в группе 2 bFGF (+++) и Laminin $\gamma 1$ (++++), статистически значимо расхождение показателей ($U = 56,3$, $p = 0,001$). Также в основной группе наблюдается менее выраженное накопление bFGF и ламинина в спайках между петлями кишечника, при этом обнаружена высокая сконцентрированность VEGF в спайках между сальником и кишечной стенкой. Статистически значимый анализ касался VEGF в сравниваемых группах ($r_s = 0,632$, $p < 0,001$), который имел положительную корреляцию (табл. 2).

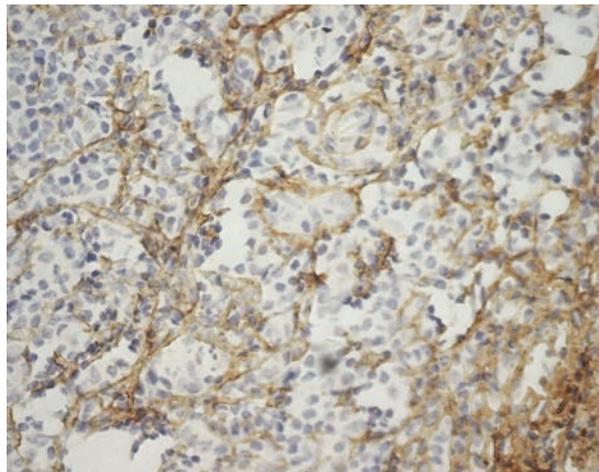


Рис. 2. Микропрепарат биоптата соединительной ткани при спаечном процессе брюшной полости в группе 1. Иммуногистохимическое исследование показателя экспрессии моноклональных кроличьих антител к коллагену III типа. Докрашивание гематоксилином. Окуляр с разрешением 10, вместе с объективом дает увеличение $\times 400$

Fig. 2. Micropreparation of connective tissue biopsy specimen of the abdominal cavity adhesion in the main group. Immunohistochemical study of the expression indicator of monoclonal rabbit antibodies to type III collagen. Hematoxylin staining. Eye-lens 10, $\times 400$

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный нами макроскопический анализ спаек в брюшной полости, а также подкрепление ИГХ-картины фибриногенеза может сформировать расширенное представление процесса образования спаек у детей, особенно у детей с ДСТ [26, 27]. Ведь до сих пор в литературе можно встретить синонимы термина ДСТ — «мезенхимальная недостаточность», «мезенхимальная дисплазия», «слабость соединительной ткани», «соединительнотканная дисплазия со смешанным фенотипом», «генерализованная ДСТ, включающая MASS-фенотип», «изолированная соединительно-

Таблица 2 / Table 2

Полуколичественная оценка антител при иммуногистохимическом исследовании
Semi-quantitative assessment of antibodies with immunohistochemical study

Фактор	Показатель позитивности				
	TGF- β	FGFR1	Laminin $\gamma 1$	bFGF	VEGF
Группа 1	++	++++	++++	+++	++++
Группа 2	+	0/++	0/++	+ / ++	++
U	50,51	79,00	64,12	47,8	28,4
p	<0,001	0,006	0,003	0,007	0,024
Корреляция	$r_s = 0,47$, $p < 0,001$		$r_s = 0,52$, $p < 0,001$		$r_s = 0,632$, $p < 0,03$

тканная дисплазия», «синдром соединительнотканной дисплазии» [28, 29]. На основании наблюдений M.J. Glesby и соавт. [30, 31], где обследовались пациенты с признаками ДСТ, во всех случаях выявлены значительные изменения экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Позже для описания таких пациентов авторы предложили термин «MASS-фенотип» (Muscle, Aorta, Skeleton, Skin) [32]. Касаемо детского возраста, главной задачей врача стоит распознавание и выделение групп риска с ДСТ, ведь в сопутствующем проявлении данного заболевания возможно образование большого количества осложнений. Изучение макроскопического строения спаечного процесса в брюшной полости лежит в приоритете дальнейшего анализа, особенно у детей с НДСТ. В литературе мало изучены сравнительные характеристики фибринолиза у детей, так как активность клеточной популяции соединительной ткани и ее реактивность у детей намного выше, нежели у взрослых. Результаты проведенных исследований ряда авторов [33] показали, что образование спаек в брюшной полости связано с факторами ангиогенеза и процессом образования фибробластов, для этого необходимо изучение внеклеточного матрикса (ламелина), васкулоэндотелиального фактора и фактора роста фибробласта. Но у детей с НДСТ вышеуказанные факторы не могут сформировать точной прогностической картины, с возможным развитием атипично текущего спаечного процесса [34]. Что также подтверждается неуточненными данными о количественной и качественной картине типа коллагеновых волокон при спаечном процессе брюшной полости у детей с НДСТ [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало особенности клинического течения и морфологических изменений при развитии спаечного процесса брюшной полости у детей с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани. Преобладающим типом СКН у детей без ДСТ был обтурационный (66,7 %), у детей с признаками ДСТ — странгуляционный (86,4 %). Полученные данные диктуют необходимость индивидуального подхода в прогнозировании спаечной болезни, а также в построении целенаправленной программы лечебно-профилактической помощи детям.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани у подростков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. — Т. 59. — № 5. — С. 52–58. [Kalaeva GY, Khokhlova OI. Undifferentiated connective tissue dysplasia in adolescents. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2014;59(5):52–58. (In Russ.)]
2. Christodoulidis G, Tsilioni I, Spyridakis M-E, et al. Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Serum Levels as Potential Markers of Intraperitoneal Adhesions. *J. Investig. Surg.* 2013;26:134–140.
3. Minaev SV, Obozin VS, Barnash GM, et al. The influence of enzymes on adhesive process in abdominal cavity. *Eur J Pediatr Surg.* 2009;19(6):380–383.
4. Клеменов А.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. — М. : 2005. — 136 с. [Klemenov AV. Nedifferencirovannye displazii soedinitel'noj tkani. Moscow; 2005. 136 p. (In Russ.)]
5. O'Reilly S, Ciechomska M, Cant R, et al. Interleukin-6 (IL-6) Trans Signaling Drives a STAT3-dependent Pathway That Leads to Hyperactive Transforming Growth Factor-TGF Signaling Promoting SMAD3 Activation and Fibrosis via Gremlin Protein. *J. Biol. Chem.* 2014;289:9952–9960. doi: 10.1074/jbc.M113.545822
6. Минаев С.В., Тимофеев С.И., Мационис А.Э., и др. Морфологическая диагностика проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани в детской хирургической практике // Медицинский Вестник Северного Кавказа. — 2016. — Т. 11. — № 2. — С. 334–338. [Minaev SV, Timofeev SI, Matsionis AE, Pavlenko IV. Morphological investigation of connective tissue dysplasia in pediatric surgery. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11 (2):334–338. (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2016.11070
7. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., и др. Госпитальная эпидемиология спаечной болезни брюшной полости // Acta biomedical scientifica. — 2016. — Т. 4. — № 110. — С. 115–117. [Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, et al. Hospital epidemiology of abdominal adhesions. *Acta biomedical scientifica*. 2016;4(110):115–117. (In Russ.)] doi: 10.12737/22982.

8. Халилов М.А., Снимщикова И.А., Гострый А.В., и др. Периоперационная иммунофармакологическая корреляция избыточного адгезиогенеза // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2012. — Т. 22-1. — № 141. — С. 191–194. [Halilov MA, Snimshchikova IA, Gostryj AV, et al. Perioperacionnaja immunofarmokologicheskaja korrelyacija izbytochnogo adgeziogeneza. *Scientific reports of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy — Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya.* 2012;22-1(141):191–194. (In Russ.)]
9. Wang S, Gao X, Shen G, et al. Interleukin-10 deficiency impairs regulatory T cell-derived neuropilin-1 functions and promotes Th1 and Th17 immunity. *Sci. Rep.* 2016;6:24249. doi: 10.1038/srep24249
10. Абушкин И.А., Беякова А.В., Галиулин М.Я. Диагностика и лечение спаечной странгуляционной кишечной непроходимости у детей / Материалы VIII Международной научно-практической конференции с международным участием «Неотложная детская хирургия и травматология», 20–23 февраля 2020 года, Москва // Детская хирургия. — 2020. — Т. 24. — № 1. — С. 9. [Abushkin IA, Belyakova AV, Galiulin MY. Diagnostika i lechenie spaечноj stranguljacionnoj kishhečnoj neprohodimosti u detej. *Materialy VIII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoj konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Neotlozhnaya detskaya khirurgiya i travmatologiya»*, 20–23 fevralya 2020 goda, Moskva. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2020;24(1):9. (In Russ.)]
11. Molinas CR, Campo R, Dewerchin M, et al. Role of vascular endothelial growth factor and placental growth factor in basal adhesion formation and in carbon dioxide pneumoperitoneum-enhanced adhesion formation after laparoscopic surgery in transgenic mice. *Fertil Steril.* 2003;80(2):803–811. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00768-4
12. Минаев С.В., Обозин В.С., Пустошкина Л.Т., и др. Новые аспекты в патогенезе спаечного процесса брюшной полости // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2009. — Т. 168. — № 1. — С. 45–49. [Minaev SV, Obozin VS, Pustoshkina LT, et al. Novye aspekty v patogeneze spaечного process brjushnoj polosti. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2009;168(1):45–49. (In Russ.)]
13. Basbug M, Bulbullaer N, Camci C, et al. The effect of antivascular endothelial growth factor on the development of adhesion formation in laparotomized rats: Experimental study. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2011;578–691. doi: 10.1155/2011/578691
14. Christodoulidis G, Tsiloni I, Spyridakis M-E, et al. Matrix Metalloproteinase-2 and -9 Serum Levels as Potential Markers of Intraperitoneal Adhesions. *J. Investig. Surg.* 2013;26:134–140. doi: 10.3109/08941939.2012.730599
15. Vallée A, LeCarpentier Y, Guillevin R, et al. Interactions between TGF- β 1, canonical WNT/ β -catenin pathway and PPAR γ in radiation-induced fibrosis. *Oncotarget.* 2017;8:90579–90604. doi: 10.18632/oncotarget.21234
16. Щербина В.И., Машков А.Е., Филюшкин Ю.Н., и др. К вопросу диагностики и лечения хронической дуоденальной непроходимости у детей // Детская хирургия. — 2015. — Т. 19. — № 5. — С. 7–12. [Shcherbina VI, Mashkov AE, Filyushkin YN, et al. K voprosu diagnostiki i lechenija hronicheskoy duodenal'noj neprohodimosti u detej. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2015;19(5):7–12. (In Russ.)]
17. Bayhan Z, Zeren S, Kocak FE, et al. Antiadhesive and anti-inflammatory effects of pirfenidone in postoperative intra-abdominal adhesion in an experimental rat model. *J. Surg. Res.* 2016;201:348–355. doi: 10.1016/j.jss.2015.11.033
18. Kirgizov IV, Minaev SV. The ultrasonic way of the intraoperative assess of the resection volume of colon in children with chronic constipation. *Medical News of North Caucasus.* 2014;9(2):125–128. doi: 10.14300/mnnc.2014.09035
19. Pilmane M, Luts A, Sundler F. Changes in neuroendocrine elements in bronchial mucosa in chronic lung disease in adults. *Thorax.* 1995;50:551–554. doi: 10.1136/thx.50.5.551
20. Sozen S, Emir S, Yazar FM, et al. Small bowel obstruction due to anomalous congenital peritoneal bands — case series in adults. *Bratisl. Med. J.* 2012;113:186–189. doi: 10.4149/BLL_2012_043
21. Sun H-J, Cai W-W, Gong L-L, et al. FGF-2-mediated FGFR1 signaling in human microvascular endothelial cells is activated by vaccarin to promote angiogenesis. *Biomed. Pharmacother.* 2017;95:144–152. doi: 10.1016/j.biopha.2017.08.059
22. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков // Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 35–44. [Kalaeva GY, Khokhlova OI, Deev IA. Screening method of the dysplasia of the connective tissue in adolescents. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2016; 15(2):35–44. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2016-2-35-44
23. Lalountas M.A., Ballas K.D., Skouras C., et al. Preventing intraperitoneal adhesions with atorvastatin and sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose: a comparative study in rats. *Am. J. Surg.* 2010;200(1):118–112.
24. Zhang H, Song Y, Li Z, et al. Evaluation of breviscapine on prevention of experimentally induced abdominal adhesions in rats. *Am. J. Surg.* 2016;211:1143–1152. doi: 10.1016/j.amjsurg.2015.05.037
25. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Григорьев Е.Г., и др. Оценка выраженности спаечного процесса брюшной полости (Клиническое исследование) // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — Т. 6. [Интернет] [Ayushinova NI,

- Shurygina IA, Grigorev EG, et al. Rated assessment of abdominal adhesion severity (clinical study). *Modern problems of science and education*. 2018;6. (In Russ.) doi: 10.17513/spno.28209. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28209>. Дата обращения: 30.08.2020.
26. Минаев С.В., Доронин В.Ф., Обедин А.Н., и др. Течение спаечного процесса брюшной полости в детском возрасте // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2009. — Т. 1. — С. 17–20. [Minaev SV, Doronin VF, Obedin AN, et al. Techenie spaechnogo processa brjushnoj polosti v detskom vozraste. *Medical News of North Caucasus*. 2009;1:17–20. (In Russ.)]
27. 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. [Sarkisova OV, Petlakh VI, Sukhorukov VS. Displazija soedinitel'noj tkani u detej, kak faktor riska razvitija posleoperacionnyh spaechnyh oslozhnenij. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2011;56(3):62–65. (In Russ.)]
28. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: Back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003–1018. doi: 10.1016/j.immuni.2013.11.010.
29. Wagoner LE, Merrill W, Jacobs J., et al. Angiogenesis Protein Therapy with Human Fibroblast Growth Factor (FGF-1): Results of a Phase I Open Label. *Circulation*. 2007;116(6):443–446.
30. Oettgen P. Transcriptional regulation of vascular development. *Circ. Res*. 2001;89(4):380–388. doi: 10.1161/hh1701.095958
31. Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat. Med*. 2003;9(10):677–684. doi: 10.1038/nm0603-677
32. 3Rienburgh RH. Chapter 11—Tests on Ranked Data. In *Statistics in Medicine*, 3rd ed. San Diego: Elsevier Inc., 2012:221–248. doi: 10.1016/B978-0-12-384864-2.00011-1
33. Luzina IG, Keegan AD, Heller NM, et al. Regulation of inflammation by interleukin-4: A review of “alternatives”. *J. Leukoc. Biol*. 2012;92:753–764. doi: 10.1189/jlb.0412214
34. Minaev SV, Obozin VS, Barnash GM, et al. The influence of enzymes on adhesive process in abdominal cavity. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(6):380–383. doi: 10.1055/s-0029-1241847
35. Coccolini F, Ansaloni L, Manfredi R, et al. Peritoneal adhesion index (PAI): proposal of a score for the «ignored iceberg» of medicine and surgery. *World J. Emerg. Surg*. 2013;8(1):6–10. doi: 10.1186/1749-7922-8-6
36. Junga A, Pilmane M, Abola Z, et al. The Distribution of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Human Beta-Defensin-2 (HBD-2), and Hepatocyte Growth Factor (HGF) in Intra-Abdominal Adhesions in Children under One Year of Age. *Sci. World J*. 2018;2018:5953095. doi: 10.1155/2018/5953095

Информация об авторах

Сергей Викторович Минаев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь. E-mail: sminaev@yandex.ru

Сергей Иванович Тимофеев — канд. мед. наук, заведующий отделением детской хирургии. ГБУЗ «Магаданская областная детская больница», Магадан.

Алина Николаевна Григорова — канд. мед. наук, доцент кафедры детской хирургии с курсом дополнительного профессионального образования, ассистент кафедры гистологии. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь. E-mail: alina.mashchenko@mail.ru

Оксана Владимировна Владимирова — канд. мед. наук, доцент кафедры общей хирургии. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь.

Елена Ивановна Пашнева — канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии. ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь.

Евгений Геннадьевич Колесников — канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургических болезней детского возраста. ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар.

Information about the authors

Sergey V. Minaev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery with the course DPO. Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: sminaev@yandex.ru

Sergey I. Timofeev — Cand. Sci. (Med.), Head of the department of pediatric surgery. Magadan Regional Children's Hospital, Magadan, Russia.

Alina N. Grigorova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, assistant Department of Histology. Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia. E-mail: alina.mashchenko@mail.ru

Oksana V. Vladimirova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery with DPO Course. Stavropol State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Stavropol, Russia.

Elena I. Pashneva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Histology. Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia.

Igor G. Kolesnikov — Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of surgical diseases in children. Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.