

ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ.М.І.ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

СУЧОК СВІТЛАНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 616.381:616.379-008.64-053-002.3:612.08

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ОРГАНІВ
ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ДІАБЕТИЧНОГО КЕТОАЦИДОЗУ У ДІТЕЙ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень.

Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ (підписано ЕП) _____ Сучок С.О.

Науковий керівник: Якименко Олександр Григорович,
кандидат медичних наук, доцент

Вінниця – 2025

АНОТАЦІЯ

Сучок С.О Особливості клінічного перебігу та диференційної діагностики гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини та діабетичного кетоацидозу у дітей (експериментально-клінічне дослідження). Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина» – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, 2025.

Робота присвячена проблемі клінічного перебігу та диференційної діагностики гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини (гострого апендициту й перитоніту) та діабетичного кетоацидозу у дітей з коморбідністю за цукровим діабетом I типу. Атиповий гострий абдомінальний біль, що виникає при гнійно-запальних захворюваннях на тлі діабетичного кетоацидозу у дітей, може призвести до відстроченого хірургічного втручання чи необгрунтованого оперативного втручання в пацієнта з кетоацидозом без супутньої хірургічної патології.

Метою дослідження було покращити диференційну діагностику абдомінального больового синдрому при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та діабетичному кетоацидозі у дітей шляхом вивчення особливостей клінічного перебігу та виявлення патоморфологічних змін очеревини *in vivo* та в експерименті.

Для реалізації поставленої мети було розроблено методику моделювання Стрептозотоцинового діабету I типу у щурів (авторське право на твір № 113806) та патент України на винахід № 127022, Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01) «Спосіб моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів»; та відповідну методику (авторське право на твір №116397). Обгрунтовано виконання інтраперитонеальної ін'єкції в нижній лівий квадрант передньої черевної стінки за сталими анатомічними зовнішніми орієнтирами.

В результаті експериментального моделювання оцінено макроскопічні зміни при перитоніті на тлі ЦД I типу та патоморфологічні характеристики очеревини й

кишкової стінки. Визначено вірогідне ураження підлеглих тканин парієтальної очеревини у щурів з ЦД I типу та перитонітом тривалістю >48 год, що макроскопічно характеризувалось переважанням ексудативного компоненту запалення.

У клінічній частині роботи оцінювали особливості больового абдомінального синдрому у дітей з кетоацидозом, типову локалізацію, відношення шансів виникнення больового абдомінального синдрому на основі типових скарг та лабораторних даних. Проведена оцінка дозволила виявити фактори ризику «нехірургічного» болю в пацієнтів з ЦД I типу. Зокрема, у пацієнтів з диханням Кусмауля на тлі ДКА, АБ виникає в 3,75 разів частіше. АБ спостерігався на анамнестичному етапі у 7,2 разів частіше серед пацієнтів з порушенням свідомості на момент госпіталізації.

За допомогою клініко-лабораторних методів дослідження оцінено роль загально-клінічних показників, глікемічного контролю, електролітного та кислотно-основного балансу. Встановлено, що загальний рівень лейкоцитів вірогідно не відрізняється в пацієнтів з та без ГЗЗ ОЧП, тоді як зростання нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (NLR), може використовуватись з метою диференційної діагностики (cut-off point – 7,81; чутливість – 72,7%, специфічність – 85,7 %; (AUC=0,827; 95% CI = 0,671-0,983; $p < 0,01$) між пацієнтами з абдомінальним болем на тлі ДКА та ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу. Легкий ступінь ДКА (7,30 – 7,25) рідше асоціюється з болем в животі «нехірургічного» характеру.

Ми встановили, що клінічні ознаки синдрому гострого абдомінального болю мали місце у 27% в пацієнтів з ДКА. Поширеність болю в епігастральній ділянці становила 28%; в навколупупкової – 16%; в лівій здухвинній – 8%; в правій здухвинній – 8%; в ділянці реберно-хребтового кута – 6%; пригнічення перистальтики відмічалось у 34% пацієнтів.

В статевому розподілі за період дослідження відмічалось переважання осіб жіночої статі - 58,3%, над чоловічою – 41,6% з тенденцією до зростання кількості випадків діабетичного кетоацидозу з віком.

У пацієнтів з ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу, патологія асоціювалась з ДКА у 27 %. Абдомінальний больовий синдром спостерігався у 100% пацієнтів цієї групи. На

момент госпіталізації біль мав дифузний характер у 72,7 % (8/11), та/або локалізувався в правій здухвинній ділянці -100% (11/11). При порівняльному аналізі з пацієнтами з ДКА без ГЗЗ ОЧП, виявлено позитивні симптоми подразнення очеревини у 4,8% (2/21) пацієнтів, що зникали при динамічному обстеженні впродовж перших 4 годин від початку інфузійної терапії.

За даними морфометричного аналізу видалених апендиксів та фрагментів очеревини для пацієнтів з ЦД I типу особливістю є вірогідне збільшення щільності запальноклітинного інфільтрату, кількості сегментоядерних лейкоцитів, плазмоцитів та лімфогістіоцитарних елементів порівняно з показниками дітей без коморбідності.

Наукова новизна:

На основі комплексного вивчення даних клінічного перебігу та методів дослідження удосконалена діагностика гнійно-запальних захворювань та діабетичного кетоацидозу у дітей.

Нами встановлено поширеність гнійно-запальних захворювань ОЧП на тлі ЦД I типу на рівні 0,3 % та 0,37 % в дитячій популяції Вінницької та Хмельницької областей відповідно ($p=0,7603$) та суттєве зростання кількості випадків ДКА серед дітей починаючи з 8 річного віку, що досягає піку в період 12-14 років та поступово спадає після 16 років. Згідно з нашими даними, 51,33% пацієнтів з даним ускладненням госпіталізуються у віці 8 – 16 років.

Вперше з нових наукових позицій автором уточнені клінічні симптоми, закономірності клінічного перебігу та оцінено ризик (ВШ) виникнення абдомінального больового синдрому, визначено фактори ризику виникнення абдомінального болю в дітей з ДКА, зокрема порушення свідомості в 7,2 рази частіше супроводжується абдомінальним болем (в.т.ч. анамнестичним), $p=0,0259$; наявність задишки (дихання Кусмауля) – в 3,75 рази; нудота та блювання в 3,47 та 3,78 рази відповідно. В той же час, наявність спраги зменшує ризик наявності абдомінального болю (ВШ=0,2063; $p=0,0103$). Встановлено вірогідну різницю між клінічними проявами ДКА з больовим абдомінальним синдромом та без нього: порушення стану свідомості ($p=0,0238$), наявність дихання Куссмауля ($p=0,0316$), спраги ($p=0,0230$), нудоти ($p=0,0367$) та блювання ($p=0,0341$).

Вперше запропоновано та оцінено нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (NLR) як прогностичний та диференційний показник ГЗЗ ОЧП у дітей з ЦД I типу. Доведено, що рівень нейтрофільно-лімфоцитарного індекса вище оптимальної точки зрізу - 7,81 з чутливістю – 72,7% та специфічністю – 85,7 % свідчить про наявність гнійно-запального захворювання черевної порожнини (AUC=0,827; 95% CI = 0,671-0,983; $p < 0,01$).

Встановлено дуже сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем інтегрального показника запалення NLR та рівнем фракції LYM в пацієнтів з ЦД I типу та гнійно-запальним захворюванням ОЧП ($r_s = -0,98$; $p < 0,0001$).

Вперше проведено порівняльний аналіз морфометричних показників видалених біоптатів апендиксів та очеревини у дітей з гострим апендицитом на тлі ЦД I типу та групи без коморбідності. Нами вперше виявлено значну кількість запальноклітинних елементів, представлених великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів – $431 \pm 18,2$ в 1 мм^2 , плазмоцитів – $146 \pm 11,13$ в 1 мм^2 , лімфогістіоцитарних елементів – $196 \pm 23,32$ в 1 мм^2 . Щільність запальноклітинного інфільтрату при цьому складала $773 \pm 36,2$ клітини в 1 мм^2 . Встановлено наявність значного периваскулярного та стромального набряку - $36,24 \pm 0,54$ % ($p < 0,001$); діаметр судин складав – $14,21 \pm 0,8$ мкм ($p < 0,001$), їх відносна площа – $16,12 \pm 0,56$ % ($p < 0,001$), що свідчить про переважання ексудативного механізму запалення при ЦД I типу у дітей.

Експериментально обґрунтовано топографо-анатомічні орієнтири для проведення інтраперитонеальної ін'єкції в щурів та доведено ефективність оптимізованої моделі Стрептозотоцинового цукрового діабету I (ЦД I) типу - 85% дослідних тварин (авторське право на твір № 113806) з низькою летальністю на рівні 5% ($p = 0,0166$) та розроблено модель перитоніту на її тлі (патент України № 127022, авторське право на твір № 116397).

На основі виконаних експериментальних досліджень поглиблено уявлення про характер морфологічних змін обумовлених перебігом перитоніту на тлі ЦД I типу. Нами доведено, що у щурів в термінах 24-48 годин має місце достовірне зростання показників відносної площі стромального набряку, щільності запальноклітинного інфільтрату та кількості сегментоядерних лейкоцитів в 1 мм^2 в порівнянні з групами

щурів без ЦД I типу та між собою ($p < 0,001$), що свідчить про більшу глибину та площу ураження очеревини в щурів з ЦД I типу.

Практичне значення:

Доповнено клінічний симптомокомплекс вірогідних факторів ризику розвитку «нехірургічного болю» в пацієнтів ДКА, який включає наявність дихання Куссмауля, порушення свідомості, нудоту, блювання, що дозволяє обрати тактику динамічного спостереження за пацієнтами.

Запропоновано використання інтегрального нейтрофільно-лімфоцитарного індекса в клінічній діагностиці гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини та тлі ДКА в якості доступного, швидкого та простого тесту, що володіє високими рівнями чутливості (72,7%) та специфічності (85,7%) для диференційної діагностики абдомінального болю в дітей з діабетичним кетоацидозом.

Покращено диференційно-діагностичний етап маршруту даної когорти пацієнтів з урахуванням патоморфологічних знахідок при оцінці очеревини й апендикса у дітей та в експерименті, сумісно з клінічними факторами ризику виникнення абдомінального болю в пацієнтів з діабетичного кетоацидозу та забезпечено належну оцінку імовірної глибини ураження навколишніх тканин в пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини на тлі цукрового діабету I типу.

Запропонована ефективна міні-інвазивна експериментальна модель Стрептозоцинового цукрового діабету I типу та перитоніту дозволяє використати її в науково-дослідній практиці для дослідження ефективності впливу хронічної гіперглікемії на перебіг гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини, оцінки ефективності впливу оперативного втручання, місцевої терапії на перебіг даної патології, структурні та функціональні характеристики змін, що пов'язані з перебігом вказаної коморбідності.

Результати даного дослідження впроваджено у навчальний процес та практичну діяльність кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету; кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедри патофізіології Івано-

Франківського національного медичного університету; кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету; головного відділення загальної патології з гістологічними дослідженнями КНП «ВОПАБ Вінницької обласної Ради»; відділення гнійної хірургії КНП «ВОДКЛ Вінницької обласної Ради»; хірургічне відділення КП "ХМДЛ" Хмельницької міської Ради.

Ключові слова: діти, гострий абдомінальний біль, диференційна діагностика, гострий апендицит, перитоніт, очеревина, органи черевної порожнини, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, щурі, цукровий діабет I типу, кетоацидоз, експериментальна модель, Стрептозотцин, патоморфологічні зміни.

ANNOTATION

Suchok S. O. Features of the clinical course and differential diagnostics of purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity and diabetic ketoacidosis in children (experimental and clinical study). Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 Medicine. – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine, 2025

The work is devoted to the problem of the clinical course and differential diagnosis of purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity organs (acute appendicitis and peritonitis) and diabetic ketoacidosis in children with comorbidity of type I diabetes mellitus. Atypical acute abdominal pain that occurs in purulent-inflammatory diseases in the settings of diabetic ketoacidosis in children can lead to delayed surgical intervention or unjustified surgical intervention in a patient with ketoacidosis without concomitant surgical pathology.

The aim of the study was to improve the differential diagnosis of abdominal pain syndrome in purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity and diabetic ketoacidosis in children by studying the features of the clinical course and identifying pathomorphological changes in the peritoneum in vivo and in the experiment.

To achieve the goal, a method for modeling Streptozotocin-induced type I diabetes mellitus in rats was developed (copyright No. 113806) and the patent of Ukraine No. 127022, Ukraine, MPK G09B 23/28 (2006.01) method for modeling peritonitis in the settings of Streptozotocin-induced type I diabetes mellitus in rats; and the corresponding method (copyright No. 116397). The implementation of intraperitoneal injection into the lower left quadrant of the anterior abdominal wall based on constant anatomical external landmarks was justified. As a result of experimental modeling, macroscopic changes in peritonitis in the settings of type I diabetes mellitus and pathomorphological characteristics of the peritoneum and intestinal wall were assessed. Probable damage to the underlying parietal peritoneal tissues was evaluated in rats with type I diabetes mellitus and peritonitis

lasting >48 hours, which was macroscopically characterized by the predominance of the exudative component of inflammation.

In the clinical part of the work, the features of abdominal pain syndrome in children with ketoacidosis, typical localization, and the odds ratio of abdominal pain syndrome based on typical complaints and laboratory data were evaluated. The assessment made it possible to identify risk factors for “non-surgical” pain in patients with type I diabetes mellitus. In particular, in patients with Kussmaul breathing in the settings of DKA, abdominal pain occurs 3.75 times more often. Abdominal pain was observed at the anamnestic stage 7.2 times more often among patients with impaired consciousness at the time of hospitalization.

Using clinical and laboratory research methods, the role of general clinical indicators, glycemic control, electrolyte and acid-base balance was assessed. It was found that the total leukocyte level does not significantly differ in patients with and without purulent-inflammatory diseases of abdominal cavity, while an increase in the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) can be used for the purpose of differential diagnosis (cut-off point -7.81 ; sensitivity – 72.7%, specificity –85.7%; (AUC=0.827; 95% CI = 0.671-0.983; $p<0.01$) between patients with abdominal pain in the settings of DKA and purulent-inflammatory diseases of abdominal cavity in the settings of type I diabetes. Mild degree of DKA (7.30 – 7.25) is less often associated with abdominal pain of a “non-surgical” nature.

We found that clinical signs of acute abdominal pain syndrome occurred in 27% of patients with DKA. The prevalence of pain in the epigastric region was 28%; in the periumbilical region – 16%; in the left iliac region – 8%; in the right iliac region – 8%; in the costovertebral angle region – 6%; inhibition of peristalsis was observed in 34% of patients.

In the gender distribution during the study period, there was a predominance of females - 58.3%, over males - 41.6% with a tendency to an increase in the number of cases of diabetic ketoacidosis with age.

In patients with purulent-inflammatory diseases of abdominal cavity in the settings of type I diabetes mellitus, pathology was associated with DKA in 27%. Abdominal pain syndrome was observed in 100% of patients in this group. At the time of hospitalization, the pain was diffuse in 72.7% (8/11), and/or localized in the right iliac region -100% (11/11).

In a comparative analysis with patients with DKA without purulent-inflammatory diseases, positive symptoms of peritoneal irritation were found in 4.8% (2/21) of patients, which disappeared during dynamic watchful waiting within the first 4 hours from the start of infusion therapy.

According to the morphometric analysis of the removed appendices and peritoneal fragments, a feature of patients with type I diabetes mellitus is a probable increase in the density of inflammatory cell infiltrate, the number of segmented leukocytes, plasma cells and lymphohistiocytic elements compared to the indicators of children without comorbidity.

Scientific novelty:

Based on a comprehensive study of clinical course data and research methods, the diagnostics of purulent-inflammatory diseases and diabetic ketoacidosis in children has been improved.

We have established a significant increase in the number of cases of DKA among children starting from the age of 8, which reaches a peak in the period of 12-14 years and gradually decreases after 16 years. According to our data, 51.33% of patients with this complication are hospitalized at the age of 8-16 years.

For the first time, the author clarified the clinical symptoms, patterns of the clinical course and assessed the risk (OR) of abdominal pain syndrome, identified risk factors for abdominal pain in children with DKA, in particular, impaired consciousness is 7.2 times more often accompanied by abdominal pain (including anamnestic pain), $p = 0.0259$; the presence of shortness of breath (Kussmaul breathing) - 3.75 times; nausea and vomiting - 3.47 and 3.78 times, respectively. At the same time, the presence of thirst reduces the risk of abdominal pain (OR=0.2063; $p=0.0103$). A significant difference was found between the clinical manifestations of DKA with and without abdominal pain syndrome: impaired consciousness ($p=0.0238$), the presence of Kussmaul breathing ($p=0.0316$), thirst ($p=0.0230$), nausea ($p=0.0367$) and vomiting ($p=0.0341$).

The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) was first proposed and evaluated as a prognostic and differential indicator of purulent-inflammatory diseases in children with type I diabetes mellitus. It has been proven that the level of the neutrophil-lymphocyte ration is above the optimal cut-off value - 7.81 with a sensitivity of 72.7% and a specificity of 85.7%

indicates the presence of purulent-inflammatory disease of the abdominal cavity (AUC = 0.827; 95% CI = 0.671-0.983; $p < 0.01$).

A very strong inverse correlation was established between the level of the integral index of inflammation NLR and the level of the LYM fraction in patients with type I diabetes mellitus and purulent-inflammatory disease of abdominal cavity ($r_s = -0.98$; $p < 0.0001$).

For the first time, a comparative analysis of morphometric indicators of removed appendiceal and peritoneal biopsies in children with acute appendicitis in the settings of type I diabetes mellitus and the group without comorbidity was carried out. We noted a significant number of inflammatory cell elements, represented by a large number of segmented leukocytes - 431 ± 18.2 in 1 mm^2 , plasma cells - 146 ± 11.13 in 1 mm^2 , lymphohistiocytic elements - 196 ± 23.32 in 1 mm^2 . The density of the inflammatory cell infiltrate was 773 ± 36.2 cells in 1 mm^2 . Significant perivascular and stromal edema was found - $36.24 \pm 0.54\%$ ($p < 0.001$); the diameter of the vessels was - $14.21 \pm 0.8 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$), their relative area - $16.12 \pm 0.56\%$ ($p < 0.001$), which indicates a prevailing exudative mechanism of inflammation in type I diabetes mellitus in children.

Topographical and anatomical landmarks for intraperitoneal injection in rats were experimentally substantiated and the effectiveness of the optimized model of Streptozotocin-induced type I diabetes mellitus was proven - 85% of experimental animals (copyright No. 113806) with low mortality at the level of 5% ($p = 0.0166$) and a model of peritonitis in its settings was developed (patent of Ukraine No. 127022; copyright No. 116397).

Based on the experimental studies performed, the understanding of the nature of morphological changes caused by the course of peritonitis in the settings of type I diabetes mellitus was deepened. We have proven that in rats within 24-48 hours there is a significant increase in the relative area of stromal edema, the density of inflammatory cell infiltrate and the number of segmented leukocytes in 1 mm^2 compared to groups of rats without type I diabetes mellitus and among themselves ($p < 0.001$), which indicates a greater depth and area of peritoneal damage in rats with type I diabetes mellitus.

Practical significance:

The clinical symptom complex of probable risk factors for the development of "non-surgical pain" in DKA patients has been supplemented, which includes the presence of Kussmaul breathing, impaired consciousness, nausea, vomiting, which allows you to choose the tactics of dynamic monitoring of patients.

The use of the integral neutrophil-lymphocyte index in the clinical diagnosis of purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity and in the settings of DKA is proposed as an accessible, rapid and simple test with high levels of sensitivity (72.7%) and specificity (85.7%) for the differential diagnosis of abdominal pain in children with diabetic ketoacidosis.

We improved the differential diagnostic stage of the route of this cohort of patients based on pathomorphological findings when assessing the peritoneum and appendix in children and in the experiment together with clinical risk factors for abdominal pain in patients with diabetic ketoacidosis. We ensured a proper assessment of the probable depth of damage to surrounding tissues in patients with purulent-inflammatory diseases of the abdominal cavity in the setting of type 1 diabetes mellitus.

The proposed an effective mini-invasive experimental model of Streptozocin-induced type I diabetes mellitus and peritonitis allows its use in scientific research practice to study the effectiveness of the impact of chronic hyperglycemia on the course of purulent-inflammatory diseases of the abdominal organs, to assess the effectiveness of the impact of surgical intervention, local therapy on the course of this pathology, structural and functional characteristics of changes associated with the course of the specified comorbidity.

The results of this study were implemented in the educational process and practical activities of the Department of Human Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery of Dnipro State Medical University; Department of Pathophysiology of Poltava State Medical University; Department of Pathophysiology of Ivano-Frankivsk National Medical University; Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Surgical Surgery of Bukovyna State Medical University; Department of Pathological Physiology of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya; the main department of general pathology with histological studies of the KNE "VRPAB of the Vinnytsia Regional Council"; the

department of purulent surgery of the KNE "VRPCH of the Vinnytsia Regional Council"; the surgical department of the KE "KHCPH" of the Khmelnytskyi City Council.

Keywords: children, acute abdominal pain, differential diagnosis, acute appendicitis, peritonitis, peritoneum, abdominal organs, neutrophil-lymphocyte index, rats, type I diabetes mellitus, ketoacidosis, experimental model, Streptozotocin, pathomorphological changes.

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023). Патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей з цукровим діабетом І типу. *Хірургія дитячого віку (Україна)*, 4(81), 31-36.
2. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023) Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції. *Світ медицини та біології*, 2(84), 247-250.
3. Yakymenko, O., Suchok, S., Lukiiianets, O., Havryliuk, A. (2022) Macroscopic and histopathological features of acute peritoneal infection in diabetic and euglycemic Wistar rats. *Pediatric endocrinology diabetes and metabolism*, 28(1), 30–34.
4. Якименко, О. Г., Сучок, С.О., Михальчук, Т.І., Моравська, О.А. (2021) Оптимізація способу моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету І типу у статевозрілих самців-щурів лінії Wistar. *Проблеми ендокринної патології*, 75(1), 110–116.
5. Патент на винахід № 127022, Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету І типу у щурів / Якименко О.Г., Сучок С.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 202002722 ; заявл. 05.05.20; опубл. 16.03.23, Бюл. № 11. 3 с.

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Якименко, О.Г., Сучок С.О. (2022) Абдомінальний біль у дітей при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та з гострими ускладненнями цукрового діабету І типу: огляд літератури. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(1), 135–141.
7. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету І типу у щурів : а. с. 116397 Україна : 000863/АП/23 / № с202205714 ; заявл. 26.12.2023 ; опубл. 31.03.2023, Бюл. № 74. 2 с.
8. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання Стрептозотоцинового діабету І типу у щурів: а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / № с202202844 ; заявл. 05.07.2022; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с.

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

- 9.Сучок С., Неймановський Є., Овчарук Т. Синдром ендогенної інтоксикації при гнійно-запальних захворюваннях у дітей з цукровим діабетом І типу. XXI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України : матеріали XXI міжнар. конгр. студентів та молодих уч. присвяч. 60-річчю ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2017. С. 99. *(Тези)*
- 10.Якименко О., Сучок С. Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету І типу. матеріали міжнародної “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries” : матеріали міжнар. науково-практ. конф. “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries”, м. Люблін, 27–28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135. *(Тези)*
- 11.Yakimenko O., Fischuk O., Suchok S. Dynamic assessment of prevalence and glycemetic control in type I diabetes mellitus among the pediatric population. Paediatric Surgery. Ukraine. 2021. No. 4(73). P. 100–103. URL: <https://doi.org/10.15574/ps.2021.73.100> (date of access: 03.05.2023). *(Тези)*
- 12.Сучок С. Secondary peritonitis in the setting of Streptozotocin-induced T1DM in adult male Wistar rats: an experimental study. XIX Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022» : матеріали XIX Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022», Вінниця, 7 April 2022 – 9 April 2023. Вінниця, 2022. С.429 *(Тези)*
- 13.Suchok S. Triggers of abdominal pain in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. P. 586. *(Тези)*
- 14.Akela D., Suchok S., Arzoo M. D. A rare case of intestinal volvulus in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів

та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. Р. 449. *(Тези)*

15. Suchok S., Yakymenko O. Abdominal pain in pediatric diabetic ketoacidosis: a single center study, presented at 25th European Congress of Endocrinology-2023, Istanbul, Turkey (13-16.05.2023). Endocrine Abstracts 90 (P642) <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.P642>
(Тези)

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	17
Перелік умовних позначень та скорочень.....	20
ВСТУП.....	21
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	29
1.1 Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому у дітей	29
1.1.1 Диференційна діагностика гострого абдомінального болю в дітей (> 5 років) та підлітків.....	29
1.1.2 Абдомінальний синдром при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини у дітей.....	33
1.1.3 Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини на тлі цукрового діабету I типу.....	35
1.2 Прогностичні показники виникнення та перебігу гнійно-запальних органів черевної порожнини та діабетичного кетоацидозу.....	37
1.3 Абдомінальний больовий синдром у дітей з цукровим діабетом I типу.....	39
1.4 Експериментальні моделі цукрового діабету I типу та перитоніту.....	43
1.4.1. Існуючі експериментальні моделі цукрового діабету I типу.....	43
1.4.2 Існуючі експериментальні моделі перитоніту.....	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	49
2.1 Характеристика експериментальних тварин та етапів дослідження.....	49
2.2 Спосіб моделювання цукрового діабету I типу в щурів.....	53
2.3 Спосіб моделювання перитоніту на тлі цукрового діабету I типу в щурів	54
2.4 Вимірювання рівня глюкози в експерименті.....	54
2.5 Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження.....	56
2.6 Методи лабораторних та інструментальних досліджень.....	61
2.6.1 Загально-клінічні лабораторні дослідження.....	61

2.6.2 Біохімічні дослідження	62
2.6.3. Патоморфологічне дослідження.....	62
2.7 Методи статистичної обробки.....	63
РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ	65
АБДОМІНАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ДІТЕЙ З	
ДІАБЕТИЧНИМ КЕТОАЦИДОЗОМ ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ	
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....	
3.1 Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання	65
інтраперитонеальної ін'єкції у щурів.....	
3.2 Методика моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету I	67
типу в щурів.....	
3.3 Спосіб моделювання перитоніту на тлі цукрового діабету I типу в	72
щурів.....	
3.4 Макроскопічна оцінка очеревини та органів черевної порожнини за	73
умов фізіологічної норми та в різні терміни перебігу патологічного	
процесу.....	
3.5. Мікроскопічна оцінка очеревини щурів в умовах фізіологічної норми	78
та при наявності цукрового діабету I типу.....	
3.6 Морфометрична оцінка ступеня патологічних змін очеревини у	82
експерименті	
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ	92
АБДОМІНАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ДІТЕЙ З	
ДІАБЕТИЧНИМ КЕТОАЦИДОЗОМ ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ	
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ.....	
4.1 Аналіз поширеності діабетичного кетоацидозу серед дітей Вінницької	92
області.....	
4.2 Порівняльна оцінка особливостей клініко-лабораторного перебігу	96
діабетичного кетоацидозу в пацієнтів з та без абдомінального больового	
синдрому.....	

4.3 Оцінка клініко-лабораторних ризиків виникнення абдомінального болювого синдрому в пацієнтів з діабетичним кетоацидозом без гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини.....	99
4.4 Особливості клінічного перебігу гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини на тлі цукрового діабету І типу.....	103
РОЗДІЛ 5 ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОЧЕРЕВИНИ ЗА УМОВ ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ ТА ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І ТИПУ.....	115
5.1 Патоморфологічні характеристики очеревини за умов при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету І типу.....	115
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	125
ВИСНОВКИ.....	139
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ.....	142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	143
ДОДАТОК А.....	162
ДОДАТОК В.....	167

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

ЦД – цукровий діабет

ГЗЗ ОЧП – гнійно-запальні захворювання органів черевної порожнини

ДКА – діабетичний кетоацидоз

HbA1c – глікозильований гемоглобін

АБ – абдомінальний біль

ГА – гострий апендицит

NLR – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення

LYM – фракція лімфоцитів

GRA – фракція гранулоцитів

MID – фракція середніх клітин

ВСТУП

Актуальність: Гострий абдомінальний біль як провідний симптом в клінічному перебігу «гострого живота» у дітей, є одним з найчастіших причин огляду дітей в педіатричних приймальних відділеннях та нараховує більше 1345000 візитів щорічно для пацієнтів менше 15 років в США [1]. При цьому гострий апендицит є найпоширенішою невідкладною хірургічною патологією із даного спектру, поширеність якого досягає 25 випадків на 10 тис. дітей на рік у період від 10 до 17 р. [1]. В Україні поширеність гострого апендициту серед дітей складає 20-21 випадків на 10 тис. населення [2]. У 6,2-25,6 % дітей розвивається апендикулярний перитоніт, з летальністю 0,1- 2% [3]. Незважаючи на впровадження сучасних технологій лабораторної та інструментальної діагностики, питання своєчасної діагностики та лікування гострого апендициту в Україні залишається проблематичним за свідченням вітчизняних науковців [2,3,4]. Зокрема, за наявності супутньої патології обміну речовин та мультисистемного запального синдрому [5,6,7,8].

За даними Міжнародної Діабетичної Асоціації (IDF, 2019) спостерігається глобальне зростання рівня первинної захворюваності на цукровий діабет (ЦД) I типу серед дітей та підлітків [9].

В Україні за останні 10 років показник захворюваності на 10000 дитячого населення збільшився в 1,4 разу. Зокрема, абсолютна кількість дітей з ЦД в 2009р. становила 7666 випадків, а в 2018 цей показник зріс до 9105 пацієнтів, без врахування дітей з діагностованим ЦД II типу, неонатальним та MODY-діабетом [10,11]. Глікемічний контроль високого ризику було виявлено у 37,35 % пацієнтів (HbA1c > 9,1 %) [12]. Маніфестація ЦД I типу в ранньому дитячому віці за відсутності адекватного глікемічного контролю – завжди асоціюється з несприятливим прогнозом ускладнень [13].

У дитячій популяції частота маніфестації ЦД I типу у вигляді кетоацидозу коливається від 12,8 до 80 %, що пов'язано з лабільним перебігом захворювання та незадовільним глікемічним контролем (HbA1c) [14,15,16]. Щонайменше один епізод кетоацидозу на рік (12 місяців) трапляється у 9,9% дітей: 9,4% - у віці < 6 років; 7,6% - 6 – <13 років; 11,4% - 13 – <18 років. Що свідчить про вірогідно вищу частоту даного

ускладнення в віці 13 – <18 років, в порівнянні з іншими віковими групами ($p < 0,001$) [18].

Диференційна діагностика синдрому гострого живота та вперше виявленого ЦД, а також гнійно-запальної патології на тлі раніше встановленого ЦД I типу є надзвичайно важливою для вчасного етіопатогенетичного лікування [18,19]. Ендокринологи та розглядають дві основні помилки в діагностиці та лікуванні пацієнтів з ЦД: відстрочене хірургічне втручання за наявності перитоніту через атиповий клінічний перебіг чи необґрунтоване оперативне втручання в пацієнта з ацидозом, що сприяє трансформації стану пацієнта з важкого в надзвичайно важкий [18,20]. Наразі відсутні оприлюднені дані щодо рівня глікемічного контролю у дітей з ЦД I типу в Україні, що є важливим при оцінці ризику ускладнень та результатів лікування даної популяції в хірургічному стаціонарі.

Los et al. (2022) визначає період з 5-7 років до статевого дозрівання піком маніфестації ЦД I типу в дітей [21]. Подібні дані опубліковані Auzanneau et al., зокрема 29 % пацієнтів з вперше встановленим ЦД I типу підлягають госпіталізації у віці 5-9 років, 16 % -10-14 років, 6 % -14-19 років [22]. Такі піки захворюваності співвідносні з максимальною кількістю гнійно-запальної патології органів черевної порожнини у дитячій популяції, зокрема, Withers et al. розглядає віковий проміжок від 8 до 10 років, як період найвищої захворюваності на гострий апендицит у дітей [23].

Critchley J.A. et al.(2018) вважає, що незадовільний глікемічний контроль в дорослій популяції втричі збільшує ризик розвитку гнійно-запальних захворювань та їх ускладнень на тлі ЦД I типу [24]. Наразі механізм подразнення очеревини та виникнення болю в животі при кетоацидозі залишається недостатньо вивченим. Варто також зазначити, що наукові публікації щодо факторів ризику виникнення гнійно-запальних захворювань (ГЗЗ) органів черевної порожнини у дітей з ЦД I типу та їх ускладнень – відсутні та зазвичай екстраполуються з дорослої популяції, що потребує подальшого дослідження.

Моделювання ЦД I типу дозволяє вивчати перебіг хірургічної патології та її ускладнень на тлі хронічної гіперглікемії, морфологічні та патофізіологічні зміни в

органах-мішенях. Проте, опубліковані моделі (хірургічна, хімічна) характеризуються високим ступенем летальності та некерованою маніфестацією (генетична).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, цілями:

Дисертаційне дослідження виконано у відповідності до плану реалізації науково-дослідних робіт Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова і є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії «Розробка сучасних та вдосконалення існуючих методів діагностики, лікування, профілактики та реабілітації хірургічної патології у дітей» (№ держреєстрації - 0123U102436).

У цій комплексній темі автор виконала окремі фрагменти дослідження, присвячені створенню експериментальної моделі ЦД I типу та перитоніту, покращенню диференційної діагностики гострого абдомінального болю в пацієнтів з діабетичним кетоацидозом, оцінці патоморфологічних змін очеревини в пацієнтів з ЦД I типу. У всіх пацієнтів та/або їх батьків отримано добровільні інформовані згоди на участь в даному клінічному дослідженні. Ретроспективна частина дослідження виконана у відповідності з протоколом локального комітету з біоетики.

Мета: Покращити диференційну діагностику абдомінального больового синдрому при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та діабетичному кетоацидозі у дітей шляхом вивчення клінічного перебігу та виявлення патоморфологічних змін очеревини *in vivo* та в експерименті.

Відповідно з метою дослідження були визначені наступні **завдання дослідження:**

1. Вивчити поширеність гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини та діабетичного кетоацидозу в дітей на тлі ЦД I типу та встановити клініко-лабораторні особливості їх перебігу.

2. Оцінити особливості абдомінального больового синдрому в дітей з діабетичним кетоацидозом та гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини.

3. Розробити оптимальний алгоритм моделювання ЦД I типу та перитоніту в лабораторних щурів.

4. Дослідити патоморфологічні характеристики парієтальної та вісцеральної очеревини за умов фізіологічної норми та при ГЗЗ черевної порожнини у дітей на тлі ЦД I типу та в експерименті.

5. Провести інтегральну оцінку експериментальних та клініко-лабораторних даних та розробити практичні рекомендації для покращення диференційної діагностики абдомінального больового синдрому при діабетичному кетоацидозі та/або цукровому діабеті I типу у дітей.

Методи дослідження: клінічного анкетування, загальноклінічні: збір анамнезу, скарг, об'єктивне обстеження; лабораторні: загальний аналіз крові, цукор крові, рівень глікозильованого гемоглобіну, рН венозної крові, біохімічний аналіз крові; рівень С-пептиду; інструментальні: УЗД органів черевної порожнини; патоморфологічне дослідження очеревини; експериментальний метод; аналітико-статистичні методи (з використанням пакету програм Statistica v.10.0).

Наукова новизна:

На основі комплексного вивчення даних клінічного перебігу та методів дослідження удосконалена діагностика гнійно-запальних захворювань та діабетичного кетоацидозу у дітей.

Нами встановлено поширеність гнійно-запальних захворювань ОЧП на тлі ЦД I типу на рівні 0,3 % та 0,37 % в дитячій популяції Вінницької та Хмельницької областей відповідно ($p=0,7603$) та суттєве зростання кількості випадків ДКА серед дітей починаючи з 8 річного віку, що досягає піку в період 12-14 років та поступово спадає після 16 років. Згідно з нашими даними, 51,33% пацієнтів з даним ускладненням госпіталізуються у віці 8 – 16 років.

Вперше з нових наукових позицій автором уточнені клінічні симптоми, закономірності клінічного перебігу та оцінено ризик (ВШ) виникнення абдомінального больового синдрому, визначено фактори ризику виникнення абдомінального болу в дітей з ДКА, зокрема порушення свідомості в 7,2 рази частіше супроводжується абдомінальним болем (в.т.ч. анамнестичним), $p=0,0259$; наявність задишки (дихання Кусмауля) – в 3,75 рази; нудота та блювання в 3,47 та 3,78 рази відповідно. В той же час, наявність спраги зменшує ризик наявності абдомінального

болю (ВШ=0,2063; $p=0,0103$). Встановлено вірогідну різницю між клінічними проявами ДКА з больовим абдомінальним синдромом та без нього: порушення стану свідомості ($p=0,0238$), наявність дихання Куссмауля ($p=0,0316$), спраги ($p=0,0230$), нудоти ($p=0,0367$) та блювання ($p=0,0341$).

Вперше запропоновано та оцінено нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (NLR) як прогностичний та диференційний показник ГЗЗ ОЧП у дітей з ЦД I типу. Доведено, що рівень нейтрофільно-лімфоцитарного індекса вище оптимальної точки зрізу - 7,81 з чутливістю – 72,7% та специфічністю – 85,7 % свідчить про наявність гнійно-запального захворювання черевної порожнини (AUC=0,827; 95% CI = 0,671-0,983; $p<0,01$).

Встановлено дуже сильний обернений кореляційний зв'язок між рівнем інтегрального показника запалення NLR та рівнем фракції LYM в пацієнтів з ЦД I типу та гнійно-запальним захворюванням ОЧП ($r_s = -0,98$; $p < 0,0001$).

Вперше проведено порівняльний аналіз морфометричних показників видалених біоптатів апендиксів та очеревини у дітей з гострим апендицитом на тлі ЦД I типу та групи без коморбідності. Нами вперше виявлено значну кількість запальноклітинних елементів, представлених великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів – $431 \pm 18,2$ в 1 мм^2 , плазмоцитів – $146 \pm 11,13$ в 1 мм^2 , лімфогістіоцитарних елементів – $196 \pm 23,32$ в 1 мм^2 . Щільність запальноклітинного інфільтрату при цьому складала $773 \pm 36,2$ клітини в 1 мм^2 . Встановлено наявність значного периваскулярного та стромального набряку - $36,24 \pm 0,54$ % ($p < 0,001$); діаметр судин складав – $14,21 \pm 0,8$ мкм ($p < 0,001$), їх відносна площа – $16,12 \pm 0,56$ % ($p < 0,001$), що свідчить про переважання ексудативного механізму запалення при ЦД I типу у дітей.

Експериментально обґрунтовано топографо-анатомічні орієнтири для проведення інтраперитонеальної ін'єкції в щурів та доведено ефективність оптимізованої моделі Стрептозотоцинового цукрового діабету I (ЦД I) типу - 85% дослідних тварин (авторське право на твір № 113806) з низькою летальністю на рівні 5% ($p=0,0166$) та розроблено модель перитоніту на її тлі (патент України № 127022, авторське право на твір №116397).

На основі виконаних експериментальних досліджень поглиблено уявлення про характер морфологічних змін обумовлених перебігом перитоніту на тлі ЦД I типу. Нами доведено, що у щурів в термінах 24-48 годин має місце достовірне зростання показників відносної площі стромального набряку, щільності запальноклітинного інфільтрата та кількості сегментоядерних лейкоцитів в 1 мм² в порівнянні з групами щурів без ЦД I типу та між собою ($p < 0,001$), що свідчить про більшу глибину та площу ураження очеревини в щурів з ЦД I типу.

Практичне значення:

Доповнено клінічний симптомокомплекс вірогідних факторів ризику розвитку «нехірургічного болю» в пацієнтів ДКА, який включає наявність дихання Куссмауля, порушення свідомості, нудоту, блювання, що дозволяє обрати тактику динамічного спостереження за пацієнтами.

Запропоновано використання інтегрального нейтрофільно-лімфоцитарного індекса в клінічній діагностиці гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини та тлі ДКА в якості доступного, швидкого та простого тесту, що володіє високими рівнями чутливості (72,7%) та специфічності (85,7%) для диференційної діагностики абдомінального болю в дітей з діабетичним кетоацидозом.

Покращено диференційно-діагностичний етап маршруту даної когорти пацієнтів з урахуванням патоморфологічних знахідок при оцінці очеревини й апендикса у дітей та в експерименті, сумісно з клінічними факторами ризику виникнення абдомінального болю в пацієнтів з діабетичного кетоацидозу та забезпечено належну оцінку імовірної глибини ураження навколишніх тканин в пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини на тлі цукрового діабету I типу.

Запропонована ефективна міні-інвазивна експериментальна модель Стрептозоцинового цукрового діабету I типу та перитоніту дозволяє використати її в науково-дослідній практиці для дослідження ефективності впливу хронічної гіперглікемії на перебіг гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини, оцінки ефективності впливу оперативного втручання, місцевої терапії на перебіг

даної патології, структурні та функціональні характеристики змін, що пов'язані з перебігом вказаної коморбідності.

Результати даного дослідження впроваджено у навчальний процес та практичну діяльність кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету; кафедри патофізіології Полтавського державного медичного університету; кафедри патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету; кафедри анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету; кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету; головного відділення загальної патології з гістологічними дослідженнями КНП «ВОПАБ Вінницької обласної Ради»; відділення гнійної хірургії КНП «ВОДКЛ Вінницької обласної Ради»; хірургічне відділення КП "ХМДЛ" Хмельницької міської Ради.

Особистий внесок здобувача: Дисертація представляє собою власне дослідження автора, який самостійно здійснив аналітичний огляд сучасних літературних джерел за темою наукової роботи, особисто розробив основні теоретичні та практичні напрямки роботи, визначив мету та завдання дослідження. Дисертантом проведені експериментальні та клінічні дослідження, відпрацьовані методики обстеження пацієнтів до та під час оперативного втручання, забору патоморфологічного матеріалу. Дисертант особисто брав участь у лікуванні 126 пацієнтів проспективного етапу дослідження з діагнозом «Гострий апендицит», «ЦД I типу, кетоацидоз», «ЦД I типу, гострий апендицит». Дисертант особисто проводив ретроспективний аналіз медичних карт стаціонарних хворих КНП «ВОДКЛ ВОР», КНП «ВОКВЕЦ ВОР», КП "Хмельницька міська дитяча лікарня" Хмельницької Міської Ради. Проаналізовані, узагальнені та статистично опрацьовані отримані дані досліджень, вивчені результати клінічних обстежень, перебігу та патоморфологічного дослідження матеріалів дітей з ГЗЗ ОЧП та ЦД I типу, кетоацидозом. В опублікованих за результатами дисертаційного дослідження наукових роботах основні ідеї та матеріали належать автору.

Апробація матеріалів дисертації:

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень доповідались на: Всеукраїнській конференції дитячих хірургів «Актуальні питання дитячої хірургії», 18-20.11.21, м.Львів; Міжнародному науково-практичному форумі «Modern surgical and therapeutic methods of treatment of endocrine pathology», (07-08.10.21, онлайн); 25-ому Європейському ендокринологічному конгресі (13-16.05.23, м. Стамбул, Туреччина); XX Науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023»; науково-практичній конференції з міжнародною участю «Об'єднання науки та практики: до 85-річного ювілею кафедри дитячої хірургії». (18-19.05.23); науково-практичній конференції «Цукровий діабет – дивимось в обличчя» (Асоціація ендокринологів Вінницької області), 2023; фаховій конференції Асоціації дитячих хірургів хірургічних спеціальностей (липень 2024, м.Київ).

Публікація результатів дослідження:

За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 12 наукових робіт, у тому числі 5 статей, з яких 3 у фахових виданнях індексованих в міжнародній наукометричній базі Scopus, 1 - у міжнародній наукометричній базі Web of Science), 1 – у фаховому виданні України згідно переліку, затвердженому МОН України, та 7 тез у матеріалах конференцій загальнодержавного і міжнародного рівня. За матеріалами дисертації отримано 2 авторських свідоцтва та 1 патент на винахід.

Обсяг та структура дисертації. Матеріали дисертації викладено на 182 сторінках машинописного тексту. Робота складається із вступу, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Робота ілюстрована 47 рисунками, 16 таблицями. Перелік використаних джерел містить 162 посилання, із них 22 – кирилицею, 140 – латиницею та займає 19 сторінок.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1.1 Диференційна діагностика абдомінального больового синдрому у дітей

1.1.1 Диференційна діагностика гострого абдомінального болю в дітей (> 5 років) та підлітків

Хірургічні причини «синдрому гострого живота (5-18 років) представлені наступними найпоширенішими нозологіями – запалення та/або перфорація порожнистого органа (гострий апендицит, холецистит, виразка шлунка та/або 12-палої кишки), кишкова непрохідність, гостра патологія жіночих статевих органів (перекрут придатків матки, ектопічна позаматкова вагітність), травма органів черевної порожнини [25]. Поширеність гострого абдомінального болю хірургічної етіології становить 2% в дитячій популяції. З них 10-30% пацієнтів, що потрапляють у відділення невідкладної допомоги або в хірургічний педіатричний стаціонар, потребують хірургічного втручання [26]. Структура хірургічної патології серед дітей старше 1 року включає гострий апендицит (64%), защемлену килу (7,5%), абдомінальну травму (16,3%), інвагінацію (6,3%), перфорацію порожнистого органа (3,3%) кишкову непрохідність (1,3%), перекрут придатків матки (1,3%) [27]. Абдомінальний біль виникає не лише внаслідок хірургічних захворювань черевної порожнини, але також вторинно розвивається при діабетичному кетоацидозі, інфекціях, що передаються статевим шляхом, пневмонії, пурпурі Шенлейн-Геноха та ін. Гетерогенність причин даного синдрому представлена частотою апендектомій з інтраопераційно та морфологічно незмінним апендиксом, що коливається від 1 до 40% за даними літератури [28,29,30].

Рівень негативних апендектомій також залежить від віку пацієнтів, зокрема в дослідженні Salö M. et al. (2014) у дітей молодшого віку він становив 15% в порівнянні зі старшими дітьми - 6,9% [29]. Вплив статі був досліджений Jukić M. et al. (2023), який свідчить, що рівень негативних апендектомій становив 12,4% протягом 10-річного періоду дослідження з піком поширеності серед дівчаток 10 – 15 років [30]. Використання додаткових методів обстеження, повторний динамічний огляд та

динаміка показників крові, на думку Dreznik Y. et al. (2024) дозволить знизити цей рівень до $<2\%$ в дитячій популяції [31].

До симптомів, які свідчать про хірургічну причину болю належать: відсутність перистальтики, блювання жовчю, гематозезія чи наявність прихованої крові в калі, лихоманка ($\geq 38^{\circ}\text{C}$), позитивні симптоми подразнення очеревини, ригідність м'язів передньої черевної стінки [26]. Ризик розвитку гострого апендициту протягом життя становить $8,7\%$ серед хлопчиків та $6,7\%$ серед дівчаток [29]. Терапевтична патологія здебільшого маніфестує у вигляді дифузного, чи локалізованого по серединній лінії болю, що не прогресує в інтенсивності, блювота відсутня чи передує болю, тривалий період від початку захворювання до звернення в лікувальний заклад, нерозширені петлі кишок, звичайна перистальтика, дифузна болючість, відсутність ригідності м'язів передньої черевної стінки, негативні симптоми подразнення очеревини [27,32].

Для диференційної діагностики абдомінального болю важливими характеристиками є вік пацієнта та стать. У період новонародженості абдомінальний біль часто є проявом малюкової коліки, що виникає на тлі незрілості стінки кишки та її дискоординованої перистальтики [33,34]. Загрозливими хірургічними станами є перфорація порожнистого органу на тлі некротизуючого ентероколіту та заворот середньої кишки у пацієнтів з синдромом мальротачії [35]. Гастроентерит є найчастішою патологією, що супроводжується абдомінальним болем, у періодах раннього дитинства та молодшого шкільного віку [26]. Широкий спектр захворювань органів грудної порожнини та сечовидільної системи викликають абдомінальний біль, проте гострий апендицит залишається найпоширенішою хірургічною патологією в цих вікових групах. В пубертаті (старший шкільний вік) особливої уваги заслуговують захворювання органів малого тазу в дівчат (хронічний тазовий біль, болісна овуляція, ектопічна вагітність, апоплексія та кісти яєчника) та перекрут яєчка у юнаків часто супроводжується абдомінальним болем та нудотою [25,36,37,38,39].

Розрізняють три типи абдомінального болю: вісцеральний, сомато-парієтальний та рефлекторний [40]. Вісцеральний біль виникає внаслідок подразнення вісцеральних рецепторів слизових оболонок порожнистих органів, м'язових волокон та брижі кишок. Імпульс передається немієлінізованими С-волокнами [41]. Такий біль має

тупий, дифузний характер без чіткої локалізації, але найчастіше по серединній лінії живота [42]. Сомато-парієтальний біль визначається гострим, інтенсивним, локалізованим в певній ділянці патерном, що зумовлений подразненням парієтальної очеревини, рецепторів абдомінальних м'язів, шкіри. Передача імпульсу здійснюється завдяки мієлінізованим А- δ волокнам. Рефлекторний біль виникає у віддалених ділянках шкірного дерматома, до якого належить уражений орган черевної порожнини [25]. Зокрема, ураження відділу середньої кишки (апендикс, голодна та здухвинна кишки) супроводжується появою болю в периумбілікальній ділянці [43]. Наявність гнійно-запального захворювання органів черевної порожнини супроводжується комплексним подразненням механо- та хеморецепторів порожнистих органів, очеревини й включають ділянки гіперестезії шкіри уражених дерматомів у вигляді іррадіації болю [41].

Очеревина є найбільшою та структурно найскладнішою серозною оболонкою людського організму, що складається з двох шарів: парієтального, що вистилає черевну порожнину, та вісцерального, який зовні покриває внутрішні органи [44]. Подразнення чи запалення очеревини хімічними речовинами чи мікроорганізмами зазвичай викликає абдомінальний біль. Локальна продукція прозапальних медіаторів в ділянках ураження тканин та клітин відіграє важливу роль у розповсюдженні запалення очеревини [45]. Описаний вплив перитонеального діалізу на структуру очеревини внаслідок постійної експозиції до хронічної гіперглікемії при використанні розчину глюкози як діалізуючого агента, що зумовлений впливом прозапальних та імуно-модуючих медіаторів, які можуть безпосередньо викликати фібротичне ремоделювання; стимулювати міграцію імунних клітин до очеревинної порожнини чи брати участь в імунній реакції [45]. Очеревинна порожнина іннервується соматичними та вісцеральними волокнами [43,44].

Незважаючи на поширеність перитоніту та вторинних (метастатичних) ушкоджень очеревини, сучасні публікації щодо структури очеревини, її іннервації та патогенезу больового синдрому є поодинокими [43].

Парієтальна очеревина чутлива до тиску, тертя, температури та механічного пошкодження (розрізу). Вона іннервується діафрагмальними нервами та чутливими

спинальними (нижніми грудними) вісцеро-соматичними нервами. Передня та латеральні поверхні її діафрагмальної частини отримують чутливі волокна від 6-8 міжреберних нервів. Тоді як центральна діафрагмальна частина отримує чутливі волокна від діафрагмального нерва (С3-С5) і має білатеральну іннервацію від вузлових та шийних гангліїв задніх корінців спинного мозку. Решта очеревини отримує іннервацію лише від іпсилатеральних шийних гангліїв задніх корінців, які не входять до складу блукаючого нерва. Таким чином парієтальний біль є локалізованим, ліво-або правобічним. Парієтальна очеревина в тазовій ділянці переважно іннервується затульним нервом – гілкою поперекового сплетення. Іннервація має сегментарний характер, що відповідає розміщенню дерматомів (Т6-Т12). Мікроскопічно, нервові волокна представлені щільною сіткою, волокна якої проходять прямо та паралельно до міжреберних нервів, розташованих в підлеглих м'язових волокнах. Немієлінізовані волокна розташовуються одразу під мезотеліальним шаром клітин. Мієлінізовані волокна утворюють пучки, що контактують зі Шванівськими клітинами. Ці волокна пронизують мезотеліальний шар парієтальної очеревини та досягають очеревинної порожнини, втрачаючи мієлінове покриття. Такі закінчення містять багато нейрофіламентів та незначну кількість мітохондрій, при цьому синаптичні везикули відсутні. Таким чином подразнення відбувається завдяки безпосередньому контакту з очеревинною рідиною та клітинами [43].

Іннервація вісцеральної очеревини здійснюється автономною нервовою системою завдяки спінальним нервам та, на відміну від парієтальної очеревини, вона також отримує волокна від блукаючого нерва. Вісцеральна очеревина чутлива до перерозтягнення та розриву, проте не реагує на дотик, тиск та температурні подразники [43]. Вісцеральний біль наразі залишається основною клінічною проблемою, оскільки його походження досі недостатньо вивчене. Вважається, що основну роль в передачі чутливого сигналу відіграють спінальні сплетення, аніж волокна блукаючого нерва. Спінальні закінчення є мультимодальними та можуть активуватись за наявності адекватного хімічного або механічного подразника.

Вісцеро-сенсорні та вісцеро-моторні рефлексії, зумовленні іррадіацією вісцерального сигналу, зумовлюють шкірну гіперестезію у відповідних дерматомах [43].

1.1.2 Абдомінальний синдром при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини у дітей

Найпоширенішими гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини у дітей є гострий неспецифічний мезаденіт та гострий апендицит [46]. Гострий мезаденіт найчастіше симулює клінічну картину гострого апендициту та інвагінації у дітей [47].

Гострий мезаденіт – запалення верхніх та нижніх мезентеріальних лімфатичних вузлів, що зазвичай зустрічається в пацієнтів молодшого та старшого шкільного віку та проявляється лихоманкою (38,0-38,5°C), блювотою та розладами випорожнень [47]. Больовий синдром варіює від легкого дискомфорту при пальпації до вираженого колікоподібного болю, що локалізується переважно в периумбілікальній ділянці та в правій здухвинній ділянці. У близько 25% пацієнтів спостерігаються позитивні симптоми подразнення очеревини, проте справжній дефанс м'язів передньої черевної стінки відсутній. При пальпації визначають основні симптоми мезаденіту:

- 1) Симптом Мак-Фаддена – болючість при пальпації латерального краю правого прямого м'яза живота на 2-4 см нижче від пупка;
- 2) Симптом Клейна – переміщення болю справа наліво при повороті пацієнта на лівий бік (більш характерний для хронічного мезаденіту).
- 3) Симптом Штернберга – болючість при пальпації по ходу прикріплення брижі тонкої кишки (лінія, що сполучає праву клубову та ліву епігастральну ділянку [46].

Лабораторні дані зазвичай не відрізняються від інших гнійно-запальних патологій органів черевної порожнини та включають незначно/помірно підвищені рутинних показників та С-реактивного білка [47]. Згідно з нещодавною публікацією Hebling R. et al. (2017), ультразвукове обстеження має діагностичну цінність за умови наявності трьох лімфатичних вузлів з розміром коротшої осі 8 мм чи більше. Водночас, він зауважує потенційну наявність поодиноких збільшених лімфатичних вузлів при гострому апендициті, що не відповідає даному діагностичному алгоритму [47].

Дітям шкільного віку у 12-28% випадків хибно виключають наявність гострого апендициту при госпіталізації [48], незважаючи на типову клінічну картину та поширеність патології в цьому віковому періоді. Діагностичні труднощі зумовили потребу в стандартизації схеми огляду та визначення коефіцієнта значимості тих чи інших суб'єктивних та об'єктивних симптомів. Найчастіше користуються шкалою Альварадо – Alvarado scoring system (MANTRELS) та, створеною спеціально для пацієнтів дитячого віку, – Pediatric Appendicitis Score (PAS) [20]. Обидві шкали включають типові знахідки при гострому апендициті: міграція болю з периумбілікальної до правої здухвинної ділянки, локальна болючість в правій здухвинній ділянці, лейкоцитоз за рахунок нейтрофільних лейкоцитів (>75%), лихоманка (>38°C) [49]. Проте, педіатрична шкала PAS особливого значення надає «перкуторній» болючості в правій здухвинній ділянці (2 бали) – непрямому еквіваленту симптому подразнення очеревини (rebound tenderness), що взагалі не винесений в окрему графу – та не відносить лейкоцитоз до одного з вагомих у значимості факторів (1 бал). Такі відмінності визначають особливості перебігу гострого апендициту (ГА) в дитячій популяції. Хоча дана шкала не має переваг для діагностики ГА в молодшій віковій групі до 4 років [29,48]. Незважаючи на простоту використання даних шкал, хибно позитивні результати (гіпердіагностика) зустрічаються у 32% пацієнтів за шкалою PAS та 35% за шкалою Альварадо [50,51].

Біль є одним з основних характеристик ГА у дітей. Вісцеральний, дифузний біль в епігастральній та периумбілікальній ділянках виникає за наявності патологічного чинника в просвіті апендикса (обструкція фекалітом, гіперплазованим лімфатичним вузлом), що сприяє локальному запаленню та підвищенню внутрішньопросвітнього тиску у відростку й подразненню механо-та барорецепторів слизової [26]. Прогресування запального процесу та залучення серозної оболонки апендикса (подразнення рецепторів парієтальної очеревини) зумовлює міграцію болю (симптом Волковича-Кохера, англ. migration of the pain) [29]. Анатомічні особливості проведення імпульсів від ураженого апендикса до ЦНС зумовлюють виникнення гіперестезії та іррадіації болю. Тобто, характер больового абдомінального синдрому при апендициті – полімодальний та змінюється при прогресуванні запалення до

зовнішніх оболонок апендикса й залучення парієтальної очеревини. Локальна болючість в правій здухвинній ділянці патогенетично зумовлена сомато-парієтальним компонентом та є однією з найвагоміших елементів об'єктивного обстеження у дітей. Оцінка симптомів подразнення очеревини зазвичай утруднена в дітей молодшого віку [29,52]. Для визначення залученості парієтальної очеревини в запальний процес користуються непрямими симптомами – кашльовий (англ. Dunphy's sign; чутливість – 95%) [53,54], дозованої перкусії за Шуринком. Подразнення m.psoas визначають за симптомом Образцова (англ. psoas sign), що свідчить про наявність ГА [53,55]. Симптом Ровзинга (англ. Rovsing sign) – ще один непрямий показник поширення запального процесу на парієтальний листок очеревини. У дитячій популяції такі симптоми як ослаблення перистальтики, позитивний симптом m.psoas та m.obturator, позитивний симптом Ровзинга є надійними для діагностики ГА [54,56].

1.1.3 Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини на тлі ЦД I типу

Поширеність гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини у дітей з ЦД I типу відповідає такій в загальній популяції, проте одночасна наявність кетоацидозу та ГЗЗ ОЧП у пацієнта взаємообтяжує перебіг обох патологій та зумовлює атипову клінічну картину. Кетоацидоз із абдомінальним синдромом – одна з частих маніфестацій ЦД I типу в дитячій популяції та ускладень цієї патології [57] на тлі лабільного рівня глюкози крові та незадовільного глікемічного контролю. Satti S.A. et al. (2013) вказують на наявність АБ в 66,3% з 80 обстежених пацієнтів дитячого віку з ДКА, трьом з яких було клінічно діагностовано «гострий апендицит» [58]. Дослідження Blanc N. (2004) свідчить, що помилковий діагноз вірогідно частіше трапляється в дітей з ДКА, аніж без нього ($p = 0,02$), а також у пацієнтів з важким в порівнянні з легким/помірним ДКА (76 і 23%; $p = 0,002$) [59]. Відсутність бактеріального тригера при кетоацидозі не виключає наявності лейкоцитозу [57], що помилково свідчить про ГЗЗ або може бути проявом приєднання вторинної інфекції чи пусковим чинником порушення глікемічного балансу [60]. Ретроспективне дослідження Vach et al. (2016) в пацієнтів старше 18 років з ЦД ($n=36$) виявило

достовірно нижчий середній рівень лейкоцитів при госпіталізації $-11,9 \cdot 10^9/\text{л}$, у порівнянні з контрольною групою без ЦД – $14,2 \cdot 10^9/\text{л}$. Перебіг, ускладнений перфорацією відмічався у 38,9% та 18,5% пацієнтів відповідно [61]. Tsai et al. (2008) відмічає ускладнений апендицит у 64,8% (46 пацієнтів) з ЦД [62]. Наразі недостатньо даних щодо перебігу гнійно-запальних захворювань на тлі ЦД I типу у дітей. Дослідження серії випадків Stewart et al. (2014) є найбільшим за обсягом в дитячій популяції (n=18) [6], окремі автори описують нетиповий перебіг гнійно-запальної патології у вигляді клінічних випадків та на тлі коморбідності [63,64]. Нещодавно опублікований випадок гострого апендициту на тлі еуглікемічного кетоацидозу (глікемія $6,0 \text{ ммоль/л}$) в пацієнтки 16 років з ЦД I типу. Варто зауважити, що пацієнтка отримувала інсулінотерапію за допомогою інсулінової помпи, що наразі є ефективним методом постійної підтримки нормоглікемії для пацієнтів з ЦД. Потенційна анорексія, що характерна для гострого апендициту слугувала тригером розвитку кетоацидозу (pH=7,2). При цьому, незважаючи на відносно коротку тривалість захворювання (24 год), діагностичні (КТ-ознаки раннього апендициту) та інтраопераційні знахідки (простий апендицит), клінічна картина включала порушення свідомості (шкала Глазго – 12), часту блювоту та сильний генералізований абдомінальний біль при пальпації, що згодом локалізувався в правому нижньому квадранті живота. Після апендектомії стан пацієнтки покращився [65]. Таким чином, наявність еуглікемії не є чинником, що виключає кетоацидоз із переліку диференційної діагностики у пацієнтів з абдомінальним болем, особливо з наявністю ЦД I типу в анамнезі [66]. При цьому важкий загальний стан такого пацієнта не завжди прямо корелює з інтраопераційними знахідками та потребує чіткого алгоритму дій [65].

Stewart et al. (2014) зауважують, що клінічний перебіг патології та післяопераційний період протікав типово, за виключенням лихоманки ($<38^\circ\text{C}$ у 83,3% пацієнтів при госпіталізації) та з розвитком післяопераційної гіперглікемії у всіх хворих ($21,05 \pm 0,99 \text{ ммоль/л}$) [6]. Гострий гастропарез, що виникає на тлі кетоацидозу, як результат гіперглікемії, та ослаблення перистальтики, формують хибне уявлення про «міграцію болю» з епігастральної ділянки в нижні відділи

живота. Випадки позитивних симптомів подразнення очеревини, відсутності перистальтики, анорексія, нудота та блювота, ускладнюють диференційну діагностику цих патологій клінічними методами, особливо при їх симультанному атиповому перебігу. Наразі оцінка кислотно-основної рівноваги у таких пацієнтів визначає послідовність діагностично-лікувального процесу. Зокрема, Gray J. et al. (2003) описують клінічний випадок гострого апендициту в пацієнта (3р.10 міс.) з вперше виявленою гіперглікемією (16,3 ммоль/л), кетонурією (+++) та глюкозурією (+++) та дифузним абдомінальним болем тривалістю близько 6 годин, при цьому після ліквідації гнійного вогнища, показник глікемії повернувся до нормативних значень. Автори наголошують на ролі визначення кислотно-основного стану крові, як основного фактора диференційної діагностики між кетоацидозом та гнійно-запальним захворюванням ОЧП. Подібна клінічна картина описується як системна відповідь організму на стрес та накопичення кетонів внаслідок голодування та не завжди є ознакою маніфестації ЦД I типу в дітей [67]. Chen C.Y. et al. вважають, що наявність кетонурії в дітей з ГЗЗ ОЧП без порушень вуглеводного обміну є одним з предикторів перфорації запаленого апендикса [68].

1.2 Прогностичні показники виникнення та перебігу ГЗЗ ОЧП та ДКА

Особливий інтерес практичного диференційного підходу становлять скринінгові методи, що дозволяють віддиференціювати хірургічну патологію в короткий термін, володіють достатньою чутливістю/специфічністю та доступні більшості практичних лікарів. Наразі використання фракцій крові, а саме нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення – індекс Загорека (англ. NLR - neutrophil-lymphocyte ratio; Zahorec index) активно досліджується як простий, об'єктивний, швидкодоступний прогностичний маркер для інфекційних захворювань, післяопераційних ускладнень та онкологічних захворювань [69]. Середні нормативні показники NLR поступово зростають в групі здорових дітей від 3 до 18 років від 0,99 до 1,76 (69). За відсутності значимого запального процесу показник рідко перевищує значення - 3 [70].

Вперше нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення було розроблено та опубліковано в проспективному лонгітудинальному дослідженні словацьким лікарем-інтенсivistом Р. Загореком (R. Zahorec) в 2001 році для оцінки системного запального

стресу в пацієнтів, що підлягали значному оперативному втручанню, мали політравму, шок чи сепсис [71]. За останні чотири роки NLR став активно використовуватись при оцінці перебігу запальної реакції в пацієнтів з COVID-19, серцево-судинними захворюваннями та ендотеліальною дисфункцією. В огляді Firment J et al. (2024) NLR розглядається як інформативним маркер, що поєднує три ланки патогенезу та супрасистеми: імунну, ендокринну та автономну вегетативну нервову систему, що безумовно може бути перевагою для пацієнтів з ЦД I типу. Нещодавно були опубліковані низка наукових праць щодо NLR з метою виключення інфекційного походження ДКА [60,72]. Cheng et al. (2021) зауважує, що незважаючи на розвиток запалення в контексті ДКА, даних щодо зв'язку між ДКА та NLR не вистачає, а комбінація NLR та загальних лейкоцитів ніколи не досліджувалась [73]. Підвищення NLR вказує на зростання нейтрофільної фракції та зниження лімфоцитарного компоненту. Патогенез цього явища обумовлений вірогідно пошкоджуючим впливом кисневих радикалів на ДНК периферичних лімфоцитів, зумовленим гіперглікемією, подібно як сепсис стимулює апоптоз лімфоцитів та зростання нейтрофілів [60,74]. Враховуючи стрес-чинник при ДКА, що апріорі підвищує NLR, необхідна точка відсічення між системною інфекцією та легким запальним процесом встановлена на рівні 10 та вище даного показника. При цьому сам показник володіє слабкою здатністю встановлення/виключення інфекційного процесу. В у дітей з ЦД I типу показник NLR становить 1,61 (1,17-2,08) в порівнянні з групою контролю – 1,21 (0,77-2), $p=0,008$ [72] та корелює з поширеністю ДКА [75]. Scutca A.C. et al. (2022) виявили, що NLR володіє статистично значимою прогностичною здатністю стосовно ДКА (AUC = 0,903; 95% CI: 0,854–0,952, $p < 0,000$) на рівні 1,84 з чутливістю 80,2% та специфічністю 80% [76]. Інше дослідження вказує на дещо нижчі показники AUC = 0,747, що зростали до 0,806 при проведенні множинного регресійного аналізу та додаванні показника загальної кількості лейкоцитів, з абсолютним контролем без інфекційного чинника [73].

В мета-аналізі Najibandeh S. et al. (2020), що включав 17 досліджень (8914 пацієнтів), NLR $>4,7$ був визначений незалежним предиктором апендициту (чутливість – 88,89% та специфічність – 90,91% з AUC= 0,96), а показник $>8,8$ –

ускладненого апендициту (чутливість -76,92%, специфічність – 100%, AUC=0,91). Автори вважають, що NLR може використовуватись для пріоритетних випадків в хірургії та пацієнтів, хто рутинно не підлягає КТ обстеженню (діти та вагітні) [77]. Інший мета-аналіз, представлений Eun S. et al. (2021) (19 досліджень, 5974 дитини) вказує на помірну прогностичну силу даного показника в дітей з гострим апендицитом (чутливість - 82%; специфічність – 76%) [78].

Наразі відсутні дані щодо диференційних можливостей NLR в когорті пацієнтів з ДКА та/або ГЗЗ ОЧП [60].

Характерні показники перебігу ЦД I типу, зокрема рівень глюкози та HbA1c володіли також прогностичною значимістю серед пацієнтів з ускладненим та неускладненим апендицитом у дітей без ЦД I типу, за свідченням нещодавніх публікацій [79]. Явище глікемічної дизрегуляції (англ. glycaemic dysregulation), що супроводжується патологічними показниками HbA1c спостерігалось в 66% дітей досліджуваної групи. Стрес – гіперглікемія відмічалась у 60% пацієнтів, з критерієм нормоглікемії – 65-99 mg/dl [79].

1.3 Абдомінальний больовий синдром у дітей з цукровим діабетом I типу

Згідно з даними Міжнародної федерації діабету (IDF, 2019), щорічна очікувана захворюваність на ЦД I типу серед дітей віком від 0 до 14р. в європейській популяції становить 25,1 тисяч на рік, при цьому поширеність ЦД I типу в цій групі є найвищою в світі і сягає 162,6 тис. та має тенденцію до зростання [80]. Подібна динаміка відмічається в Україні. Зокрема, абсолютна кількість дітей з ЦД в 2009р. становила 7666 випадків, а в 2018 цей показник зріс до 9105 пацієнтів, без врахування дітей з діагностованим ЦД II типу, неонатальним та MODY-діабетом [10,11]. Таким чином кількість діагностованого ЦД I типу в дитячій популяції зросла на 19%. Глікемічний контроль високого ризику було виявлено у 37,35% пацієнтів (HbA1c > 9,1 %) [81].

Los et al. визначає період з 5-7 років до статевого дозрівання піком маніфестації ЦД I типу в дітей [21]. Подібні дані опубліковані Auzanneau et al. (2020), зокрема 29% пацієнтів з вперше встановленим ЦД I типу підлягають госпіталізації у віці 5-9 років, 16% -10-14 років, 6% -14-19 років [22]. Такі піки захворюваності співвідносні з гнійно-запальною патологією органів черевної порожнини у дітей, зокрема, Withers

et al. (2019) розглядає віковий проміжок від 8 до 10 років, як період найвищої захворюваності на гострий апендицит у дітей [23]. Інше дослідження відзначає пік захворюваності в 11-12 років [82]. При цьому цікавою є оцінка попереднього діагнозу при госпіталізації пацієнтів дитячого віку з клінічним діагнозом ЦД I типу: 78,2% - ЦД I типу, гастроентерит – 2%, тазовий та абдомінальний біль - 0,8%, гострий апендицит – 0,4% та ін [22]. Selbuz et al. (2020) відзначає, що близько 54% пацієнтів скаржаться на диспептичні розлади на момент госпіталізації, при цьому абдомінальний біль спостерігається у 18% пацієнтів [64]. Наразі відсутні опубліковані дані щодо рівня глікемічного контролю у дітей з ЦД I типу у Вінницької області, що є важливим при оцінці ризику ускладнень та результатів лікування даної популяції в хірургічному стаціонарі.

Перебіг цукрового діабету може супроводжуватись як хронічним так і гостро виникаючим болем. Гастропарез є однією з основних причин виникнення хронічного больового синдрому в таких пацієнтів. В загальній популяції гастропарез зустрічається рідко та переважно відмічається в ранньому післяопераційному періоді, як складова післяопераційного реактивного ілеусу [83]. Рідше, власне гастропарез маніфестує при запаленні вісцеральної очеревини при гострому апендициті, дивертикуліті. Втрата цитопротекторних факторів ІСС при панкреатиті, пептичній виразці шлунка, гастро-езофагеальній рефлюксійній хворобі зумовлюють появу гастропарезу в їх гострому клінічному перебігу [83]. Сповільнене спорожнення шлунка спостерігається у 27-65% пацієнтів з ЦД I типу та у 30% з ЦД II типу [84]. В патогенезі даного явища вагомим фактором є ушкодження пейсмейкерних інтерстиційних клітин Каджаля (англ. interstitial cells of Cajal, ICC) за наступними механізмами: 1) Ушкодження функції імунних клітин (макрофаги 2 типу > втрата цитопротекторних властивостей ІСС (каджалопатія) та гладких м'язів); 2) каджалопатія > зниження скоротливої здатності непосмугованих м'язових волокон та поява їх аритмії; 3) атрофія непосмугованих м'язів > зниження вмісту інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) > втрата ІСС [26]. Дефект ІСС при діабетичному гастропарезі підтверджується відсутністю та дизморфізмом ІСС, зменшенням кількості нервових волокон, фіброзом непосмугової мускулатури та

патологічними імунними макрофагальними інфільтратами. Гострий гастропарез виникає на тлі раптового підвищення концентрації глюкози крові та супроводжує ДКА [63]. Висока концентрація глюкози в крові сповільнює швидкість пасажу шлункового вмісту [84].

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) – гостре ускладнення ЦД I типу, зумовлене тріадою патологічних чинників: гіперглікемії, метаболічного ацидозу та кетонемії, що поєднуються з дегідратацією та дисбалансом електролітів [14]. Летальність від ДКА в розвинутих країнах становить - 0,15-0,31%, тоді як в країнах, що розвиваються – 3,4-13,4% [85]. Щорічна захворюваність на дитину з діагностованим ЦД становить 1-10% [85]. Найважчим ускладненням ДКА є клінічно значимий, симптоматичний набряк мозку з летальністю – 20-25%, що розвивається у 0,5-1% дітей [86].

Діагностичні критерії ДКА включають три характеристики: D – концентрація глюкози, K – наявність кетонів, A – підтверджений ацидоз [87].

Критеріями ДКА згідно з рекомендаціями International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (2018) є підвищення глюкози крові вище 11 ммоль/л, рН венозної крові <7.3 та/або бікарбонат в сироватці крові <15 mmol/L і наявність кетонемії (>3mmol/l) з кетонурією більше ніж 2+ на тест-смужці [88,89,90]. При цьому перевага надається вимірюванню кетонів у крові, оскільки такі пацієнти зазвичай знаходяться в стані дегідратації та утворення вторинної сечі уповільнене, тобто при оцінці кетонів лікар отримає показники після останнього акту сечовипускання, також, після ліквідації ДКА бета-гідроксибутират перетворюється в ацетоацетат, який потім екскретується з сечею, даючи хибне уявлення про наявність кетоацидозу, який насправді вже розрішився [87]. Дещо відмінні критерії ДКА використовуються згідно з рекомендаціями Американської Діабетичної Асоціації (ADA) (2009), зокрема до уваги беруть аніонну різницю, нижній рівень глюкози встановлено на 13,9 ммоль/л, а ДКА поділяють на три ступені важкості [87].

Клінічна картина кетоацидозу включає нудоту, блювоту, біль в животі, дихання Куссмауля, порушення свідомості, шок [23,57]. Позитивні симптоми подразнення очеревини спостерігають близько у 12% пацієнтів з абдомінальним синдромом [20]. Клінічна картина ДКА у дітей з вперше виявленим ЦД I типу та тих, хто хворів до

моменту госпіталізації – не відрізняється [86]. Прогностичними факторами розвитку ДКА є інфекція, вперше діагностований діабет, пропущена доза інсуліну [85,91]. Під час інфекції організм продукує гормон росту, глюкагон, кортизол, епінефрин, що діють за контраінсулярним принципом. Така зміна метаболізму спричиняє зростання продукції глюкози та кетонів, таких як ацетон, бета-гідроксибутират, через активізацію глюконеогенезу та глікогенолізу. Накопичення цих кетонів є тригером ДКА у близько 30% пацієнтів з ЦД I типу [85]. Крім того, хронічна гіперглікемія веде до підвищення сприйнятності до інфекції [85,92], формуючи замкнутий цикл виникнення ускладнень. Пацієнтам з інфекцією та ранніми ознаками ДКА (нудота, блювання, біль в животі) рекомендоване вимірювання кетонів у крові та сечі, якщо глюкоза крові перевищує 220мг/дл) [85]. Проте проблемою залишається виникнення абдомінального болю як результату інфекції чи власне ДКА, тобто ДКА може бути як причиною абдомінального болю, так і наслідком перитоніту [93]. Незважаючи на інфекцію, пацієнти з ДКА можуть підтримувати нормотермію та навіть гіпотермію [65], що ускладнює діагностику гнійно-запальних захворювань. Варто також зазначити, що наукові публікації щодо факторів ризику виникнення гнійно-запальних захворювань (ГЗЗ) органів черевної порожнини у дітей з ЦД I типу та їх ускладнень – відсутні та екстраполюються з дорослої популяції, що потребує подальшого дослідження [24].

Поява та посилення абдомінального болю при кетоацидозі свідчить про його прогресування, а приєднання блювоти веде до дегідратації та електролітного дисбалансу [94]. Наразі механізм подразнення очеревини та виникнення болю в животі при кетоацидозі залишається недостатньо вивченим. Xu et al. (2021) наводить декілька теорій виникнення вказаного синдрому: 1) зростання іонів водню в крові подразнює нервові закінчення слизової шлунково-кишкового тракту, що викликає її пошкодження та запалення і, як наслідок – больовий синдром; 2) електролітні розлади, спричинені ацидозом (зниження калію, натрію, хлору), викликають спазм м'язів ШКТ, розширення шлунку та навіть паралітичну кишкову непрохідність; 3) гостра гіперглікемія пригнічує скоротливість жовчного міхура, що зумовлює підвищення тиску в ньому та в жовчних протоках, що веде до появи болю в животі.

Головним тригером абдомінального синдрому вважається ацидоз [95], тому при незначному накопиченні продуктів розпаду (кетоз) такі симптоми переважно відсутні [93].

Поліурія, полідипсія та втрата маси тіла зазвичай передують кетоацидозу, який особливо характерний для дітей (40-75%) [93]. Згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет I типу у молодих людей та дорослих (наказ МОЗ України від 29.12.2014 р., № 1021) розрізняють наступні типи клінічного перебігу кетоацидозу: абдомінальний, колаптоїдний, нефротичний, енцефалопатичний (96). У дослідженні Ніжинської-Астапенко З.П. (2017) у змішаній віковій групі пацієнтів (від 9 до 65 років, n=55), у 25,9% дітей спостерігався абдомінальний варіант кетоацидозу [97]. Клінічна картина включала біль в правій підреберній та епігастральній ділянках, що часто набував дифузного характеру. Явища подразнення очеревини кетоновими тілами, наявність ерозивного гастриту та гострого гастропарезу відігравали важливу роль у виникненні абдомінального болю та асоційованого псевдоперитоніту, що супроводжувався ригідністю м'язів передньої черевної стінки та значним зниженням перистальтики. Авторами відмічено ослаблення перистальтики у всіх пацієнтів, а важкий ДКА супроводжувався повною її відсутністю та патологічним шумом плескоту [97].

1.4 Експериментальні моделі цукрового діабету I типу та перитоніту

1.4.1. Існуючі експериментальні моделі цукрового діабету I типу

Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань у дітей на тлі ЦД I типу має свої особливості, наукове дослідження яких потребує розробки ефективних експериментальних моделей ЦД I типу. Моделювання цієї патології дозволяє проводити оцінку лікувальної ефективності медикаментозних засобів, вивчати перебіг хірургічної патології та її ускладнень на тлі хронічної гіперглікемії, морфологічні та патофізіологічні зміни в органах-мішенях [98]. Тому ідеальна модель ЦД має відповідати таким основним критеріям: 1) містити основні та додаткові патогенетичні ланки розвитку ЦД, що наявні в патогенезі ЦД людини, 2)

бути чутливою до антидіабетичних засобів, 3) має бути придатною до динамічної оцінки патогенезу та впливу лікарських засобів на перебіг захворювання [99].

Відомі експериментальні моделі передбачають хірургічний, хімічний та генетичний способи індукції ЦД I типу [100]. До недоліків хірургічного методу належить необхідність тотальної панкреатектомії, що порушує фізіологічний процес травлення та загрожує розвитком зовнішнього інфікування й 90-100% летальністю серед піддослідних тварин [101]. Саме тому цей метод майже повністю втратив своє практичне значення.

Більш прогресивним та неінвазивним способом є використання генетичних ліній тварин [100]. Найвідомішими з них є ВВ-щурі (diabetes-prone biobreeding rats), в яких ЦД I типу аутоімунного генезу розвивається спонтанно у віці 50-90 діб у близько 90% тварин незалежно від статі [99,102]. Інші генетичні інбредні лінії щурів, зокрема LETL мають генетичну схильність до розвитку діабету, але його початок не контрольований у віковому аспекті та обмежений 30% всередині популяції [103]. Генетичні лінії мишей включають лінію Akita, яка має мутацію в одній алелі гену інсуліну-2 (Ins2), що приводить до дисфункції β -клітин підшлункової залози та розвитку гіперглікемії у віці 5-6 тижнів [104]. Серед недоліків цього методу є економічна неефективність (дороговартісність), супутня патологія (вроджений імунодефіцит - T-лімфоцитопенія, порушення процесів регенерації, низька щільність кісткової тканини та ін.), що унеможливорює їх використання вивчення окремих ускладнень ЦД I типу, наприклад: Akita –нейропатія, NOD-миші (non-obese diabetic mice) – гнійно-запальні захворювання [104].

Хімічні агенти (алоксан, стрептозотоцин) селективно ушкоджують β -клітини підшлункової залози та викликають діабет дозозалежно, що дозволяє уникнути системних токсичних проявів та високої летальності [105,106]. Проте оптимальний шлях введення та дозування досі залишається невирішеним, адже незважаючи на значну кількість публікацій, зокрема деталі технічного опису індукції хімічного Стрептозотоцинового діабету упускаються [101,107]. Стрептозотоцин – гідрофільна субстанція з хімічною формулою - $C_8H_{15}N_3O_7$, вперше виділена з *Streptomyces acromogenes* лабораторією фармацевтичної компанії Upjohn (м. Каламазу; США;

1959), що володіє широким спектром антибіотичної активності [105,108]. Загальноприйнятими вважаються дві некомерційні назви препарату – Стрептозоцин та Стрептозотоцин (англ. Streptozocin; Streptozotocin) [108]. Стрептозотоциновий діабет – наразі є однією із найдоступніших моделей діабету у тварин з мінімальним компонентом інвазії [105,107]. Перевагою такого способу експериментальної моделі є селективне ураження β -клітин острівців підшлункової залози [101,105]. В 1982 році препарат був схвалений FDA для лікування панкреатичних нейроендокринних пухлин [108]. Наразі цей препарат використовується для лікування метастатичної карциноми острівців підшлункової залози, завдяки його тропності та токсичності до вказаної мішені [101,105].

В процесі розкладу Стрептозотоцин продукує іони метилкарбонію, що алкілюють ДНК. Алкілювання пошкоджує клітини, спричиняючи структурні зміни ДНК в формі розривів її ланцюгів (англ. strand breaks), створюючи міжланцюгові ковзаючі нитки (англ. cross-bridges) [109], провокуючи порушення нуклеотидних пар, блокуючи процеси відновлення ДНК, синтезу ДНК та РНК, що врешті викликає клітинну смерть чи апоптоз. Крім того цитогенетичний вплив Стрептозотоцину може спричиняти хромосомні аберації та мікроядра чи обмін ділянками сестринських хроматид [110]. Саме ці властивості та надзвичайна селективна тропність до панкреатичних β -клітин дозволяє успішно індукувати цукровий діабет у лабораторних тварин [108].

Зважаючи на особливості транспорту (GLUT2) Стрептозотоцину до клітин та алкілюючі властивості, він володіє також нефро-та гепатотоксичністю [101,105], що є однією з причин загибелі експериментальних тварин.

Стрептозотоцин викликає загибель β -клітин у переважної більшості гризунів, саме тому типовими об'єктами досліджень є лабораторні миші та щурі [100]. Результативність індукції діабету залежить від кількох факторів: технічної складової (шлях введення, методика приготування розчину, доза препарату), а також характеристик експериментальних тварин, зокрема статі – показники глікемії та ступінь ураження органів-мішеней є вищим у самців-щурів [105]. Такі зміни, вірогідно зумовлені дією естрадіолу в організмі самок, адже ці гормони володіють

антиоксидантними властивостями та захищають β -клітини від апоптозу, зумовленого оксидативним стресом [101].

Значні втрати експериментальних тварин виникають внаслідок гіпоглікемічної фази дії Стрептозотоцину. Goyal S. et al.(2016) детально характеризують глікемічну відповідь після введення Стрептозотоцину, виділяючи 3 послідовні фази: 1) транзиторна гіперглікемія; 2) транзиторна гіпоглікемія; 3) стабільна гіперглікемія [105]. Дозозалежна летальність сягає 100% в дозі ≥ 70 мг/кг при інтраперитонеальному або внутрішньовенному введенні у щурів лінії Wistar [105]. Окремі автори свідчать про 10% летальність при внутрішньовенному введенні 45 мг/кг [111,112]. Враховуючи потенційні модифікуючі фактори, що впливають на ефективність моделювання Стрептозотоцинового діабету I типу, та можливість його призначення у групі здорових тварин й валідність для вивчення гнійно-запальних захворювань, оптимізація протоколу індукції дозволить вивчити клінічний перебіг та патоморфологічні зміни в очеревині при ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу.

1.4.2 Існуючі експериментальні моделі перитоніту

Описані чимало моделей індукції калового перитоніту в лабораторних тварин, включаючи відкриті та міні-інвазивні методи, що залежить від розміру тварини та мети експерименту [113,114,115]. Моделювання перитоніту в щурів здійснюється шляхом порушення цілісності стінки кишки в ході лапаротомії або інтраперитонеальною ін'єкцією калового (ауто) фільтрату чи бактеріальної культури [116,117]. Перший спосіб не дозволяє адекватно оцінити патогенез перитоніту внаслідок формування запального конгломерату в черевній порожнині та супроводжується високою летальністю серед досліджуваних тварин. Декілька досліджень обґрунтовують ефективність використання міні-інвазивного підходу до моделювання бактеріального запалення очеревини у щурів. Зокрема, Buune et al. (2006) описує схему інтраперитонеальної ін'єкції 2 мл суспензії культури *E. coli* та *B. fragilis* ($10^4 - 10^8$ КУО) [118]. В опублікованих дослідженнях суттєво відрізняється об'єм введеного калового фільтрату - від 0,5 до 2 мл, також спосіб розрахунку вказаного об'єму - на кілограм маси тіла або разова доза на тварину [114,119].

Моделювання перитоніту також здійснювалось ін'єкцією ліпополісахариду, калом щурів та операцією лігування сліпої кишки і її пункції [120].

Підсумовуючи викладене, слід відмітити наступне:

1. Диференційна діагностика гострого абдомінального синдрому при гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини на тлі коморбідної патології у дітей є визначальним фактором для проведення вчасного оперативного лікування. Відмічається співпадіння піків первинної захворюваності на ГЗЗ ОЧП та ЦД I типу в цій популяції.

2. У 25,9% пацієнтів діабетичний кетоацидоз клінічно супроводжується вираженим абдомінальним больовим синдромом, блювотою та лейкоцитозом.

3. Підвищення NLR у пацієнтів з ДКА вказує на зростання нейтрофільної фракції та зниження лімфоцитарного компоненту, що вірогідно обумовлено пошкоджуючим впливом кисневих радикалів на ДНК периферичних лімфоцитів, зумовленим гіперглікемією.

4. Моделювання ЦД I типу та коморбідності на його тлі дозволяє проводити оцінку лікувальної ефективності медикаментозних засобів, вивчати перебіг хірургічної патології та її ускладнень на тлі хронічної гіперглікемії, морфологічні та патофізіологічні зміни в органах-мішенях.

5. Очеревина є важливим структурним елементом у патогенезі абдомінального больового синдрому. Оцінка патоморфологічних змін при ГЗЗ ОЧП та ЦД I типу визначає її ступінь залучення в патологічний процес.

За даним розділом опубліковано наступні роботи:

1. Якименко, О.Г., Сучок С.О. (2022) Абдомінальний біль у дітей при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та з гострими ускладненнями цукрового діабету I типу: огляд літератури. Вісник Вінницького національного медичного університету, 26(1), 135–141 [121].

2. Якименко О., Сучок С. Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету I типу. Матеріали міжнародної “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries” : матеріали міжнар. науково-практ. конф. “Modern methods for diagnostics and

treatment: experience of EU countries”, м. Люблін, 27–28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135 [122].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика експериментальних тварин та етапів дослідження

Досліди проведені на 38 білих лабораторних щурах-самцях з початковою масою тіла 180-220 г, віком 6-8 тжн, що були отримані з віварію ВНМУ ім. М.І. Пирогова. Згідно мети та завдань дослідження проводилось в три етапи (Рис.2.1).

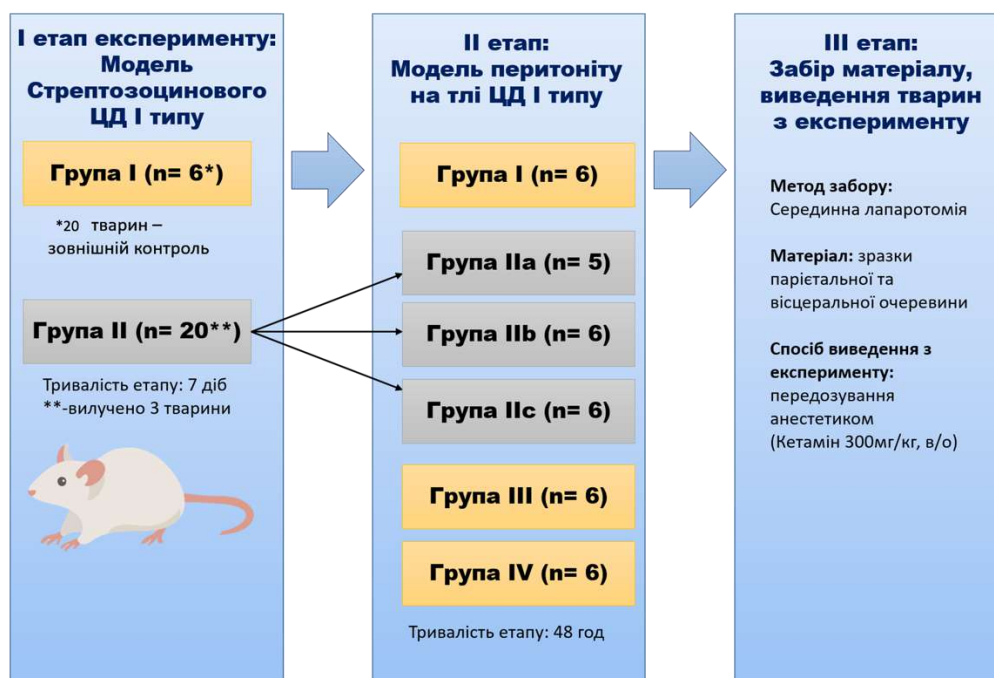


Рис.2.1 Дизайн експериментального дослідження, де група I – контроль, здорові щурі-самці; II – щурі-самці, ЦД I типу, з них: IIa –ЦД I типу, відносний контроль; IIb – перитоніт 24год, ЦД I типу; IIc – перитоніт 48год, ЦД I типу; III – перитоніт 24 год; IV – перитоніт 48 год.

Примітка: *Глікемія <14ммоль/л

Експериментальні дослідження здійснювалися з дотриманням положень Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та згідно дозволу комітету біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова (протокол № 2, від 13.02.23 та №1 від 09.01.25)

Тварини утримувались в умовах науково-дослідної лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова в окремих чистих клітках зі сталим температурним (24-25°C) та світловим режимом (12/12). Раціон годування – комбінований, з вільним доступом до води. Період голодування перед виконанням процедури – 12 год. До початку експериментів

всіх тварин витримували на карантині у відокремлених приміщеннях віварію упродовж 14 діб (відповідно до санітарних правил «Структура та утримання експериментальних біологічних клінік», наказ № 755 від 12.08.1997). Групова рандомізація лабораторних тварин здійснювалась за принципом мінімізації відмінностей за масою тіла. Виведення із експерименту проводилось шляхом передозування анестетиком (Кетамін 5%, 300мг/кг, інтраперитонеально). Всі маніпуляції проводили в стандартних умовах з 8:00 до 16:00. Під час експериментів щоденно контролювали загальний стан тварин, вживання їжі та води, контроль маси тіла здійснювався на 7-у добу експерименту.

Харчування, склад та доступ до води були обумовлені особливостями моделювання Стрептозоцинового ЦД I типу на I етапі дослідження. На другому етапі дослідження тварин утримували на стандартному раціоні з вільним доступом до води. Корекція глікемії не проводилась.

У відповідності до дизайну експериментальної частини наукового дослідження (Рис.2.1) на I його етапі було використано 26 білих щурів-самців: група I - контроль (n=6); група дослідження II (n=20) – модель Стрептозоцинового ЦД I типу. 20 щурів – зовнішній контроль оптимізованої моделі ЦД I типу. Щури помічались водним розчином Бетадину в ділянці холки для розрізнення на різних етапах дослідження та утримувались по 2 тварини в клітці. (Рис. 2.2)



Рис 2.2 Спосіб мічення щура в експерименті

В групі дослідження II моделювали Стрептозоциновий ЦД I типу власною оптимізованою методикою (авторське право на твір №113806, від 15.07.2022) шляхом одноразової інтраперитонеальної ін'єкції розчину Стрептозоцину з розрахунку 60 мг/кг (Рис. 2.3).



Рис. 2.3 Порошок Стрептозотоцину в оригінальному пакуванні

Через 48 годин визначали рівень глікемії глюкометром Accu Check (Roche, Germany). Лабораторний критерій Стрептозоцинового цукрового діабету I типу – рівень глюкози >14 ммоль/л). На 8-ий день експерименту тваринам проводилась повторна оцінка глікемії (лабораторний критерій цукрового діабету I типу – рівень глюкози $>14,0$ ммоль/л); (авторське право на твір №113806, від 15.07.2022). Тварини, лабораторні показники глікемії яких були нижчими за вказані значення критеріїв Стрептозоцинового цукрового діабету I типу, були вилучені із дослідження 10 % (2/20).

Метою другого етапу дослідження створення ефективної моделі перитоніту на тлі ЦД I типу та порівняння патоморфологічних змін з відповідними групами щурів без ЦД I типу.

Щурі групи II дослідження, що відповідали критерію глікемії >14 ммоль/л ($n=17$) були використані в II етапі дослідження та розділені на три підгрупи: IIa ($n=5$); IIb ($n=6$); IIc ($n=6$). Група IIa – контроль перебігу ЦД I типу, протягом 48 год тварини не підлягали жодним процедурам та перебували на звичному режимі харчування з вільним доступом до води; рівень глікемії не корегувався. Оцінка змін очеревини проводилась через 48 год від початку II етапу дослідження.

З метою моделювання перитоніту на тлі ЦД I типу в групах IIb ($n=6$) та IIc ($n=6$) всім тваринам однократно, інтраперитонеально, в нижній лівий квадрант передньої черевної стінки вводився каловий фільтрат у об'ємі 2,0 мл в черевну порожнину шприцом 2,0 мл з голкою 25G (патент України, №127022, від 15.03.2023). Оцінка особливостей перебігу перитоніту проводилась через 24 год в групі IIb та через 48 год в групі IIc шляхом середньої лапаротомії із забором зразків парієтальної та вісцеральної очеревини.

Для порівняння особливостей перебігу та характеристики змін очеревини в умовах перитоніту, на II етапі дослідження також створено групу III ($n=6$) – щурі з перитонітом тривалістю 24 год та групу IV ($n=6$) – щурі з перитонітом тривалістю 48 год за тією ж методикою (див. вище).

Загальна кількість лабораторних тварин, використаних у дослідженні склала – 38. Зовнішній контроль ($n=20$ при в обґрунтуванні топографо-анатомічних

особливостей інтраперитонеальної ін'єкції та ефективності моделі ЦД I типу був залучений у суміжні дослідження, згідно з концепцією 3R (англ. Reduction – зменшення, Refinement – вдосконалення, Replacement – заміна). Виведення тварин з експерименту проводилось передозуванням анестетика Кетаміну, 300мг/кг, в/о.

2.2 Спосіб моделювання цукрового діабету I типу в щурів

Для моделювання ЦД I типу використано 26 лабораторних щурів (група дослідження – 20 тварин; група контролю – 6 тварин).

Розроблений протокол моделювання ЦД I типу включав три ключові компоненти: 1) використання мінімально токсичного дозування препарату; 2) підвищення чутливості лабораторних тварин до введення деструктивного агента; 3) запобігання транзиторній гіпоглікемії (авторське право на твір №113806, від 15.07.2022).

В моделі використовували хімічний діабетоген - Стрептозоточин (Стрептозочин) (Streptozotocin/Streptozocin) - 2-дезоксид-2-[[метил(нітросо)аміно]карбоніл)аміно)-(α і β)-D-глюкозопіраноза (C₈H₁₅N₃O₇) – природний антибіотик, що продукується *Streptomyces achromogenes*; володіє діабетогенною дією завдяки токсичності до β-клітин підшлункової залози. Стрептозоточин потрапляє в клітину за допомогою глюкозо-транспортера GLUT2. Стрептозоточин володіє селективною цитотоксичною дією на β-клітини за рахунок наявності групи нітрососечовини в складі молекули [105].

Порошок Стрептозочину (Streptozocin, S0130, Sigma-Aldrich), що зберігався у морозильній камері при -20°C розчиняли в цитратному буфері (0,1М; рН= 4,5). Свіжоприготований розчин Стрептозочину (10,0 мг/мл) вводили інтраперитонеально з розрахунку 60 мг/кг в перші 10 хвилин після приготування для запобігання деградації діючої речовини. Для інтраперитонеальної ін'єкції застосовували інсуліновий шприц 1,0 мл з голкою 29G.

Протокол включав 12 –годинний період голодування перед індукцією. Всім тваринам забезпечувався пероральний прийом 10% розчину глюкози в перші 24 год після індукції ЦД I для запобігання ранньої летальності. Контроль глікемії через 48 /96 / 168 годин. Критерій ЦД I типу: рівень глюкози >14 ммоль/л.

2.3 Спосіб моделювання перитоніту на тлі цукрового діабету I типу в щурів

З метою моделювання перитоніту на тлі ЦД I типу використано 17 лабораторних щурів з ЦД I типу та 12 щурів – відносний контроль.

Моделювання перитоніту здійснювалось способом, захищеним патентом України № 127022 за допомогою інтраперитонеальної ін'єкції 2 мл калового фільтрату групі щурів з Стрептозотоциномим ЦД I типу, індукованим за нашою методикою (авторське право на твір №113806, від 15.07.2022). Оцінка патоморфологічних змін здійснювалась через 24 та 48 годин.

2.4 Вимірювання рівня глюкози в експерименті

Вимірювання глюкози крові в експериментальних тварин проводилось за допомогою компактного глюкометра Accu Check Activ (Рис.2.4).



Рис.2.4 Система для вимірювання рівня глюкози в експерименті (зліва направо: тест-смужки для вимірювання глюкози зі зразками крові щурів; глюкометр; оригінальна шприц-ручка)

Принцип роботи глюкометра заснований на рефлективному методу фотометрії. Глюкометр відображає значення глюкози крові, що відповідає плазмі крові. Діапазон

значень – 0,6 – 33,3 ммоль/л (10 – 600 мг/дл). Об'єм зразка крові – 1-2 мкл. Температурний режим +8 – +42 °С.

З глюкометром використовувались оригінальні тест-полоски. Тривалість визначення показника тест-полоски в глюкометрі – 5 секунд, при нанесенні крові поза глюкометром – 8 сек.

Враховуючи особливості анатомічної будови тіла щура (наявність хутряного покриву та ороговілий епідерміс хвостового відділу), ми обрали ділянку вушної раковини оптимальним методом забору достатнього об'єму крові. Ця ділянка позбавлена густої шерсті, містить густу сітку поверхнево розташованих судин кровоносного русла, є легко доступною при виконанні процедури та підходить для виконання повторних маніпуляцій (Рис 2.5).

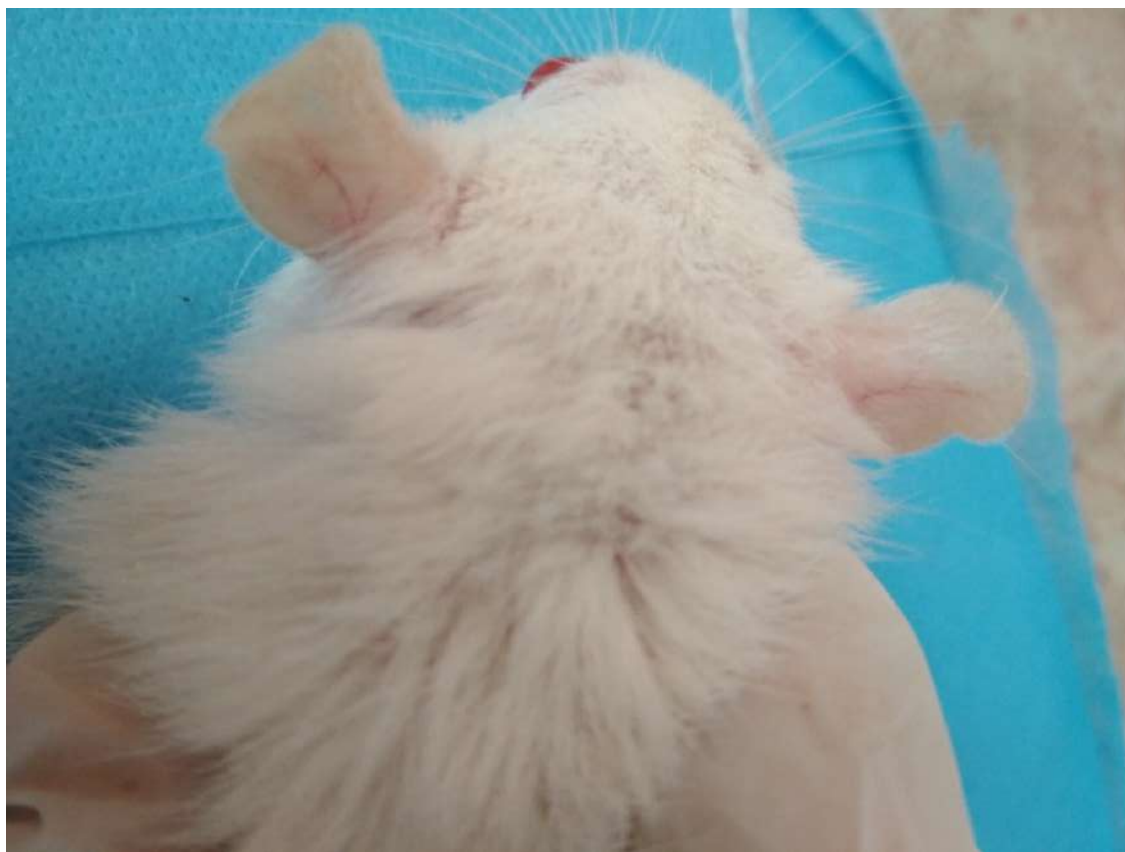


Рис. 2.5 Вушні раковини щура з поверхневою сіткою дрібних судин

Стандартна шприц-ручка в комплекті глюкометра не володіє ефективною здатністю при виконанні процедури в експериментальних щурів, тому прокол був замінений на міні-розріз гострокінцевим скальпелем після попередньої обробки ділянки забору крові. Після виконання процедури, здійснювалась повторна обробка

ділянки антисептиком. Маніпуляція супроводжувалась спонтанним припиненням кровотечі після 30-60 сек механічного притиснення.

Вимірювання рівня глюкози здійснювалось перед початком експерименту, при верифікації ЦД I типу через 48 год, 96 та 168 год після виконання інтраперитонеальної ін'єкції Стрептозотоцину.

2.5 Загальна характеристика пацієнтів та груп дослідження

Дослідження проводилось на базі КНП «Вінницька обласна дитяча лікарня Вінницької Обласної ради» та КНП "Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної Ради"; КП "Хмельницька міська дитяча лікарня". У зв'язку зі зміною маршруту педіатричного пацієнта, ретроспективна частина дослідження охоплювала період з 2016 по 2021 рр. у КНП «ВОКВЕЦ ВОР» та 2016- 2023 рр. в інших закладах, відповідно; й здійснювалась на основі аналізу медичних карт стаціонарних хворих. Метою цього етапу було вивчення поширеності гнійно-запальних захворювань ОЧП у пацієнтів з ЦД I типу, ретроспективної коморбідності ГЗЗ ОЧП та кетоацидозу; поширеності кетоацидозу, асоційованого з гострим абдомінальним синдромом, серед дитячої популяції. Крім того оцінювались показники глікемічного контролю та загально-клінічні, біохімічні лабораторні та інструментальні дані обстеження пацієнтів з гострим абдомінальним синдромом. Проспективний етап включав період з 2018 по 2024 рр. на базі КНП «Вінницька обласна дитяча лікарня Вінницької Обласної ради».

За досліджуваний період було відібрано 185 пацієнтів з ДКА, 70 пацієнтів з ГЗЗ ОЧП та 11 пацієнтів з ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу.

На основі ретельного аналізу первинних даних та формування показників поширеності захворювань, що вивчались, (266 пацієнтів) було сформовано чотири групи пацієнтів, які підлягали подальшому дослідженню та відповідали анамнестичним та лабораторним критеріям включення в дослідження (150 пацієнтів) (Табл. 2.1).

Група I (n=48) – пацієнти з ДКА, що не супроводжувався больовим синдромом; група II (n=21) – пацієнти з ДКА та абдомінальним больовим синдромом; група III (n=70) – пацієнти з гострим гнійно-запальним захворюванням (гострий апендицит)

без ЦД I типу; група IV (n=11) - пацієнти з гострим гнійно-запальним захворюванням на тлі ЦД I типу в т.ч. ДКА. Критерії включення в кожен з груп представлені на Табл. 2.1.

Таблиця 2.1 Критерії включення в клінічні групи дослідження

№ групи	Нозологічна група	Критерії включення
Група I	Кетоацидоз, без гострого абдомінального болю	<ul style="list-style-type: none"> • Підтверджений (вперше діагностований) ЦД I типу • рН венозної крові <7,3 • рівень глюкози плазми венозної крові >11ммоль/л • відсутність гострого абдомінального болю • тривалість симптомів <48 год
Група II	Кетоацидоз, гострий абдомінальний біль	<ul style="list-style-type: none"> • вік 5-18р. • підтверджений (вперше діагностований) ЦД I типу) • рН венозної крові <7,3, • рівень глюкози плазми венозної крові >11ммоль/л, • наявність гострого абдомінального болю. • тривалість симптомів <48 год
Група III	Абдомінальний синдром, гострий апендицит	<ul style="list-style-type: none"> • вік 5-18р. • рівень глюкози <5,5ммоль/л • наявність абдомінального болю+оперативне втручання (патологічно змінений апендикс). • тривалість симптомів <48 год
Група IV	ЦД I типу, гострий апендицит	<ul style="list-style-type: none"> • підтверджений (вперше діагностований) ЦД I типу • гострий абдомінальний біль+ оперативне втручання (патологічно змінений апендикс)

Критерії виключення:

Група I: 1) рН крові на момент госпіталізації > 7,30 або відсутність даного показника;

2) скарги на наявність гострого абдомінального болю або анамнестичні дані щодо наявності абдомінального болю (у разі порушення свідомості);

3) наявність супутньої ендокринної патології, що супроводжується змінами вуглеводного та електролітного балансу (окрім ЦД I типу);

4) відсутність письмової інформованої згоди батьків (для проспективного етапу дослідження).

Група II: 1) рН крові на момент госпіталізації $> 7,30$ або відсутність даного показника;

2) відсутність больового абдомінального синдрому, в тому числі анамнестичного (при порушенні свідомості пацієнта);

3) наявність супутньої ендокринної патології, що супроводжується змінами вуглеводного та електролітного балансу (окрім ЦД I типу);

4) Наявність гострого гнійно-запального захворювання органів черевної порожнини, що підтверджене патоморфологічним дослідженням.

5) відсутність письмової інформованої згоди батьків (для проспективного етапу дослідження).

Група III: 1) Вік на момент госпіталізації < 5 років.

2) Наявність супутньої ендокринної патології, що супроводжується змінами вуглеводного та електролітного балансу;

3) Наявність зміненої анатомії передньої черевної стінки за рахунок вроджених вад та попередніх реконструктивних оперативних втручань на передній черевній стінці, відставання в психічному розвитку, що унеможливорює об'єктивну оцінку наявності больового синдрому;

5) Відсутність письмової інформованої згоди батьків (для проспективного етапу дослідження).

Група IV: 1) Вік на момент госпіталізації < 5 років.

2) Наявність супутньої ендокринної патології, що супроводжується змінами вуглеводного та електролітного балансу (окрім ЦД I типу);

3) Наявність зміненої анатомії передньої черевної стінки за рахунок вроджених вад та попередніх реконструктивних оперативних втручань на передній черевній стінці, відставання в психічному розвитку, що унеможливорює об'єктивну оцінку наявності больового синдрому;

5) Відсутність письмової інформованої згоди батьків (для проспективного етапу дослідження).

Етичні аспекти ретроспективної частини дослідження дотримані згідно з протоколу комітету біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова № 2 від 13.02.23 та №1 від 09.01.25.

Оцінка антропометричних та гендерних показників показала, що групи обстеження були співставними (Табл. 2.2).

Таблиця 2.2 Гендерно-вікова структура груп дослідження

№ групи	Стать	n	%	Вік (M±m) років	p
Група I (ДКА-АБ)	ч	22	46	11,59±3,55	p=0,9636
	ж	26	54	11,54±4,26	
Група II (ДКА+АБ)	ч	4	19	9,50±1,91	p=0,1789
	ж	17	81	12,64±4,34	
Група III (ГА)	ч	41	59	10,58±3,62	p=0,2688
	ж	29	41	11,52±3,16	
Група IV (ГА+ДКА)	ч	6	54,5	10,1±4,07	p=0,4396
	ж	5	45,5	13,8±2,68	

$p < 0,05$ – різниця між групами статистично значима.

Як свідчать отримані дані, абдомінальний больовий синдром частіше виникав у пацієнтів жіночої статі з ДКА, аніж чоловічою статі (81% та 19% відповідно), проте така різниця не була достовірно значима ($p=0,0574$).

Загальним критерієм включення була інформована згода батьків та пацієнта щодо включення його в дослідження. Текст інформованої згоди був розроблений локальним незалежним етичним комітетом на підставі біоетичної експеризи.

Клінічний діагноз гострого апендициту був підтверджений шляхом патоморфологічного дослідження в усіх пацієнтів груп III та IV.

Класифікаційний розподіл здійснювали за загальноприйнятою патанатомічною класифікацією гострого апендициту (А. І. Абрикосов, 1957):

- 1) Катаральний (поверхневий) апендицит, первинний афект.

2) Флегмонозний апендицит:

- Простий флегмонозний апендицит.
- Флегмонозно-виразковий апендицит.
- Апостематозний апендицит:

⇒ без перфорацій;

⇒ із перфорацією.

3) Гангренозний апендицит (первинний, вторинний):

- без перфорації;
- із перфорацією.

В групі ІІІ патоморфологічні зміни відповідали катаральному 11,43% (n=8/70), простому флегмонозному 37,14% (n=26/70) (Рис.2.6), флегмонозно-виразковому 30% (n=21/70) (Рис.2.7) та гангренозному апендициту 21,43% (n=15/70), що вказує на домінуючу поширеність флегмонозного апендициту в цій групі.

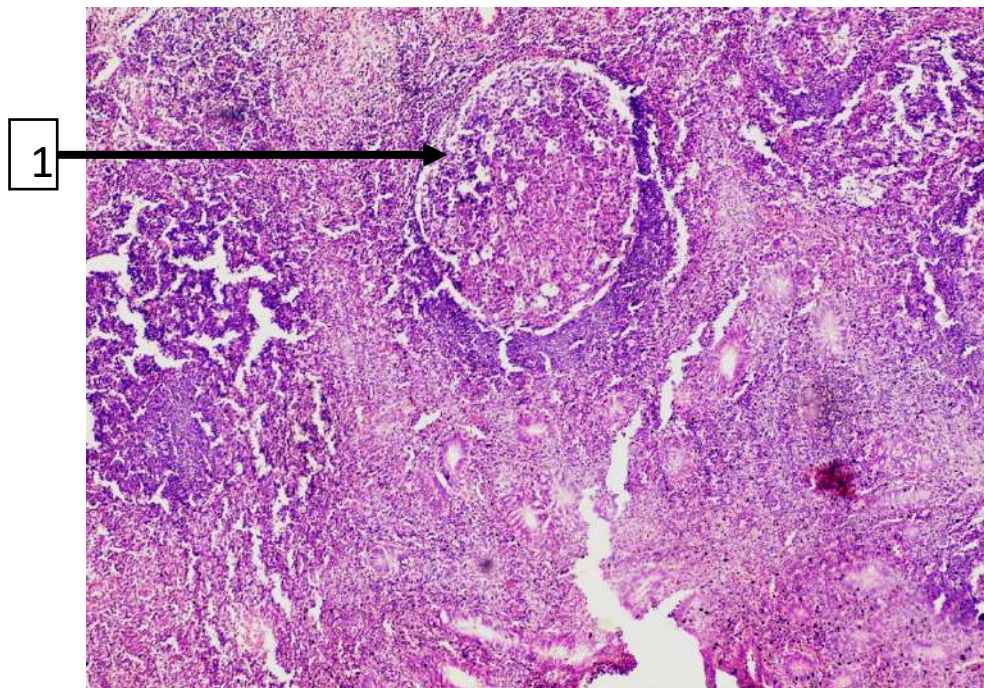


Рис. 2.6 Простий флегмонозний апендицит. Виражена реактивна фолікулярна гіперплазія лімфоїдного апарату апендикса (1). Забарвлення: гематоксиліном і еозином. x 100.

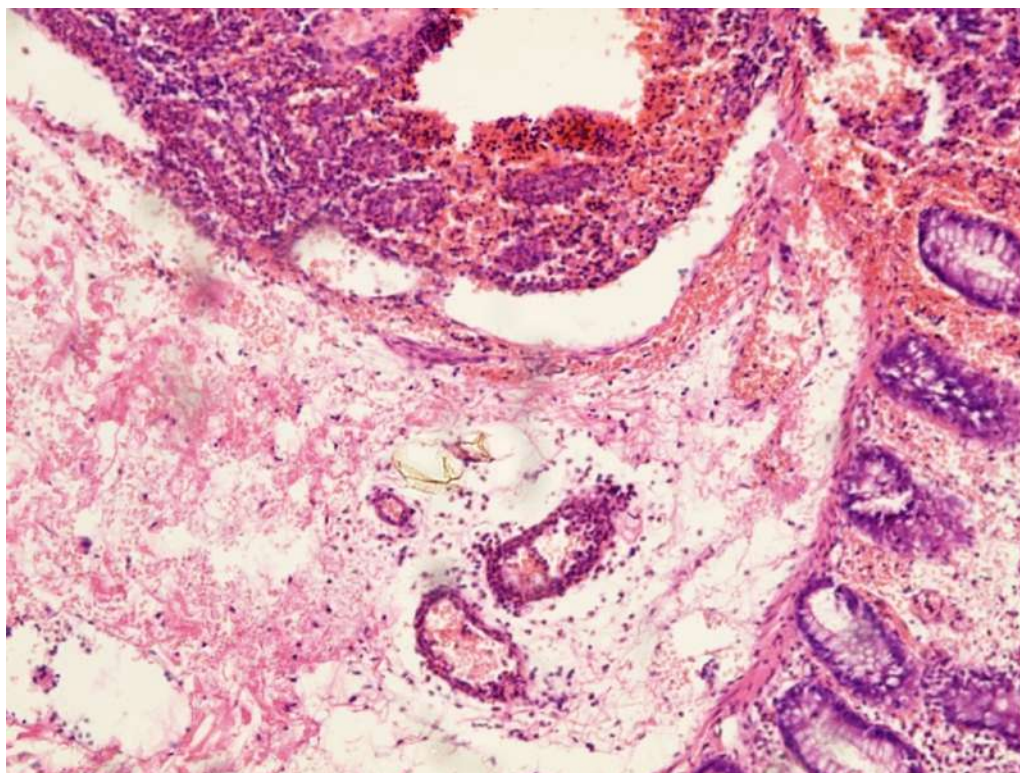


Рис. 2.7 Флегмонозно-виразковий апендицит. Виражений набряк підслизової оболонки, периваскулярна лейкоцитарна інфільтрація, формування абсцесу в підслизовій оболонці, поширені крововиливи в слизовій оболонці. Забарвлення: гематоксиліном і еозином. x 100.

2.6 Методи лабораторних та інструментальних досліджень

2.6.1 Загально-клінічні лабораторні дослідження

При проведенні клінічного дослідження крові користувались аналізатором гематологічним MicroCC-20Plus, (№ 801701036; High Technology, Inc., США), досліджували числову концентрацію лейкоцитів (WBC); $10^9/\text{л}$; еритроцитів (RBC), $10^{12}/\text{л}$; тромбоцитів (PLT), $10^9/\text{л}$; масову концентрації гемоглобіну (HGB), г/л; середній об'єм еритроцита (MCV), фл., на базі цих вимірювань обчислювали інші показники крові. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) визначали за Панченковим, виконували морфологічне дослідження лейкоцитів з ручним підрахунком лейкоцитарної формули.

При проведенні клінічного аналізу сечі враховували добовий діурез, колір, прозорість, реакцію сечі, наявність цукру за допомогою індикатора, питому вагу, вміст білка біуретовим способом, жовчних пігментів способом Розіна (1 % розчин

йоду), виконували мікроскопію нативного препарату та організованого і неорганізованого осаду (солі).

2.6.2 Біохімічні дослідження

Для проведення досліджень використовували аналізатор біохімічний ACCENT-220S (№ ХА-8С001485Т; PZ CORMAY S.A., Польща). Аналізатор призначений для вимірювання оптичної густини біологічних розчинів на фіксованій довжині хвилі та обчислення на базі цих вимірювань біохімічних показників біологічних проб згідно з методиками вимірювань.

Спектр біохімічних аналізів крові включав цукор крові, глікозильований гемоглобін та глікемічні профілі хворим із ЦД І типу, білірубін і його фракції – за діазореакцією в присутності акселератора (метод Йендрашика-Клеггорна-Грофа); сечовина за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом, креатинін за кольоровою реакцією Яффе–Поппера, електроліти, загальний білок та білкові фракції – рефрактометричним методом.

Оцінка рН венозної крові та аналітів крові (pCO_2 та pO_2) проводилась на автоматичному аналізаторі газів крові Easy Blood Gas (серійний номер –20061031; Medica Corporation, США) із застосуванням іон-селективних електродів. Критерії діабетичного ацидозу представлені в Табл. 2.3.

Таблиця 2.3 Критерії ацидозу в дітей з ЦД І типу

Ступінь ДКА	Показник рН
Легкий	7,30 – 7,25
Помірний	7,24 – 7,0
Важкий	<7, 0

Молярна концентрація іонів K^+ , Na^+ , Cl^+ визначались аналізатором електролітів EasyLyte Plus (серійний номер – 83029 BNKC; Medica Corporation, США) із застосуванням іон-селективних електродів.

2.6.3. Патоморфологічне дослідження

Взятий ексцизійний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, потім промивали, зневоднювали, заливали в парафін за стандартною схемою та готували зрізи на мікротомі товщиною 7 мкм. Виготовлені гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном та еозином. Оцінка зрізів проводилась під світловим мікроскопом OLYMPUS BX-41 (МОЗ України Свідоцтво про державну реєстрацію № 8120/2008, код 9011800000 збільшення: $\times 40$; $\times 100$; $\times 200$). За допомогою плати відеозахоплення «Leadtek WinFast VC 100» кольорове зображення гістологічних препаратів виводилось на екран монітора й подальшим збереженням знімків. Морфометрію здійснювали за допомогою морфометричної програми Quickphoto micro 2.3 (ліцензійна згода № 925113924). Склад і співвідношення елементів запальної клітинної інфільтрації вивчався за допомогою імерсійної мікроскопії (збільшення $\times 1000$). Підрахунок паличкоядерних лейкоцитів (ПЯЛ), лімфоїдних, макрофагальних елементів здійснювався не менше, ніж в 10 полях зору.

2.7 Методи статистичної обробки

З метою статистичної обробки використовували програмний пакет для статистичного аналізу STATISTICA v.10.0 (StatSoft, USA) та епідемічний калькулятор – EpiTools [123]. Дані представлено у вигляді $M \pm SD$, де M - середнє значення показників, SD - стандартне відхилення та/або медіани значень. Параметричний аналіз нормально розподілених даних здійснювався на основі 2-вибіркового, 2-хвостового t-тесту Стьюдента, непараметричні дані оцінювались за допомогою точного критерію Фішера, для оцінки відмінностей серед > 2 груп, використовували аналіз ANOVA. Кореляційний аналіз здійснювався з розрахуванням коефіцієнта рангової кореляції Спірмана (r_s).

Відношення шансів (Odds Ratio) визначали за допомогою статистичного онлайн калькулятора використовуючи програмне забезпечення MedCalc. Відношення шансів (ВШ) розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників відношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення відношення шансів, що дорівнює 1.

Наявність асоціацій між значенням NLR та наявністю ГЗЗ ОЧП оцінювалась методом бінарної логістичної регресії. Для прогностичної оцінки застосували метод аналізу кривих операційних характеристик (ROC-analysis – Receiver Operating Characteristic curve analysis). В ході аналізу розраховувалась площа під ROC-кривою (AUC – Area under the curve), а також показники специфічності та чутливості. Модель вважалась адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Значення $p \leq 0,05$ вважалось статистично значимим. Для визначення оптимальної точки відсічення показника NLR використовували максимальне значення індексу Юдена (чутливість + специфічність – 1).

За результатами розділу опубліковано наступні роботи:

1. Патент на винахід № 127022, Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів / Якименко О.Г., Сучок С.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 202002722 ; заявл. 05.05.20; опубл. 16.03.23, Бюл. № 11. 3 с. [124].

2. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів : а. с. 116397 Україна : 000863/АП/23 / № с202205714 ; заявл. 26.12.2023 ; опубл. 31.03.2023, Бюл. № 74. 2 с. [125].

3. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання Стрептозотоцинового діабету I типу у щурів: а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / № с202202844 ; заявл. 05.07.2022; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с. [126].

РОЗДІЛ 3

РОЗРОБКА ЕФЕКТИВНОЇ МІНІ-ІНВАЗИВНОЇ МОДЕЛІ ПЕРИТОНІТУ В ЩУРІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ

3.1 Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції у щурів

З метою забезпечення мінімального ушкодження органів черевної порожнини, на основі керівництва «The Laboratory Rat» Krinke (2000) та отриманих власних топографічних даних [132] було розроблено оригінальний протокол інтраперитонеальної ін'єкції щурів (свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію №5, від 28.02.2020). Враховуючи видимі анатомічні орієнтири тіла щура, а саме: отвір препуціального мішка, хрящову частину мечоподібного відростка, пахвинні складки та переважну локалізацію сліпої кишки було запропоновано спосіб розрахунку місця інтраперитонеальної ін'єкції, який враховував ці анатомічні особливості та здійснювався наступним чином.

При потребі виконання інтраперитонеальної ін'єкції лікувального препарату, попередньо седованій лабораторній тварині у положенні на спині (Метамізол натрію 50% - 0,1 мл/кг + Хлорпромазину гідрохлорид 2,5% - 0,1 мл/кг в/м) кольоровим маркером проводили серединну лінію від зовнішнього отвору уретри (ділянка препуціального мішка) (А) до мечовидного відростка (В). Через точку, що ділить її навпіл (С), проводили перпендикуляр по лівій половині передньої стінки живота. У ліву здухвинну ділянку опускали бісектрису, утвореного кута 90° до пахвинної складки (D). Місце для ін'єкції визначали як точку, що лежить на ½ лінії утвореної бісектрисою кута (E) (Рис.3.1.; 3.2.).

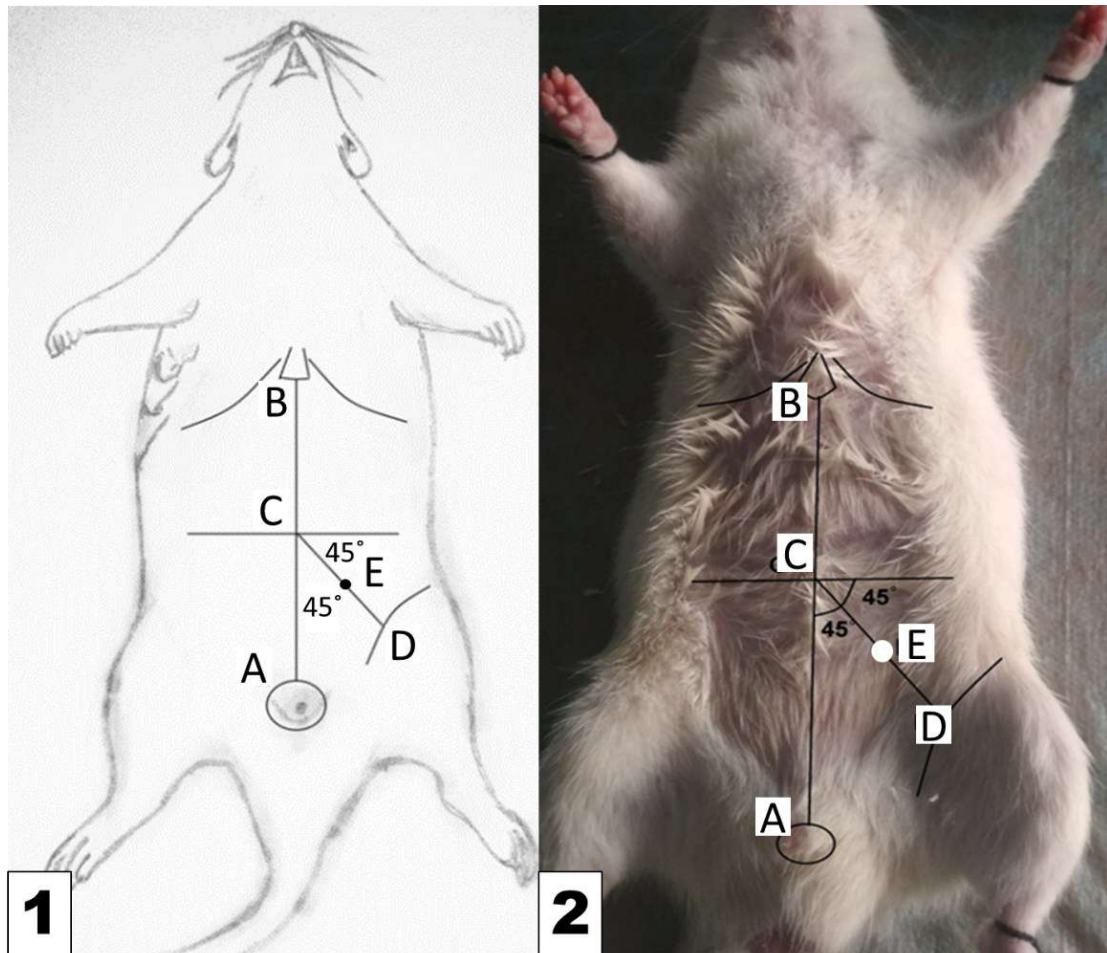


Рис.4.1. Фотопринт: схематичне зображення (1) та топографічна анатомія передньої черевної стінки щура (2) з визначеним місцем інтраперитонеальної ін'єкції (тварина зафіксована) (група II, тварина №1), де А- отвір уретри; В- мечовидний відросток; С- середина відрізка АВ; D-бісектриса прямого кута, проведеного через точку С; Е – середина бісектриси CD (місце для інтраперитонеальної ін'єкції).

Перед ін'єкцією тричі здійснювали обробку лівої здухвинної ділянки 10% розчином Бетадину або етилового спирту 96,0%. В момент виконання інтраперитонеальної ін'єкції застосовували інсуліновий шприц 1 мл U-40, 29G (0,33×12,7), тварині надавали положення Тренделенбурга (40°), для переміщення органів черевної порожнини у верхні квадранти та запобігання їх ушкодження. Голка вводилась під кутом 45° до поверхні передньої черевної стінки до відчуття її «провалювання» (4-6мм) в попередньо визначеній точці.

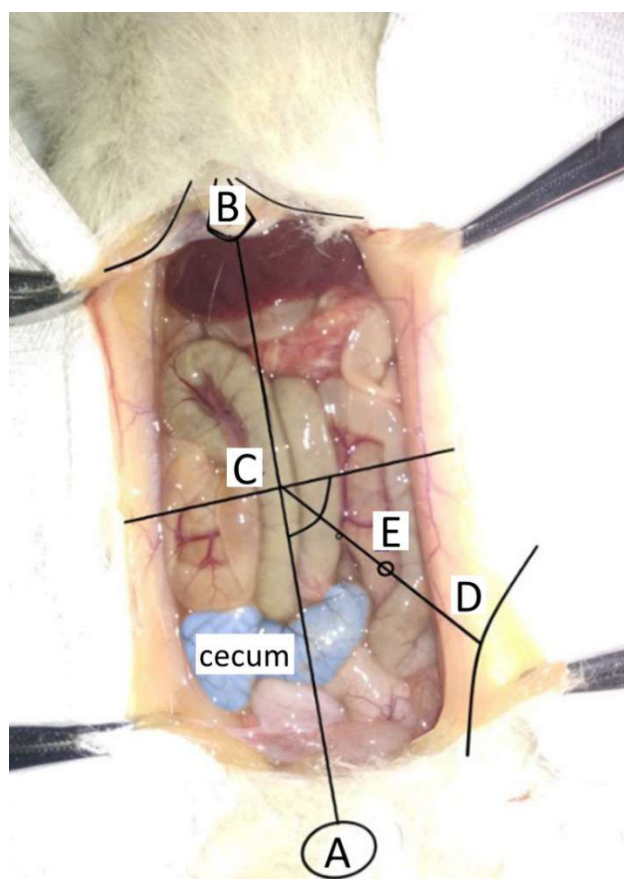


Рис.3.2. Фотопринт: Вигляд черевної порожнини щура в положенні на спині під час лапаротомії з умовними позначеннями (група Па, тварина № 3); де А- отвір уретри; В- мечовидний відросток; С- середина відрізка АВ; D-бісектриса прямого кута, проведеного через точку С; Е – середина бісектриси CD (місце для інтраперитонеальної ін’єкції); сесум – сліпа кишка.

Запропоноване технічне рішення має суттєві переваги: обґрунтовує місце та точку виконання інтраперитонеальної ін’єкції та знижує ризик ятрогенного ушкодження органів черевної порожнини.

3.2 Методика моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу в щурів

Метою даного етапу була комплексна оптимізація способу індукції Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів з комбінацією заходів щодо зниження загальнотоксичного впливу реагентів, запобігання транзиторної гіпоглікемії та, як наслідок, високої летальності. В експерименті було використано 20 щурів-самців, з масою 200-220г. Зовнішній контроль ЦД I типу – 20 щурів В процесі експерименту витримувався 12-годинний період голодування лабораторних тварин

перед виконанням ін'єкції. Протягом 24 годин після індукції щурі отримували per os 10% розчин глюкози ad libitum для попередження транзиторної гіпоглікемії. Поставлене завдання досяглося одноразовим інтраперитонеальним введенням розчину Стрептозотоцину у дозі 60мг/кг щурам з наступною верифікацією значимої гіперглікемії (>14ммоль/л) через 48 год та на 8 добу експерименту із забором матеріалу для оцінки макро-і мікроскопічних змін очеревини.

Протягом перших 4 годин після експерименту тварини знаходились в стані помірної седації. Звична рухова активність та явища грумінгу повністю відновились протягом 6 годин після ін'єкції. У 2 тварин відмічалось щадіння лівої задньої кінцівки. Харчова поведінка залишилась без змін.

При контрольному огляді через 24 год. виявлено 1 тварину експериментальної групи - 5% (1/20) без ознак життєдіяльності. Тварина виключена з дослідження. Летальність у контрольній групі через 24 год - 40% (8/20), у 3 тварин рухова активність знижена, грумінг протягом 30 хв. активного спостереження не відмічався; 48 год – 55% (11/20), $p=,0166$.

Враховуючи трифазну дію Стрептозотоцину при індукції діабету [105], а саме наявність гіпоглікемічної фази, що може бути помилково сприйнята як негативний результат індукції діабету в перші 24-48 год, ми вважаємо доцільним 48-годинний інтервал для верифікації ЦД I типу з обов'язковим призначенням 10% розчину глюкози ad libitum протягом 48 год після ін'єкції замість води.

Враховуючи потребу в ефективному моделюванні деструктивного процесу в β -клітинах з мінімальним токсичним ураженням інших систем організму, ми використали проміжні показники дозування – 60 мг/кг для ЦД I типу, які є безумовно вищими в порівнянні з класичними моделями для вивчення перебігу ЦД II типу – 35 мг/кг [8]. Через 48 год у щурів обох груп відмічались типові стійки та активність у центральній площині «відкритого поля». У окремих тварин відмічалась незначна неохайність у вигляді скуйовдженої шерсті (Рис.3.3, А). Тварини залишались активними, тривалість перебування біля поїлки становила 20-30 с.



Рис. 3.3 А- Щур експериментальної групи, 48 год після ІІ ін'єкції Стрептозотоцину; Б - реверсія показника глікемії в щура експериментальної групи через 96 год від початку експерименту.

Чергове контрольне вимірювання глікемії (96 год) виявило її зниження $< 14,0$ ммоль/л у двох тварин експериментальної групи, що було ідентифіковано як реверсію [105] (Рис.4.3,Б). Тварини були вилучені з подальшого моніторингу в рамках дослідження.

Через 168 год експерименту тварини обох груп дещо летаргічні, проте типові патерни харчової та дослідницької поведінки зберігаються. При подразненні тактильним чинником характерне «завмирання», припинення дії чинника супроводжується відновленням активності (поява стійок та грумінгу).

Зміни маси тіла тварин експериментальної групи представлено нижче (Рис. 3.4).

Незважаючи на зниження маси тіла щурів, показники до індукції та після моделювання ЦД І типу статистично вірогідно не відрізнялись ($p= 0,11206$).

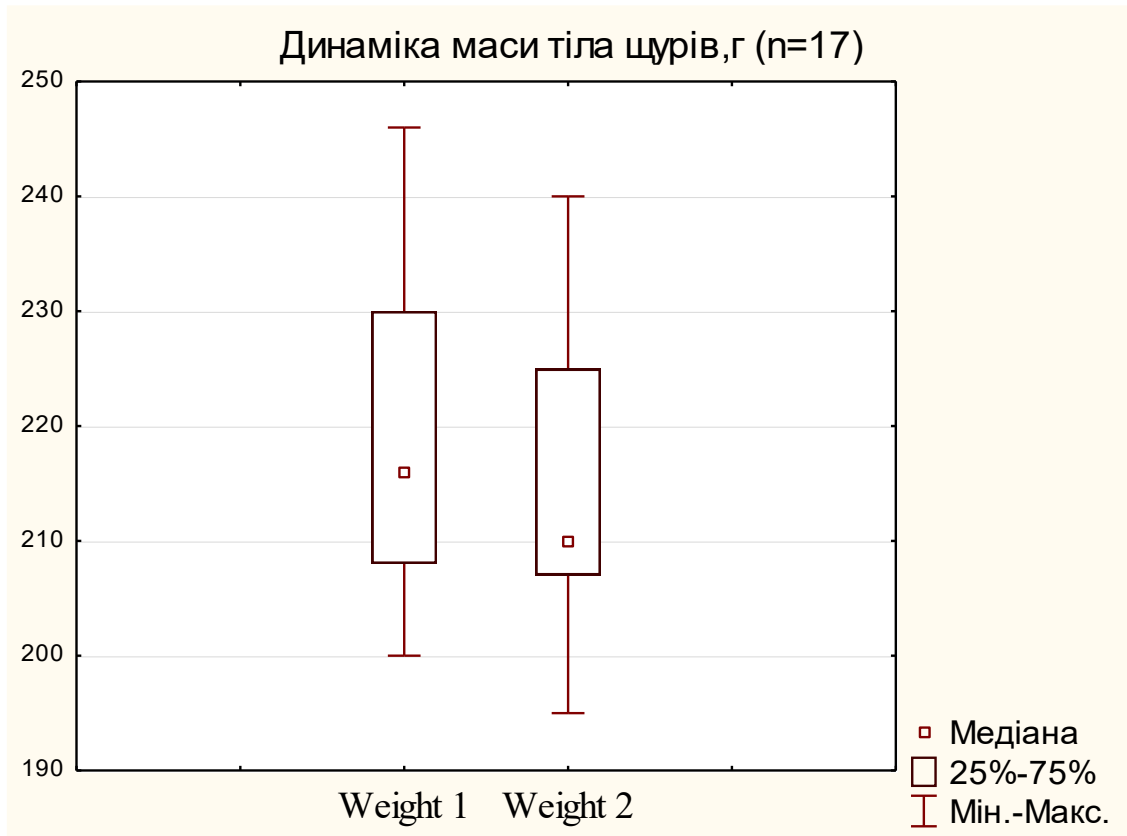


Рис 3.4. Динаміка маси тіла статевозрілих щурів-самців до (Weight 1) та після індукції Стрептозотоцинового ЦД I типу (Weight 2) через 168 год; $p= 0,11206$.

Через 48 год верифіковано рівень глікемії >14 ммоль/л у 95% (19/20) тварин експериментальної групи та 40% (8/20) тварин контрольної групи (1 щур з глікемією 12,8 ммоль/л – був вилучений з подальшого дослідження). Середні показники перевищували порогові майже удвічі. Динамічне вимірювання глікемії показало вірогідне підвищення рівня глікемії (Таблиця 4.2.1). Максимально зафіксований показник – 28,4 ммоль/л; 30,2 ммоль/л та 33,14 ммоль/л через 48 /96 / 168 годин, відповідно у експериментальній групі.

Таблиця 3.1 Динаміка глікемії у статевозрілих щурів-самців

Показник Тварини	(G-1)	n	(G-2)	n	(G-3)	n	(G-4)	n
	Показники глікемії натще до STZ- ін'єкції, ммоль\л	(%)	Показники глікемії через 48год після ін'єкції, ммоль\л	(%)	Показники глікемії через 96 год після ін'єкції, ммоль\л	(%)	Показники глікемії через 168 год після ін'єкції, ммоль\л	(%)
Експериментальна група (ЕГ)	4,72±0,73	20 (100)	25,03±2,45 p=0,0000*	19 1† (95)	26,54±1,87 p=0,0000* p=0,02982**	17 2‡ (85)	28,6±2,49 p=0,0000* p= 0,00063**	17 (85)
Контрольна група (КГ)	4,94±0,78	20 (100)	25,93±1,46 p=0,0000*	9 11† (45)	27,17±1,74 p=0,0000* p=0,15908**	8 1× (40)	28,33±2,64 p=0,0000* p= 0,04851**	8 (40)
Достовірність різниці (p) між показниками ЕГ та КГ	0,363	-	0,339	-	0,423	-	0,803	-

Примітка:

†- тварина загинула; ‡-у тварини зареєстровано реверсію; × - порогова глікемія не досягнута.

* у порівнянні з показниками G-1 для залежних вибірок;** у порівнянні з показниками G-2 для залежних вибірок.

Отже, оптимізований протокол індукції цукрового діабету I типу у статевозрілих щурів-самців введенням Стрептозотоцину (60 мг/кг) шляхом інтраперитонеальної ін'єкції з дотриманням 12 –годинного періоду голодування та запобігання гіпоглікемії шляхом перорального введення 10% розчину глюкози є ефективним способом моделювання вказаної патології, що зумовлює розвиток клінічно значимої гіперглікемії (>14ммоль/л) через 48 годин. Забезпечення перорального прийому 10% розчину глюкози в перші 24 год після індукції ЦД I супроводжуються нижчою летальністю – 5% (1/20) лабораторних тварин у порівнянні з контрольною групою - 55% (11/20), p=0,0166. Важливим аспектом є своєчасне виявлення та фіксація спонтанного відновлення нормоглікемії шляхом моніторингу рівня глюкози у тварин після лабораторної верифікації ЦД I типу.

3.3 Спосіб моделювання перитоніту на тлі ЦД I типу в щурів

Завданням даного етапу дослідження було моделювання розлитого гнійного перитоніту на тлі цукрового діабету I типу у щурів для подальшого вивчення макрота мікроскопічних змін очеревини та органів черевної порожнини.

Поставлене завдання досягалося виконанням одноразової інтраперитонеальної ін'єкції калового фільтрату у об'ємі 2,0 мл та оцінкою стану очеревини й органів черевної порожнини через 48 год у щурів зі Стрептозотоциновим цукровим діабетом I типу [124,125].

Для індукції перитоніту було використано 12 щурів (лабораторний критерій цукрового діабету I типу – рівень глюкози $>14,0$ ммоль/л). Критерій виключення – глікемія $<14,0$ ммоль/л. Вік тварин -8-10 тижнів, маса тіла - 200-220г.

Для приготування калового фільтрату використовувалась скляна пробірка та паличка. Два грами свіжих екскрементів змішували в пробірці з 6 мл фізіологічного розчину NaCl 0,9% (+18°C) до однорідної консистенції скляною паличкою. Отриману масу пропускали через 4-шаровий марлевий фільтр. Отриманий фільтрат у об'ємі 2,0мл однократно вводили в черевну порожнину шприцом 2,0мл зі голкою 25G (Рис.3.5).



Рис.3.5 Загальний вигляд калового фільтрату, для інтраперитонеальної ін'єкції, розрахованої для введення одному щурові

Перед ін'єкцією тричі здійснювали обробку правої здухвинної ділянки 10% розчином Бетадину.

Через 48 годин здійснювали оцінку макроскопічних змін очеревини та органів черевної порожнини шляхом лапаротомії. Оцінювали макроскопічні характеристики очеревини та внутрішніх органів, наявність випоту та патологічних нашарувань.

Гнійний розлитий перитоніт розвинувся у всіх (n=12) тварин, залучених в експеримент.

Проведене нами дослідження показало, що інтраперитонеальна ін'єкція 2 мл калового завису дозволяє змодельовати розлитий гнійний перитоніт у 100% щурів на тлі цукрового діабету I типу в термін 48 годин.

3.4 Макроскопічна оцінка очеревини та органів черевної порожнини за умов фізіологічної норми та в різні терміни перебігу патологічного процесу

У відповідності до дизайну експериментального дослідження, макроскопічна оцінка очеревини та органів черевної порожнини проводилась тваринам усіх груп, включаючи контрольну. Контрольна група щурів (n=6) – інтактні щурі; група II – щурі з ЦД I типу (IIa – відносний контроль; IIb – перитоніт, 24 год; IIc – перитоніт, 48 год); група III та IV – ізольована модель перитоніту (24 та 48 год, відповідно). Група щурів I (контрольна) підлягала лапаротомії та забору інтактною очеревини під час першого етапу дослідження. В післяопераційному періоді ці тварини переводились на звичний раціон та умови утримання з метою використання в суміжних експериментальних дослідженнях. В групі II моделювання перитоніту здійснювалось через 7 діб після інтраперитонеального введення Стрептозотоцину та підтвердження рівня гіперглікемії (>14 ммоль/л). Згідно протоколу, лапаротомія в підгрупі IIa здійснювалась через 168 год після ін'єкції Стрептозотоцину, в підгрупі IIb та IIc – через 24 год та 48 год після інтраперитонеальної ін'єкції калового фільтрату, відповідно. В групах III та IV лапаротомія та забір патоморфологічного матеріалу здійснювався через 24 та 48 год після моделювання перитоніту, відповідно.

Доступ до черевної порожнини здійснювався шляхом середньої лапаротомії, в рану виводились органи черевної порожнини з їх ревізією, здійснювалась ретракція

парієтальної очеревини назовні до повної візуалізації латеральних каналів, з метою оцінки характеру очеревинного випоту та його характеру (за наявності) (Рис.3.6).

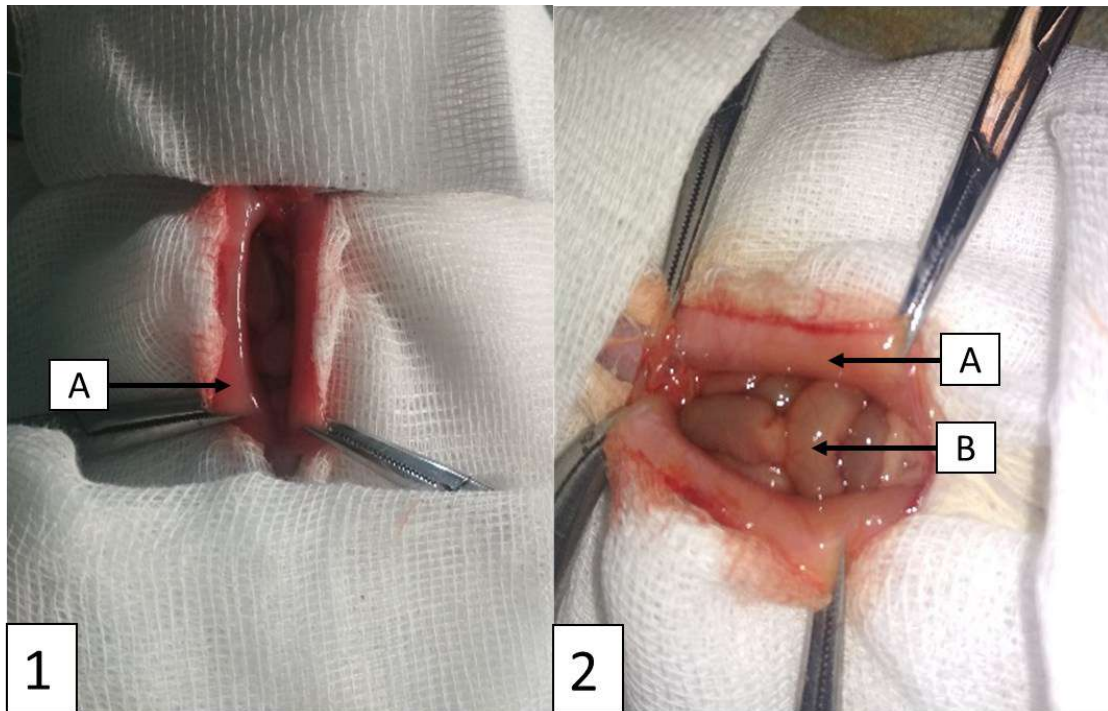


Рис.3.6 Третій етап експерименту: (група I, тварина №3), 1 – середина лапаротомія; 2 – візуалізація очеревини (контрольна група), де А – парієтальна очеревина, В – відрізок тонкої кишки.

Черевна порожнина інтактних щурів (група I) містила шлунок, тонку та товсту кишку, гонади, печінку, селезінку. Позаочеревинно розташовувались низхідна аорта, нижня порожниста вена, по обидва боки розміщувались бобоподібні нирки. Сліпа кишка – один з найбільших органів, що займав нижні квадранти черевної порожнини (Рис.3.7). Апендикс відсутній і є своєрідним продовженням сліпої кишки. Васкуляризація органів черевної порожнини здійснювалась завдяки добре розвинутій системі судинних аркад.

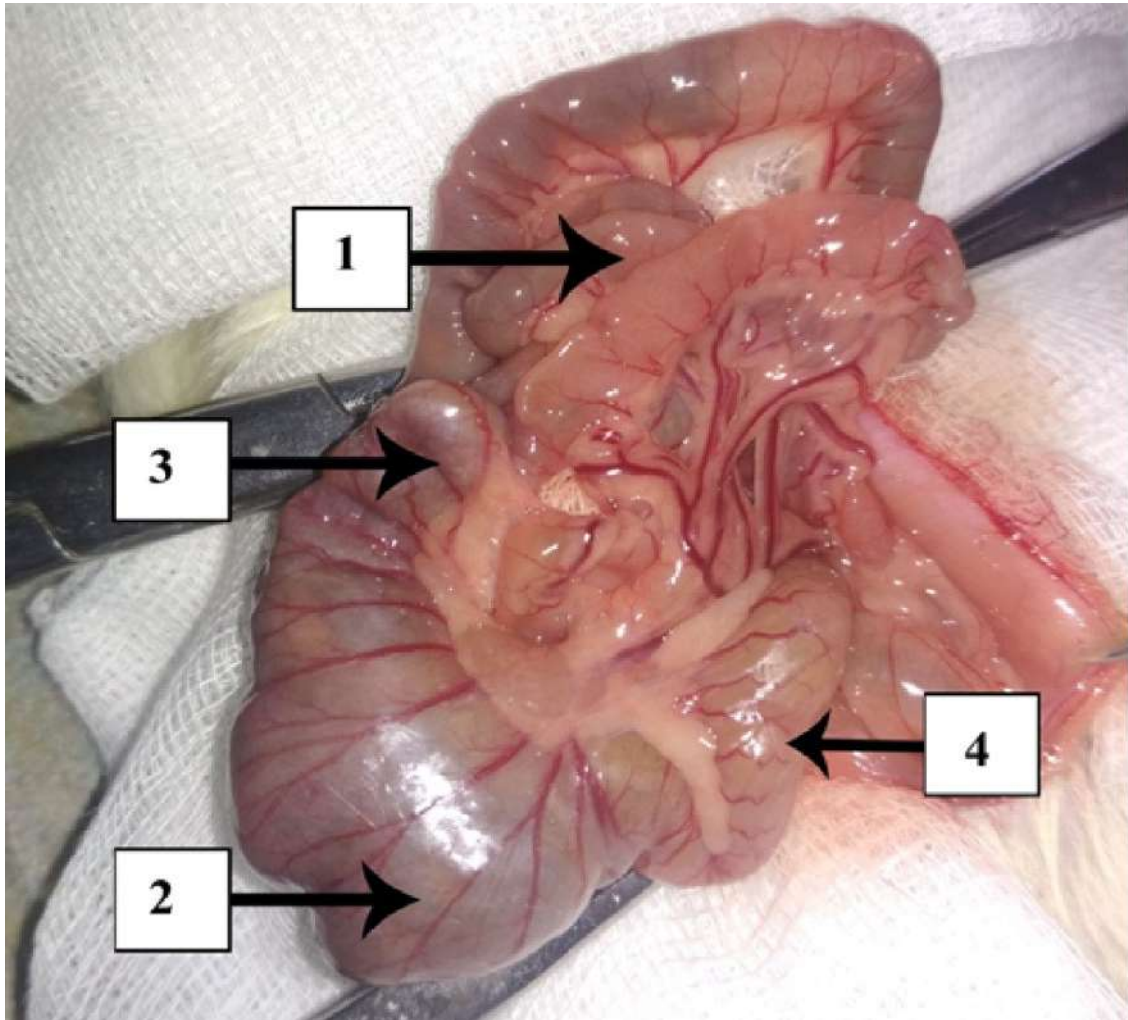


Рис.3.7 Третій етап експерименту: (група I, тварина №3): Макроскопічна оцінка тонкої та товстої кишки щура-самця, де 1 – петлі тонкої кишки; 2 – тіло сліпої кишки; 3 – верхівка сліпої кишки, 4 – висхідна ободова кишка).

У інтактних тварин очеревина мала вигляд блискучої блідо-рожевої мембрани, крізь товщу якої було видно підлеглі м'язи (Рис.3.8).

В групі I не виявлено вільної рідини в очеревинній порожнині, при цьому органи черевної порожнини були цілком покриті блискучим шаром мезотеліального «лубриканту».

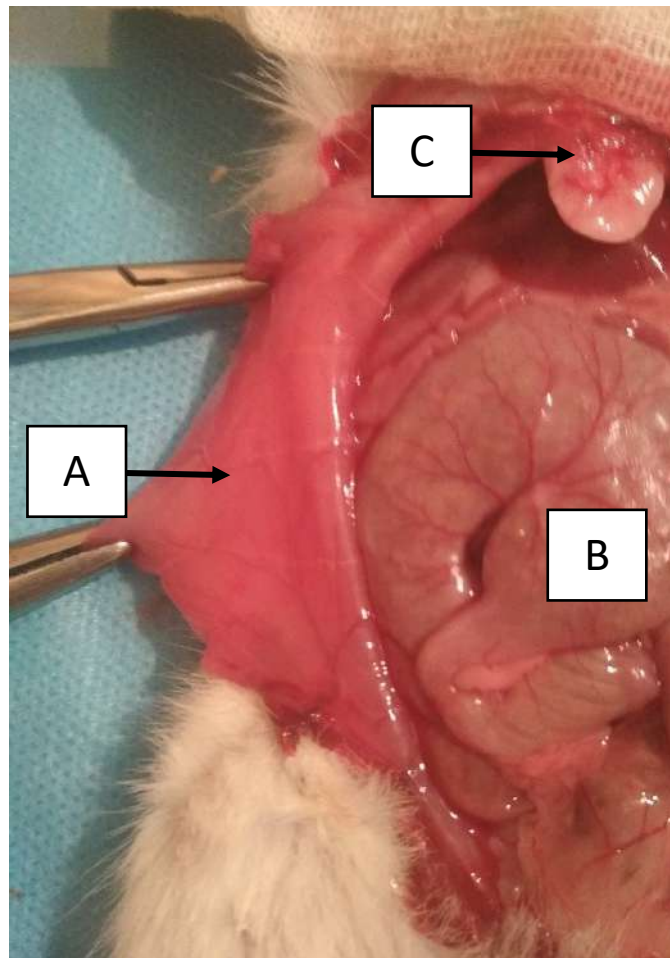


Рис.3.8 Фотопринт: Черевна порожнина інтактного щура (група I, тварина №4): А – інтактна очеревина щура; В – сліпа кишка кільцеподібної форми, що займає правий нижній та частково верхній квадранти; С – мечовидний відросток

В щурів з перитонітом 24 год, без ЦД I типу (група III), відмічалось потускніння поверхні парієтальної очеревини з повнокрів'ям венозних судин та проступаючою їх сіткою. Посилення судинної сітки відмічалось і на решті органів черевної порожнини. Суттєвої макроскопічної різниці зі щурами з перитонітом 24 год, ЦД I типу (група IIb) – не виявлено. За виключенням помірної дилатації петель кишок в останній. Такі знахідки на нашу думку можуть свідчити про можливу ефективність оперативного втручання в ранній термін початку захворювання, що попередить виникнення видимих структурних патологічних змін, зокрема формування міжпетельних абсцесів, ранній злуковий процес.

В щурів з перитонітом 48 год, без ЦД I типу (група IV), відмічалось повнокрів'я венозних судин, відкладення фібрину, ерозії вісцеральної та парієтальної очеревини, ознаки паралітичного ілеусу (дилатація петель кишок на всьому протязі) (Рис.3.9).

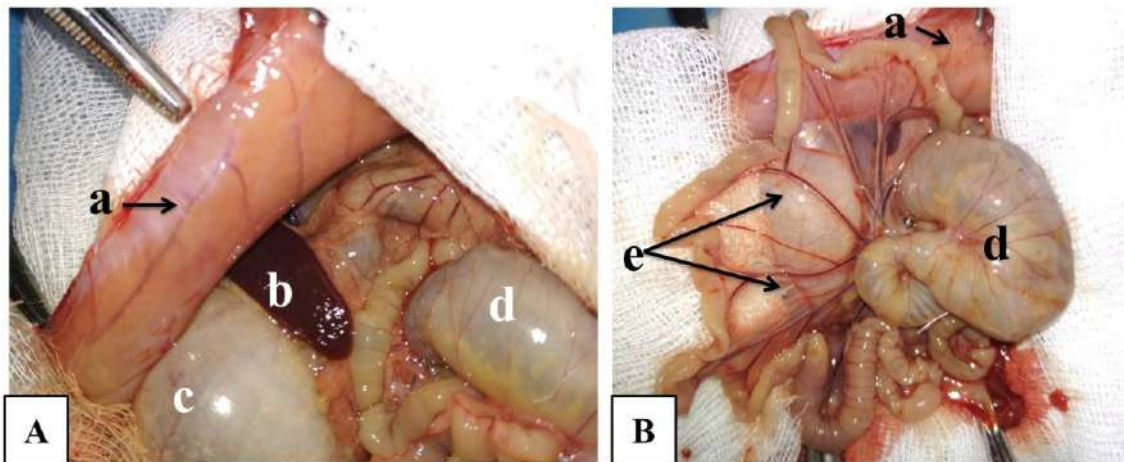


Рис.3.9 Експериментальна група IV, щур №2, інтраопераційне фото: А – серединна лапаротомія, парієтальна очеревина відведена латерально з видимою судинною сіткою; В – ревізія черевної порожнини, макроскопічні зміни органів черевної порожнини та очеревини: а-парієтальна очеревина, b – селезінка, с – шлунок, d – сліпа кишка, e –брижа тонкої кишки

В щурів з перитонітом 48 год на тлі ЦД I типу (група ІІс), парієтальна очеревина набула сірувато-блакитного відтінку, зі значним венозним повнокрів'ям, видимою сіткою судин на внутрішній поверхні черевної стінки та бокових каналів. Очеревинна порожнина містила значну кількість мутного, дещо в'язкого ексудату (3-4 мл), в порівнянні з групою IV (1-2мл) з характерним каловим запахом. Характерною ознакою була наявність численних міжпетльових абсцесів та відкладень фібрину, виявлялись поодинокі злуки. Петлі кишок були дилатовані, шлунок розтягнутий із значним вмістом газу та застійного вмісту. Судини брижі повнокровні та розширені (Рис.3.10).

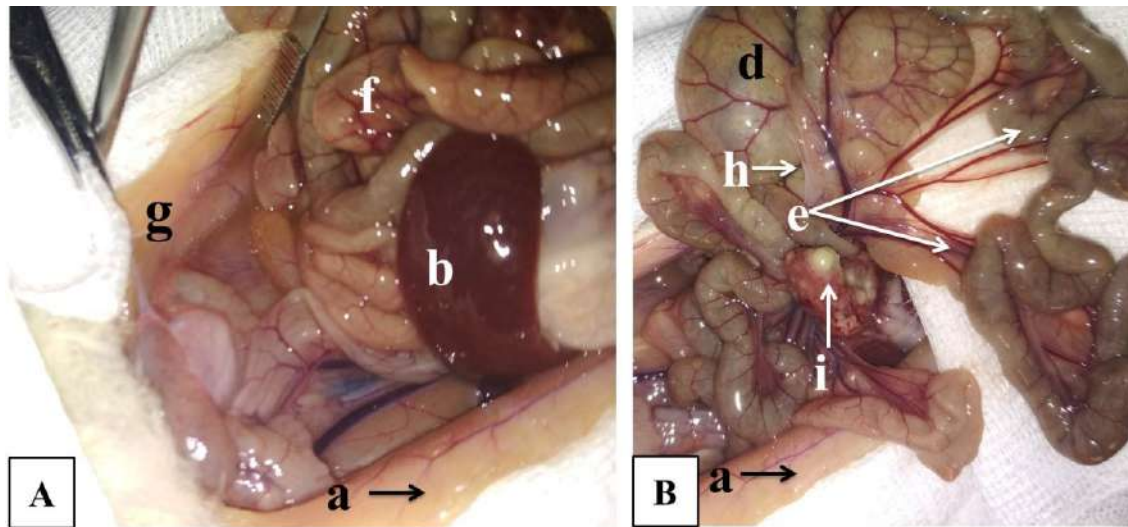


Рис.3.10 Група Пс, щур №2, інтраопераційне фото, макроскопічні зміни органів черевної порожнини та очеревини (А, В): а – парієтальна очеревина, b – селезінка, d – сліпа кишка, e – брижа f – петлі кишок, g – ексудат в бокових каналах, h - злуки, i – міжкишкові абсцеси.

Такі дані свідчать про активний ексудативний механізм ушкодження органів черевної порожнини та очеревини при тривалому запальному процесі в очеревині на тлі ЦД I типу.

3.5 Мікроскопічна оцінка очеревини щурів в умовах фізіологічної норми та при наявності цукрового діабету I типу

Очеревина інтактних щурів (група I) була представлена шістьма шарами: мезотелієм, пограничною (базальною) мембраною, поверхневим хвилястим колагеновим шаром, поверхневою дифузною еластичною сіткою, глибокою поздовжньою еластичною сіткою та глибоким решітчастим колагеново-еластичним шаром. Окрім вказаних шарів, в очеревині також визначались сплетіння ретикулярних волокон, котрі пронизували всю її товщу. Ретикулярні волокна обплітали товсті колагенові пучки, жирові частки і судини.

Мезотелій — шар плоских клітин, границі між якими імпрегнуються сріблом. Погранична мембрана в поверхневій частині гомогенна, в глибокій містить ніжне сплетіння ретикулярних волокон. Поверхневий хвилястий колагеновий шар утворений тонкими компактно розташованими колагеновими волокнами, сильно звивистими і розташованими вздовж вісі кишки (вісцеральний шар). Поверхнева дифузна еластична сітка густа і при спадінні набуває вигляду вікончастої мембрани.

Глибока поздовжня еластична сітка побудована з товстих волокон і тонких анастомозів, що їх з'єднують. Глибокий решітчастий колагеново-еластичний шар є найбільш масивною частиною волокнистої конструкції очеревини. Грубі колагеново-еластичні пучки розташовуються в ньому у вигляді двох спіралей, що обвивають стінку кишки в протилежних напрямках. Перетинаючись під кутом і перевиваючи один одного, ці пучки утворюють решітчасту трубку очеревини. Кровоносні і лімфатичні судини проходять в межах її глибокого решітчастого колагеново-еластичного шару, вздовж судин визначаються всі клітинні елементи очеревини – камбіальні клітини, малодиференційовані фібробласти, гістіоцити, лімфоцити та тучні клітини. Жирові частки, як і кровоносні судини, також локалізуються в межах цього шару і прикриті з поверхні еластичними сітками, над якими визначаються малочисельні фіброцити, витягнуті в напрямку волокон, а безпосередньо під пограничною мембраною визначається згущення гістіоцитів. (Рис.3.11; 3.12).

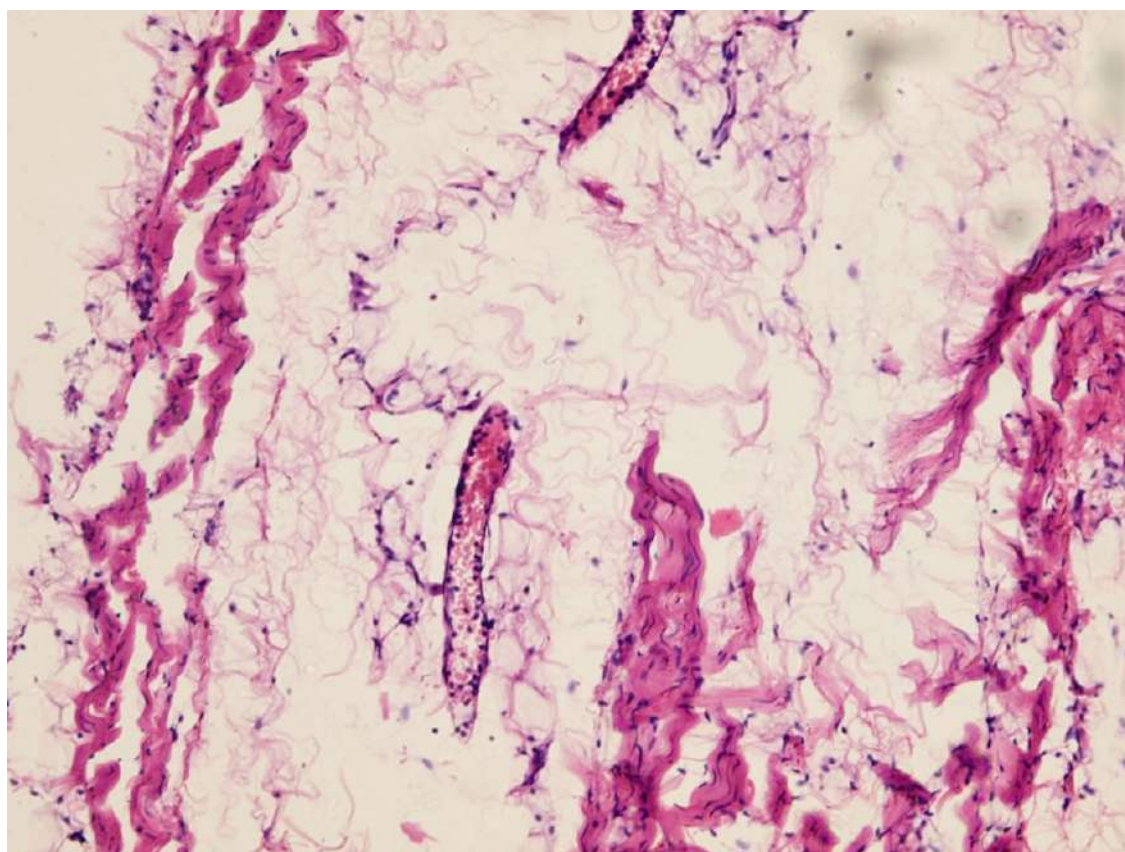


Рис. 3.11 Очеревина інтактних щурів у нормі, група I, тварина №1. Колагенові та еластичні волокна, повнокровні судини, поодинокі лімфоцити, гістіоцити, фібробласти, розташовані між еластичними волокнами Забарвлення: гематоксиліном і еозином. x 100.

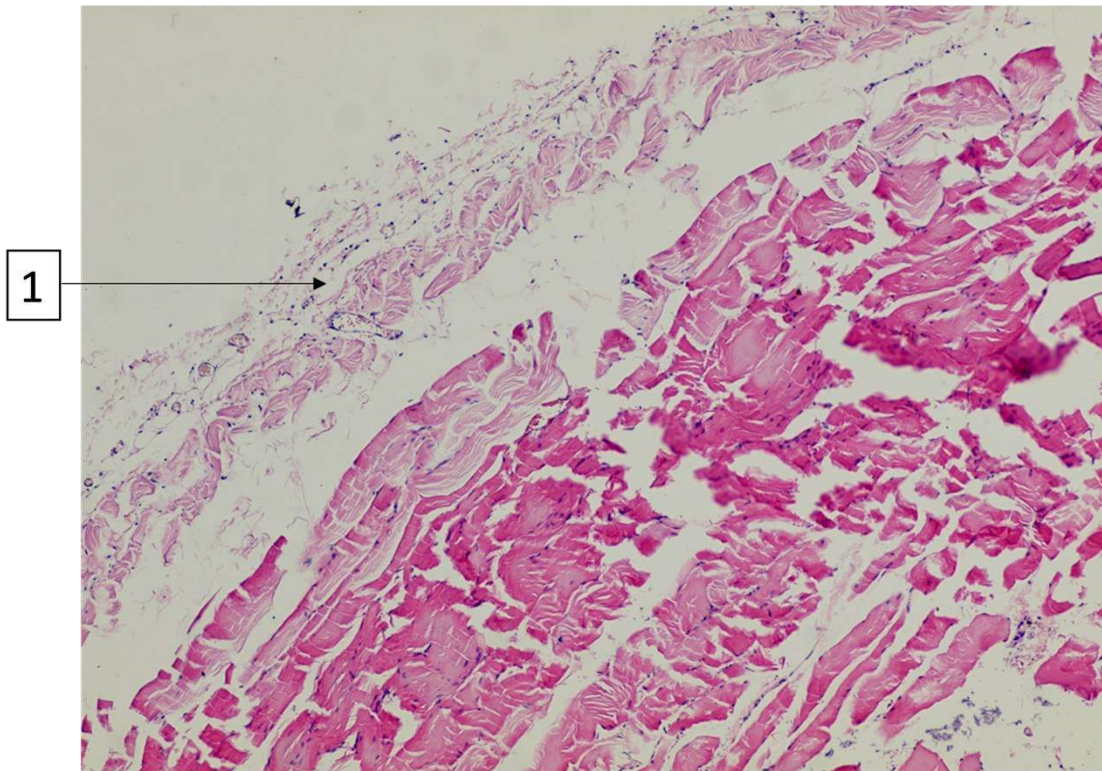


Рис. 3.12. Очеревина інтактних щурів у нормі, група І, тварина №3. Поверхневий хвилястий колагеновий шар (1). Забарвлення: гематоксиліном і еозином. х 200.

В групі щурів з ЦД І типу (група Іа) значних структурних змін в будові очеревини не відмічалось, що пов'язано з короткочасним впливом гіперглікемії (9 діб) (Рис.3.13), проте в двох тварин було виявлено явища неоангіогенезу та вогнищеві фіброзні зміни (8-а доба), які на нашу думку, можуть бути зумовлені опосередкованим впливом ЦД І типу на мікроциркуляторне русло та структуру тканин очеревини (Рис. 3.14).

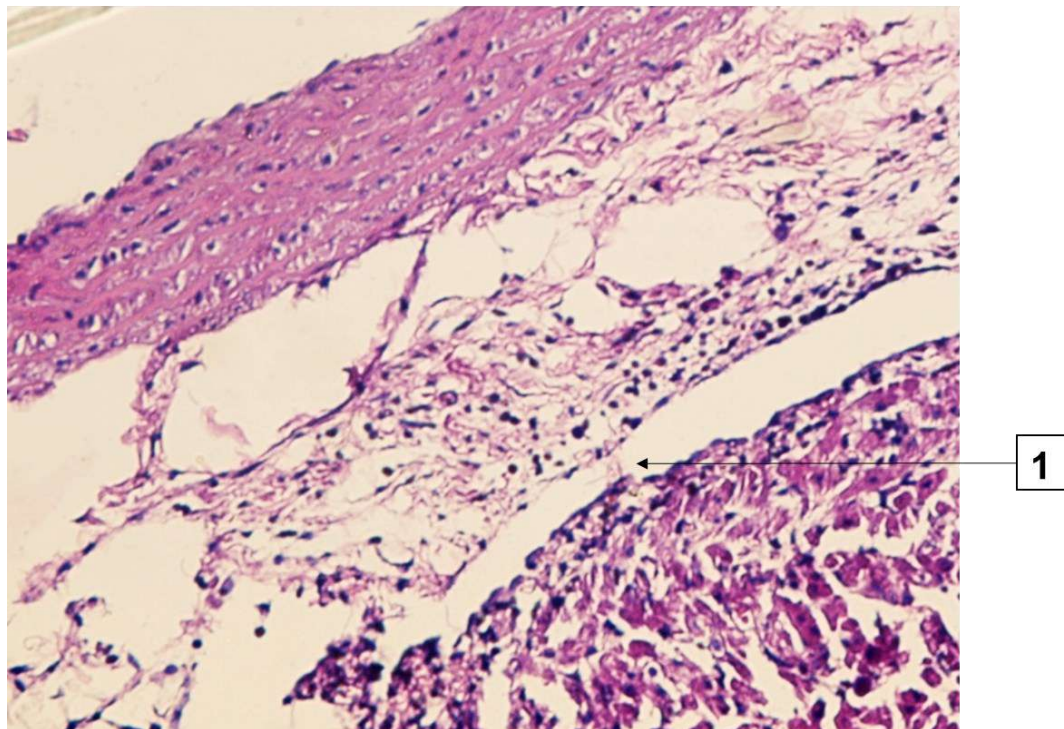


Рис. 3.13 Парієтальна очеревина щура з ЦД 1 типу, група IIa, тварина №3: Десквамація мезотеліоцитів (1). Забарвлення: гематоксиліном і еозином. х 200.

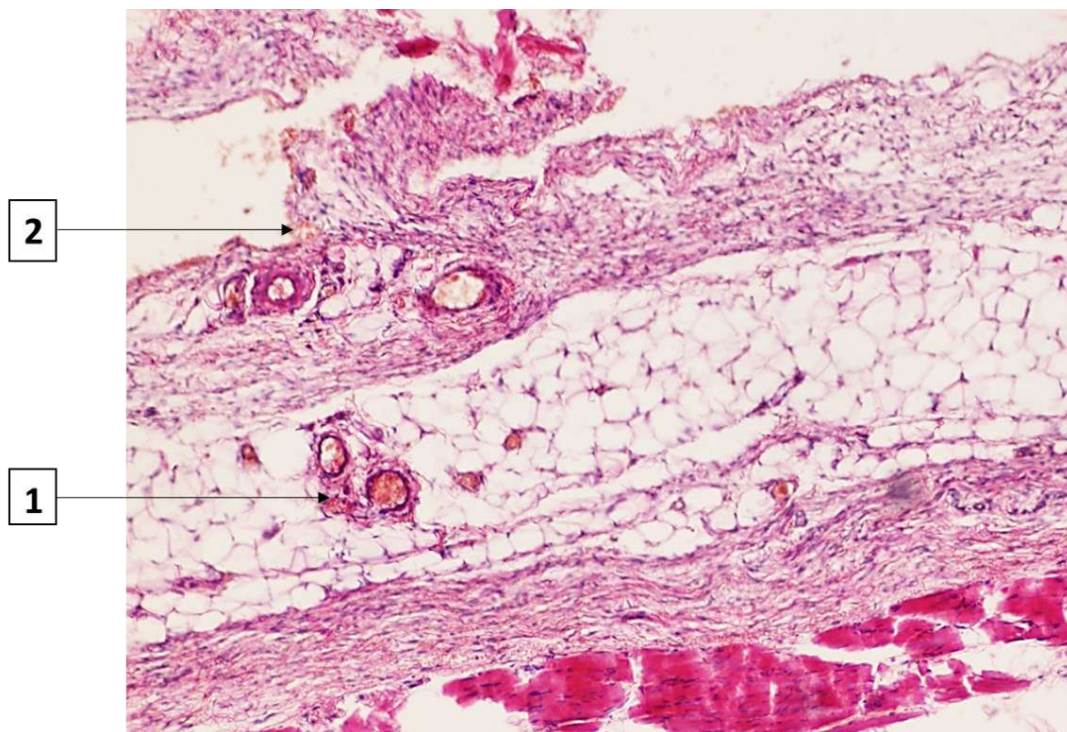


Рис.3.14 Парієтальна очеревина щура з ЦД I типу, група IIa, тварина №2: Неоангіогенез (1), вогнищеві фіброзні зміни (2). Забарвлення: гематоксиліном і еозином. х 100.

3.6 Морфометрична оцінка ступеня патологічних змін очеревини у експерименті

Кількісна морфологічна оцінка ступеня патологічних змін очеревини при перитоніті проводилась шляхом визначення наступних морфометричних показників уражених тканин:

- діаметр судин в парієтальній та вісцеральній очеревині,
- кількість судин в 1 мм²,
- щільність запальноклітинного інфільтрату в парієтальній та вісцеральній очеревині (сегментоядерних лейкоцитів, плазматичних клітин, макрофагальних елементів) в 1 мм² (Таблиця 3.2)

Таблиця 3.2 Морфометрична характеристика груп II етапу дослідження

Група Показники	III дослідна група щурів через 24 години (n=6)	IV дослідна група щурів через 48 годин (n=6)	IIb дослідна група щурів через 24 години (n=6)	IIc дослідна група щурів через 48 годин (n=6)	F- statistics * (p-value)
Відносна площа русла судин мікроциркуляторного русла, %	23,24±0,83	22,94±0,79	18,24±0,64	15,19±0,74	<0,001
Середній діаметр судин грануляційної тканини, мкм	14,82±0,82	17,24±0,91	17,12±0,78	14,68±0,86	<0,001
Відносна площа стромального набряку, %	22,54±0,8	29,54±0,68	26,84±0,7	32,16±0,92	<0,001
Щільність запальноклітинного інфільтрата	307±30,2	462±38,5	683±40,1	743±32,2	<0,001
Кількість сегментоядерних лейкоцитів в 1 мм ²	148±16,21	253±12,48	394±11,22	422±13,15	<0,001
Кількість плазмоцитів в 1 мм ²	65±14,02	84±15,26	122±14,56	132±22,12	<0,001
Кількість лімфогістіоцитарних елементів в 1 мм ²	94±25,42	125±22,71	167±23,76	189±25,64	<0,001

*ANOVA, p<0,05 – статистично значима різниця між групами.

При гістологічному дослідженні очеревини щурів III експериментальної групи через 24 години визначались ознаки вогнищового або дифузного серозно – фібринозного та серозно - гнійного перитоніту. На всій поверхні очеревини та вогнищово визначались початкові дегенеративні зміни та запальні у вигляді нерясного вогнищового нашарування фібрину з невеликою кількістю нейтрофільних лейкоцитів, набряк, розшарування її, дилатація та виражене повнокрів'я судин. подекуди визначалась десквамація мезотеліальних клітин (Рис. 3.15).

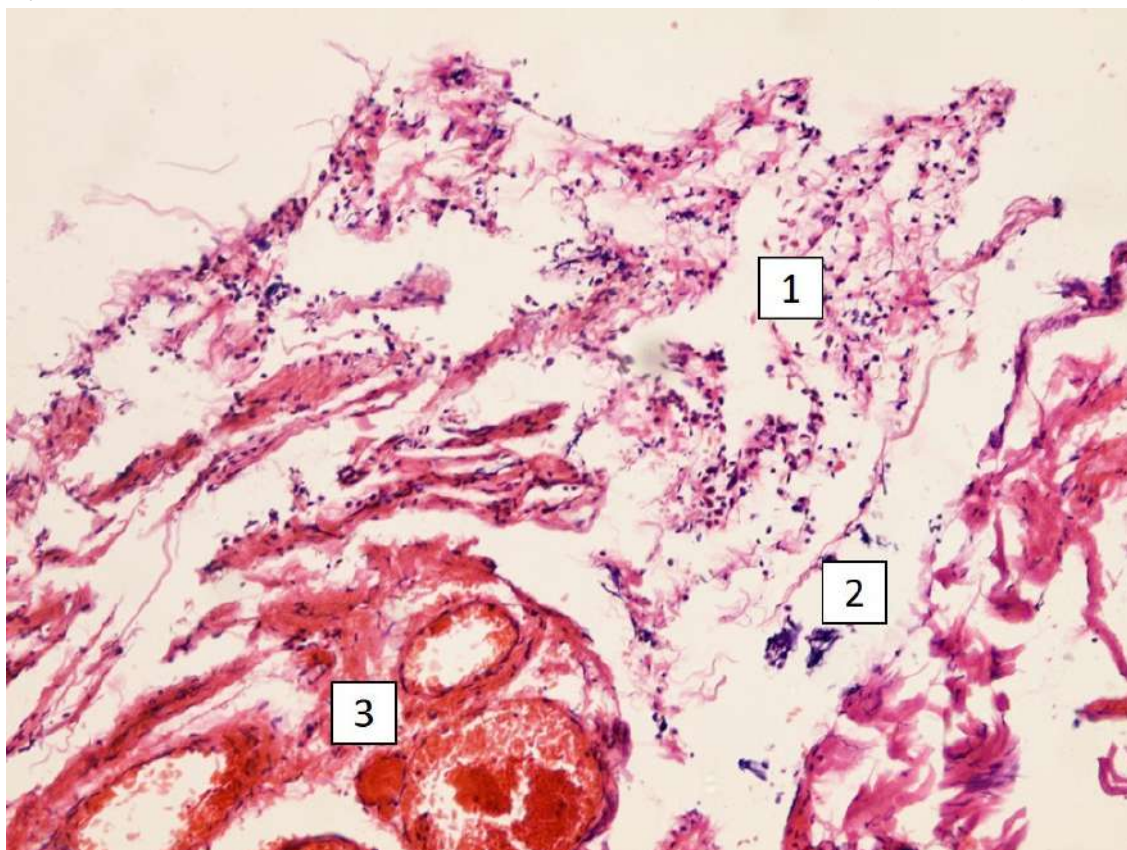


Рис. 3.15 III експериментальна група тварина №3, дифузний серозно - фібринозний перитоніт, 24 години. Зabarвлення: гематоксиліном і еозином. х 100. Вогнищева незначна інфільтрація очеревини сегментоядерними лейкоцитами, набряк її (1), десквамація мезотеліальних клітин (2), дилатація, гіперемія судин, периваскулярні крововиливи (3).

Судини мікроциркуляторного русла були представлені артеріолами та венулами в звичайній кількості та мали нормальну гістологічну будову судинної стінки. Однак, судини вісцеральної та парієтальної очеревини були дилатовані, повнокровні, стінки судин та ендотелій їх були набряклими, подекуди з некротичними змінами, мав місце помірний периваскулярний набряк. В деяких судинах спостерігався складж-феномен

еритроцитів та тромбоз. Ці зміни в судинах свідчили про помірні порушення мікрогемоциркуляції в ураженій очеревині (Рис 3.15; 3.16).

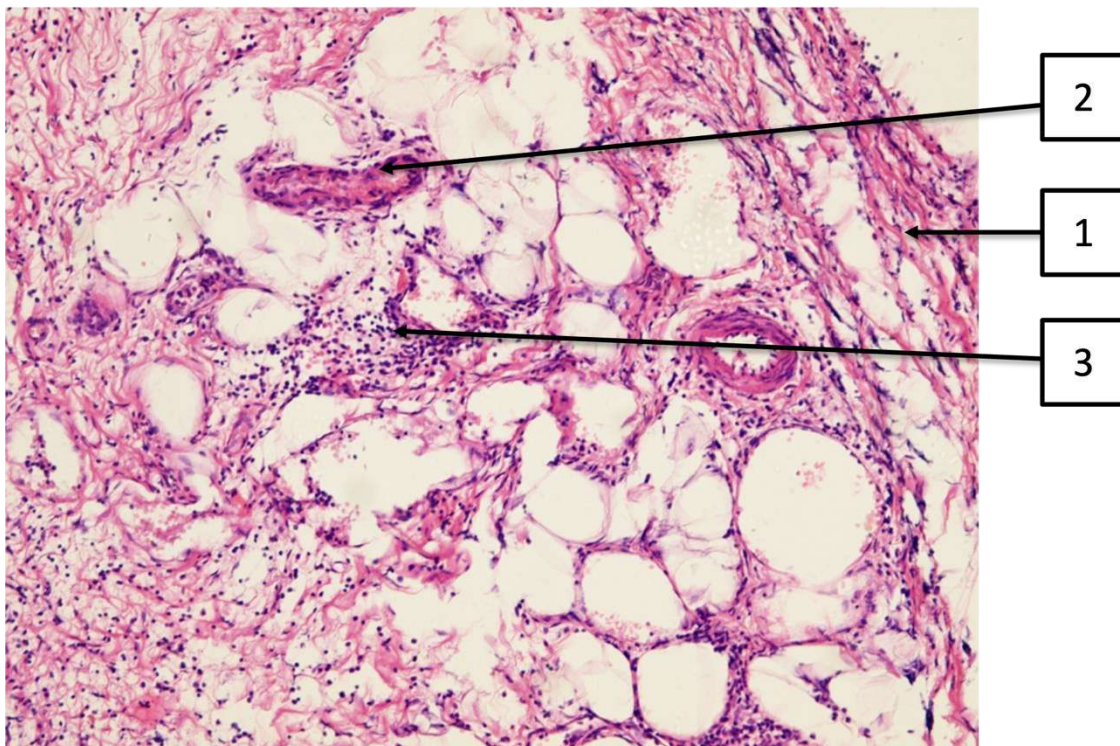


Рис. 3.16 III експериментальна група, тварина №4, дифузний серозний перитоніт, 24 години. Забарвлення: гематоксилином і еозином. x 100. Очеревина без нашарувань фібрину; помірний набряк, розшарування фіброзних волокон очеревини (1). Помірно виражена судинна реакція (2). Невеликі периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати з домішкою с/я лейкоцитів (3).

Таким чином, в III експериментальній групі щурів в ураженій очеревині через 24 години визначали помірну кількість запальноклітинних елементів, патологічну судинну реакцію.

Відносна площа судин мікроциркуляторного русла складала $23,24 \pm 0,83\%$, а їх середній діаметр – $14,82 \pm 0,82$ мкм. Відносна площа стромального набряку складала $22,54 \pm 0,8 \%$, що є свідченням патологічної реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ураженій тканині.

В очеревині визначали переважно такі форми запальноклітинних елементів як: сегментоядерні лейкоцити, плазмоцити та лімфоцити. Кількість сегментоядерних лейкоцитів складала $148 \pm 16,21$ клітин в 1 мм^2 , лімфогістіоцитарних елементів -

94±25,42 в 1 мм², плазмоцитів – 65±14,02 в 1 мм². Щільність запальноклітинного інфільтрату складала 307±30,2 клітин в 1 мм².

При гістологічному дослідженні очеревини щурів IV експериментальної групи через 48 годин визначались гістологічні ознаки дифузного фібринозно – гнійного перитоніту. На всій поверхні очеревини визначались виражені дегенеративні та запальні зміни у вигляді поширеного накладання фібрину, великої кількості нейтрофільних лейкоцитів у ньому. Більша частина лейкоцитів у стані розпаду. Мали місце ознаки вираженого порушення мікрогемоциркуляції у вигляді дилатації, застійної гіперемії судин, частина судин оптично була порожня. Як один з проявів порушення мікрогемоциркуляції, визначався значний набряк очеревини. Відбувався некроз та масивна десквамація мезотеліальних клітин. Сполучнотканинний шар очеревини різко набряклий, пухкий, густо і дифузно інфільтрований лейкоцитами, серед яких переважають нейтрофіли. В судинах також мають місце еритро- та лейкостази, в просвітах вен визначались червоні тромби. Місцями визначались поширені крововиливи. На очеревині мало місце розростання грануляційної тканини з дифузною вираженою лейкоцитарною інфільтрацією, переважно поліморфноядерними лейкоцитами. Грануляційна тканина була представлена великою кількістю судин, в основному капілярів. Серед капілярів визначаються клітинні елементи: фібробласти, макрофаги, лімфоцити, плазматичні клітини, чисельні еозинофіли і нейтрофіли. Волокнисті структури малочисельні, представлені окремими тонкими ніжними колагеновими волокнами. Грануляційна тканина набрякла, покрита товстим шаром фібрину, рясно пронизаним нейтрофільними лейкоцитами. Визначається ущільнення фібрину, організація його.

В IV експериментальній групі щурів через 48 годин в очеревині визначали більш виражену динаміку морфометричних показників. В цей період визначали значно більшу кількість запальноклітинних елементів, появу макрофагальних елементів. Судини мікроциркуляторного русла були також представлені артеріолами та венулами в нормальній кількості та мали нормальну гістологічну будову судинної стінки. Однак, судини вісцеральної та парієтальної очеревини були ще більш дилатовані та повнокровні, стінки судин та їх ендотелій були набряклими, з

некротичними змінами, мав місце значний периваскулярний набряк. В більшій кількості судин спостерігався складж-феномен еритроцитів та тромбоз. Такі зміни в судинах свідчили про значні порушення мікрогемодинаміки в ураженій очеревині (Рис 3.17).

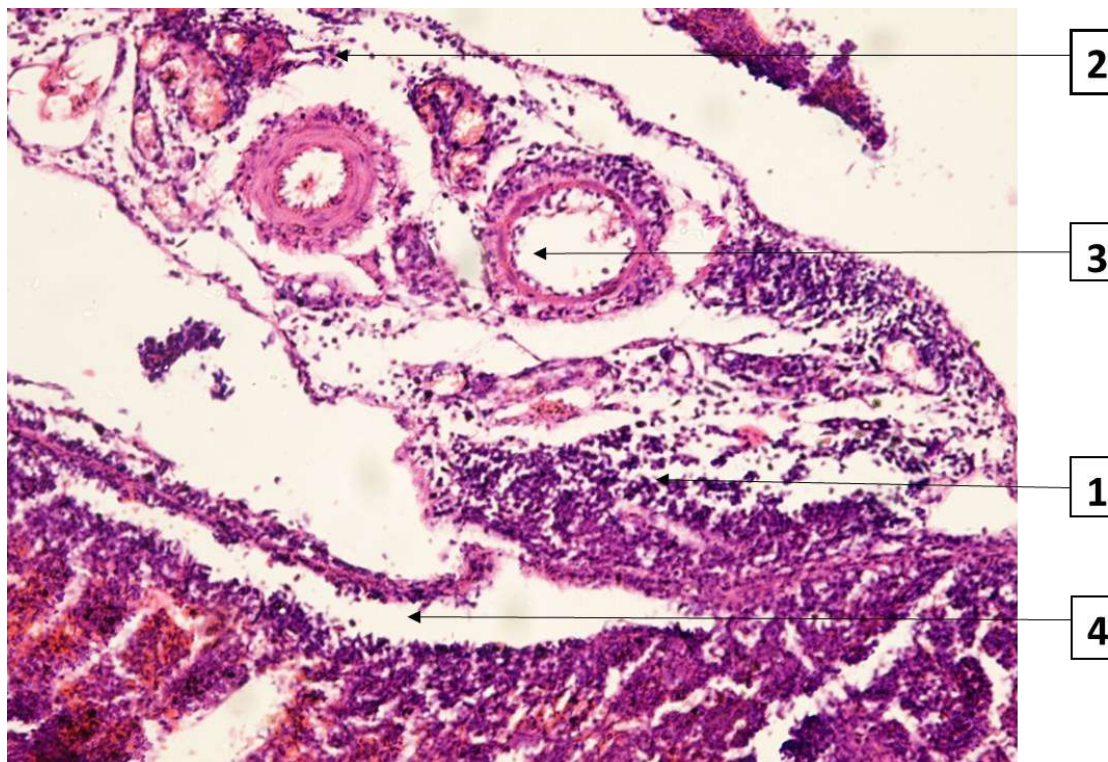


Рис. 3.18 IV експериментальна група, тварина №5, дифузний фібринозно – гнійний перитоніт, 48 годин. Забарвлення: гематоксилином і еозином. x 100.

Дифузна інфільтрація очеревини сегментоядерними лейкоцитами у стані розпаду (1), набряк її, повнокровні (2) та оптично порожні (3) судини мікроциркуляторного русла, десквамація мезотеліальних клітин (4).

Таким чином, в IV експериментальній групі щурів в ураженій очеревині через 48 годин визначали значну кількість запальноклітинних елементів та патологічну судинну реакцію.

Кількість сегментоядерних лейкоцитів складала $253 \pm 12,48$ клітини в 1 мм^2 , плазматичних клітин - $84 \pm 15,26$ в 1 мм^2 , лімфогістіоцитарних елементів - $125 \pm 22,71$ в 1 мм^2 . Щільність запальноклітинного інфільтрату складала 462 клітини в 1 мм^2 . Відносна площа русла судин складала при цьому $22,94 \pm 0,79 \%$, а їх середній діаметр – $17,24 \pm 0,91$ мкм. Ці зміни в судинах свідчили про значні порушення мікрогемодинаміки в уражених тканинах. Відносна площа стромального набряку

складала $29,54 \pm 0,68$ %, що є свідченням вираженої реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ураженій тканині.

Таким чином, у щурів III експериментальної групи через 24 години у парієтальній очеревині виявляються ознаки дифузного або вогнищового серозно - фібринозного або серозно – гнійного перитоніту, а через 48 годин (IV група) у парієтальній очеревині виявлені ознаки дифузного фібринозно-гнійного перитоніту без залучення у патологічний процес глибоких шарів очеревини та підлеглої жирової та м'язової тканин.

У щурів IIb групи спостереження при вивченні гістологічних препаратів ураженої очеревини через 24 години встановлено більш виражені ознаки запалення та патологічної судинної реакції в порівнянні з III групою, про що свідчило збільшення периваскулярного та стромального набряку, відносна площа якого складала $26,84 \pm 0,7$ % (Рис.3.19). Діаметр судин складав $17,12 \pm 0,78$ мкм, їх відносна площа - $18,24 \pm 0,64$ %. Визначались ознаки повнокрів'я, еритростазів в багатьох судинах та мікротромбози (Рис.3.20).

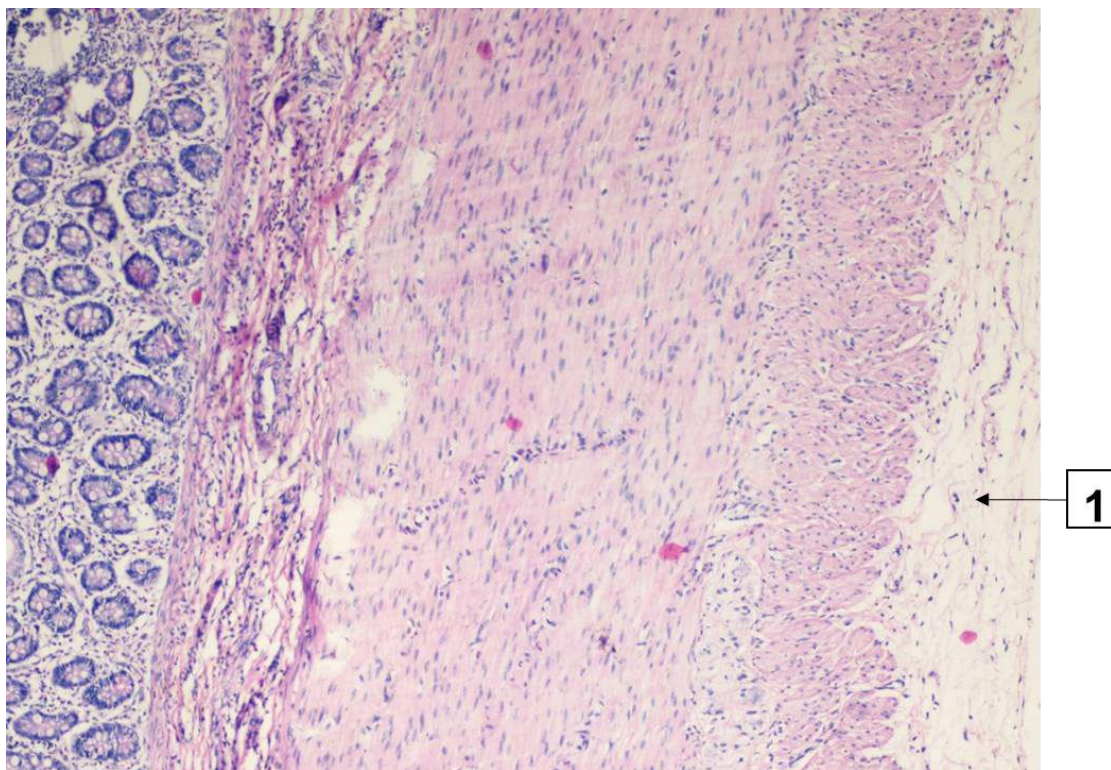


Рис.3.19 Вісцеральна очеревина щура тварина № 2, група IIb, з цукровим діабетом при перитоніті 24 год. Очеревина з набряком, незначною запальноклітинною інфільтрацією (1). Забарвлення: гематоксиліном і еозином. x 100.

Гістологічно судинне русло також було представлено судинами дрібного калібру (капілярами, венулами, артеріолами), деякі з них були з гіалінозом, склерозом, потовщенням стінок з облітерацією просвіту в частині судин (ознаки діабетичної ангіопатії).

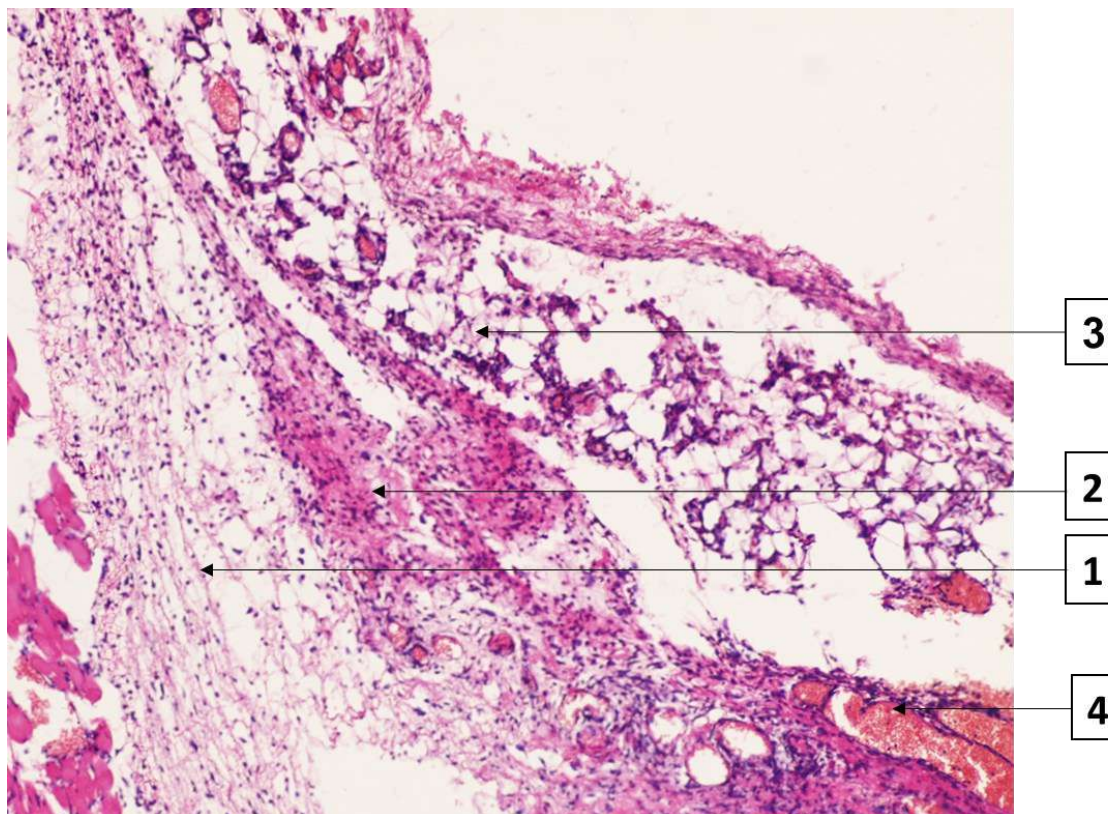


Рис. 3.20 Парієтальна очеревина щура, тварина № 2, група Пв, з цукровим діабетом при перитоніті 24 год. Очеревина набрякла (1), з вогнищами фіброзу (2), помірно інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами (3). Розширені повнокровні судини (4). Зabarвлення: гематоксиліном і еозином. x 100.

Мала місце значна кількість запальноклітинних елементів, представлених великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів – $394 \pm 11,22$ в 1 мм^2 , плазмоцитів – $122 \pm 14,56$, лімфогістіоцитарних елементів – $167 \pm 23,76$ в 1 мм^2 . Щільність запальноклітинного інфільтрату складала $683 \pm 40,1$ клітини в 1 мм^2 .

При гістологічному дослідженні групи Пс на фоні виражених дифузних дегенеративних змін в очеревині місцями визначались вогнища деструкції. В підлеглий м'язовій та жировій тканинах також були виражені деструктивні зміни, вогнища некрозу с абсцедуванням. Таким чином, у щурів Пс експериментальної групи визначались морфологічні ознаки дифузного гнійно-фібринозного перитоніту

з переходом запального процесу на підлеглі тканини. В деяких випадках в очеревині виявлені тяжкі деструктивні зміни з абсцедуванням, ознаки розповсюдженого гнійно-фібринозного перитоніту. Вогнища виразкування і вся поверхня очеревини представлена набряклими грануляціями з дифузною лейкоцитарною інфільтрацією. Поверхня грануляцій покрита товстим шаром фібрину, пронизаним лейкоцитами у стані розпаду. Грануляції набряклі із запальною інфільтрацією та ділянками крововиливів. В підлеглій м'язовій та жировій тканинах визначаються дистрофічні та деструктивні зміни, набряк, порушення кровообігу з поширеними крововиливами в них, ознаки гострого ексудативного запалення (Рис. 3.21; 3.22).

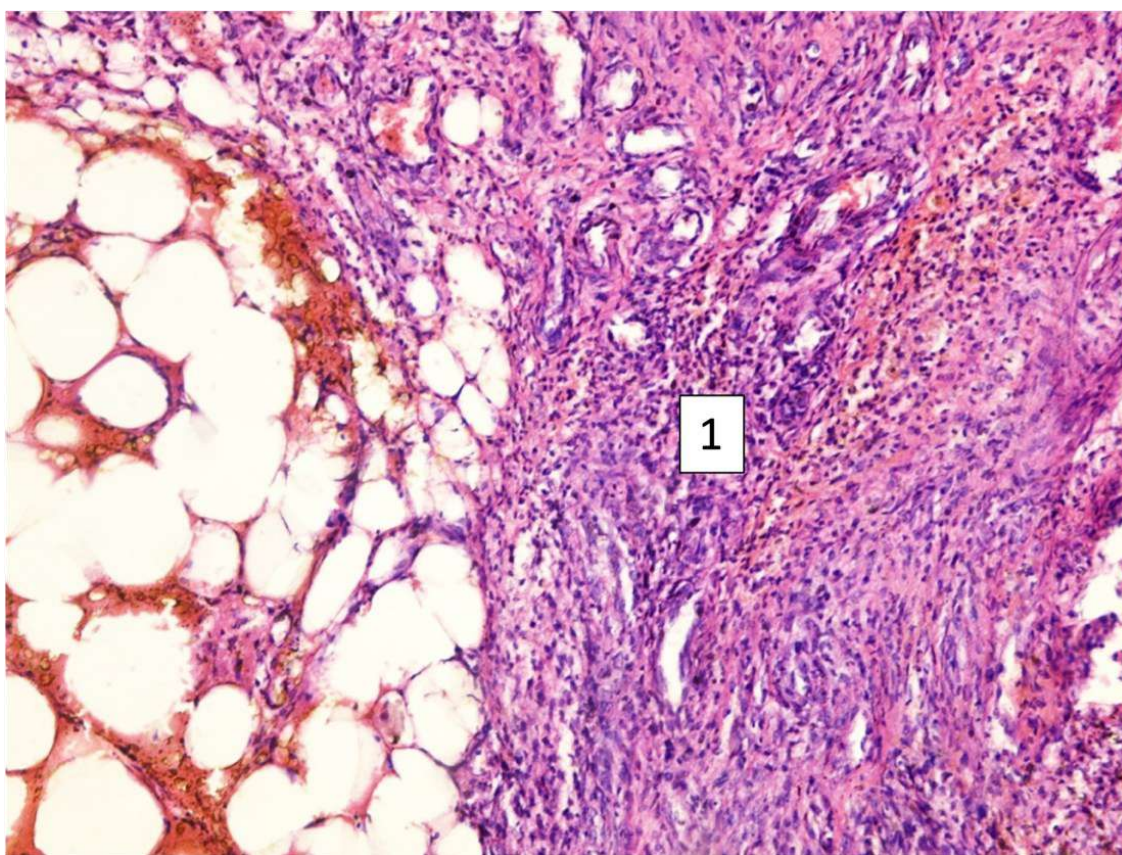
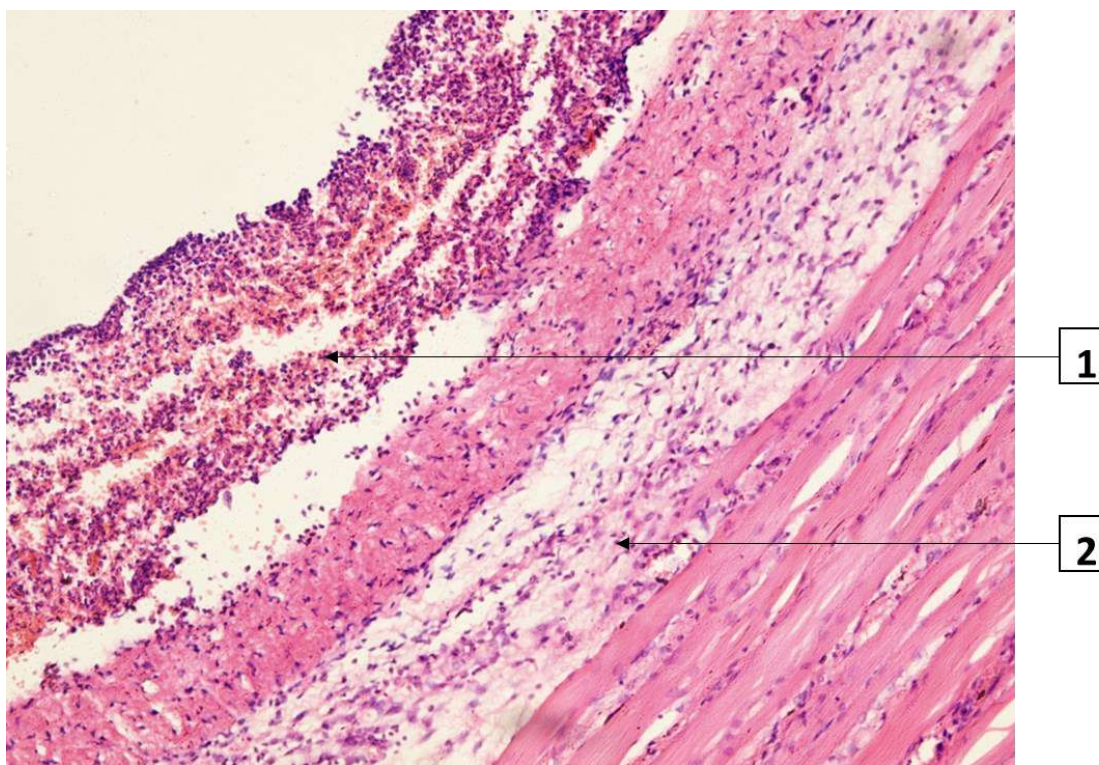


Рис. 3.21 Пс, експериментальна група, тварина №4, дифузний фібринозно – гнійний перитоніт, 48 годин. Очеревина значно інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами (1). Забарвлення: гематоксиліном і еозином. х 200.

У щурів Пс групи спостереження при вивченні гістологічних препаратів ураженої очеревини через 48 годин встановлено ще більш виражені ознаки запалення та патологічної судинної реакції в порівнянні з IV групою, про що свідчило значне зростання периваскулярного та стромального набряку, відносна площа якого

складала $32,16 \pm 0,92\%$. Діаметр судин при цьому складав $14,68 \pm 0,86$ мкм, їх відносна площа - $15,19 \pm 0,74 \%$. Визначались ознаки повнокрів'я, еритростазів в більшості судин та мікротромбози. Гістологічно судинне русло також було представлене судинами дрібного калібру (капілярами, венулами, артеріолами), деякі артеріоли були з гіалінозом, склерозом, потовщенням стінок з облітерацією просвіта



в частині судин (ознаки діабетичної ангіопатії).

Рис. 3.22 Пс експериментальна група, тварина № 2, дифузний гнійно – фібринозний перитоніт. Гнійно-некротичні маси на поверхні парієтальної очеревини (1); набряк, запальний інфільтрат в очеревині, який доходить до м'язу (2). Зabarвлення: гематоксиліном і еозином. x 100.

Очеревина набрякла, дифузно інфільтрована поліморфноядерними лейкоцитами. Колагенові волокна набрякли, гомогенізовані з вогнищами розпаду.

Мала місце значна кількість запальноклітинних елементів, представлених великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів – $422 \pm 13,15$ в 1 мм^2 , плазмоцитів – $132 \pm 22,12$, лімфогістіоцитарних елементів – $189 \pm 25,64$ в 1 мм^2 . Щільність запальноклітинного інфільтрату складала $743 \pm 32,2$ клітини в 1 мм^2 .

Таким чином, у щурів Пс експериментальної групи через 48 годин у парієтальній очеревині виявлені ознаки дифузного фібринозно-гнійного та гнійно –

некротичного перитоніту з залученням у патологічний процес глибоких шарів очеревини та підлеглої жирової та м'язової тканин.

За результатами розділу опубліковано наступні роботи:

1. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023) Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції. Світ медицини та біології, 2(84), 247-250 [133].
2. Якименко, О. Г., Сучок, С.О., Михальчук, Т.І., Моравська, О.А. (2021) Оптимізація способу моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у статевозрілих самців-щурів лінії Wistar. Проблеми ендокринної патології, 75(1), 110–116 [134].
3. Патент на винахід № 127022, Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів / Якименко О.Г., Сучок С.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 202002722 ; заявл. 05.05.20; опубл. 16.03.23, Бюл. № 11. 3 с [124].
4. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів : а. с. 116397 Україна : 000863/АП/23 / № с202205714 ; заявл. 26.12.2023 ; опубл. 31.03.2023, Бюл. № 74. 2 с. [125].
5. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання Стрептозотоцинового діабету I типу у щурів: а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / № с202202844 ; заявл. 05.07.2022; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с [126].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ АБДОМІНАЛЬНОГО БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ В ДІТЕЙ З ДІАБЕТИЧНИМ КЕТОАЦИДОЗОМ ТА ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

4.1 Аналіз поширеності діабетичного кетоацидозу серед дітей Вінницької області

За період з 2016 по 2022 рр. на базі КНП «ВОДКЛ Вінницької Обласної Ради» та КНП «ВОКВЕЦ Вінницької Обласної Ради» було госпіталізовано 185 дітей з діагнозом при госпіталізації «ЦД I типу, діабетичний кетоацидоз». За період з 2016 по 2019 рр. відмічалось стабільне зниження поширеності ДКА серед дітей Вінницької області. Поширеність гнійно-запальних захворювань ОЧП на тлі ЦД I типу становила 0,3 % та 0,37 % в дитячій популяції Вінницької та Хмельницької областей відповідно ($p=0,7603$). З 2020 р. спостерігалось збільшення кількості випадків ДКА зі значним зростанням у 2022, що може бути пов'язано з активними міграційними процесами в країні та переселенням значної кількості дітей зі східних та південних регіонів у зв'язку з бойовими діями. На рис. 4.1 зображено показники абсолютної кількості випадків ДКА серед дітей за період з 2016 по 2022.

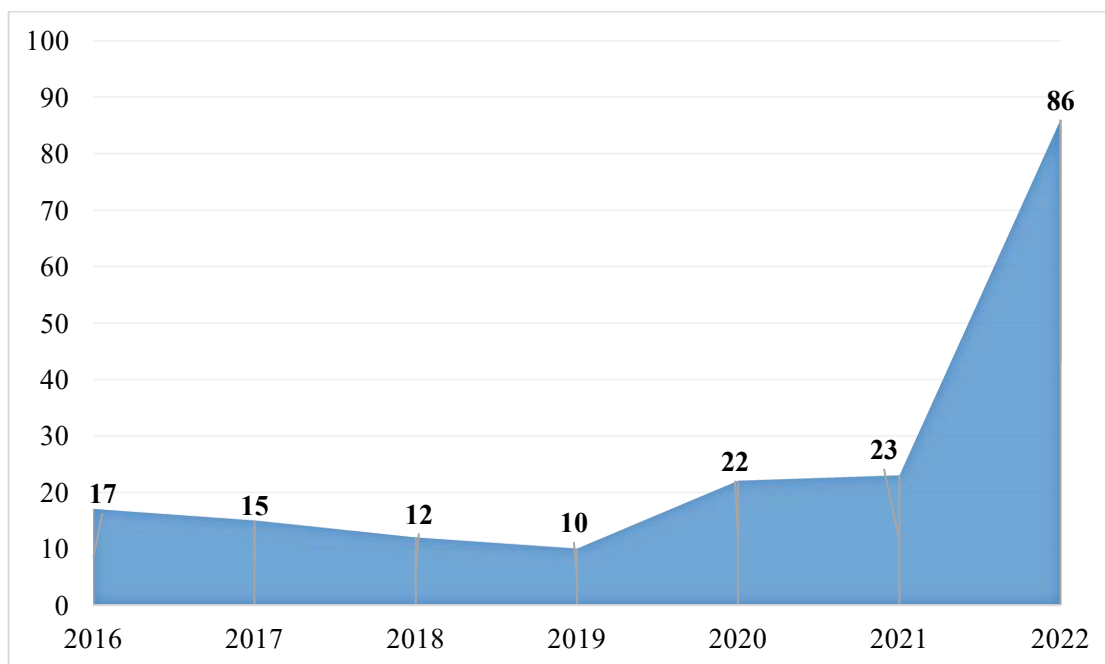


Рис. 4.1 Діаграма поширеності діабетичного кетоацидозу серед дітей 2016-2022рр.

Вікова структура даної когорти представлена в Табл. 4.1.

Таблиця 4.1. Поширеність діабетичного кетоацидозу за віковою ознакою (діагноз при госпіталізації) 2016-2022рр.

Таблиця вікових частот (K-S d=0,11714, p<0,01†)				
Віковий проміжок	К-сть (n)	Кумулятивна к-сть (n)	% від усіх випадків	Кумулятивний % від усіх випадків
0<x<=2	6	6	3,24324	3,2432
2<x<=4	9	15	4,86486	8,1081
4<x<=6	20	35	10,81081	18,9189
6<x<=8	19	54	10,27027	29,1892
8<x<=10	27	81	14,59459	43,7838
10<x<=12	29	110	15,67568	59,4595
12<x<=14	36	146	19,45946*	78,9189
14<x<=16	30	176	16,21622	95,1351
16<x<=18	9	185	4,86486	100,0000
Пропущені	0	185	0,00000	100,0000

Примітка: †-нормальний розподіл даних; *- пік госпіталізації з приводу діабетичного кетоацидозу; максимальні частоти виділені жирним шрифтом.

Поширеність госпіталізацій з приводу діабетичного кетоацидозу при ЦД I типу в Вінницькій області становила 4,6%. На тлі стабільного зниження частоти випадків ДКА відзначається зростання показника з 2,9% до 9,6% у 2020 р. та 7,9% у 2021 р.

При цьому відмічається суттєве зростання кількості випадків, починаючи з 8 річного віку, що досягає піку в період 12-14 років та поступово спадає після 16 років. Таким чином, 51,33% пацієнтів з даним ускладненням госпіталізуються у віці 8 – 16 років.

Протягом досліджуваного періоду 28 дітей (15,1%) звернулись до лікувального закладу в межах періоду до 12 год, з них 22 (78,5%) у віці від 14 років. В період 12-<24 год – 64 дитини (34,6%). Спостерігалось два піки звернень – 0-6 років та 14-<16 років. Дещо більше половини пацієнтів (93 дитини, 50,2%) була зафіксована з

тривалістю хвороби до госпіталізації >24 год, з характерним віковим періодом 8-14 років (Рис.3.2.).

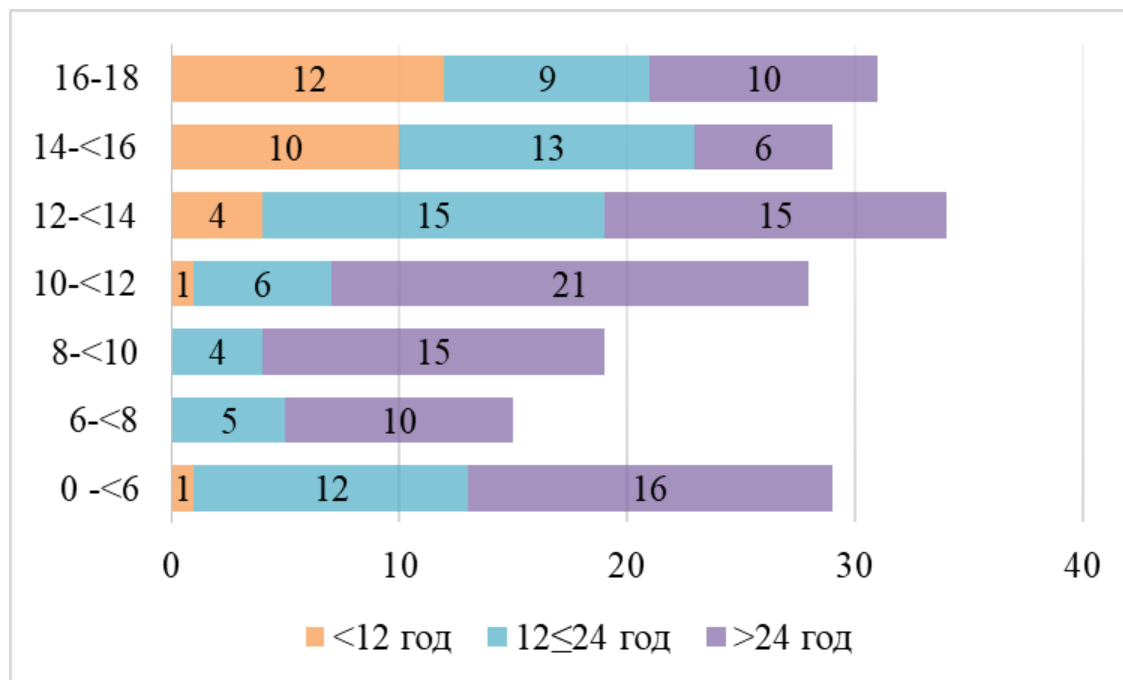


Рис 4.2 Діаграма розподілу кількості пацієнтів за тривалістю хвороби до госпіталізації (2016-2022рр.)

В статевому розподілі за період дослідження відмічалось переважання осіб жіночої статі – 108 пацієнтів (58,3%), над чоловічою статтю – 77 пацієнтів (41,6%) з тенденцією до зростання кількості випадків діабетичного кетоацидозу з віком (Рис.3.3).

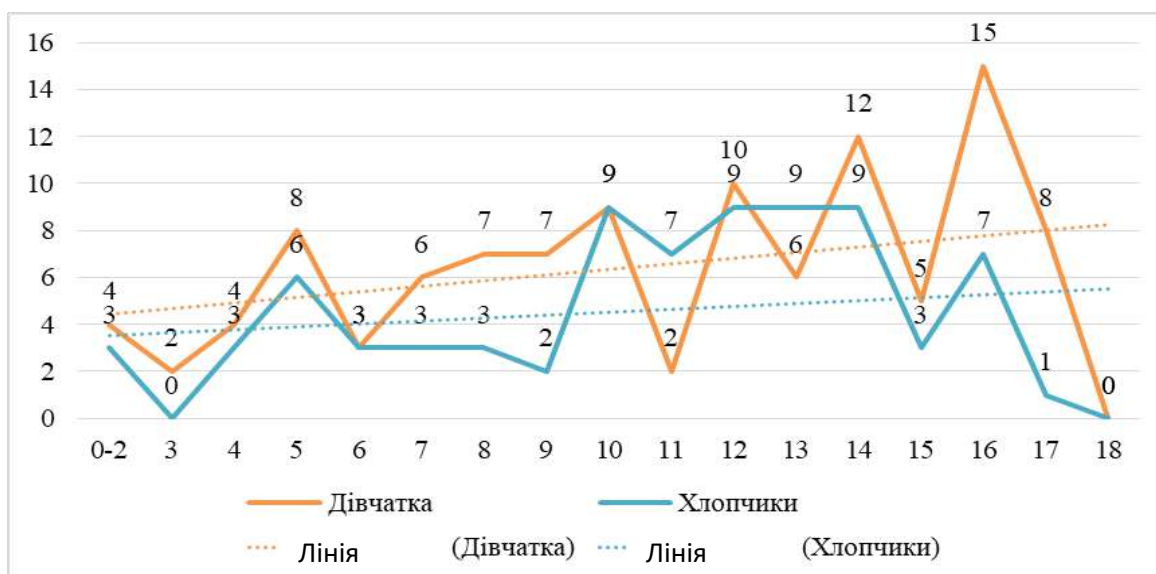


Рис.4.3 Лінійна діаграма вікового та статевого розподілу дітей з діабетичним кетоацидозом з 2016 по 2022 рр.

До 6-річного віку ДКА зустрічається у обох статей з відносно рідко, у проміжку від 7 до 10 років спостерігається суттєве розщеплення поширеності з переважним ураженням дівчаток. У вікових групах 12-14 років відмічається різке зростання кількості випадків кетоацидозу серед дівчаток та максимальні показники захворюваності серед хлопчиків у формі плато. Пік захворюваності в дівчаток становить 16 років.

З 2016 до 2021 ДКА частіше траплявся переважно серед пацієнтів з раніше діагностованим ЦД I типу. Даний показник майже зрівнявся з вперше виявленим ЦД I у 2021р. В 2022р. кількість пацієнтів з уперше виявленим ЦД I типу суттєво зросла до 62 випадків ДКА та перевищила кількість випадків з раніше виявленим ЦД I типу (Рис.4.4.).

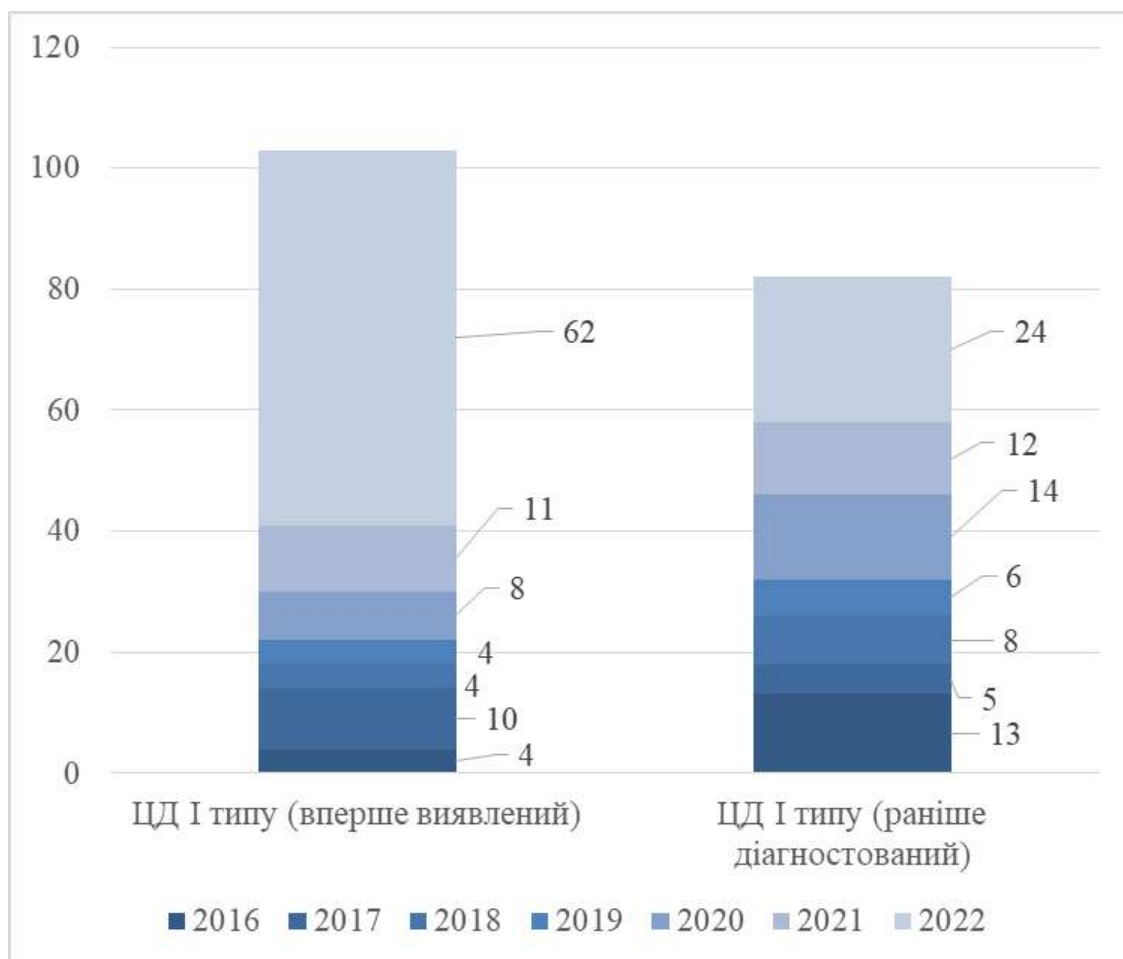


Рис 4.4. Поширеність ДКА серед пацієнтів з вперше виявленим та раніше діагностованим ЦД I типу.

Серед 185 пацієнтів з діагнозом при госпіталізації «ЦД I типу, ДКА» у 50 пацієнтів (27,0%) відмічався абдомінальний больовий синдром. Серед цих пацієнтів, 19/50 дітей були консультовані дитячим хірургом (38,0%).

У 34% пацієнтів з абдомінальним больовим синдромом відмічався дифузний біль, що асоціювався з ослабленням чи відсутністю перистальтики. У 28% пацієнтів біль локалізувався в епігастральній ділянці (права підреберна ділянка). Абсолютні значення поширеності локалізацій болю зображені на діаграмі (Рис.4.5). Біль в навколупупкової ділянці спостерігався у 16% дітей, тоді як біль у гіпогастрії (права та ліва здухвинній ділянки) відмічався у 16% дітей сумарно.

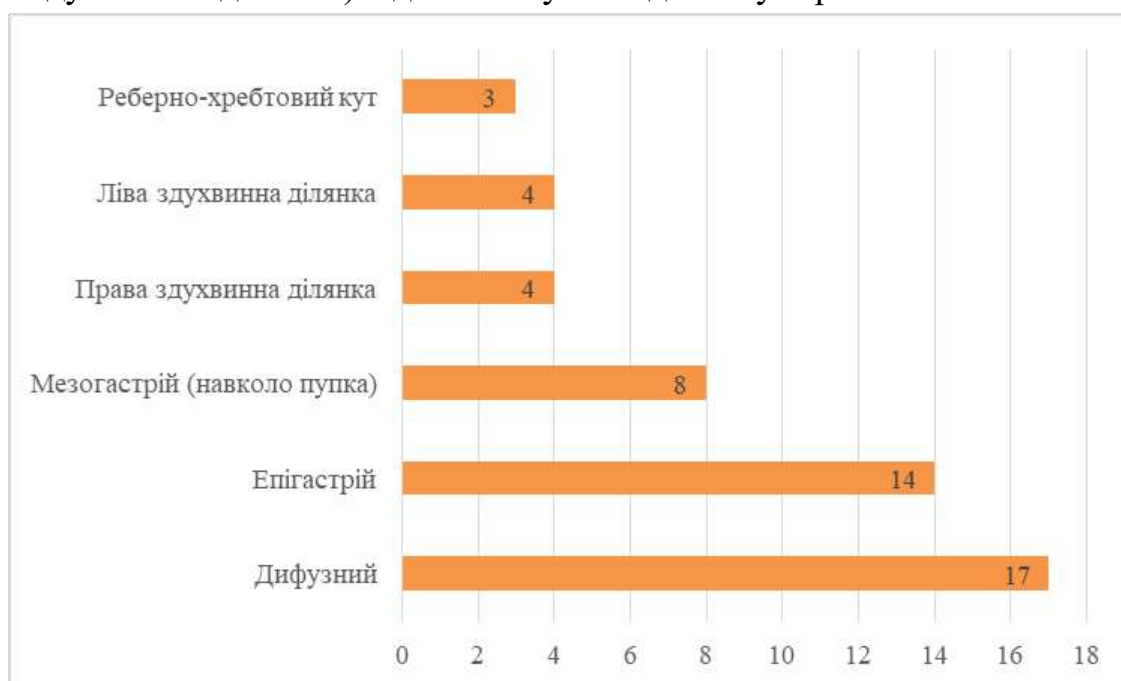


Рис. 4.5 Діаграма розподілу локалізації болю в пацієнтів з ДКА.

Болючість в ділянці реберно-хребтового кута визначалась лише у 6% дітей. Біль в правій підреберній ділянці асоціювався зі збільшенням печінки за даними УЗД-обстеження.

4.2 Порівняльна оцінка особливостей клініко-лабораторного перебігу діабетичного кетоацидозу в пацієнтів з та без абдомінального больового синдрому

Для оцінки особливостей клініко-лабораторного перебігу кетоацидозу в пацієнтів з та без абдомінального больового синдрому, включено 69 пацієнтів, що на момент госпіталізації відповідали критеріям ДКА. Серед цих пацієнтів 30,4% (21

дитина) відмічала абдомінальний біль, в т.ч. анамнестичний, для пацієнтів з порушенням свідомості. У пацієнтів з абдомінальним больовим синдромом на тлі кетоацидозу відмічалась сонливість – 86%, нудота – 76%, блювання – 76%, дихання Кусмауля – 62%, спрага – 62%, поліурія – 48%. У 24% (5/21) дітей цієї групи зафіксовано порушення свідомості, що вірогідно відрізняється від групи II – лише 4% (2/48) дітей ($p=0,0238$) (Табл.3.2).

Таблиця 4.2. Клінічна характеристика анамнестичних та об'єктивних показників серед пацієнтів з ДКА

Групи Клінічні прояви		ДКА та АБ (n=21)		ДКА без АБ (n=48)		Значення p
		Абс.	%	Абс.	%	
Стан свідомості	порушена	5	24	2	4	p=0,0238*
	збережена	16	76	46	96	
Сонливість		18	86	32	66,6	p=0,1454
Задишка (дихання Куссмауля)		13	62	15	31	p=0,0316*
Спрага		13	62	42	87,5	p=0,0230*
Поліурія		10	48	32	66,6	p=0,1819
Втрата маси тіла		6	28,5	22	46	p=0,1973
Наявність нудоти		16	76	23	48	p=0,0367*
Наявність блювання		16	76	22	46	p=0,0341*
Частота блювання		min – 0, max – 20		min – 0, max – 10		n/a
Температура тіла (°C)		36,82±0,52 (min – 36, max – 37,8)		36,67±0,44 (min – 36, max – 38,5)		p=0,2377
Тривалість абдомінального больового синдрому (хв)		271±147,48 (медіана -240)		n/a		n/a

Примітка: * $p<0,05$ – різниця між двома групами статистично значима.

Аналіз груп за допомогою двоххвостого точного тесту Фішера.

Найпоширенішим симптомом у групі I була спрага – 87,5%; відмічались сонливість та поліурія – 66,6%; дещо рідше – нудота та блювання – 48 та 46%, відповідно (Рис.4.6).

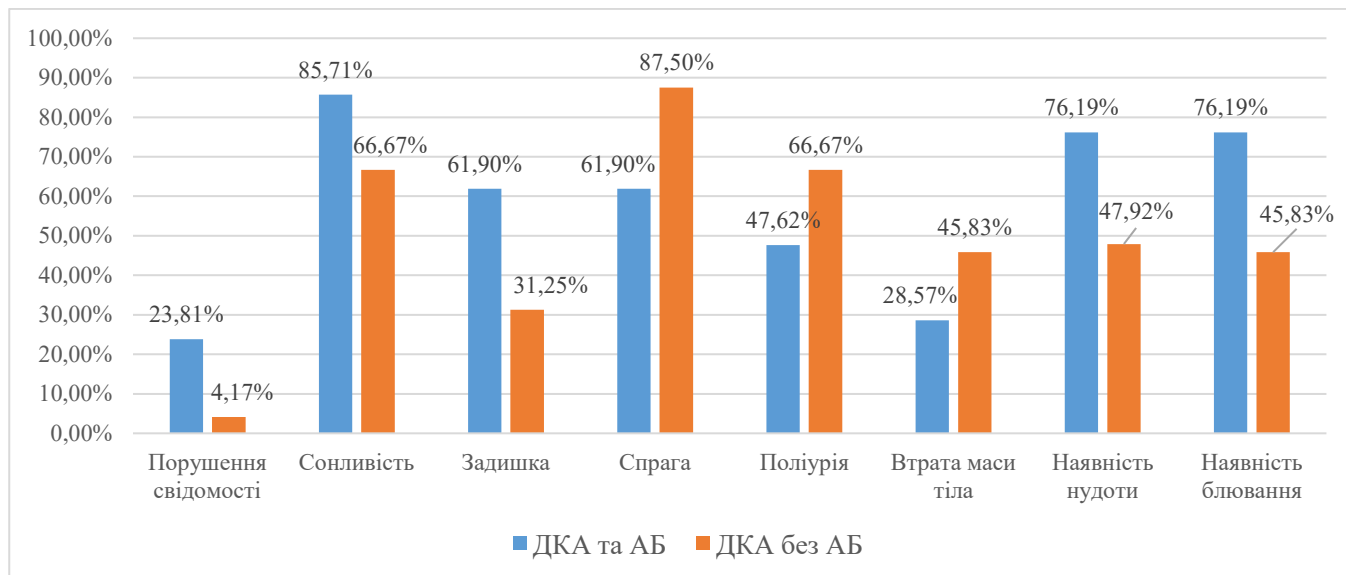


Рис. 4.6. Графік поширеності клінічних симптомів в пацієнтів в групах ДКА та АБ і без АБ

Таким чином останні дві клінічні ознаки опосередковано вказують на роль захисних та регуляторних механізмів ліквідації кетоацидозу на вірогідність появи абдомінального болювого синдрому.

Майже вдвічі більше пацієнтів групи I вказували на видиму втрату маси тіла (28,5% та 46%, відповідно), що вказує на поступову клінічну маніфестацію ДКА в цій групі, в порівнянні з групою I. Незважаючи на таку тенденцію, вірогідною різниці між цими групами не зафіксовано ($p=0,1973$).

Вірогідний ризик наявності абдомінального болю оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ) між групами I та II. Пацієнти з порушенням свідомості в 7,2 рази частіше скаржаться на біль в животі (в.т.ч. анамнестичний – за даними батьків), $p=0,0259$ (Табл.4.3). Наявність задишки (дихання Кусмауля) збільшує ризик абдомінального болю в 3,75 рази. Нудота та блювання в 3,47 та 3,78 рази частіше спостерігається в групі з абдомінальним болем. В той же час, наявність спраги зменшує ризик наявності абдомінального болю ($p=0,0103$).

Табл.4.3 Оцінка ризиків наявності АБ у пацієнтів з ЦД І типу

Показник	ВШ	95% ДІ	Значення р*
Стан свідомості	7,1875	1,2670 – 40, 7749	p=0,0259*
Задишка	3,5750	1,2244 – 10,4387	p=0,0198*
Спрага	0,2063	0,0618 – 0,6891	p=0,0103*
Наявність нудоти	3,4783	1,0982 – 11,0166	p=0,0341*
Наявність блювання	3,7818	1,1932 – 11,9868	p=0,0238*

Примітка: *p<0,05 – різниця між двома групами статистично значима.

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Отже, наявність порушення свідомості, задишки (дихання Кусмауля), нудоти та блювання, статистично вірогідно підвищують ризик виникнення абдомінального болю «не хірургічного» генезу в пацієнтів з ДКА.

4.3 Оцінка клініко-лабораторних ризиків виникнення абдомінального больового синдрому в пацієнтів з діабетичним кетоацидозом без гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини

З метою виявлення ризиків розвитку абдомінального больового синдрому на тлі кетоацидозу, проводили порівняльний аналіз між групою без абдомінального болю та з абдомінальним болем на тлі кетоацидозу за рівнем глікемічного контролю, кислотно-основним балансом, показниками загально-клінічного аналізу крові. Глікемічний контроль за останні три місяці оцінювали за допомогою рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). В обох групах вірогідної різниці не виявлено (Табл.4.4).

Глікемічний контроль характеризували як оптимальний/ідеальний (HbA1c < 7,5 %), субоптимальний (HbA1c 7,6—9,0 %) та глікемічний контроль високого ризику (HbA1c > 9,1 %) за Є.В.Глобою та Н.Б. Зелінською (2021). Оскільки 100% та 96% пацієнтів у групі І (ДКА з абдомінальним болем) та ІІ (ДКА без абдомінального болю) відповідно мали глікемічний контроль високого ризику, доцільним, на нашу думку, було створення підкатегорій показників глікемічного контролю: >9,1 –<11,1(%);

11,1 –<13,1(%); 13,1 –<15,1(%); ≥15,1% (Таб.3.4).

Таблиця 4.4 Оцінка глікемічного контролю в обох групах

Глікемічний контроль (HbA1c, %)	Група I –ДКА та АБ (n=21)				Група II – ДКА без АБ (n=48)			
	Абс.		%		Абс.		%	
Оптимальний/ідеальний (< 7,5 %)	0		0		0		0	
Субоптимальний (7,6—9,0 %)	0		0		2		4	
Глікемічний контроль високого ризику (> 9,1 %)	21		100		46		96	
	Показник глікемічного контролю (> 9,1 %)							
	>9,1 – <11,1	11,1 – <13,1	13,1 – <15,1	≥15,1	>9,1 – <11,1	11,1 – <13,1	13,1 – <15,1	≥15,1
Абс.	7	8	3	3	10	14	10	12
%	33,3	38,1	14,3	14,3	20,8	29,1	20,8	25

Провівши оцінку відношення шансів виникнення абдомінального болю у дітей з ДКА та глікемічним контролем високого ризику (Таб.3.5), виявлено, незважаючи на доцільність використання рівня HbA1c для оцінки ризику гострих ускладнень ЦД I типу, в.т.ч. ДКА, за наявності глікемічного контролю високого ризику інтервальні показники останнього не впливають на оцінку ризику виникнення/наявності абдомінального больового синдрому в дітей з цим ускладненням.

Таблиця 4.5 Оцінка ризику виникнення абдомінального болю у дітей з ДКА з глікемічним контролем високого ризику.

Показник	ВШ	95% ДІ	Значення р*
>9,1 – <11,1	1,7	0,5388-5,3639	0,3654
11,1 – <13,1	1,4066	0,4768-4,1492	0,5365
13,1– <15,1	0,6	0,1467-2,4547	0,4773
≥15,1	0,47	0,1178-1,8925	0,2894

Примітка: * $p < 0,05$ – різниця між двома групами статистично значима.

ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

Динамічні зміни рН та глюкози крові до та після ліквідації ДКА представлені на Рис.4.7

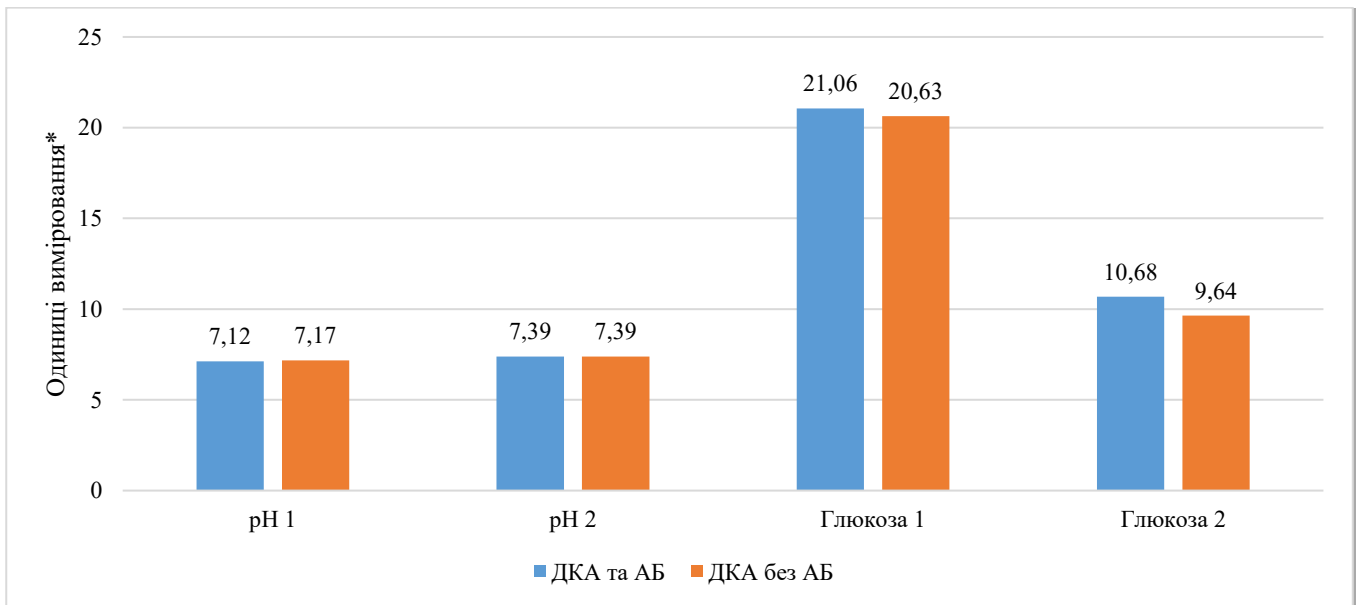


Рис.4.7 Графіки динамічних змін рівня рН та глікемії при поступленні в стаціонар (рН 1; глюкоза 1) та після ліквідації ДКА (рН 2 та глюкоза 2).

Примітка: * - рН – безрозмірний показник; глюкоза крові – ммоль/л.

Серед обох груп пацієнтів найчастіше зустрічався ДКА помірного ступеня (рН=7,24 – 7). При цьому вірогідна різниця в розподілі пацієнтів була відмічена лише у випадку легкого ДКА, що зустрічався у 6 пацієнтів (28,5%) з групи I та 2 пацієнтів (4%) з групи II, відповідно.

Середній рівень рН становив $7,12 \pm 0,14$ та $7,17 \pm 0,1$ в групі I та II, відповідно. Незважаючи на відносно нижчий показник рН в групі I, така різниця не є статистично

значимою ($p=0,0816$). Після ліквідації ДКА показники рН в обох групах наближались до одного нормативного значення (Таб.3.5).

Таблиця 4.5 Показники кислотно-основного стану та глікемії

Показник Група	ДКА та АБ (n=21)	ДКА без АБ (n=48)	Значення р
рН при госпіталізації	7,12±0,14	7,17±0,1	$p_1=0,0816$
рН після ліквідації ДКА	7,39±0,05 $p_2=0,0000017^*$	7,39±0,04 $p_2=0,00000^*$	$p_1=0,9506$
Рівень глюкози при госпіталізації	21,06±6,79	20,63±7,60	$p_1=1,0000$
Рівень глюкози після ліквідації ДКА	10,68±5,50 $p_2=0,000015^*$	9,64±3,11 $p_2=0,000011^*$	$p_1=0,3245$
Калій (ммоль/л)	4,25±0,77	4,41±0,75	$p_1=0,4391$
Натрій (ммоль/л)	135,38±4,72	133,42±4,57	$p_1=0,1091$

Примітка: p_1 - різниця між групою з абдомінальним болем та без абдомінального болю; (t-test, для незалежних груп).

p_2 - внутрішньогрупова різниця між значеннями на момент госпіталізації та після ліквідації ДКА (t-test, для залежних вибірок).

* $p<0,05$ – різниця між двома групами статистично значима.

Середні показники електролітів – калію та натрію вірогідно не відрізнялись в обох групах ($p=0,4391$; $p=0,1091$, відповідно).

Таким чином, больовий абдомінальний синдром не залежить від показників кислотно-електролітних показників крові та осмотичних агентів до і після ліквідації ДКА у дітей.

В обох групах спостерігався значний лейкоцитоз: $(18,49\pm 8,79)\cdot 10^9$ та $(17,16\pm 9,59)\cdot 10^9$ – група з ДКА та АБ/ без АБ, відповідно (Табл.4.6).

Таблиця 4.6 Показники загального аналізу крові

Група Показник	ДКА та АБ (n=21)	ДКА без АБ (n=48)	Значення p
Рівень еритроцитів (10^{12})	4,49±0,39	4,47±0,59	p ₁ =0,8807
Рівень лейкоцитів на момент госпіталізації (10^9)	18,49±8,79	17,16±9,59	p ₁ =0,6337
Рівень лейкоцитів через 24 год (10^9)	11,39±4,88 p ₂ =0,0024*	11,14±5,80 p ₂ =0,0113*	p ₁ =0,8624
ШОЕ, мм/год	6,33±4,68 (min -2, max - 18)	7,43±5,91 (min - 2, max - 30)	p ₁ =0,4514

Примітка: p₁- різниця між групою з абдомінальним болем та без абдомінального болю; (t-test, для незалежних груп).

p₂- внутрішньогрупова різниця між значеннями на момент госпіталізації та через 24 год (t-test, для залежних вибірок).

*p<0,05 – різниця між двома групами статистично значима.

Така реакція є характерною для пацієнтів дитячого віку з ДКА та не завжди асоційована з бактеріальним чинником, а є компенсаторною реакцією на стрес-фактор (англ. stress-leukocytosis). Даний феномен підтверджується стрімкою тенденцією до різкого падіння в перші 24 год від моменту госпіталізації: $(11,39\pm 4,88)\cdot 10^9$ та $(11,14\pm 5,80)\cdot 10^9$ відповідно (Табл.3.6). Така динаміка зумовлена перерозподілом пулу лейкоцитів, та може розглядатись як диференційний фактор для дитячого віку з гнійно-запальною патологією.

4.4 Особливості клінічного перебігу гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини на тлі цукрового діабету I типу

Для оцінки особливостей клінічного перебігу ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу проведено порівняльний аналіз клінічних даних 21 пацієнта з ДКА та абдомінальним больовим синдромом (група II); 70 пацієнтів з ГЗЗ ОЧП (гострий апендицит, перитоніт) (група III) та 11 пацієнтів з ГЗЗ ОЧП та коморбідністю за ЦД I типу (IV).

Внутрішньогрупові демографічні характеристики (стать, вік) усіх груп вірогідно не відрізнялись ($p > 0,05$).

Всі пацієнти групи IV мали ЦД I типу, високого ризику. В трьох пацієнтів даної групи, зафіксовано зниження $pH < 7,3$, що відповідало критерію ДКА (27%). Решта пацієнтів мали підвищений рівень глюкози крові, кетонурію (4+), що не супроводжувалась зниженням pH . Всі пацієнти отримували базову терапію інсулінами короткої та пролонгованої дії. Абдомінальний больовий синдром спостерігався у 100% пацієнтів цієї групи. На момент госпіталізації біль мав дифузний характер у 72,7 % (8/11), та/або локалізувався в правій здухвинній ділянці -100% (11/11). Всі пацієнти скаржились на нудоту, блювання спостерігалось в – 90% (10/11) пацієнтів з частотою від 1 до 8 разів. Блювота не приносила полегшення. Середня температура тіла при госпіталізації становила – $37,3 \pm 0,68^\circ C$, що вірогідно не відрізнялось від групи II та III ($p > 0,05$).

Тургор тканин був помірно знижений, язик обкладений білим нальотом, губи сухі, патологічний рум'янець. При фізикальному обстеженні в групі IV пальпаторно відзначався дифузний біль в усіх ділянках, асоційований з позитивними симптомами подразнення очеревини. Локальна болючість в правій здухвинній ділянці відмічалась у 18% (2/11 пацієнтів) з тривалістю захворювання до 12 год. В групі II в 6/21 (28,5%) пацієнтів об'єктивно визначались сумнівні та у 2/21 (4,8%) позитивні симптоми подразнення очеревини, відсутність перистальтики, що зникали на тлі динамічного спостереження та інфузійної терапії. Такі дані свідчать про неінфекційну природу залучення очеревини в процес передачі больового імпульсу при ДКА, що може симулювати клінічну картину ГЗЗ ОЧП.

Для ілюстрації клінічного перебігу наводимо клінічний випадок гнійно-запального захворювання ОЧП на тлі ЦД I типу.

Дитина 10 р. (МКСХ – 11160), хворіє на ЦД I типу протягом 1,5 року (з 2021р.). Отримує новорапід 5 ОД в 8:00, 14:00, 18:00; Левемір 10 ОД в 8:00, 4 ОД в 22:00 п/ш. Скарги на нудоту, слабкість, біль в животі постійного характеру, з переважною локалізацією в правій здухвинній ділянці. Хворіє протягом 48 год. Самостійно не лікувались. На момент госпіталізації температура тіла – $36,7^\circ C$. При загальному

об'єктивному обстеженні підшкірно-жирова клітковина розвинута помірно, тургор збережений, слизові оболонки чисті, блідо рожеві, язик незначно обкладений білим нальотом. Частота дихання – 20/хв; ЧСС = 80/хв. При огляді живота рубці, патологічні вип'ячування, ознаки ліподистрофії відсутні. Живіт на рівні реберних дуг, приймає участь в акті дихання, при поверхневій пальпації дещо чутливий в правій здувинній ділянці; при глибокій пальпації відмічається різка болючість по правому фланку (в правій здухвинній ділянці, правій мезогастральній ділянці та навколо пупка). Симптом Ровзинга та симптоми подразнення очеревини позитивні (с-м Блюмберга; с-м дозованої перкусії за Шуринком; с-м «сорочки»); відмічається *defans musculorum*. Лабораторні показники на момент госпіталізації: WBC – $14,46 \times 10^9/L$; LYM% - 10,4%; MID% - 6,2%; GRA% - 83,4%; RBC – $4,23 \times 10^{12}/L$; HGB – 131 g/L; HCT – 39,32 %; ШОЕ – 45 мм/год; цукор крові – 8,7 ммоль/л.

УЗД: Помірно збільшені поодинокі мезентеріальні лімфатичні вузли (8-9 мм), запальна трансформація апендикса.

Дитині виконано оперативне втручання в обсязі: ревізія ОЧП. Апендектомія. Резекція пасма чепця. Санація очеревинної порожнини.

Інтраопераційний діагноз: Гангренозний апендицит. Периапендикулярний інфільтрат. Флегмонозний оментит. Тифліт. Термінальний ілеїт. Дифузний гнійний перитоніт.

Під час оперативного втручання підтверджено формування запального конгломерата уражених тканин з переважанням ексудативного компонента запалення (осушено до 150 мл серозно-гнійного вмісту з очеревинної порожнини), що відповідає нашим знахідкам при експериментальному моделюванні патологічного процесу в щурів [127]. Патоморфологічні знахідки відповідають флегмонозно-виразковому апендициту та флегмонозному оментиту (Рис.4.8; Рис. 4.9).

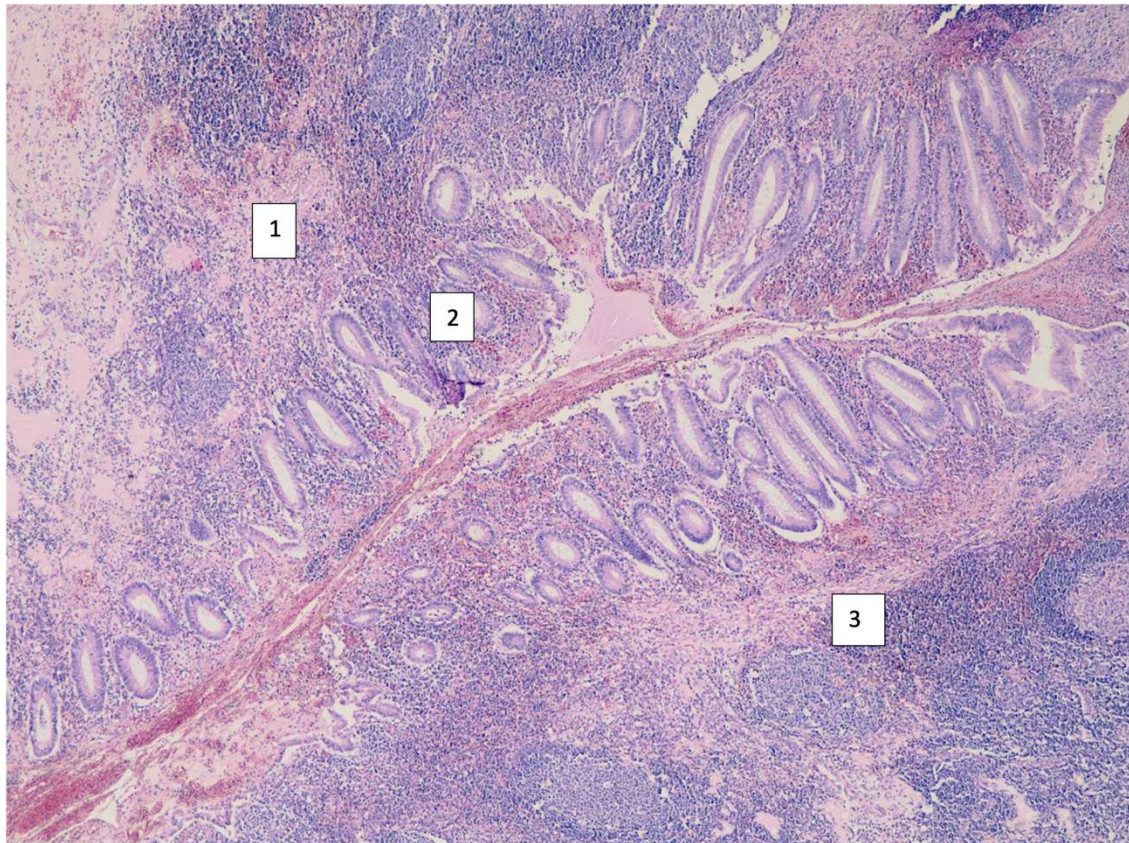


Рис. 4.8 Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, ЦД I типу. *Пацієнт С., 10 років:* (1) слизова оболонка з поліморфною запальноклітинною інфільтрацією власної пластинки; (2) серозно - геморагічний ексудат в порожнині апендиксу; (3) фолікулярний лімфоїдний апарат підслизової оболонки зі світлими подразненими центрами. Зabarвлення гематоксилін-еозин, $\times 40$ центрами.

Також відмічалось розповсюдження запального процесу на м'язову оболонку кишки, що вказує не лише на дифузний та ексудативний характер запалення, але й на глибину ураження тканин в пацієнтів дитячого віку з ЦД I типу.

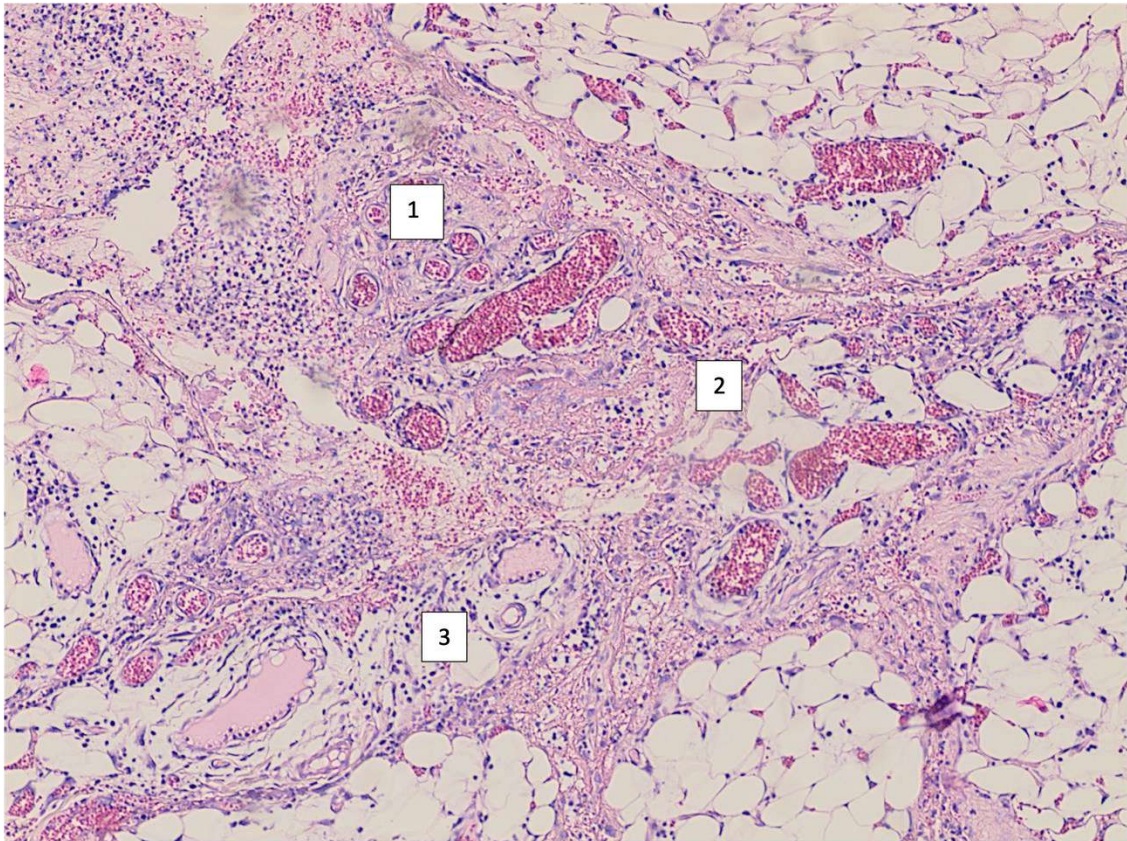


Рис. 4.9. Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, ЦД I типу. *Пацієнт С., 10 років:* (1) поліморфна запальноклітинна інфільтрація; (2) розширені судини з еритростазами; (3) розширені судини з лімфостазами. Забарвлення гематоксилін-еозин, $\times 100$;

При порівняльній клінічній оцінці локалізації абдомінального болю в трьох групах дослідження виявлено, що у випадку гнійно-запальних захворювань ОЧП біль у правій здухвинній ділянці спостерігається у 100% пацієнтів III та IV груп, що вірогідно відрізняється від пацієнтів II групи ($p < 0,001$). Для пацієнтів з ЦД I типу та ГЗЗ ОЧП також характерним є біль в правій підреберній ділянці (72,72%), що відносно рідко відмічається в групі III (4,28%). Аналізуючи типову локалізацію болю при ГЗЗ ОЧП без ЦД I типу, варто зазначити, що вірогідні відмінності відмічаються в чотирьох анатомічних ділянках – права та ліва підреберні ділянки, навколопупкова та права здухвинні ділянки (Таблиця 4.7).

Таблиця 4.7 Локалізація абдомінального болю (групи II, III,IV)

Локалізація болю	Група II ДКА + АБ (n=21)	%	Група III ГА (n=70)	%	Група IV ГА+ ЦД I типу (n=11)	%
Дифузний	15	71,42	32	45,71 $p_{2,3}=0,387$	8	72,72 $p_{2,4}=0,9381$
Права підреберна ділянка	10	47,62	3	4,28 $p_{2,3}<0,001$	8	72,72 $p_{2,4}=0,1740$
Ліва підреберна ділянка	4	19,05	1	1,43 $p_{2,3}=0,0019$	3	27,27 $p_{2,4}=0,5932$
Навколопупкова ділянка	7	33,33	52	74,28 $p_{2,3}=0,0006$	4	36,36 $p_{2,4}=0,8639$
Права здухвинна ділянка	4	19,05	70	100,0 $p_{2,3}<0,001$	11	100 $p_{2,4}<0,001$
Ліва здухвинна ділянка	4	19,05	4	5,71 $p_{2,3}=0,0583$	1	9,09 $p_{2,4}=0,4611$

Примітка: * $p<0,05$ – різниця між двома групами статистично значима.

Однак, клінічна локалізація болю між групами II та IV демонструє подібні патерни та вірогідно відрізняється лише в правій клубовій ділянці, що свідчить про важливу роль локальної болючості в правій здухвинній ділянці як характерної риси гострого апендициту в дітей. Наші дані підтверджують гіпотезу про накладання симптомів обох захворювань при наявності коморбідності.

Зважаючи на обмежені диференційні можливості клінічного обстеження та з метою оцінки статистично значимих відмінностей показників системи крові, проведено аналіз показників автоматичного аналізатора капілярної крові (загальний аналіз крові). Оцінка здійснювалась на основі відносного вмісту трьох показників: GRA – клітини гранулоцитарного ряду; LYM – лімфоцити; MID – «середні» клітини (суміш еозинофілів, базофілів та незрілих клітин), а також загального вмісту лейкоцитів та інтегрального індексу вираженості запального процесу – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR) (Табл. 3.7). З метою оцінки статистично значимих відмінностей показників системи крові, проведено аналіз показників

автоматичного аналізатора капілярної крові (загальний аналіз крові). Оцінка здійснювалась на основі відносного вмісту трьох показників: GRA – клітини гранулоцитарного ряду; LYM – лімфоцити; MID – «середні» клітини (суміш еозинофілів, базофілів та незрілих клітин), а також загального вмісту лейкоцитів та інтегрального індексу вираженості запального процесу – нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення (NLR) (Табл. 4.8).

Таблиця 4.8 Показники системи крові

Показник	Група II (ДКА з АБ) n=21	Група III (ГА) n=70	Група IV (ЦД I типу+ГА) n=11	p
Лейкоцити	18,49±8,79	17,92±6,14	18,5±5,23	p _{2,3} =0,7355 p _{2,4} =0,9973 p _{3,4} =0,7677
GRA (%)	73,87±11,93	80,52±8,36	83,0±4,86	p _{2,3} =0,0049* p _{2,4} =0,0218* p _{3,4} =0,3422
LYM (%)	19,89±10,38	12,99±7,58	9,96±4,51	p _{2,3} =0,0012* p _{2,4} =0,0053* p _{3,4} =0,2021
MID (%)	6,23±2,64	6,47±2,64	7,35±3,02	p _{2,3} =0,7462 p _{2,4} =0,2864 p _{3,4} =0,3164
NLR	5,06±3,13	9,40±8,03	12,09±4,38	p _{2,3} =0,01786* p _{2,4} <0,0001* p _{3,4} =0,2825

Примітка: *p<0,05 – різниця між двома групами статистично значима.

В усіх групах відмічався лейкоцитоз ($>11 \cdot 10^9$), при цьому міжгрупові показники вірогідно не відрізнялись (p>0,05). При аналізі показників відносного складу клітин лейкоцитарного паростка, виявлено, що показник GRA зростає в напрямку від групи II до IV зі статистично значимими відмінностями між ними (p<0,05). Дані свідчать,

що больовий синдром є фактором, що стимулює міграцію клітин гранулоцитарного ряду до периферичного пулу крові, проте, не завжди є показником гнійно-запального процесу. Серед пацієнтів з ГА (група III) показник GRA суттєво зростає - $80,52 \pm 8,36$ % за рахунок зменшення відносної кількості лімфоцитів - $12,99 \pm 7,58$ % (відносна лімфопенія). Поряд з перерозподілом GRA та LYM, відносне число MID не зазнає суттєвих змін в усіх трьох групах та коливається в межах 7 % ($p > 0,05$).

Враховуючи суттєві коливання показників клітинного складу крові, здійснено оцінку рівня ендогенної інтоксикації на основі нейтрофільно-лімфоцитарного індексу. Показник NLR вірогідно зростає в групі IV в порівнянні з групою II ($p_{2,4} = 0,00008$) (Рис.4.10)

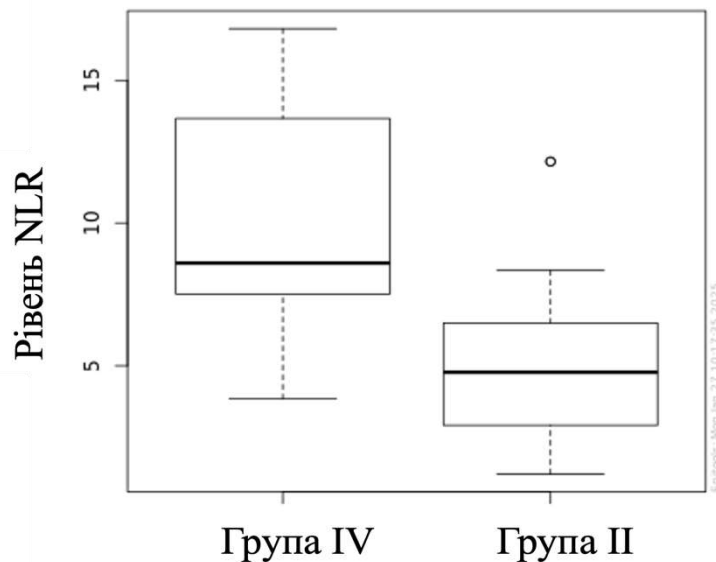


Рис. 4.10 Значення NLR (групи II та IV) для пацієнтів з ЦД I типу (діаграма з вусами)

Рівень NLR вірогідно не відрізняється за статевою та віковою ознаками в групі IV ($p = 0,3144$ та $p = 0,4573$, відповідно).

Крім того, NLR вірогідно зростає при наявності гострого апендициту та досягає рівня 12,09 в групі з коморбідністю, на відміну від загального показника лейкоцитів (Рис.4.11).

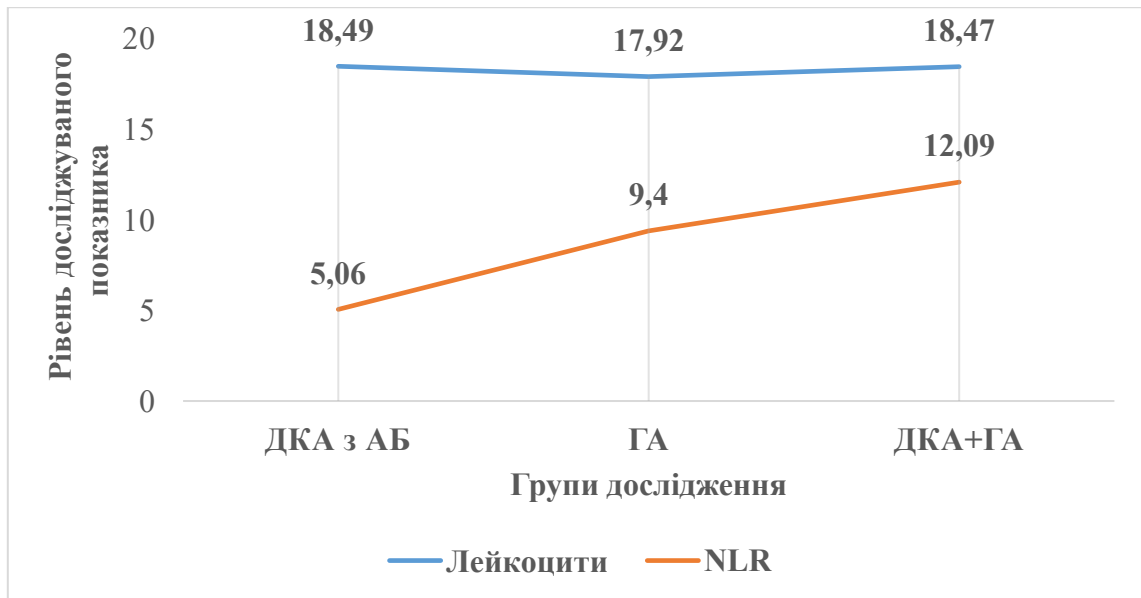


Рис. 4.12 Діаграма порівняння показників загального вмісту лейкоцитів і NLR у трьох групах дослідження

Примітка: Рівень лейкоцитів – $10^9/\Gamma$; NLR – відносний безрозмірний показник

Проведений кореляційний аналіз між NLR та показниками крові свідчить про достовірний дуже сильний обернений зв'язок між ним та фракцією лімфоцитів (LYM) та сильний зв'язок з фракцією гранулоцитів (GRA) (Таблиця 3.8).

Таблиця 4.9 Кореляційний аналіз рівня NLR та показників крові (група IV)

Показник	Spearman R	p
Загальний рівень лейкоцитів	0,13	0,6893
Фракція GRA	0,65	0,0314*
Фракція LYM	-0,98	<0,0001*
Фракція MID	0,34	0,2969

Примітка: $p < 0,05$ – показник статистично вірогідний

Ці дані свідчать про потенційну можливість використання NLR з диференційною метою в групах (ДКА та АБ) і (ДКА +ГА).

При аналізі характеру ROC-кривої встановлено статистично значущий зв'язок між рівнем NLR та наявністю ГЗЗ ОЧП при ДКА ($AUC=0,827$; $95\% CI = 0,671-0,983$; $p<0,01$). Показник AUC – $0,827$ вказує на адекватність розрахованої логістичної моделі та достатню прогностичну здатність досліджуваного діагностичного тесту, для виявлення ГЗЗ ОЧП на тлі ДКА, в той час як низькі показники довірчого інтервалу (CI) свідчать про високу точність отриманих результатів площі під кривою (Рис.4.13, 4.14).

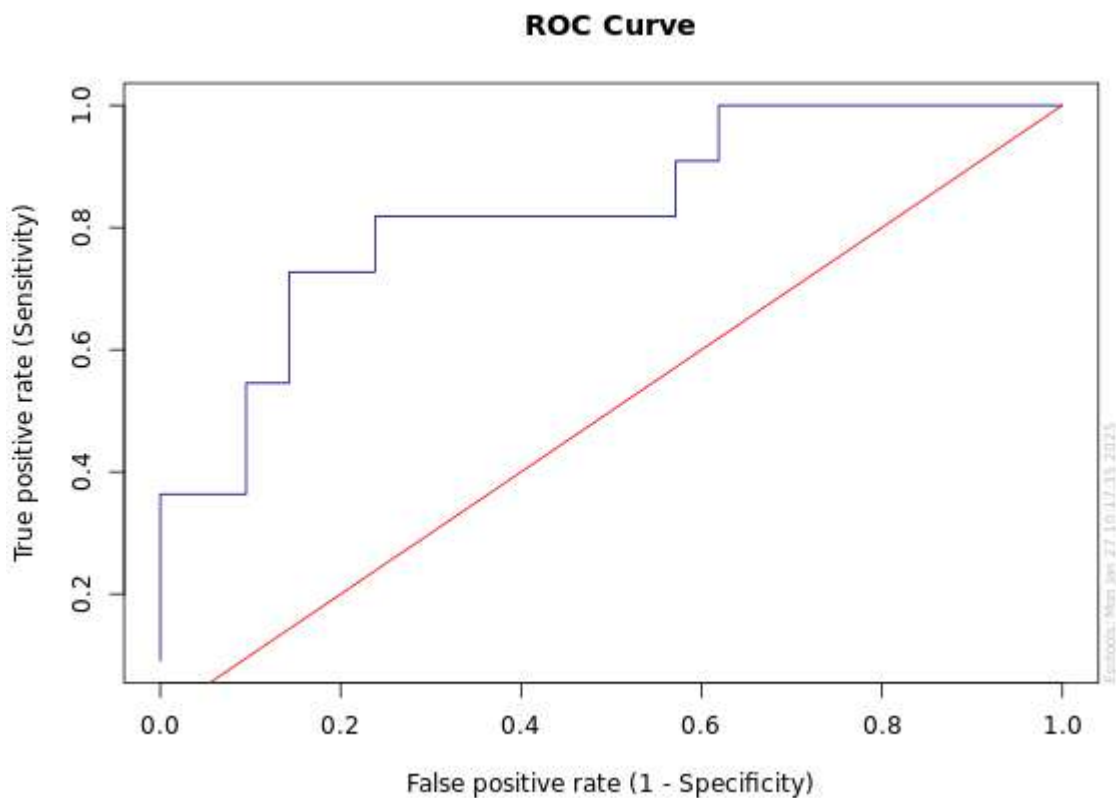


Рис.4.13 ROC-крива (NLR)

Примітка: True positive rate (Sensitivity) – істинно позитивне значення (Чутливість); False positive rate (1- Specificity) – хибно позитивне значення (1- Специфічність); Оптимальна точка зрізу (cut-off value) визначена на рівні 7,81 показника NLR з урахуванням індексу Юдена (Yougen's J index =0,58) з чутливістю – 72,7 % (95 % ДІ = 43,4 %-90,2 %) та специфічністю – 85,7 % (95% ДІ = 65,3 % - 95,0 %).

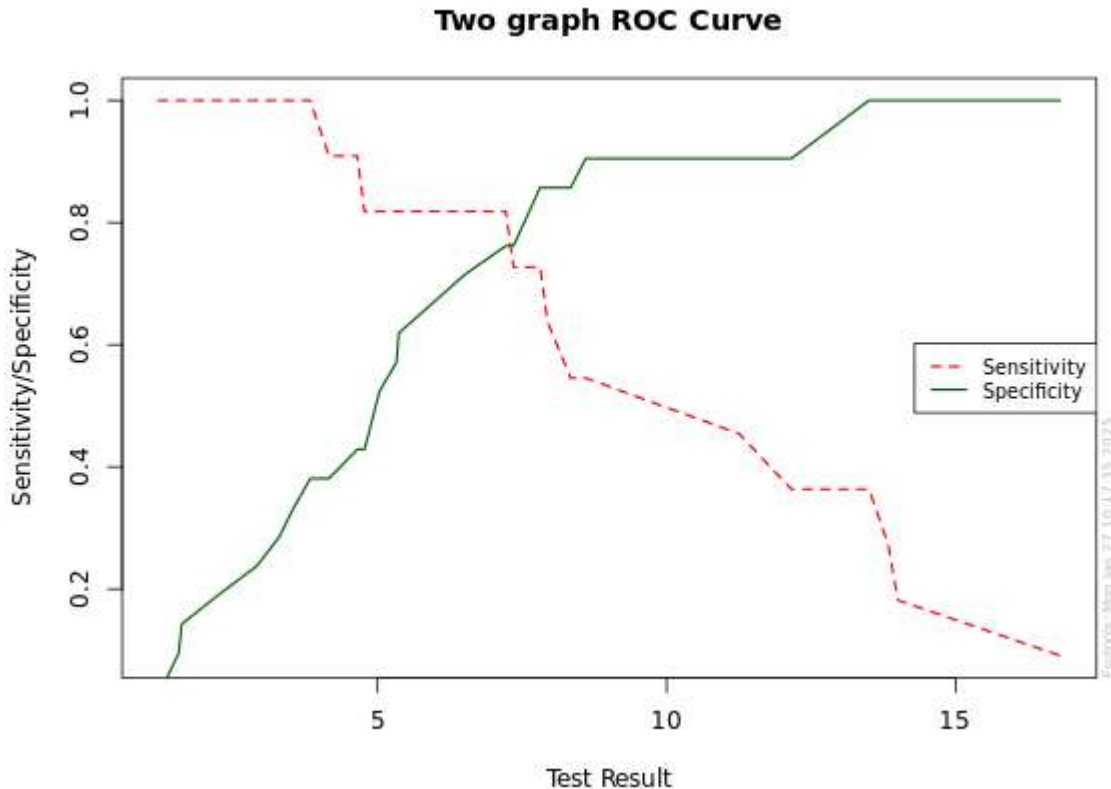


Рис. 4.14 Динаміка рівнів чутливості та специфічності на основі двографікової ROC-кривої

Примітка: Sensitivity – чутливість; Specificity – специфічність

На основі проведеного аналізу поширеності, клінічних та лабораторних даних встановлено, що больовий абдомінальний синдром відмічається у близько третини пацієнтів з ДКА та локалізується переважно в епігастральній та мезогастральній ділянках і супроводжується зростанням прозапальних фракцій крові без ознак вірогідного внутрішньочеревного інфікування. Характерним є ослаблення/зникнення больового синдрому протягом 4 годин від початку інфузійної терапії. В пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями на тлі ЦД I типу відмічається асоційована локальна болючість в правій здухвинній та підреберній ділянках, що прогресує з розвитком дифузного болю. Такий патерн симптомів володіє диференційною здатністю, зокрема для когорти пацієнтів без ГЗЗ ОЧП на тлі кетоацидозу. Ці дані підтверджуються нашими експериментальними знахідками в лабораторних шурів з перитонітом на тлі ЦД I типу, що свідчать про розлитий та ексудативний характер запалення в тварин з коморбідністю за ЦД I типу. На основі даних ROC-аналізу

встановлено, що розрахунок індекса Загорека може використовуватись з метою диференційної діагностики «нехірургічного» абдомінального болю в пацієнтів з ДКА з оптимальною точкою зрізу – 7,81 (чутливість – 72,7 %; специфічність – 85,7 %).

За результатами даного розділу опубліковано наступні роботи:

1.Сучок С., Неймановський Є., Овчарук Т. Синдром ендогенної інтоксикації при гнійно-запальних захворюваннях у дітей з цукровим діабетом І типу. XXI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України : матеріали XXI міжнар. конгр. студентів та молодих уч. присвяч. 60-річчю ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,Тернопіль, 2017. С. 99 [128].

2.Якименко О., Сучок С. Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету І типу. матеріали міжнародної “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries” : матеріали міжнар. науково-практ. конф. “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries”, м. Люблін, 27–28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135 [122].

3.Yakimenko O., Fischuk O., Suchok S. Dynamic assessment of prevalence and glycemic control in type I diabetes mellitus among the pediatric population. Paediatric Surgery. Ukraine. 2021. No. 4(73). P. 100–103. URL: <https://doi.org/10.15574/ps.2021.73.100> (date of access: 03.05.2023) [129].

4.Suchok S. Triggers of abdominal pain in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. P. 586 [130].

5.Akela D., Suchok S., Arzoo M. D. A rare case of intestinal volvulus in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. P. 449 [131].

РОЗДІЛ 5

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ОЧЕРЕВИНИ ЗА УМОВ

ФІЗІОЛОГІЧНОЇ НОРМИ ТА ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ

ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ У ДІТЕЙ НА ТЛІ

ЦД І ТИПУ

5.1 Патоморфологічні характеристики очеревини за умов при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету І типу

З метою оцінки патоморфологічних характеристик очеревини при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини у дітей на тлі ЦД І типу, проведено патоморфологічне та морфометричне дослідження видалених апендиксів та фрагментів очеревини у 35 із клінічним діагнозом «гострий апендицит, перитоніт». Тривалість захворювання ≥ 24 год. Сформовано дві групи: група дослідження (І) – 11 дітей з ГА на тлі ЦД 1 типу; група відносного контролю (ІІ) – 24 дитини з ГА без коморбідності. Загальна характеристика обох груп представлена в таблиці 5.1.

Таблиця 5.1 Загальна характеристика досліджуваних груп

Характеристика	Група І (n=11)	Група ІІ (n=24)	p
Тривалість захворювання (гострий апендицит), години	35,6±9,2 (медіана 36)	38,16±9,87 (медіана 36)	0,4777
Тривалість ЦД І типу, роки	5,22±4,02 (медіана 4)	н/з	н/з
Діаметр апендикса, мм	24,54±8,83	15,37±5,14	0,00046*
Довжина апендикса, см	6,72±1,73	6,52±1,20	0,6915

Примітки: н/з - незастосований показник; * - статистично значимі відмінності між І та ІІ групами ($p < 0,05$).

У групі I макроскопічно відмічався виражений набряк апендикса - $24,54 \pm 8,83$ мм у діаметрі, що достовірно відрізнявся від даного показника в групі II ($p=0,00046$).

Окрім нашарувань фібрину та вишнево-бурого забарвлення серозної оболонки в обох групах, для дітей з ЦД I типу характерним було залучення парієтальної очеревини до патологічного процесу з переважним поширенням запалення на дистальний відділ здухвинної кишки (ілеїт) та купол сліпої (тифліт). У групі II відмічалось переважне ураження великого сальника без виражених макроскопічних змін інших відділів кишок.

Середня довжина апендикса вірогідно не відрізнялась між двома групами ($p=0,6915$). При мікроскопічному дослідженні визначались типові запальні зміни апендикса в обох групах: поліморфноклітинна інфільтрація слизової, власної пластинки, наявність світлих центрів подразнення фолікулярного лімфоїдного апарату (рис. 5.1).

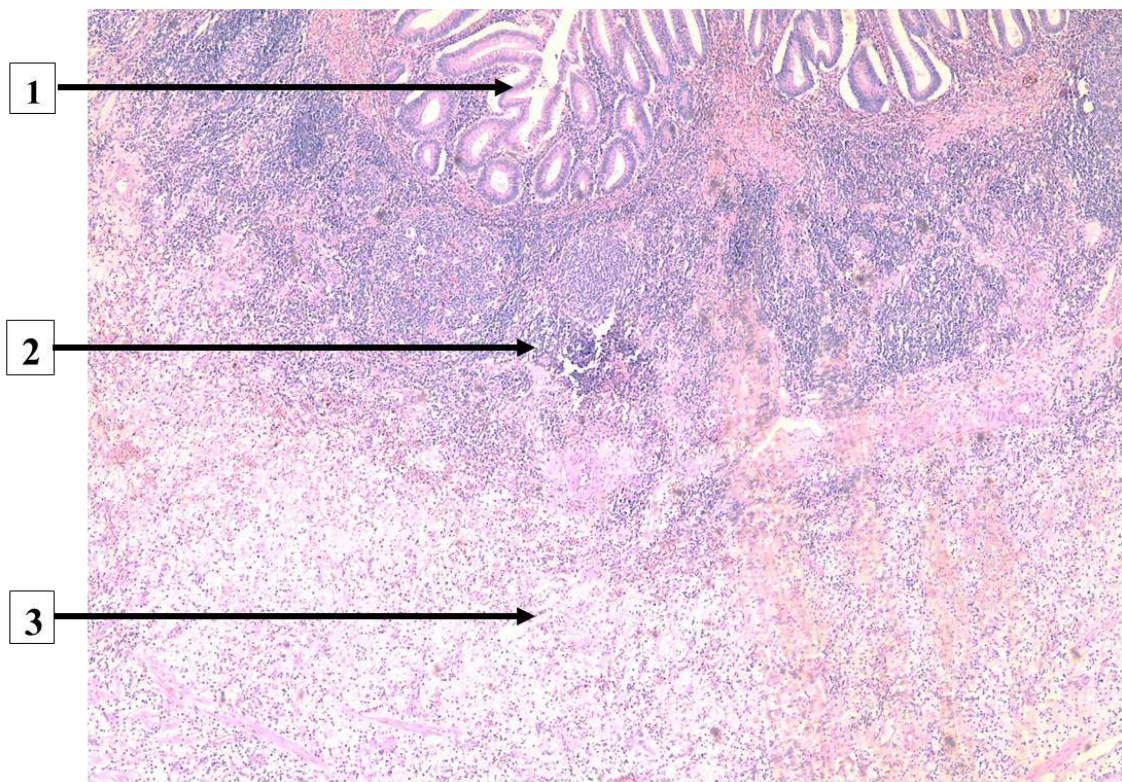


Рис. 5.1 Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, ЦД I типу. *Пацієнт С.*, вік 10 років. Забарвлення гематоксилін-еозин, $\times 40$. Слизова оболонка з поліморфною запальноклітинною інфільтрацією власної пластинки (1); фолікулярний лімфоїдний апарат підслизової оболонки зі світлими подразненими центрами (2); дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація, набряк м'язової оболонки (3)

У двох пацієнтів із ЦД I типу виявлено ліпоматоз стінки апендикса (рис. 5.2).

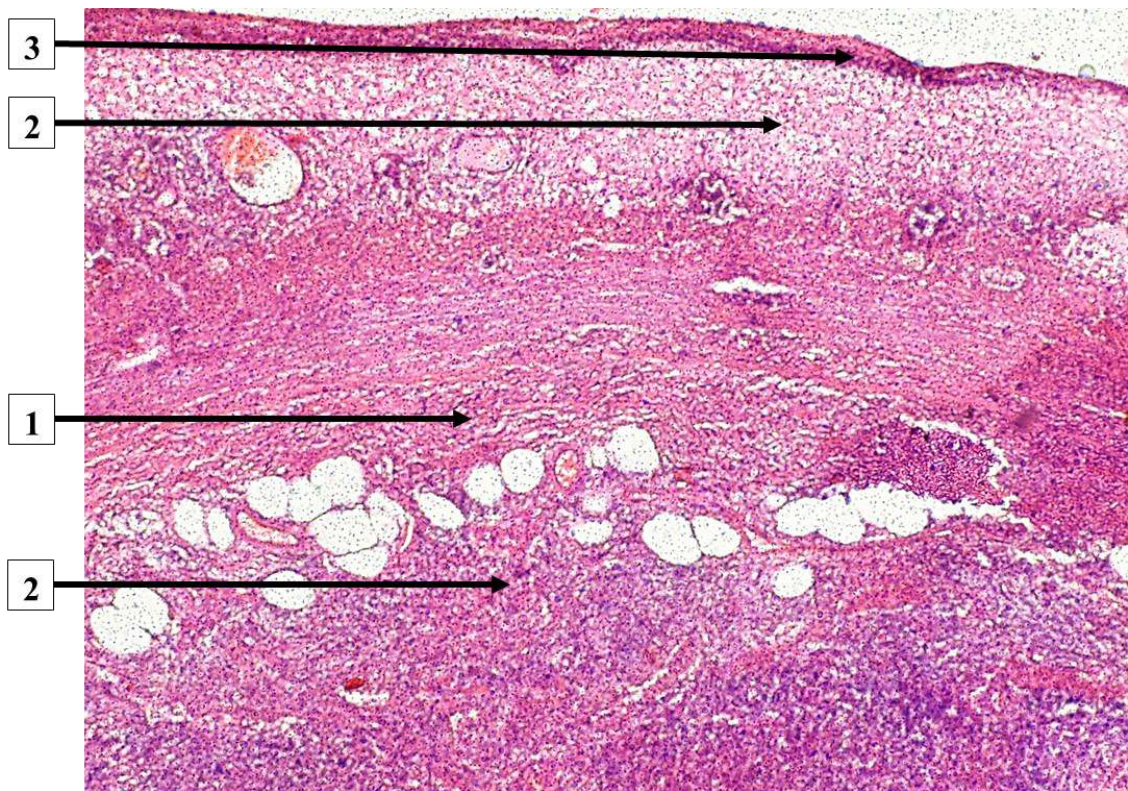


Рис. 5.2 Ліпоматоз стінки апендикса. Гострий флегмонозний апендицит, ЦД I типу. *Пацієнт К.*, 16 років: (1) ліпоматоз стінки апендикса; (2) дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація всіх оболонок стінки апендикса; (3) вісцеральна очеревина, дифузно інфільтрована запальноклітинними елементами. Зabarвлення гематоксилін-еозин, $\times 100$.

Відмічалось подовження крипт слизової оболонки (рис. 5.3). При цьому запалення поширювалось на м'язову оболонку, відмічався периапендицит.

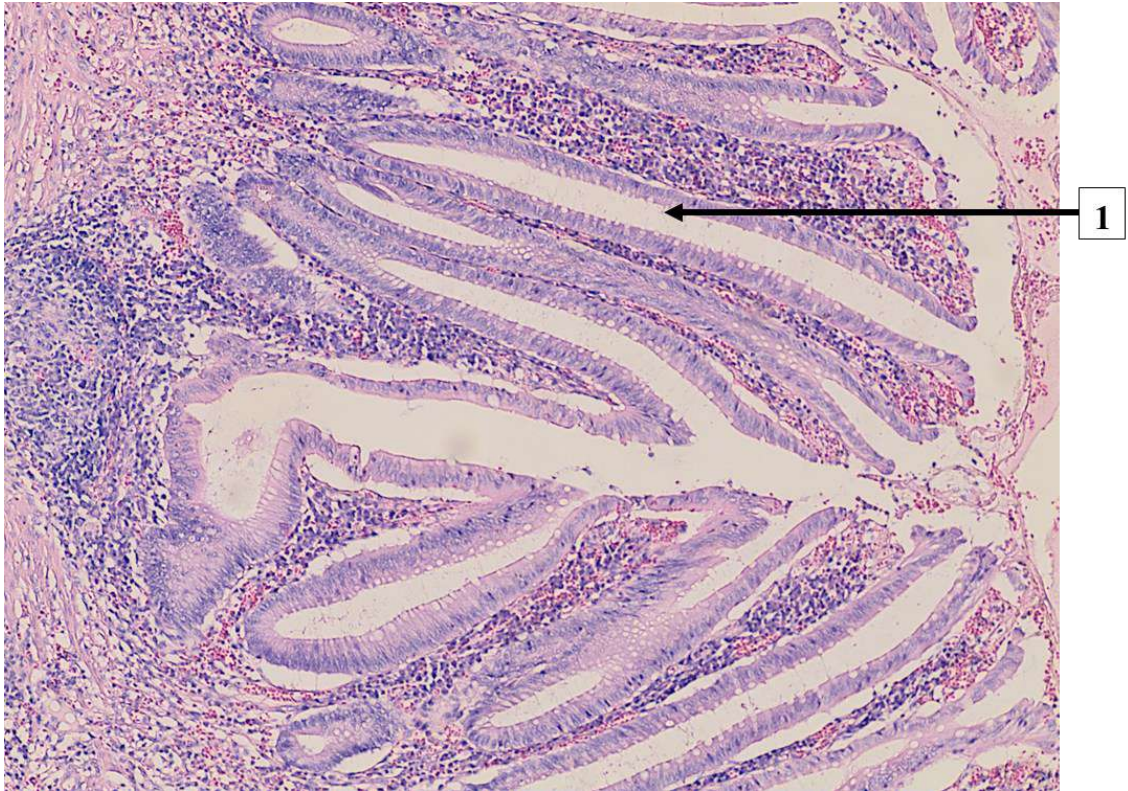


Рис. 5.3 Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит; ЦД І типу. *Пацієнт С.*, 10 років: (1) подовжені крипти слизової оболонки. Зabarвлення гематоксилін-еозин, $\times 100$

Судини апендикса повнокровні, дилатовані з лімфо-, еритро- та лейкостазами. Характерними ознаками була наявність гіалінозу та потовщення стінки судин, що вказує на патологічні зміни вісцерального кровоносного русла, спричинені ЦД 1 типу в дітей (рис. 5.4).

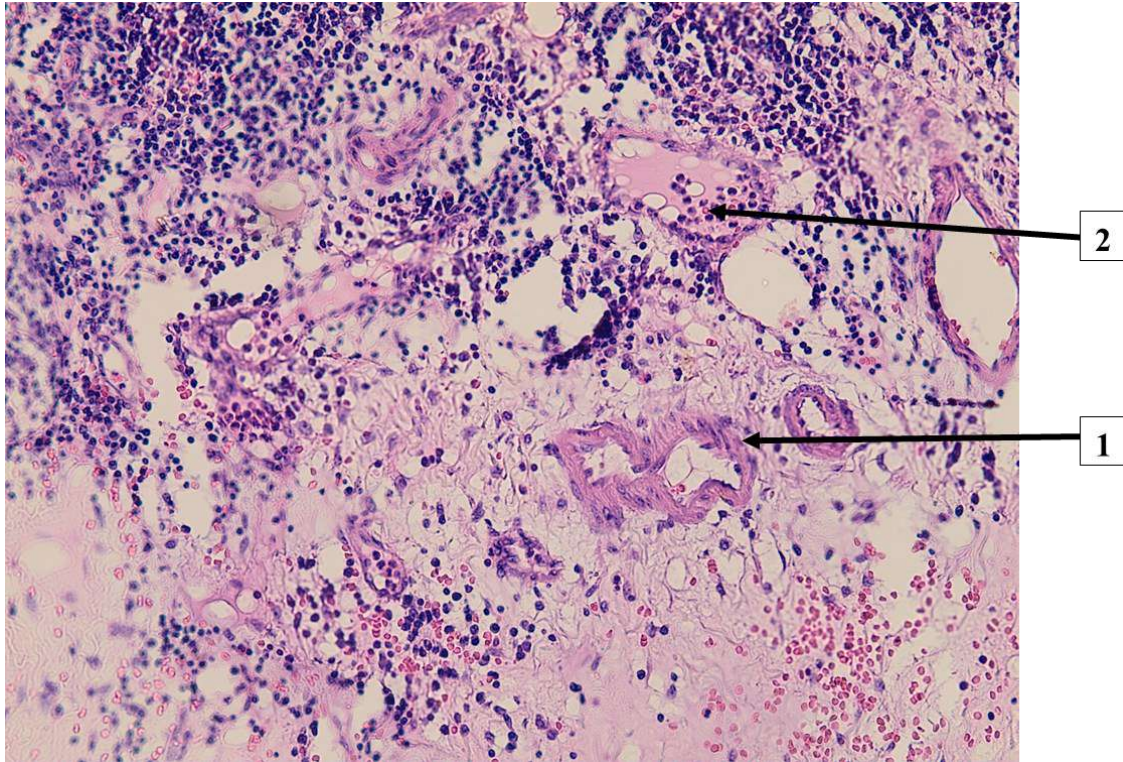


Рис. 5.4 Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, ЦД I типу. *Пацієнт Р.*, 12 років: (1) товстостінні судини з гіалінозом стінки; (2) дилатовані судини з лімфолейкостазами. Збарвлення гематоксилін-еозин, $\times 200$;

Патоморфологічні зміни очеревини в пацієнтів з ЦД I типу відповідали флегмонозному оментиту з поліморфною запальноклітинною інфільтрацією, лімфо- та еритростазами в дилатованих судинах та явищами гіалінозу (Рис. 5.5).

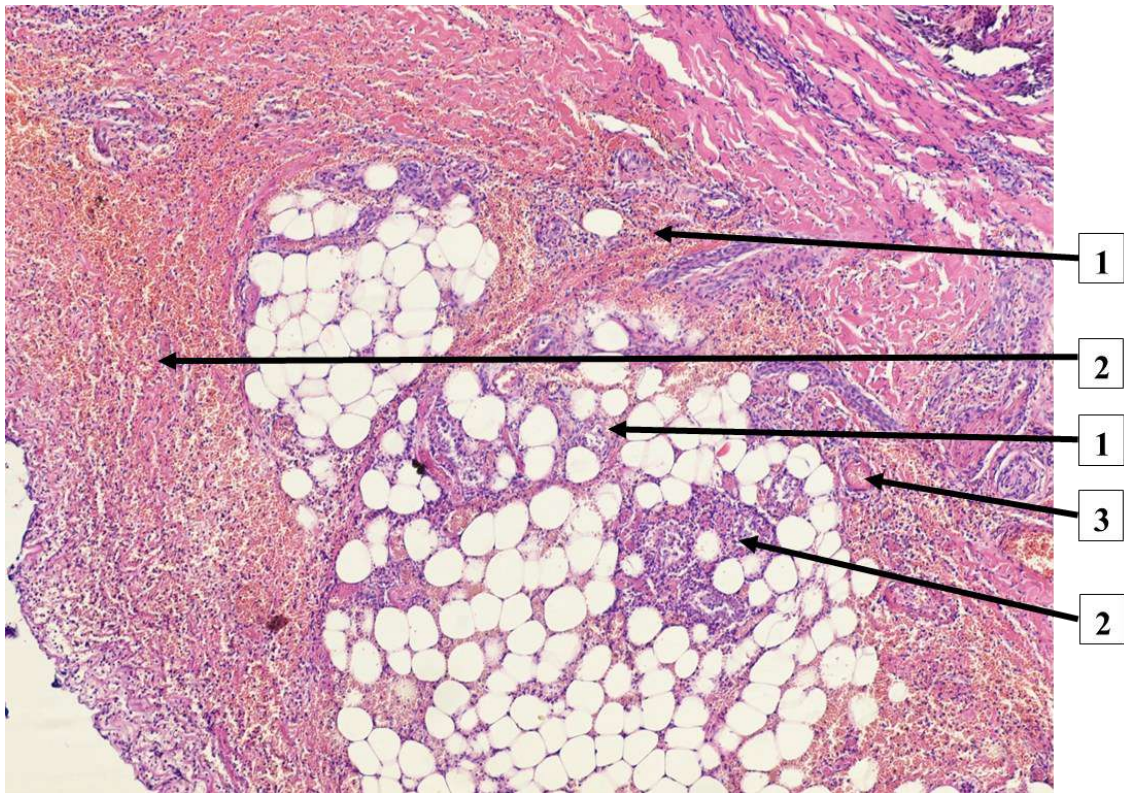


Рис. 5.5 Гострий флегмонозно-виразковий апендицит, периапендицит, парієтальна очеревина дитини з ЦД I типу при перитоніті (48 год). *Пацієнт С.*, 10 років. (1) дифузна поліморфноклітинна запальна інфільтрація; (2) поширені крововиливи; (3) дрібні судини з гіалінозом стінок. Збарвлення гематоксилін-еозин, $\times 100$

У II групі (пацієнти без ЦД I типу) через 48 годин у парієтальній та вісцеральній очеревині мала місце велика кількість запальноклітинних елементів (Рис 5.6), визначалась поява макрофагальних елементів.

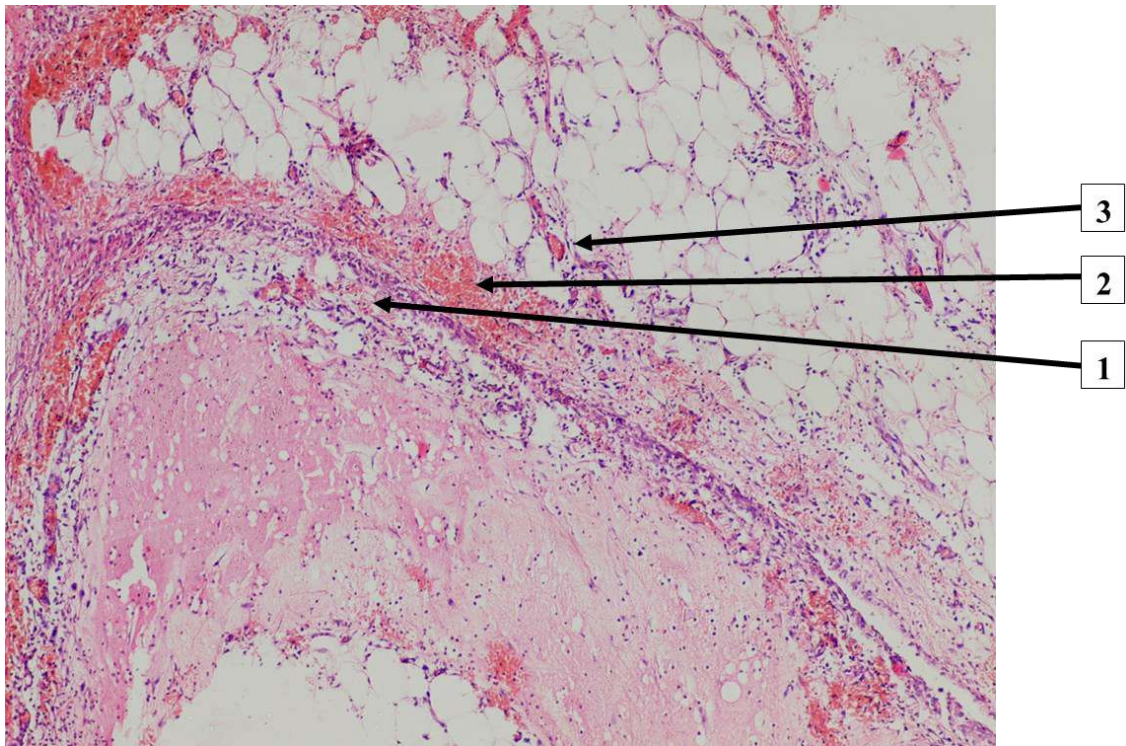


Рис.5.6 Гострий флегмонозний апендицит, перитоніт (48 год), без ЦД I типу. Пацієнт К. 8 р.

Забарвлення гематоксилін – еозин, $\times 100$. Парієтальна очеревина: помірна поліморфноклітинна запальна інфільтрація (1), поширені крововиливи (2), дрібні повнокровні судини (3).

Судини мікроциркуляторного русла були представлені артеріолами та венулами в нормальній кількості, які мали нормальну гістологічну будову судинної стінки. Однак, судини вісцеральної та парієтальної очеревини були дилатовані та повнокровні, стінки судин та ендотелій їх були набряклими, з некротичними змінами, мав місце значний периваскулярний набряк. У більшій кількості судин спостерігався складж-феномен еритроцитів та тромбоз. Такі зміни в судинах свідчили про значні порушення мікрогемодинаміки в ураженій очеревині.

За даними морфометричного аналізу кількість сегментоядерних лейкоцитів очеревини склала $228 \pm 15,7$ клітин у 1 мм^2 , плазматичних клітин - $112 \pm 10,41$ у 1 мм^2 , лімфогістіоцитарних елементів - 132 в 1 мм^2 . Щільність запальноклітинного інфільтрату при цьому складала $472 \pm 28,6$ клітини у 1 мм^2 (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2 Морфометрична характеристика I та II груп

Показники	Група I (n=11)	Група II (n=24)	p
Відносна площа русла судин мікроциркуляторного русла, %	16,12±0,56	27,16±0,72	<0,001*
Середній діаметр судин грануляційної тканини, мкм	14,21±0,8	18,02±0,92	<0,001*
Відносна площа стромального набряку, %	36,24±0,54	32,12±0,68	<0,001*
Щільність запальноклітинного інфільтрата, мкм ²	773±36,2	472±28,6	<0,001*
Кількість сегментоядерних лейкоцитів у 1 мм ²	431±18,2	228±15,7	<0,001*
Кількість плазмоцитів у 1 мм ²	146±11,13	112±10,41	<0,001*
Кількість лімфогістіоцитарних елементів у 1 мм ²	196±23,32	132±21,2	<0,001*

Примітки: * - статистично значимі відмінності між I та II групами.

Відносна площа русла судин грануляційної тканини складала при цьому 27,16±0,72 %, а їх середній діаметр - 18,02±0,92 мкм. Ці зміни в судинах свідчили про значні порушення мікрогемодинаміки в уражених тканинах.

Відносна площа стромального набряку складала 32,12±0,68%, що є свідченням вираженої реакції судин та підвищеної проникності їх стінки в ураженій очеревині.

У групі I при вивченні гістологічних препаратів ураженої очеревини через 48 годин встановлено більш виражені ознаки запалення та патологічної судинної реакції порівняно з II групою, про що свідчило збільшення периваскулярного та стромального набряку, відносна площа якого складала 36,24±0,54 % (p<0,001). Діаметр судин складав 14,21±0,8 мкм (p<0,001), їх відносна площа - 16,12±0,56 % (p<0,001). Визначались ознаки повнокров'я, еритростазів у багатьох судинах та мікротромбози. Гістологічно судинне русло було представлене судинами дрібного калібру (капілярами, венулами, артеріолами), частина їх була з гіалінозом, склерозом,

потовщенням стінок з облітерацією просвіта в частині судин (ознаки діабетичної ангіопатії). Мала місце значна кількість запальноклітинних елементів, представлених великою кількістю сегментоядерних лейкоцитів - $431 \pm 18,2$ в 1 мм^2 , плазмоцитів - $146 \pm 11,13$ в 1 мм^2 , лімфогістіоцитарних елементів - $196 \pm 23,32$ в 1 мм^2 . Щільність запальноклітинного інфільтрату при цьому складала $773 \pm 36,2$ клітини в 1 мм^2 .

Отже, нами виявлено, що у дітей з гострим апендицитом на тлі цукрового діабету I типу макроскопічні зміни включають виражений набряк стінки апендикса - $24,54 \pm 8,83$ мм порівняно з групою II, без ЦД I типу ($p=0,00046$), дифузний характер запального процесу із залученням парієтальної очеревини та дистального відділу здухвинної кишки, ознаками тифліту. За даними морфометричного аналізу видалених апендиксів та фрагментів очеревини для групи I особливістю є збільшення щільності запальноклітинного інфільтрату, кількості сегментоядерних лейкоцитів, плазмоцитів та лімфогістіоцитарних елементів порівняно з групою II ($p<0,001$).

В групі II відмічаються артеріоли та венули в нормальній кількості та нормальній гістологічній будові судинної стінки, тоді як в групі I, при ЦД I типу в стінці апендикса та парієтальній очеревині визначаються ознаки мікроангіопатії з наявністю гіалінозу та потовщення судинної стінки й частковою облітерацією судин дрібного калібру, що, на нашу думку, сприяє ускладненому перебігу гострого апендициту в дітей ЦД I типу та зумовлює більш виражене ушкодження тканин за короткий термін захворювання в порівнянні з дітьми без порушень вуглеводного обміну.

За результатами розділу опубліковані наступні роботи:

1. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023). Патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей з цукровим діабетом I типу. *Paediatric surgery (Ukraine)*, 4(81), 31-36 [135].
2. Yakymenko, O., Suchok, S., Lukiiianets, O., Havryliuk, A. (2022) Macroscopic and histopathological features of acute peritoneal infection in diabetic and euglycemic Wistar rats. *Pediatric endocrinology diabetes and metabolism*, 28(1), 30–34 [127].
3. Сучок С. Secondary peritonitis in the setting of Streptozotocin-induced T1DM in adult male Wistar rats: an experimental study. XIX Науково-практична конференція студентів

та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022» : матеріали XIX Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022», Вінниця, 7 April 2022 – 9 April 2023. Вінниця, 2022. С.429 [136].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Диференційна діагностика синдрому гострого живота та вперше виявленого ЦД, а також гнійно-запальної патології на тлі раніше встановленого ЦД I типу є надзвичайно важливою для вчасного етіопатогенетичного лікування.

Гострий апендицит є найчастішою хірургічною причиною абдомінальних оперативних втручань [2,23,137]. Незважаючи на вірогідне зниження ускладнень як з боку рани, так і абдомінальної порожнини, ускладнення, зумовлені коморбідністю, залишаються відносно сталими факторами ризику, що охоплюють діагностичний, лікувальний та реабілітаційний періоди [2]. За даними нашого дослідження, поширеність гнійно-запальних захворювань ОЧП на тлі ЦД I типу становила 0,3 % та 0,37 % в дитячій популяції Вінницької та Хмельницької областей відповідно ($p=0,7603$). Кількість оперативних втручань з приводу гострого апендициту за останні 5 років у Вінницькій області склала більше 350 оперативних втручань на рік.

Гострий больовий абдомінальний синдром, що виникає в дітей при гострих ускладненнях ЦД I типу, слугує причиною звернення до педіатричного відділення екстреної допомоги та може супроводжувати як діабетичний кетоацидоз, так і гнійно-запальне захворювання органів черевної порожнини [20]. Крім цього, вперше виявлений ЦД I типу найчастіше маніфестує саме з ускладнень [138], тому апіорі є «диференційною загадкою» для ургентного хірурга.

З метою покращення диференційної діагностики абдомінального больового синдрому при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та діабетичному кетоацидозі у дітей шляхом вивчення клінічного перебігу та виявлення патоморфологічних змін очеревини *in vivo* та в експерименті, було проведено експериментальне моделювання перитоніту на тлі ЦД I типу та досліджено клінічний перебіг гнійно-запальної патології ОЧП та діабетичного кетоацидозу в 150 пацієнтів.

Першим кроком дослідження була реалізація моделі ЦД I типу та перитоніту на її тлі. З метою моделювання міні-інвазивної моделі перитоніту на тлі ЦД I типу у щурів. Дослідження включало експериментальне обґрунтування безпечної точки інтраперитонеальної ін'єкції з урахуванням взаємного розташування органів черевної

порожнини щурів; оптимізацію моделі Стрептозотоцинового ЦД I типу та розробку моделі перитоніту на її тлі.

Основним фактором, що впливає на вибір точки інтраперитонеальної ін'єкції є варіабельність положення сліпої кишки та ризик ушкодження печінки і шлунка, що зумовлюють розбіжності у сучасній експериментальній практиці. Переважна більшість авторів вказує на нижні квадранти передньої черевної стінки, мотивуючи рішення відсутністю життєво важливих органів у цих ділянках з можливістю ліво- або правобічної ін'єкції [142, 143]. Оскільки сліпа кишка – один з найбільших порожнистих органів черевної порожнини у щура, ін'єкція в нижні квадранти живота є потенційно небезпечною.

Нами досліджено, що у 74% випадків (32/43) сліпа кишка розташовувалась справа та по серединній лінії. Подібне дослідження Coria-Avila et al. [142] було проведено на 289 статевозрілих щурах ліній Long Evans та Wistar. За їхніми даними у 71,8% щурів сліпа кишка знаходилась в лівому нижньому квадранті, тоді як справа – у 28,2%. Хоча у групі самців лінії Wistar лівобічне розташування сліпої кишки зустрічалось у 59,1%, правобічне – 30,3% та серединне у 10,6% (7/66). Не враховуючи серединне положення сліпої кишки, автори надають остаточні дані у вигляді 66,1% - зліва та 33,8% справа. Наші результати свідчать, що серединне положення сліпої кишки відмічалось у 30 % (13/43), що аж ніяк не може нівелюватись [133]. Це положення враховано в розрахунку точки ін'єкції, що дозволяє безпечно здійснити процедуру навіть у випадку серединного положення сліпої кишки.

Схожі дані було отримано Kluth et al. (2003) [143] який, досліджуючи внутрішньоутробний поворот кишок на ембріонах щурів, вказує, що положення кишок залежить від двох ембріологічних процесів: 1) швидкості росту дуоденальної петлі на ранніх стадіях розвитку та послідовності повернення кишок в черевну порожнину. За його оцінкою сліпа кишка у всіх ембріонів розташовувалась справа ближче до вентральної поверхні передньої черевної стінки. Вказана гіпотеза свідчить, що сліпа кишка займає позицію в очеревинній порожнині, де наявний вільний простір (“free space”), що є радше результатом пасивного переміщення, ніж ростової активності.

Ще один варіант визначення точки для ін'єкції було описано в рекомендації UBC Animal Care Guidelines, яка визначалась як центр рівностороннього трикутника, утвореного серединною лінією живота, лінією, проведеною через другий ряд сосків та ділянку геніталій з правого боку [144]. Враховуючи отримані дані, що свідчать про доцільність ін'єкції з лівого боку та недостатню візуалізацію сосків у щурів-самців, ми надаємо перевагу сталим орієнтирам: хрящу мечоподібного відростка, препуціальному мішку та пахвинній складці.

Крім того, ми вважаємо, що при підготовці до виконання ін'єкції важливу роль відіграє положення тварини, перевага при цьому надається положенню Тренделенбурга [145], що сприяє зміщенню органів у ростральному напрямку, а також розміри голки для ін'єкцій, діаметр та довжина яких може зумовлювати значиму перфорацію. Machholz et al. [146] пропонує застосовувати для щурів голки довжиною від 0,75 до 1 in (1 in=2,54cm), <21G. Рекомендації - UBC Animal Care Guidelines – 23-25G [144]. Проте, виходячи з результатів ефективного загального знеболення та достатньої прохідної здатності для препарату об'ємом $\leq 2,0$ мл, ми рекомендуємо використовувати голку 29G (0,33 x 12,7) для введення анестетиків та розчинів, які не містять дисперсних частинок, що сприяє меншій травматизації м'яких тканин та больових відчуттів. Каловий аутозавис, фільтрати екскрементів безперешкодно проникають в очеревинну порожнину з використанням голки 23G.

Запропоноване нами технічне рішення має суттєві переваги: обгрунтовує місце та точку виконання інтраперитонеальної ін'єкції та знижує ризик ятрогенного ушкодження органів черевної порожнини.

На наступному етапі здійснювали моделювання ЦД I типу в щурів з використання хімічного агента – Стрептозотоцину, що селективно руйнує β -клітини підшлункової залози щурів.

Оптимізований нами протокол індукції цукрового діабету I типу у статевозрілих щурів-самців введенням Стрептозотоцину (60 мг/кг) шляхом інтраперитонеальної ін'єкції з дотриманням 12 –годинного періоду голодування та запобігання гіпоглікемії шляхом перорального введення 10% розчину глюкози є

ефективним способом моделювання вказаної патології, що зумовлює розвиток клінічно значимої гіперглікемії (>14 ммоль/л) через 48 годин [126,147].

Ми встановили, що забезпечення перорального прийому 10% розчину глюкози в перші 24 год після індукції ЦД I є доцільним способом регулювання ранньої фази глікемічних змін. Як свідчать наші дані, така методика супроводжується нижчою летальністю – 5% (1/20) лабораторних тварин у порівнянні з контрольною групою – 55% (11/20), $p=0,0166$. Летальність у подібному дослідженні Duan et Qin [148], (лабораторні тварини – щурі-самці лінії Sprague-Dawley, період голодування – 12 год, дозування STZ – 60/кг, верифікація гіперглікемії через 72 год) становила 6/50 щурів, ще 4 тварини не досягли порогового показника гіперглікемії, який, на нашу думку, дещо завищений ($>16,7$ ммоль/л). Цікавим з цього погляду є експеримент Ramos-Lobo et al. [149], що ставить критерієм включення глікемію $>11,0$ ммоль/л в терміні 24 год після ін'єкції. Враховуючи трифазну дію Стрептозотоцину при індукції діабету [105], а саме наявність гіпоглікемічної фази, що може бути помилково сприйнята як негативний результат індукції діабету в перші 24-48 год, ми вважаємо доцільним 48-годинний інтервал для верифікації ЦД I типу з обов'язковим призначенням 10% розчину глюкози ad libitum протягом 48 год після ін'єкції замість води.

Подібно до наших результатів [134], Ghasemi A. et al. (2023) опублікували практичні рекомендації щодо індукції ЦД в щурів та зауважили необхідність використання розчину глюкози в перші 6-24 та/або 48 годин. Концентрація глюкози в їх аналізі становила від 5 до 10% [107].

Враховуючи потребу в ефективному моделюванні деструктивного процесу в β -клітинах з мінімальним токсичним ураженням інших систем організму, ми використали проміжні показники дозування – 60 мг/кг для ЦД I типу, які є безумовно вищими в порівнянні з класичними моделями для вивчення перебігу ЦД II типу – 35 мг/кг [149]. Доза Стрептозотоцину для індукції ЦД I типу у різних дослідженнях коливається від 55 до 65 мг/кг, тоді як 100% летальність спостерігається уже при 70 мг/кг та вище [105]. Для захисту β -клітин від раптової тотальної деструкції з метою зниження ранньої летальності окремі автори також пропонують введення нікотинаміду в першу годину після індукції ЦД [105,150]. У нашому дослідженні

жодних допоміжних препаратів протекторної дії не використовувалось. Низька летальність в експериментальній групі, на нашу думку, зумовлена короткою тривалістю дослідження та запобіганням гіпоглікемічної фази при індукції, тому ми не виключаємо можливості використання нормоглікемізуючих та захисних ад'ювантів для моделювання хронічного ЦД 1 типу тривалістю більше 7-14 діб.

Akbarzadeh et al. (2007) використовував подібну методику індукції Стрептозотоцинового діабету з внутрішньовенним введенням розчину в дозі 60мг/кг, середній рівень глюкози в цьому випадку становив $500 \pm 20,0$ мг/дл ($27,75 \pm 1,11$ ммоль/л) [151]. З нашого погляду процедура інтраперитонеальної ін'єкції позбавлена окремих недоліків при налагодженні венозного доступу, особливо у щурів з масою тіла менше 200 грам, хоча й відрізняється шляхом циркуляції та розподілу реагента в організмі.

Наступним етапом дослідження, на основі топографо-анатомічних даних та оптимізованої Стрептозотоцинової моделі, розроблено спосіб моделювання гнійно-запального захворювання черевної порожнини на тлі цукрового діабету I типу.

Ми розробили 2-етапну міні-інвазивну техніку моделювання ЦД I типу та бактеріального перитоніту, щоб зберегти інтактну очеревину і досліджувати зміни внаслідок гострої бактеріальної інфекції. Такий підхід мінімізує ризик ятрогенного інтраабдомінального пошкодження органів та ранові інфекції після лапаротомії [152].

Спосіб полягав у тому, що через 7 діб після інтраперитонеального введення розчину Стрептозотоцину та реєстрації гіперглікемії >14 ммоль/л через 48 год, проводилась інтраперитонеальна ін'єкція калового вмісту в праву здухвинну ділянку. Оцінка змін стінки кишки та очеревини здійснювалась через 24 та 48 год. Перитоніт розвинувся у 100% щурів. Летальність на 24/ 48 години дослідження становила – 0%, що свідчить про адекватність розробленої моделі.

Перитоніт викликає безпосереднє ушкодження та дисфункцію очеревини. Бактеріальний перитоніт, асоційований з ЦД I типу є небезпечною патологією, що взаємно обтяжує перебіг обох захворювань. Наразі відсутні патоморфологічні дослідження очеревини у хворих на вторинний перитоніт з ЦД I типу, а також на тваринних моделях. Основне обмеження досліджень на тваринних моделях - це

короткостроковість періоду спостереження через високу смертність заражених тварин [153]. З іншого боку чимало досліджень показують особливості тривалого асептичного пошкодження очеревини, такого як перитонеальний фіброз, неоангіогенез і зниження ультрафільтраційної здатності, особливо у пацієнтів на перитонеальному діалізі [154,155,156].

Враховуючи ці дані, наступним етапом експериментального дослідження стала патоморфологічна оцінка очеревини. В інтактних щурів очеревина візуалізувалась у вигляді блискучої мембрани, покритої мезотеліальним «лубрикантом».

Макроскопічна оцінка очеревини та ОЧП проводилась в усіх групах тварин.

В щурів з перитонітом 24 год, без ЦД I типу (група III), відмічалось потускніння поверхні парієтальної очеревини з повнокрів'ям венозних судин та проступаючою їх сіткою. Посилення судинної сітки відмічалось і на решті органів черевної порожнини.

Суттєвої макроскопічної різниці зі щурами з перитонітом 24 год, ЦД I типу (група IIb) – не виявлено. За виключенням помірної дилатації петель кишок в останній. Такі знахідки на нашу думку можуть свідчити про можливу ефективність оперативного втручання в ранній термін початку захворювання, що попередить виникнення видимих структурних патологічних змін, зокрема формування міжпетельних абсцесів, ранній злуковий процес.

В щурів з перитонітом 48 год, без ЦД I типу (група IV), відмічалось повнокрів'я венозних судин, відкладення фібрину, ерозії вісцеральної та парієтальної очеревини, ознаки паралітичного ілеусу (дилатація петель кишок на всьому протязі).

В щурів з перитонітом 48 год на тлі ЦД I типу (група IIc), парієтальна очеревина набула сірувато-блакитного відтінку, зі значним венозним повнокрів'ям, видимою сіткою судин на внутрішній поверхні черевної стінки та бокових каналів. Характерною ознакою була наявність численних міжпетельових абсцесів та відкладень фібрину, виявлялись поодинокі злуки, значна кількість в'язкого ексудату. Петлі кишок були дилатовані, шлунок розтягнутий із значним вмістом газу та застійного вмісту. Судини брижі повнокровні та дилатовані.

Ми не розглядаємо структурні зміни товщини очеревинної оболонки як причину накопичення ексудату, оскільки короткочасний вплив гіперглікемії не

сприяє розвитку значних структурних зміни поверхні просвіту очеревини [157]. Однак, функціонально порушена проникність і осмотичний градієнт повинні розглядатись як фактори, що сприяють надмірному внутрішньоочеревинному накопиченню рідини. Kraemer et al. [158] описав можливі методи (механічні і термічний) для утворення злук у щурів при повторному огляді очеревини через 14 днів. У вказаному дослідженні виявили широкий діапазон комбінованого пошкодження очеревини електрокоагуляцією та внаслідок накладання швів.

В групі пацієнтів з ЦД I типу через 48 годин після інфікування характерними були генералізовані плівкові злуки. В щурів без ЦД I типу виявлено поодинокі злуки. Декілька попередніх патоморфологічних досліджень очеревини при перитоніті щурів показали набряк парієтальної та вісцеральної очеревини, інфільтрацію численними моноклеарними клітинами [159].

Слід зазначити, що тривалість експерименту, кількість та природа інфекційного агента та спосіб його введення мають вплив на гістологічні дані. Каловий вміст – речовина, використана в нашому дослідженні, викликала прогресуючий бактеріальний перитоніт у всіх тварин через 48 годин після інтраперитонеальної ін'єкції. Combet et al. описали перитоніт, зумовлений «рановим інфікуванням» через 7 днів після процедури, які показали помірні запальні зміни очеревини [159].

Ми вважаємо, що саме ексудативний компонент запалення при ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу зумовлює швидке поширення патологічного процесу в суміжні ділянки очеревинної порожнини та сприяє утворенню злук.

Отримані дані свідчать, що поширеність діабетичного кетоацидозу серед дітей Вінницької області становить 4,6%, при цьому показники в 2020 та 2021 роках майже вдвічі перевищували середній та вказували на значне зростання даної патології, що може бути пов'язано з епідемічно несприятливою ситуацією в Україні та світі, спричиненою SARS-CoV-2 пандемією та соціо-економічними змінами, що також включали ремаршрутизацією пацієнтів. У досліджуваній популяції 51,33% пацієнтів з ДКА госпіталізувалися у віці 8 – 16 років, а пік захворюваності становив 12-14 років; з переважним ураженням осіб жіночої статі (58,3%). Отримані дані свідчать, що диференційна діагностика гострої абдомінальної патології в цій віковій групі має

бути розширеною з урахуванням коморбідності з ЦД I типу. Опубліковані дані Rewers A. et al. (2002) свідчать про подібний тренд – 8 епізодів ДКА на 100 дітей, зі зростанням ризику для дівчат підліткового віку [138]. Урахування даних нашого дослідження дозволило виділити групу ризику вперше виявленого ЦД I типу, що маніфестує у вигляді ДКА та супроводжується гострим абдомінальним болем (8 -16 р.) і співпадає з піком захворюваності на гострий апендицит у дітей.

В ході клінічного дослідження створено чотири групи пацієнтів: група I – пацієнти з ДКА без супутнього абдомінального больового синдрому – відносний контроль; група II – пацієнти з ДКА та абдомінальним больовим синдромом; група III – пацієнти з гнійно-запальним захворюванням ОЧП – гострий апендицит, перитоніт; група IV – пацієнти з гнійно-запальним захворюванням ОЧП на тлі ЦД I типу (втч. ДКА).

Спочатку було проаналізовано особливості клінічного перебігу ДКА за наявності та відсутності абдомінального больового синдрому в групах без супутньої хірургічної патології (I та II).

Нами встановлено, що в клінічному перебігу ДКА без АБ у пацієнтів відмічались типові симптоми ДКА, серед яких провідну роль займали сонливість (66,6%), спрага (87,5%) та поліурія (66,6%). Подібні симптоми зустрічались в групі пацієнтів з абдомінальним больовим синдромом на тлі кетоацидозу (група II), проте найчастіше клінічно відмічалась сонливість – 86%, нудота – 76%, блювання – 76%, дихання Кусмауля – 62%, спрага – 62%, поліурія – 48%. Отримані дані дозволили виділити основні клінічні ознаки пацієнтів з гострим абомінальним синдромом та окреслити спектр можливих причин його виникнення.

При міжгруповому аналізі в 24% (5/21) дітей групи II зафіксовано порушення свідомості, що вірогідно відрізняється від групи пацієнтів без абдомінального болю (група I) – лише 4% (2/48) дітей ($p=0,0238$). Дихання Кусмауля відмічалось в 2 рази частіше в пацієнтів групи II в порівнянні з групою I ($p=0,0316$). Пацієнти з АБ частіше скаржились на нудоту та блювання ($p=0,0367$; $p=0,0341$, відповідно), а розмах показника частоти епізодів блювання вдвічі перевищував відповідний показник в

групі II. Таким чином часте і повторне напруження м'язів передньої черевної стінки (експіраторна група), може бути тригером АБ в цій групі.

Наступним кроком було проведення оцінки факторів ризику абдомінального болю при ДКА на основі даних випадків.

Розраховане в ході дослідження відношення шансів між групами I та II вказує, що в пацієнтів з порушенням свідомості на момент госпіталізації в 7,2 рази частіше відмічався біль в животі (в.т.ч. анамнестичний – за даними батьків), $p=0,0259$; наявність задишки (дихання Кусмауля) збільшувала ризик абдомінального болю в 3,75 рази; нудота та блювання в 3,47 та 3,78 рази частіше спостерігались в групі з абдомінальним болем. В той же час, наявність спраги зменшувала ризик наявності абдомінального болю ($p=0,0103$).

Отримані дані дозволили нам встановити провідні симптоми перебігу ДКА, що вірогідно мають вищий ризик розвитку абдомінального болю на тлі ДКА навіть без ГЗЗ ОЧП (порушення свідомості, дихання Кусмауля, нудота, блювота), що є відповіддю на захисні та регуляторні механізми ліквідації кетоацидозу. Така клінічна картина потребує динамічного спостереження і поява вторинного абдомінального болю свідчить на користь «нехірургічного» походження цього симптома.

Дифузна локалізація болю (71,42 % та 72,72 %, відповідно) була характерна для груп II та IV та в 1,56 і 1,59 разів перевищувала даний показник (45,71 %) серед пацієнтів з гострим апендицитом (45,71 %). Однак, вона не володіє достатньою диференційною здатністю ($p=0,9381$).

Незважаючи на те, що клінічна локалізація болю між групами II та IV демонструє подібні патерни та вірогідно відрізняється лише в правій клубовій ділянці, це свідчить про важливу роль локальної болючості в правій здухвинній ділянці як характерної риси гострого апендициту в дітей ($p < 0,001$). Наші дані підтверджують гіпотезу про накладання симптомів обох захворювань при наявності коморбідності. Тому, ми рекомендуємо оцінювати наявність сукупності двох больових патернів при об'єктивному обстеженні пацієнтів з ДКА та абдомінальним больовим синдромом: в правій епігастральній та здухвинній ділянках, поєднання яких дозволяє покращити диференційний підхід до синдрому гострого абдомінального болю.

Наступний етап порівняння груп I та II ґрунтувався на клініко-лабораторних даних.

З метою порівняльної оцінки лабораторних даних, ми використовували динамічні показники глікемії, крові та кислотно-основного стану. Глікемічний контроль (HbA1c) високого ризику зафіксовано у 100% пацієнтів групи II та 96% пацієнтів групи I відповідно. Даний показник вірогідно не відрізнявся між двома групами. Такі результати свідчать, що патогенетичні механізми розвитку ДКА з та без АБ, мають спільне походження та регулюються подібним чином. Зокрема, оцінка рН крові серед пацієнтів обох вищевказаних груп не виявила вірогідних відмінностей між його рівнем. Так, в нашому дослідженні середній рівень рН становив $7,12 \pm 0,14$ та $7,17 \pm 0,1$ в групі I та II, відповідно ($p=0,0816$). Поодинокі клінічні випадки, опубліковані в літературі свідчать, що абдомінальний біль переважно виникає у випадках важкого ДКА та клінічно нагадує перитоніт («псевдоперитоніт») [18,139]. Проте, враховуючи наші вищезазначені дані, важкість ДКА, на нашу думку, не є визначальним фактором розвитку АБ саме в дитячому віці.

Показники глікемії сягали $21,06 \pm 6,79$ ммоль/л в групі II та $20,63 \pm 7,60$ в групі I ($p=1,000$) на момент госпіталізації та знижувались до показника 9-10 ммоль/л на момент ліквідації ацидозу. Ці дані свідчать про відсутність причинно-наслідкових зв'язків між АБ та кислотно-лужним балансом організму дитини.

В обох групах при госпіталізації спостерігався значний лейкоцитоз: $(18,49 \pm 8,79) \cdot 10^9$ та $(17,16 \pm 9,59) \cdot 10^9$. Такий феномен є характерним для категорії пацієнтів з ДКА, що пояснюється гострою реакцією на стрес, зумовленою гіперглікемією та ацидозом [18]. Показники знижувалися вдвічі при контролі через 24 год. Така динаміка зумовлена перерозподілом пулу лейкоцитів та може розглядатись як диференційний фактор для пацієнтів з гнійно-запальною патологією: швидка нормалізація показників свідчить про нехірургічну природу цього явища.

При оцінці загального аналізу крові, в групі пацієнтів з ЦД I типу та ГЗЗ ОЧП визначалось падіння кількості лімфоцитів, подібний тренд був також характерним для пацієнтів з ЦД I типу без інфекційного процесу та при гострому апендициті, проте ці зміни статистично відрізнялись від пацієнтів групи II. Такі особливості зумовлені

гальмуванням та недостатньою продукцією цих клітин в пацієнтів з діабетом. Наявність гіперглікемії підсилює запальну відповідь в цій групі в порівнянні з ГЗЗ ОЧП на без коморбідності. Таким чином зниження глікемії є ймовірним протекторним фактором, що дозволяє виявити зміни, зумовлені власне ГЗЗ ОЧП в пацієнтів з ЦД I типу. Гіперглікемія та коливання рівня глюкози підвищують рівень вільних радикалів кисню (ROS), що надалі руйнують ДНК лімфоцитів периферичної крові [73]. Враховуючи різний ступінь гіперглікемії при госпіталізації пацієнтів з ДКА, доцільно розширити часові рамки диференційно-діагностичного етапу ГЗЗ ОЧП в цій когорті пацієнтів. Umpierrez G. et al. (2002) відзначає доцільність подальшого обстеження за умови персистування абдомінального болю після ліквідації ДКА дорослій популяції [140]. Дані нашого дослідження свідчать, що медіана тривалості абдомінального болю в дітей з ДКА становить -240 хв (4 год). Ще одним фактором, що обмежує традиційний підхід до диференційної діагностики ГЗЗ ОЧП є наявність ДКА різного ступеня. Цей фактор спричиняє посилену симпатичну реакцію та стимулює проліферацію нейтрофілів у кістковому мозку (симпатична регуляція проліферації та функції нейтрофілів), в той час як на поверхні лімфоцитів знаходяться холіноергічні рецептори, що регулюються парасимпатичними нервами [73].

Нами встановлено, що загальний лейкоцитоз характерний для усіх трьох груп порівняння. Враховуючи недостатню диференційну здатність традиційного підходу оцінки окремих компонентів ЗАК, було розраховано нейтрофільно-лімфоцитарний індекс у всіх групах. Показник суттєво відрізнявся між групами II та III і IV демонструючи тенденцію до зростання ($p_{2,3}=0,01786$; $p_{2,4}<0,0001$, відповідно).

В ході нашого дослідження встановлено вірогідну прогностичну роль NLR для диференційної діагностики «нехірургічного» абдомінального болю при ДКА та власне ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу. Диференційна точка відсічення становить $-7,81$ ($AUC=0,827$; $95\% \text{ ДІ} = 0,671-0,983$; $p<0,01$) чутливість $-72,7\%$, специфічність $-85,7\%$). Таким чином, ми вважаємо доцільним розрахунок NLR у всіх пацієнтів з ДКА та АБ на момент госпіталізації, адже цей метод володіє високою чутливістю та специфічністю, є доступним та швидким для оцінки, а тому може застосовуватись

практичними лікарями біля ліжка хворого. Наші дані узгоджуються з даними, опублікованими щодо решти груп пацієнтів з гострою запальною патологією [70,71,141]. Проведений кореляційний аналіз між NLR та показниками крові свідчить про достовірний дуже сильний обернений зв'язок між ним та фракцією лімфоцитів (LYM) – (-0,98; $p < 0,0001$) та сильний зв'язок з фракцією гранулоцитів (GRA) – (0,65; $p = 0,0314$).

З метою оцінки патоморфологічних характеристик очеревини при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини у дітей на тлі ЦД I типу, проведено патоморфологічне та морфометричне дослідження видалених апендиксів та фрагментів очеревини у пацієнтів з ГЗЗ ОЧП тлі ЦД I типу та без вказаної коморбідності. В нашому дослідженні за умов наявності запального процесу в пацієнтів з ГЗЗ ОЧП та ЦД I типу (група I) макроскопічно відмічався виражений набряк апендикса - $24,54 \pm 8,83$ мм у діаметрі, що достовірно відрізнявся від даного показника в пацієнтів з ГЗЗ ОЧП без ЦД I типу (групі II) - $15,37 \pm 5,14$ мм, відповідно ($p = 0,00046$). За даними А.Т. Trout (2014) середній діаметр інтактного апендикса у дітей становить $< 8,7$ мм, і у 39% дітей є більшим за 6 мм [160]. Максимальний ріст в діаметрі спостерігається до 6-7-річного віку та в подальшому залишається незмінним. Стать при цьому не є предиктором діаметру апендикса [160]. Такі дані свідчать про визначальну роль ексудативного компонента запалення у дітей з ГА на тлі ЦД I типу.

Середня довжина апендикса вірогідно не відрізнялась між двома групами ($p = 0,6915$). Подібні дані щодо довжини інтактного апендикса в дитячому віці опубліковано А.Р. Searle та співавт. (2013), так у віці $>3 - \leq 9$ років - $66,3 \pm 15,3$ мм, $>9 - \leq 13$ років - $63,7 \pm 21,3$ мм, >13 років - $68,8 \pm 18,2$ мм [161].

За даними наших спостережень, для дітей з ЦД I типу характерним є залучення парієтальної очеревини до патологічного процесу з переважним поширенням запалення на дистальний відділ здухвинної кишки (ілеїт) та купол сліпої (тифліт), а також подовження крипт слизової оболонки (рис. 3). Запалення поширюється на м'язову оболонку, відмічається периапендицит.

Як свідчить F. Del Chierico та співавт. (2022), втрата щільних міжклітинних зв'язків (tight junctions) в кишковій стінці при ЦД I типу зумовлює підвищення

парацелюлярної проникності [162], тому виражене залучення м'язового шару в патологічних процес, на нашу думку, зумовлене передусім втратою інтегративної цілісності слизової та підслизової оболонки. Подібні зміни були виявлені в нашому експерименті на лабораторних щурах [162]. Мікроскопічно, судини апендикса були повнокровні, дилатовані з лімфо-, еритро- та лейкостазами. Характерними ознаками була наявність гіалінозу та потовщення стінки судин, що вказує на патологічні зміни вісцерального кровоносного русла, спричинені ЦД 1 типу в дітей. Патоморфологічні зміни очеревини в пацієнтів з ЦД I типу відповідали флегмонозному оментиту з поліморфною запальноклітинною інфільтрацією, лімфо- та еритростазами в дилатованих судинах, явищами гіалінозу та потовщення судинної стінки й частковою облітерацією судин дрібного калібру.

Вищевказані зміни, на нашу думку, сприяють ускладненому перебігу гострого апендициту в дітей ЦД I типу та зумовлює більш виражене ушкодження тканин за короткий термін захворювання в порівнянні з дітьми без порушень вуглеводного обміну.

У групі ГА без коморбідності відмічалось переважне ураження великого сальника без виражених макроскопічних змін інших відділів кишок.

За даними морфометричного аналізу видалених апендиксів та фрагментів очеревини для групи пацієнтів з ГА та ЦД 1 типу особливістю є збільшення щільності запальноклітинного інфільтрату, кількості сегментоядерних лейкоцитів, плазмоцитів та лімфогістіоцитарних елементів порівняно з групою пацієнтів без ЦД 1 типу ($p < 0,001$).

Після проведення експериментального моделювання Стрептозотоцинового ЦД I типу та перитоніту на його тлі та патоморфологічній макро- та мікроскопічній оцінці біоптатів очеревини встановлено, що в перебігу перитоніту в щурів з ЦД I типу провідну роль займає ексудативний компонент запалення, що в свою чергу зумовлює швидше розповсюдження інфекційного фактора за залучення значної площі очеревини, в порівнянні зі щурами без коморбідності. Глибина ураження стінки кишки сягає м'язового шару, тому екстраполяція отриманих даних в клінічні умови

дозволяє оцінити ступінь ураження підлеглих тканин та виважено підходити до вибору антибактеріальної терапії в цій когорті пацієнтів.

Після проведення аналізу поширеності ДКА та ГЗЗ ОЧП встановлено, що больовий абдомінальний синдром відмічається у 27% пацієнтів з ДКА та локалізується переважно в епігастральній та мезогастральній ділянках і супроводжується зростанням прозапальних фракцій крові. Характерним є ослаблення/зникнення больового синдрому протягом 4 годин від початку інфузійної терапії. В пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями на тлі ЦД I типу відмічається асоційована локальна болючість в правій здухвинній та підреберній ділянках, що прогресує з розвитком дифузного болю. Такий патерн симптомів володіє диференційною здатністю, зокрема для когорти пацієнтів без ГЗЗ ОЧП на тлі кетоацидозу. Ці дані підтверджуються нашими експериментальними знахідками в лабораторних щурів з перитонітом на тлі ЦД I типу, що свідчать про розлитий та ексудативний характер запалення в тварин з коморбідністю за ЦД I типу. На основі даних ROC-аналізу встановлено, що розрахунок індекса Загорека може використовуватись з метою диференційної діагностики «нехірургічного» абдомінального болю в пацієнтів з ДКА. Отже, комплексне визначення факторів ризику, а саме віку (8-16р.), провідних факторів ризику появи абдомінального больового синдрому (дихання Кусмауля, порушення свідомості та ін.), оцінка локальної болючості в пацієнтів з ДКА та гострим абдомінальним больовим синдромом та одночасна наявність болю в правій підреберній та здухвинній ділянках; розрахунок індекса Загорека дозволяють покращити диференційну діагностику ГЗЗ ОЧП на тлі ЦД I типу та/або ДКА.

Аналіз та узагальнення результатів проведеного дослідження дозволили нам сформулювати його висновки та запропонувати практичні рекомендації для використання в експериментальних дослідженнях, учбовому процесі ЗВО та практиці закладів охорони здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертаційному дослідженні представлено об'єктивне теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, яке полягає у покращенні диференційної діагностики абдомінального больового синдрому при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та діабетичному кетоацидозі у дітей шляхом вивчення клінічного перебігу та виявлення патоморфологічних змін очеревини *in vivo* та в експерименті.

1.Проведений аналіз показав поширеність гнійно-запальних захворювань ОЧП на тлі ЦД I типу на рівні 0,3 % та 0,37 % в дитячій популяції Вінницької та Хмельницької областей відповідно ($p=0,7603$), а також тенденцію до зростання поширеності діабетичного кетоацидозу та вперше виявленого цукрового діабету I типу у Вінницькій області з 2016 по 2022 рр. Оцінка клінічної картини дозволила виділити провідні симптоми діабетичного кетоацидозу в пацієнтів з гострим абдомінальним болем: сонливість – 86%, нудота – 76%, блювання – 76%, дихання Кусмауля – 62%, спрага – 62%, поліурія – 48% та встановити фактори ризику його виникнення: порушення свідомості ($VШ=7,2$; $p=0,0259$) дихання Кусмауля ($VШ=3,75$; $p=0,0198$), нудоти ($VШ=3,47$; $p=0,0341$), блювання ($VШ=3,78$; $p=0,0238$).

2. Нами встановлено, що в пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями на тлі ЦД I типу в 1,59 рази частіше зустрічається біль в правій підреберній ділянці та в 5,12 рази в правій здухвинній ділянці, в порівнянні з групою діабетичного кетоацидозу ($p=0,1740$; $p<0,001$), тому асоційована локальна болючість в правій здухвинній та підреберній ділянках, що прогресує з розвитком дифузного болю може бути застосована в клінічному етапі диференційної діагностики. Зникнення чи послаблення больового абдомінального синдрому на тлі інфузійної терапії свідчить про неінфекційну природу залучення очеревини в процес передачі больового імпульсу при ДКА, що може симулювати клінічну картину ГЗЗ ОЧП.

3.Розроблено протокол індукції цукрового діабету I типу у щурів-самців та досягнуто вірогідне зниження летальності – 5% (1/20) лабораторних тварин у порівнянні з контрольною групою - 55% (11/20), $p=0,0166$, що досягається введенням Стрептозотоцину (60 мг/кг) шляхом інтраперитонеальної ін'єкції з дотриманням 12 –

годинного періоду голодування та запобіганням гіпоглікемії в перші 48 год після індукції. Інтраперитонеальна ін'єкція 2 мл калового завису дозволяє змоделювати розлитий гнійний перитоніт у 100% щурів на тлі цукрового діабету I типу в термін 48 годин.

4. На основі морфологічних та морфометричних досліджень нами виявлено переважну роль ексудативного запалення в розвитку перитоніту на тлі ЦД I типу. У експериментальних щурів Іс групи встановлено більш виражені ознаки запалення та патологічної судинної реакції в порівнянні з IV групою: зростання площі периваскулярного та стромального набряку – $32,16 \pm 0,92$ % та $29,54 \pm 0,68$ %, ($p < 0,001$); діаметра судин – $14,68 \pm 0,86$ мкм та $17,24 \pm 0,91$ мкм, ($p < 0,001$), їх відносної площа – $15,19 \pm 0,74$ % та $22,94 \pm 0,79$ %, $p < 0,001$; кількості сегментоядерних лейкоцитів – $422 \pm 13,15$ та $253 \pm 12,48$ в 1 мм^2 , плазмоцитів – $132 \pm 22,12$ та $84 \pm 15,26$, лімфогістіоцитарних елементів – $189 \pm 25,64$ та $125 \pm 22,71$ в 1 мм^2 , відповідно ($p < 0,001$). Щільність запальноклітинного інфільтрату складала $743 \pm 32,2$ та $462 \pm 38,5$ клітини в 1 мм^2 , відповідно ($p < 0,001$). У пацієнтів групи I встановлено значимо більш виражені ознаки запалення та патологічної судинної реакції порівняно з II групою: збільшення периваскулярного та стромального набряку – $36,24 \pm 0,54$ % ($p < 0,001$); діаметра судин – $14,21 \pm 0,8$ мкм ($p < 0,001$), їх відносної площі - $16,12 \pm 0,56$ % ($p < 0,001$); щільності запальноклітинного інфільтрату ($773 \pm 36,2$ мкм² та $472 \pm 28,6$ мкм²; $p < 0,001$; кількості сегментоядерних лейкоцитів ($431 \pm 18,2$ лейк./мм² та $228 \pm 15,7$ лейк./мм²; $p < 0,001$), плазмоцитів ($146 \pm 11,13$ плазм./мм² та $112 \pm 10,41$ плазм./мм²; $p < 0,001$) та лімфогістіоцитарних елементів ($196 \pm 23,32$ лімф.ел./мм² та $132 \pm 21,2$ лімф.ел./мм²; $p < 0,001$), відповідно. Вказані вище зміни зумовлюють більш виражене ушкодження тканин за короткий термін захворювання в групі I в порівнянні з дітьми без порушень вуглеводного обміну.

5. На основі інтегральної оцінки експериментальних, клінічних та лабораторних даних встановлено вірогідну прогностичну роль симультанної локалізації болю в правій здухвинній та епігастральній ділянці та нейтрофільно-лімфоцитарного індекса Загорека в покращенні диференційної діагностики гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини у дітей з кетоацидозом та/або ЦД

I типу (диференційна точка відсічення $-7,81$ (AUC=0,827; 95% ДІ = 0,671-0,983; $p<0,01$) чутливість -72,7%, специфічність -85,7%).

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

1. Запропонована експериментальна модель Стрептозоцинового цукрового діабету I типу та перитоніту є ефективною для моделювання ЦД I типу та володіє низкою летальністю (5%), що дозволяє використати її в науково-дослідній практиці для дослідження ефективності впливу хронічної гіперглікемії на перебіг гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини, оцінки ефективності впливу оперативного втручання, місцевої терапії на перебіг даної патології, структурні та функціональні характеристики змін, що пов'язані з перебігом вказаної коморбідності.
2. Врахування патоморфологічних знахідок при оцінці очеревини й апендикса у дітей та в експерименті дозволяє індивідуалізувати та покращити диференційно-діагностичний етап маршруту даної когорти пацієнтів та, сумісно з клінічними факторами ризику виникнення абдомінального болю в пацієнтів з діабетичного кетоацидозу, забезпечити належну оцінку імовірної глибини ураження навколишніх тканин в пацієнтів з гнійно-запальними захворюваннями органів черевної порожнини на тлі цукрового діабету I типу.
3. Наявність симультанного больового абдомінального синдрому в правій здухвинній ділянці та працїй підреберній ділянці в пацієнтів з ДКА може свідчити на користь ГЗЗ ОЧП та потребує динамічного нагляду дитячого хірурга і додаткової лабораторно-інструментальної діагностики.
4. Використання інтегрального показника NLR (точка відсічення - 7,81) є доступним, швидким та простим тестом, що володіє високими показниками чутливості та специфічності для диференційної діагностики абдомінального болю в дітей з діабетичним кетоацидозом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Yock-Corrales, A., Lenzi, J., Ulloa-Gutiérrez, R., Gómez-Vargas, J., Antúnez-Montes, O. Y., Rios Aida, J. A., Buonsenso, D. (2021). Acute Abdomen and Appendicitis in 1010 Pediatric Patients With COVID-19 or MIS-C: A Multinational Experience from Latin America. *Pediatr Infect Dis J*, 40(10), e364-e369. <https://doi.org/10.1097/inf.00000000000003240>
2. Русак, П., Толстанов, О., Рибальченко, В., Стахов, В., Волошин, Ю. (2020). Проблемні питання діагностики та лікування гострого апендициту у дітей. *Хірургія дитячого віку*, 3(68), 28-36. doi 10.15574/PS.2020.68.28
3. Можасєв, Є., Река, І., Висоцький, І. (2017) Лапароскопія в лікуванні апендикулярного перитоніту у дітей. *Хірургія дитячого віку*, 56(3). doi 10.15574/PS.2017.56.68
4. Коноплицький, В., Погорілий, В., Димчина, Ю., Михальчук, Т., Коробко Ю. (2020). Аналіз причин розвитку деструктивних форм гострого апендициту у дітей. *Хірургія дитячого віку*, 2(67): 43-47; doi 10.15574/PS.2020.67.43
5. Zouari, M., Krichen, E., Alaya, N. B., Rhaïem, W., Issaoui, A., Dhaou, M. B., & Mhiri, R. (2023). Childhood Obesity Is Associated With Increased Risk of Perforated Appendicitis. *Pediatric Emergency Care*, 39(7).
6. Stewart, C. L., Wood, C. L., & Bealer, J. F. (2014). Characterization of acute appendicitis in diabetic children. *J Pediatr Surg*, 49(12), 1719-1722. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2014.09.003>
7. Latchaw, L. A., & Nguyen, L. (1988). Acute Appendicitis in Diabetic Children. *American Journal of Diseases of Children*, 142(10), 1019-1020.
8. Панченко, О., Павлишин, Г., Галич, М., & Боднарчук, В. (2021). Прояви гострого апендициту у дитини з мультисистемним запальним синдромом, асоційованим з sars-cov-2: клінічний випадок. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 11(4(42)), 102–106. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.15>
9. Patterson, C. C., Karuranga, S., Salpea, P., Saeedi, P., Dahlquist, G., Soltesz, G., & Ogle, G. D. (2019). Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation

- Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice, 157. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107842>
10. Зелінська, Н., Руденко, Н., Глоба, Є., Шевченко, І., Кавецька, Ю. (2019) Дитяча ендокринологія в Україні у 2018 році. Український журнал дитячої ендокринології, (1), 7-15. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJPE2019-1-7>
 11. Зелінська, Н. (2015) Статистика щодо цукрового діабету серед дитячого населення України (аналіз та прогноз) Український журнал дитячої ендокринології, (3-4), 8-14.
 12. Глоба, Є., Зелінська, Н. (2020) Ефективність інсулінотерапії у дітей з цукровим діабетом 1 типу в Україні за даними реєстру хворих. Український журнал дитячої ендокринології, (2), 24-32. DOI: <https://doi.org/10.30978/UJPE2020-2-24>
 13. Bolshova, O. V., Antropova, O. V., Lukashuk, I. V., Muz, V. A., & Muz, N. N. (2022). Psychological Aspects in the System of Self-Management Education for Children with Diabetes Mellitus (Literature Review and Own Data). International journal of endocrinology (Ukraine)(4.52), 45-50. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.52.2013.84387>
 14. Usher-Smith, J. A., Thompson, M., Ercole, A., & Walter, F. M. (2012). Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. Diabetologia, 55(11), 2878-2894. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2690-2>
 15. Shibeshi, M. S., Daba, A. K., Meiso, K. M., & Tadesse, B. T. (2022). Glycemic control among children and adolescents with diabetes in Southern Ethiopia: a cross-sectional study. BMC Endocr Disord, 22(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01070-y>
 16. Wolfsdorf, J., Glaser, N., & Sperling, M. A. (2006). Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care, 29(5), 1150-1159. <https://doi.org/10.2337/diacare.2951150>
 17. Cengiz, E., Xing, D., Wong, J. C., Wolfsdorf, J. I., Haymond, M. W., Rewers, A., Beck, R. W. (2013). Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. Pediatr Diabetes, 14(6), 447-454. <https://doi.org/10.1111/pedi.12030>

18. Csomor, J., Jirkovska, J., Vedralova, L., Solar, S., Grega, T., Urbanek, P., & Zavoral, M. (2017). DIABETIC KETOACIDOSIS WITH AN ACUTE ABDOMEN AS A FIRST MANIFESTATION OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS. In *Acta Endocrinol (Buchar)* (Vol. 13, pp. 509-511). <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.509>
19. Pochodowicz, K., A. Okruszko, M., Szabłowski, M., Bossowski, A., & Głowińska-Olszewska, B. (2022). Acute pancreatitis masked by diabetic ketoacidosis – case reports [journal article]. *Pediatrics Polska - Polish Journal of Paediatrics*, 97(2), 146-150. <https://doi.org/10.5114/polp.2022.116053>
20. Tavares Bello, C., Franco Gago, M., Fernandes, F., & Oliveira, M. M. (2018). Abdominal Pain in Diabetic Ketoacidosis: Beyond the Obvious. *Journal of Endocrinology and Metabolism*; Vol. 8, No. 2-3, May 2018.
21. Los, E., & Wilt, A. S. (2022). Diabetes Mellitus Type 1 In Children. In *StatPearls*. StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
22. Auzanneau, M., Rosenbauer, J., Icks, A., Karges, B., Neu, A., Ziegler, R., Holl, R. W. (2020). Hospitalization in Pediatric Diabetes: A Nationwide Analysis of all Admission Causes for Germany in 2015. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 128(9), 615-623. <https://doi.org/10.1055/a-0972-1060>
23. Withers, A., & Loveland, J. A. (2019). Demographics of paediatric patients presenting with acute appendicitis: A 5-year retrospective review of hospitals served by the Department of Paediatric Surgery at the University of the Witwatersrand. *South African journal of child health*, 13, 69-72. <https://doi.org/10.7196/sajch.2019.v13i2.1557>
24. Critchley, J. A., Carey, I. M., Harris, T., DeWilde, S., Hosking, F. J., & Cook, D. G. (2018). Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care*, 41(10), 2127-2135. <https://doi.org/10.2337/dc18-0287>
25. Kim, J. S. (2013). Acute abdominal pain in children. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 16(4), 219-224. <https://doi.org/10.5223/pghn.2013.16.4.219>
26. Reust, C. E., & Williams, A. (2016). Acute Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician*, 93(10), 830-836.

27. Hijaz, N. M., & Friesen, C. A. (2017). Managing acute abdominal pain in pediatric patients: current perspectives. *Pediatric Health Med Ther*, 8, 83-91. <https://doi.org/10.2147/phmt.s120156>
28. Maloney, C., Edelman, M. C., Bolognese, A. C., Lipskar, A. M., & Rich, B. S. (2019). The Impact of Pathological Criteria on Pediatric Negative Appendectomy Rate. *Journal of Pediatric Surgery*, 54(9), 1794-1799. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.106>
29. Salö, M., Friman, G., Stenström, P., Ohlsson, B., & Arnbjörnsson, E. (2014). Appendicitis in children: evaluation of the pediatric appendicitis score in younger and older children. *Surg Res Pract*, 2014, 438076. <https://doi.org/10.1155/2014/438076>
30. Jukić, M., Nizeteo, P., Matas, J., & Pogorelić, Z. (2023). Trends and Predictors of Pediatric Negative Appendectomy Rates: A Single-Centre Retrospective Study. *Children (Basel)*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/children10050887>
31. Dreznik, Y., Paran, M., Sher, C., Konen, O., Baazov, A., Nica, A., & Kravarusic, D. (2024). Negative appendectomy rate in the pediatric population: can we reach near-zero rates? An observational study. *ANZ Journal of Surgery*, 94(1-2), 204-207. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ans.18825>
32. Friesen, C., Colombo, J. M., Deacy, A., & Schurman, J. V. (2021). An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Pediatric Health Med Ther*, 12, 373-393. <https://doi.org/10.2147/phmt.s287719>
33. Indrio, F., Dargenio, V. N., Francavilla, R., Szajewska, H., & Vandenplas, Y. (2023). Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/nu15030615>
34. Savino, F., Ceratto, S., De Marco, A., & Cordero di Montezemolo, L. (2014). Looking for new treatments of Infantile Colic. *Italian Journal of Pediatrics*, 40(1), 53. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-53>
35. Akre, S., Sharma, K., Chakole, S., & Wanjari, M. B. (2022). Gastrointestinal Emergencies in Neonates: A Review Article. *Cureus*, 14(10), e30538. <https://doi.org/10.7759/cureus.30538>

36. Franco, P. N., García-Baizán, A., Aymerich, M., Maino, C., Frade-Santos, S., Ippolito, D., & Otero-García, M. (2023). Gynaecological Causes of Acute Pelvic Pain: Common and Not-So-Common Imaging Findings. *Life (Basel)*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/life13102025>
37. Pérez-Arenas, M. E., Sr., De Miguel Cáceres, C., Ferreiro-Mazón García-Plata, P., Pérez-Hernández, P. L., & García Sánchez, P. (2023). An Adolescent Female With Acute Abdominal Pain: A Rare Case in Pediatrics. *Cureus*, 15(3), e36296. <https://doi.org/10.7759/cureus.36296>
38. Khan, A., Alsaied, A., Islam, M., & AlAnsari, K. M. (2023). Adolescent female with right lower abdominal pain. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 4(1), e12889. <https://doi.org/10.1002/emp2.12889>
39. Wang, F., & Mo, Z. (2019). Clinical evaluation of testicular torsion presenting with acute abdominal pain in young males. *Asian J Urol*, 6(4), 368-372. <https://doi.org/10.1016/j.ajur.2018.05.009>
40. Ross, A., & LeLeiko, N. S. (2010). Acute abdominal pain. *Pediatr Rev*, 31(4), 135-144; quiz 144. <https://doi.org/10.1542/pir.31-4-135>.
41. Sengupta, J. N. (2009). Visceral pain: the neurophysiological mechanism. *Handb Exp Pharmacol*(194), 31-74. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79090-7_2
42. Robinson, D. R., & Gebhart, G. F. (2008). Inside information: the unique features of visceral sensation. *Mol Interv*, 8(5), 242-253. <https://doi.org/10.1124/mi.8.5.9>
43. Struller, F., Weinreich, F. J., Horvath, P., Kokkalis, M. K., Beckert, S., Königsrainer, A., & Reymond, M. A. (2017). Peritoneal innervation: embryology and functional anatomy. *Pleura Peritoneum*, 2(4), 153-161. <https://doi.org/10.1515/pp-2017-0024>
44. Trevisan, G., Rossato, M. F., Hoffmeister, C., Oliveira, S. M., Silva, C. R., Matheus, F. C., Ferreira, J. (2013). Mechanisms involved in abdominal nociception induced by either TRPV1 or TRPA1 stimulation of rat peritoneum. *Eur J Pharmacol*, 714(1-3), 332-344. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.07.029>
45. Aufricht, C., Neuhofer, W., Topley, N., & Wörnle, M. (2012). Peritoneal infection and inflammation. *Mediators Inflamm*, 2012, 456985. <https://doi.org/10.1155/2012/456985>

46. Юдін, О., Веселий С., (2016). Клінічні прояви, діагностика та лікування гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту у дітей (огляд літератури). *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*, 6(4(22)), 74–80. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VI.4.22.2016.11>
47. Helbling, R., Conficconi, E., Wyttenbach, M., Benetti, C., Simonetti, G. D., Bianchetti, M. G., Milani, G. P. (2017). Acute Nonspecific Mesenteric Lymphadenitis: More Than "No Need for Surgery". *Biomed Res Int*, 2017, 9784565. <https://doi.org/10.1155/2017/9784565>
48. Almaramhy, H. H. (2017). Acute appendicitis in young children less than 5 years: review article. *Italian Journal of Pediatrics*, 43(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0335-2>
49. Ohle, R., O'Reilly, F., O'Brien, K. K., Fahey, T., & Dimitrov, B. D. (2011). The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC Medicine*, 9(1), 139. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-139>
50. Kulik, D. M., Uleryk, E. M., & Maguire, J. L. (2013). Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol*, 66(1), 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.004>
51. Ayeni, A., Mahmood, F., Mustafa, A., McLeish, B., Kulkarni, V., Singhal, S., & Akingboye, A. (2022). Predicting the Severity of Acute Appendicitis in Children Using Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR). *Cureus*, 14(8), e28619. <https://doi.org/10.7759/cureus.28619>
52. Marzuillo, P., Germani, C., Krauss, B. S., & Barbi, E. (2015). Appendicitis in children less than five years old: A challenge for the general practitioner. *World journal of clinical pediatrics*, 4(2), 19–24. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v4.i2.19>
53. Alvarado, A. (2018). Clinical Approach in the Diagnosis of Acute Appendicitis. In D. V. Garbuzenko (Ed.), *Current Issues in the Diagnostics and Treatment of Acute Appendicitis*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.75530>
54. Benabbas, R., Hanna, M., Shah, J., & Sinert, R. (2017). Diagnostic Accuracy of History, Physical Examination, Laboratory Tests, and Point-of-care Ultrasound for Pediatric

Acute Appendicitis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*, 24(5), 523-551. <https://doi.org/10.1111/acem.13181>

55. Echevarria, S., Rauf, F., Hussain, N., Zaka, H., Farwa, U. E., Ahsan, N., Khawaja, U. A. (2023). Typical and Atypical Presentations of Appendicitis and Their Implications for Diagnosis and Treatment: A Literature Review. *Cureus*, 15(4), e37024. <https://doi.org/10.7759/cureus.37024>

56. Snyder, M. J., Guthrie, M., & Cagle, S. (2018). Acute Appendicitis: Efficient Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*, 98(1), 25-33.

57. National Collaborating Centre for Women's and Children's, H. (2015). National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In *Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management*. National Institute for Health and Care Excellence (UK)

Copyright © 2015 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.

58. Satti, S. A., Saadeldin, I. Y., & Dammas, A. S. (2013). Diabetic Ketoacidosis in children admitted to Pediatric Intensive Care Unit of King Fahad Hospital, Al-Baha, Saudi Arabia: Precipitating factors, epidemiological parameters and clinical presentation. *Sudan J Paediatr*, 13(2), 24-30.

59. Blanc, N., Lucidarme, N., & Tubiana-Rufi, N. (2003). Facteurs associés à l'acidocétose révélatrice du diabète de l'enfant et à sa sévérité. *Archives de Pédiatrie*, 10(4), 320-325. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(03\)00033-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0929-693X(03)00033-2)

60. Ahmad, R., Narwaria, M., Singh, A., Kumar, S., & Haque, M. (2023). Detecting Diabetic Ketoacidosis with Infection: Combating a Life-Threatening Emergency with Practical Diagnostic Tools. *Diagnostics (Basel)*, 13(14). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142441>

61. Bach, L., Donovan, A., Loggins, W., Thompson, S., & Richmond, B. (2016). Appendicitis in Diabetics: Predictors of Complications and Their Incidence. *Am Surg*, 82(8), 753-758.

62. Tsai, S. H., Hsu, C. W., Chen, S. C., Lin, Y. Y., & Chu, S. J. (2008). Complicated acute appendicitis in diabetic patients. *Am J Surg*, 196(1), 34-39. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2007.05.042>

63. Roupakias, S., Apostolou, M. I., & Anastasiou, A. (2021). Acute Appendicitis in a Diabetic Child with Salmonella Infection. *Prague Med Rep*, 122(1), 34-38. <https://doi.org/10.14712/23362936.2021.4>
64. Selbuz, S., & Buluş, A. D. (2020). Gastrointestinal symptoms in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 33(2), 185-190. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0350>
65. Thompson, B. D., & Kitchen, A. (2021). Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in Type 1 Diabetes on Insulin Pump, with Acute Appendicitis: A Case Report. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 5(3), 136-138. <https://doi.org/10.5811/cpcem.2021.1.48905>
66. Long, B., Lentz, S., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2021). Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*, 44, 157-160. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.02.015>
67. Gray, J., Bhatti A Fau - O'Donohoe, J. M., & O'Donohoe, J. M. Hyperglycaemia, glycosuria and ketonuria may not be diabetes. (0041-6193 (Print)). 68. Chen, C. Y., Zhao, L. L., Lin, Y. R., Wu, K. H., & Wu, H. P. (2013). Different urinalysis appearances in children with simple and perforated appendicitis. *Am J Emerg Med*, 31(11), 1560-1563. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.06.027>
69. Moosmann, J., Krusemark, A., Dittrich, S., Ammer, T., Rauh, M., Woelfle, J., Zierk, J. (2022). Age- and sex-specific pediatric reference intervals for neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int J Lab Hematol*, 44(2), 296-301. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13768>
70. Zahorec, R. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*, 122(7), 474-488. https://doi.org/10.4149/bll_2021_078
71. Zahorec, R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*, 102(1), 5-14.
72. Salah, N. Y., Radwan, N., & Atif, H. M. (2022). Leukocytic dysregulation in children with type 1 diabetes: relation to diabetic vascular complications. *Diabetol Int*, 13(3), 538-547. <https://doi.org/10.1007/s13340-021-00568-5>

73. Cheng, Y., Yu, W., Zhou, Y., Zhang, T., Chi, H., & Xu, C. (2021). Novel predictor of the occurrence of DKA in T1DM patients without infection: A combination of neutrophil/lymphocyte ratio and white blood cells. *Open Life Sci*, 16(1), 1365-1376. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0141>
74. Kumar, H., Bhakhri, B. K., Tyagi, V., Singh, N., Singh, D. K., & Rai, R. (2024). Characteristics and clinical relevance of leukocytic response in children with diabetic ketoacidosis – A comparative cohort study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 68.
75. Xu, D.-H., Liu, X.-H., Ma, P., Du, X.-M., Yao, J.-X., & Shang, X.-J. (2019). Correlation between peripheral blood neutrophil to lymphocyte ratio and diabetic ketoacidosis. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 29(21), 3261–3265.
76. Scutca, A. C., Nicoară, D. M., Mărăzan, M., Brad, G. F., & Mărginean, O. (2022). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Adds Valuable Information Regarding the Presence of DKA in Children with New-Onset T1DM. *J Clin Med*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/jcm12010221>
77. Hajibandeh, S., Hobbs, N., & Mansour, M. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts acute appendicitis and distinguishes between complicated and uncomplicated appendicitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*, 219(1), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2019.04.018>
78. Eun, S., Ho, I. G., Bae, G. E., Kim, H., Koo, C. M., Kim, M. K., & Yoon, S. H. (2021). Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the diagnosis of pediatric acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 25(22), 7097-7107. https://doi.org/10.26355/eurrev_202111_27263
79. Atef Abdelsattar Ibrahim, H., Kaddah, S., Elkhateeb, S. M., Aboalayem, A., Amin, A. A., & Marei, M. M. (2023). Glucose indices as inflammatory markers in children with acute surgical abdomen: a cross-sectional study. *Ann Med*, 55(2), 2248454. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2248454>
80. Ogle, G. D., James, S., Dabelea, D., Pihoker, C., Svensson, J., Maniam, J., Klatman, E. L., & Patterson, C. C. (2022). Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition.

- Diabetes research and clinical practice, 183, 109083.
<https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>
81. Глоба, Є. В., & Зелінська, Н. Б. (2021). Глікемічний контроль у дітей і молодих дорослих з різними типами цукрового діабету в Україні. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, (1), 7–14. <https://doi.org/10.30978/CEES-2021-1-782>.
- Podany, A., Tsai, A., Dillon, P. (2017). Acute appendicitis in pediatric patients: an updated narrative review. *Journal of clinical gastroenterology and treatment*, 042(3). DOI: 10.23937/2469-584X/1510042
83. Vavricka, S. R., & Greuter, T. (2019). Gastroparesis and Dumping Syndrome: Current Concepts and Management. *J Clin Med*, 8(8). <https://doi.org/10.3390/jcm8081127>
84. Krishnasamy, S., & Abell, T. L. (2018). Diabetic Gastroparesis: Principles and Current Trends in Management. *Diabetes Ther*, 9(Suppl 1), 1-42. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0454-9>
85. Listianingrum, L., Patria, S., & Wibowo, T. (2019). Predictive factors of ketoacidosis in type 1 diabetes mellitus. *Paediatrica Indonesiana*, 59, 169-174. <https://doi.org/10.14238/pi59.4.2019.169-74>
86. Burcul, I., Arambasic, N., Polic, B., Kovacevic, T., Bartulovic, I., Catipovic Ardalic, T., & Markic, J. (2019). Characteristics of Children with Diabetic Ketoacidosis Treated in Pediatric Intensive Care Unit: Two-Center Cross-Sectional Study in Croatia. *Medicina (Kaunas)*, 55(7). <https://doi.org/10.3390/medicina55070362>
87. Dhatariya, K. K., & Vellanki, P. (2017). Treatment of Diabetic Ketoacidosis (DKA)/Hyperglycemic Hyperosmolar State (HHS): Novel Advances in the Management of Hyperglycemic Crises (UK Versus USA). *Curr Diab Rep*, 17(5), 33. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0857-4>
88. Mayer-Davis, E. J., Kahkoska, A. R., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N., Gong, C. X.,...Craig, M. E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 19 Suppl 27(Suppl 27), 7-19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
89. Naeem, M. A., Al-Alem, H. A., Al-Dubayee, M. S., Al-Juraibah, F. N., Omair, A., Al-Ruwaili, A. S., & Al-Saleh, A. M. (2015). Characteristics of pediatric diabetic

- ketoacidosis patients in Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 36(1), 20-25. <https://doi.org/10.15537/smj.2015.1.9763>
90. Aon, M., Aoun, A. H., Alshami, A., Alharbi, A., Alshammari, F., Alnajjar, M., Abdelwahab, O. A. (2024). Association of the systemic immune-inflammation index (SII) and severity of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*, 86(7).
91. Ahuja, W., Kumar, N., Kumar, S., & Rizwan, A. (2019). Precipitating Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcome of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes. *Cureus*, 11(5), e4789. <https://doi.org/10.7759/cureus.4789>
92. Burekovic, A., Dizdarevic-Bostandzic, A., & Godinjak, A. (2014). Poorly Regulated Blood Glucose in Diabetic Patients-predictor of Acute Infections. *Med Arch*, 68(3), 163-166. <https://doi.org/10.5455/medarh.2014.68.163-166>
93. Doran, H., & Pătrașcu, T. (2018). Acute Abdomen in Diabetic Patients - What Should We Do? *Chirurgia (Bucur)*, 113(5), 593-602. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.5.593>
94. Halushko, O. A., Babak, S. I., Nedashkivskyi, S. M., & Dyachenko, S. P. (2020). Modern possibilities of infusion therapy in patients with diabetic ketoacidosis. *Infusion & Chemotherapy*(3), 11-17. <https://doi.org/https://doi.org/10.32902/2663-0338-2020-3-11-17>
95. Xu, Q., Hui, C., Xia, L., Chen, M., & Deng, D. (2021). A case of persistent severe abdominal pain caused by type 1 diabetic ketoacidosis. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports*, 19, 100077. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jecr.2020.100077>
96. МОЗ України. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги "Цукровий діабет I типу у молодих людей та дорослих" від 29.12.2014, №1021. 2014.
97. Ніжинська-Астапенко, З., Власенко, М. (2017). Особливості перебігу діабетичного кетоацидозу. *Ендокринологія | Endokrynologia*, 22(3), 219-227. вилучено із <https://endokrynologia.com.ua/index.php/journal/article/view/81>
98. Qinna, N. A., & Badwan, A. A. (2015). Impact of streptozotocin on altering normal glucose homeostasis during insulin testing in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Drug Des Devel Ther*, 9, 2515-2525. <https://doi.org/10.2147/dddt.s79885>

99. Al-Awar, A., Kupai, K., Veszelka, M., Szűcs, G., Attieh, Z., Murlasits, Z., Varga, C. (2016). Experimental Diabetes Mellitus in Different Animal Models. *J Diabetes Res*, 2016, 9051426. <https://doi.org/10.1155/2016/9051426>
100. Kottaisamy, C. P. D., Raj, D. S., Prasanth Kumar, V., & Sankaran, U. (2021). Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab Anim Res*, 37(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s42826-021-00101-4>
101. Deeds, M. C., Anderson, J. M., Armstrong, A. S., Gastineau, D. A., Hiddinga, H. J., Jahangir, A., Kudva, Y. C. (2011). Single dose streptozotocin-induced diabetes: considerations for study design in islet transplantation models. *Lab Anim*, 45(3), 131-140. <https://doi.org/10.1258/la.2010.010090>
102. Bortell, R., & Yang, C. (2012). The BB rat as a model of human type 1 diabetes. *Methods Mol Biol*, 933, 31-44. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-068-7_3
103. Kawano, K., Hirishima, T., Mori, S., Abe, F., Kurosumi, M. and Saitoh, Y. (1989). A new rat strain with insulin-dependent diabetes mellitus, "LETL". *Rat News Letter*, 22, 14-15.
104. Hu, P., McKenzie, J. A., Buettmann, E. G., Migotsky, N., Gardner, M. J., & Silva, M. J. (2021). Type 1 diabetic Akita mice have low bone mass and impaired fracture healing. *Bone*, 147, 115906. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.115906>
105. Goyal, S. N., Reddy, N. M., Patil, K. R., Nakhate, K. T., Ojha, S., Patil, C. R., & Agrawal, Y. O. (2016). Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics. *Chem Biol Interact*, 244, 49-63. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.11.032>
106. Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216-226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>
107. Ghasemi, A., & Jeddi, S. Streptozotocin as a tool for induction of rat models of diabetes: a practical guide. (1611-2156 (Print)).
108. Capdevila, J., Ducreux, M., García Carbonero, R., Grande, E., Halfdanarson, T., Pavel, M., Salazar, R. (2022). Streptozotocin, 1982-2022: Forty Years from the FDA's Approval to Treat Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, 112(12), 1155-1167. <https://doi.org/10.1159/000524988>

109. Hijioka, S., Sakuma, K., Aoki, M., Mizuno, N., Kuwahara, T., Okuno, N., Yatabe, Y. (2019). Clinical and in vitro studies of the correlation between MGMT and the effect of streptozocin in pancreatic NET. *Cancer Chemother Pharmacol*, 83(1), 43-52. <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3700-y>
110. Bolzán, A. D., & Bianchi, M. S. (2002). Genotoxicity of streptozotocin. *Mutat Res*, 512(2-3), 121-134. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(02\)00044-3](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(02)00044-3)
111. Raghunathan, S., Tank, P., Bhadada, S., & Patel, B. (2014). Evaluation of buspirone on streptozotocin induced type 1 diabetes and its associated complications. *Biomed Res Int*, 2014, 948427. <https://doi.org/10.1155/2014/948427>
112. Tesseromatis, C., Kotsiou, A., Parara, H., Vairaktaris, E., & Tsamouri, M. (2009). Morphological changes of gingiva in streptozotocin diabetic rats. *Int J Dent*, 2009, 725628. <https://doi.org/10.1155/2009/725628>
113. Патент на винахід № 53223, Україна, МПК G09В 23/28, А61В17/00. Спосіб моделювання калового перитоніту / Вовк М. М., Коноплицький В. С., Шмайссані Б., Півторак В. І., Якименко О. Г., Лойко Є. Є., Ольхом'як О. О.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 200204802 ; заявл. 08.04.2002; опубл. 15. 01.2003, Бюл. № 1.
114. Sharma, N., Chwastek, D., Dwivedi, D. J., Schlechte, J., Yu, I. L., McDonald, B., Mendelson, A. A. (2023). Development and characterization of a fecal-induced peritonitis model of murine sepsis: results from a multi-laboratory study and iterative modification of experimental conditions. *Intensive Care Med Exp*, 11(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s40635-023-00533-3>
115. Park, I., Lee, J. H., Jang, D. H., Kim, D., Chang, H., Kwon, H.,...Jo, Y. H. (2019). Characterization of Fecal Peritonitis-Induced Sepsis in a Porcine Model. *J Surg Res*, 244, 492-501. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.06.094>
116. Mascena, G. V., Figueiredo Filho, C. A., Lima Júnior, M. A. X., Oliveira, T. K. B., Gadelha, D. N. B., Melo, M., & Brandt, C. T. (2018). Fecal peritonitis in aging rat model. Therapeutic response to different antibiotic strategies. *Acta Cir Bras*, 33(5), 446-453. <https://doi.org/10.1590/s0102-865020180050000007>

117. Mascena, G. V., Melo, M. C., Gadelha, D. N., Oliveira, T. K., & Brandt, C. T. (2014). Severe autogenously fecal peritonitis in ageing Wistar rats. Response to intravenous meropenem. *Acta Cir Bras*, 29(9), 615-621. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201400150010>
118. Buyne, O. R., Bleichrodt, R. P., Verweij, P. E., Groenewoud, H. M., van Goor, H., & Hendriks, T. (2006). A peritonitis model with low mortality and persisting intra-abdominal abscesses. *Int J Exp Pathol*, 87(5), 361-368. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2006.00488.x>
119. Верба, Р., Кліщ І. (2017). Особливості імунного профілю у крові щурів з гострим поширеним перитонітом на тлі гіпотериозу. *Медична та клінічна хімія*, 19(4), 10-17. DOI 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i4.8188
120. Zhang, J., Wu, Q., Song, S., Wan, Y., Zhang, R., Tai, M., & Liu, C. (2014). Effect of hydrogen-rich water on acute peritonitis of rat models. *International Immunopharmacology*, 21(1), 94-101. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.04.011>
121. Якименко, О.Г., Сучок С.О. (2022) Абдомінальний біль у дітей при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та з гострими ускладненнями цукрового діабету I типу: огляд літератури. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(1), 135–141. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(1\)-25](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(1)-25)
122. Якименко О., Сучок С. Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету I типу. матеріали міжнародної “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries” : матеріали міжнар. науково-практ. конф. “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries”, м. Люблін, 27–28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135.
123. Sergeant, ESG, 2018. Epitools Epidemiological Calculators. Ausvet. Available at: <http://epitools.ausvet.com.au>
124. Патент на винахід № 127022, Україна, МПК G09В 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів / Якименко О.Г., Сучок С.О. заявник та патентовласник Вінницький

національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 202002722 ; заявл. 05.05.20; опубл. 16.03.23, Бюл. № 11. 3 с.

125. Сучок СО, Якименко ОГ (2023) Методика моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету І типу у щурів. Україна 2023.

126. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання Стрептозотоцинового діабету І типу у щурів: а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / № с202202844 ; заявл. 05.07.2022; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с.

127. Yakymenko, O., Suchok, S., Lukiiianets, O., Havryliuk, A. (2022) Macroscopic and histopathological features of acute peritoneal infection in diabetic and euglycemic Wistar rats. *Pediatric endocrinology diabetes and metabolism*, 28(1), 30–34.

128. Сучок С., Неймановський Є., Овчарук Т. Синдром ендогенної інтоксикації при гнійно-запальних захворюваннях у дітей з цукровим діабетом І типу. XXI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України : матеріали XXI міжнар. конгр. студентів та молодих уч. присвяч. 60-річчю ТДМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2017. С. 99.

129. Yakymenko O., Fischuk O., Suchok S. Dynamic assessment of prevalence and glycemic control in type I diabetes mellitus among the pediatric population. *Paediatric Surgery. Ukraine*. 2021. No. 4(73). P. 100–103. URL: <https://doi.org/10.15574/ps.2021.73.100> (date of access: 03.05.2023).

130. Suchok S. Triggers of abdominal pain in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. P. 586.

131. Akela D., Suchok S., Arzoo M. D. A rare case of intestinal volvulus in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. P. 449.

132. Komárek, V., Gembardt, C., Krinke, A., Mahrous, T. A., & Schaetti, P. (2000). Chapter 15 - Synopsis of the Organ Anatomy. In G. J. Krinke (Ed.), *The Laboratory Rat* (pp. 283-319). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012426400-7.50054-6>
133. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023) Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції. *Світ медицини та біології*, 2(84), 247-250.
134. Якименко, О. Г., Сучок, С.О., Михальчук, Т.І., Моравська, О.А. (2021) Оптимізація способу моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у статевозрілих самців-щурів лінії Wistar. *Проблеми ендокринної патології*, 75(1), 110–116.
135. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023). Патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей з цукровим діабетом I типу. *Paediatric surgery (Ukraine)*, 4(81), 31-36.
136. Suchok S. Secondary peritonitis in the setting of Streptozotocin-induced T1DM in adult male Wistar rats: an experimental study. XIX Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022» : матеріали XIX Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022», Вінниця, 7 April 2022 – 9 April 2023. Вінниця, 2022. С.429
137. Seqsaqa, M., Rozeik, A. E., Khalifa, M., & Ashri, H. N. A. (2021). Geographic influence on postoperative complications in children with complicated appendicitis: a single center study. *Annals of Pediatric Surgery*, 17(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s43159-021-00070-2>
138. Тронько, М., Большова, Л., Соколова, Л. (2021). Цукровий діабет 1-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. *Практикуючий лікар*, (3), 26-35. вилучено із <https://plr.com.ua/index.php/journal/article/view/653139>.
- van de Laak, M. F., ter Braak, E. W., & Erkelens, D. W. (2000). [Diabetic ketoacidosis presenting as acute abdomen]. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 144(4), 153-156. (Wanneer diabetische ketoacidose zich manifesteert als acute buik.)

140. Umpierrez, G., & Freire, A. X. (2002). Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Crit Care*, 17(1), 63-67. <https://doi.org/10.1053/jcerc.2002.33030>
141. Firment, J., & Hulin, I. (2024). Zahorec index or Neutrophil-to-lymphocyte ratio, valid biomarker of inflammation and immune response to infection, cancer and surgery. *Bratisl Lek Listy*, 125(2), 75-83. https://doi.org/10.4149/bll_2024_012
142. Coria-Avila, G. A., Gavrilá, A. M., Ménard, S., Ismail, N., & Pfaus, J. G. (2007). Cecum location in rats and the implications for intraperitoneal injections. *Lab Animal*, 36(7), 25-30. <https://doi.org/10.1038/laband0707-25>
143. Kluth, D., Jaeschke-Melli, S., & Fiegel, H. (2003). The embryology of gut rotation. *Seminars in pediatric surgery*, 12(4), 275-279. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2003.08.009>
144. UBC. (2014). Animal Care Guidelines SOP: ACC - 2012 - Tech10. Retrieved 20.04 from <https://animalcare.ubc.ca/animal-care-committee/sops-policies-and-guidelines/standard-operating-procedures>
145. Al Shoyaib, A., Archie, S. R., & Karamyan, V. T. (2019). Intraperitoneal Route of Drug Administration: Should it Be Used in Experimental Animal Studies? *Pharm Res*, 37(1), 12. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2745-x>
146. Machholz, E., Mulder, G., Ruiz, C., Corning, B., & Pritchett-Corning, K. (2012). Manual Restraint and Common Compound Administration Routes in Mice and Rats. *Journal of visualized experiments : JoVE*, 67. <https://doi.org/10.3791/2771>
147. Furman B. L. (2021). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Current protocols*, 1(4), e78. <https://doi.org/10.1002/cpz1.78>
148. Duan, X., & Qin, G. (2020). Notch inhibitor mitigates renal ischemia-reperfusion injury in diabetic rats. *Mol Med Rep*, 21(2), 583-588. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10857>
149. Ramos-Lobo, A. M., Buonfiglio, D. C., & Cipolla-Neto, J. (2015). Streptozotocin-induced diabetes disrupts the body temperature daily rhythm in rats. *Diabetology & metabolic syndrome*, 7, 39-39. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0035-2>

150. Szkudelski, T. (2012). Streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in the rat. Characteristics of the experimental model. *Experimental Biology and Medicine*, 237(5), 481-490. <https://doi.org/10.1258/ebm.2012.011372>
151. Akbarzadeh, A., Norouzian, D., Mehrabi, M. R., Jamshidi, S., Farhangi, A., Verdi, A. A., Rad, B. L. (2007). Induction of diabetes by Streptozotocin in rats. *Indian J Clin Biochem*, 22(2), 60-64. <https://doi.org/10.1007/bf02913315>
152. Nakagawa, N. K., Sannomiya, P., Tatebe, E. R., & Aikawa, P. (2012). An Animal Model of Sepsis in Appendicitis: Assessment of the Microcirculation. In A. Lander (Ed.), *Appendicitis - A Collection of Essays from Around the World*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/26642>
153. Ito, Y., Kinashi, H., Katsuno, T., Suzuki, Y., & Mizuno, M. (2017). Peritonitis-induced peritoneal injury models for research in peritoneal dialysis review of infectious and non-infectious models. *Renal Replacement Therapy*, 3(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0100-4>
154. Mizuno, M., Ito, Y., Hepburn, N., Mizuno, T., Noda, Y., Yuzawa, Y., Matsuo, S. (2009). Zymosan, but not lipopolysaccharide, triggers severe and progressive peritoneal injury accompanied by complement activation in a rat peritonitis model. *J Immunol*, 183(2), 1403-1412. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804245>
155. Salzer, W. L. (2018). Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 11, 173-186. <https://doi.org/10.2147/ijnrd.s123618>
156. Debray-García, Y., Sánchez, E. I., Rodríguez-Muñoz, R., Venegas, M. A., Velazquez, J., & Reyes, J. L. (2016). Diabetes and exposure to peritoneal dialysis solutions alter tight junction proteins and glucose transporters of rat peritoneal mesothelial cells. *Life Sci*, 161, 78-89. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.07.018>
157. Aguirre, A. R., & Abensur, H. (2014). [Physiology of fluid and solute transport across the peritoneal membrane]. *J Bras Nefrol*, 36(1), 74-79. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140013> (Fisiologia do transporte de fluidos e solutos através da membrana peritoneal.)
158. Kraemer, B., Wallwiener, C., Rajab, T. K., Brochhausen, C., Wallwiener, M., & Rothmund, R. (2014). Standardised models for inducing experimental peritoneal adhesions

- in female rats. *BioMed research international*, 2014, 435056-435056. <https://doi.org/10.1155/2014/435056>
159. Combet, S., Van Landschoot, M., Moulin, P., Piech, A., Verbavatz, J. M., Goffin, E., Devuyst, O. (1999). Regulation of aquaporin-1 and nitric oxide synthase isoforms in a rat model of acute peritonitis. *J Am Soc Nephrol*, 10(10), 2185-2196.
160. Trout, A. T., Towbin, A. J., & Zhang, B. (2014). JOURNAL CLUB: The Pediatric Appendix: Defining Normal. *American Journal of Roentgenology*, 202(5), 936-945. <https://doi.org/10.2214/ajr.13.11030>
161. Searle, A. R., Ismail, K. A., Macgregor, D., & Hutson, J. M. (2013). Changes in the length and diameter of the normal appendix throughout childhood. *J Pediatr Surg*, 48(7), 1535-1539. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.02.035>
162. Del Chierico, F., Rapini, N., Deodati, A., Matteoli, M. C., Cianfarani, S., & Putignani, L. (2022). Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *Int J Mol Sci*, 23(23). <https://doi.org/10.3390/ijms232314650>

ДОДАТОК А

Список наукових праць, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023). Патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей з цукровим діабетом І типу. *Хірургія дитячого віку (Україна)*, 4(81), 31-36.

Якименко О.Г.- приймав участь розробці концепції дослідження та адмініструванні проекту.

2. Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023) Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції. *Світ медицини та біології*, 2(84), 247-250.

Якименко О.Г.- приймав участь у формальному аналізі та перевірці даних дослідження.

3. Yakymenko, O., Suchok, S., Lukiiianets, O., Havryliuk, A. (2022) Macroscopic and histopathological features of acute peritoneal infection in diabetic and euglycemic Wistar rats. *Pediatric endocrinology diabetes and metabolism*, 28(1), 30–34.

Yakymenko O. - приймав участь розробці концепції дослідження та адмініструванні проекту.

Lukiiianets O. - приймав участь в організації методології дослідження

Havryliuk A. – приймав участь у експериментальному заборі матеріалів дослідження та написанні тексту статті.

4. Якименко, О. Г., Сучок, С.О., Михальчук, Т.І., Моравська, О.А. (2021) Оптимізація способу моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету І типу у статевозрілих самців-щурів лінії Wistar. *Проблеми ендокринної патології*, 75(1), 110–116.

Якименко О. Г. - належать гіпотеза дослідження, його мета і завдання.

Михальчук Т.І. - приймала участь в організації ресурсів дослідження, формальному аналізі і перевірці даних дослідження.

Моравська О.А. – приймала участь в адмініструванні проекту.

5. Патент на винахід № 127022, Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів / Якименко О.Г., Сучок С.О. заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № а 202002722 ; заявл. 05.05.20; опубл. 16.03.23, Бюл. № 11. 3 с.

Якименко О.Г. – приймав участь в організації методології дослідження

Список наукових праць, які додатково відображають наукові результати дисертації:

6. Якименко, О.Г., Сучок С.О. (2022) Абдомінальний біль у дітей при гнійно-запальних захворюваннях органів черевної порожнини та з гострими ускладненнями цукрового діабету I типу: огляд літератури. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 26(1), 135–141.

Якименко, О.Г. – консультування під час написання статті та аналіз первинного тексту.

7. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів : а. с. 116397 Україна : 000863/АП/23 / № с202205714 ; заявл. 26.12.2023 ; опубл. 31.03.2023, Бюл. № 74. 2 с.

Якименко О.Г. - приймав участь в адмініструванні проекту

8. Сучок, С.О., Якименко, О.Г. Методика моделювання Стрептозотоцинового діабету I типу у щурів: а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / № с202202844 ; заявл. 05.07.2022; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с.

Якименко О.Г. приймав участь в концептуалізації дослідження, написанні оригінального проекту дослідження

Список наукових праць, які засвідчують апробацію дисертації:

9.Сучок С., Неймановський Є., Овчарук Т. Синдром ендогенної інтоксикації при гнійно-запальних захворюваннях у дітей з цукровим діабетом І типу. XXI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України : матеріали XXI міжнар. конгр. студентів та молодих уч. присвяч. 60-річчю Терноп. держ. мед. ун-ту ім. І. Я. Горбачев. МОЗ України, Тернопіль, 2017. С. 99.

Неймановський Є. – приймав участь у підборі пацієнтів

Овчарук Т. – приймала участь у підборі пацієнтів

10.Якименко О., Сучок С. Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету І типу. матеріали міжнародної “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries” : матеріали міжнар. науково-практ. конф. “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries”, м. Люблін, 27–28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135.

Якименко О.Г. – приймав участь у концептуалізації дослідження.

11.Yakimenko O., Fischuk O., Suchok S. Dynamic assessment of prevalence and glycemie control in type I diabetes mellitus among the pediatric population. Paediatric Surgery. Ukraine. 2021. No. 4(73). P. 100–103. URL: <https://doi.org/10.15574/ps.2021.73.100> (date of access: 03.05.2023).

Yakimenko O. – приймав участь в адмініструванні проекту

Fischuk O. – приймала участь у підборі пацієнтів

12.Сучок С. Secondary peritonitis in the setting of Streptozotocin-induced T1DM in adult male Wistar rats: an experimental study. XIX Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022» : матеріали XIX Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022», Вінниця, 7 April 2022 – 9 April 2023. Вінниця, 2022. С.429

13. Suchok S. Triggers of abdominal pain in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. P. 586.

14. Akela D., Suchok S., Arzoo M. D. A rare case of intestinal volvulus in paediatric diabetic ketoacidosis. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» : матеріали XX Наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023», Вінниця, 21–22 April 2023. Вінниця, 2023. P. 449.

Akela D. – приймала участь в підборі та написанні оригінального тексту.

Arzoo M. D – приймв участь в підборі та написанні оригінального тексту.

15. Suchok S., Yakymenko O. Abdominal pain in pediatric diabetic ketoacidosis: a single center study, presented at 25th European Congress of Endocrinology-2023, Istanbul, Turkey (13-16.05.2023). Endocrine Abstracts 90 (P642) <https://doi.org/10.1530/endoabs.90.P642>

Yakymenko O. - приймав участь у концептуалізації дослідження.

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. XXI Міжнародний конгрес студентів та молодих вчених присвячений 60-річчю Тернопільського Державного Медичного Університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. (Тернопіль, 2017) – усна доповідь та публікація тез.

2. Міжнародна науково-практична конференція “Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries” (м. Люблін, 27–28 груд. 2019) – публікація тез.

3. Всеукраїнська конференція дитячих хірургів «Актуальні питання дитячої хірургії», (м. Львів, 18-20.11.21) – усна доповідь та публікація тез.

4. XIX Науково-практична конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2022» (Вінниця, 7 квітня 2022 – 9 квітня 2022) – публікація тез.
5. XX Наукова конференція студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Перший крок в науку–2023» (Вінниця, 21–22 квітня 2023). – усна доповідь та публікація тез.
6. 25-ий Європейський Ендокринологічний Конгрес (25th European Congress of Endocrinology-2023), м.Стамбул, Туреччина (13-16.05.2023) – стендова доповідь та публікація тез.
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Об'єднання науки та практики: до 85-річного ювілею кафедри дитячої хірургії». (м.Одеса, 18-19.05.23) – усна доповідь.
8. Науково-практична конференція «Цукровий діабет – дивимось в обличчя» під егідою Асоціації ендокринологів Вінницької області (м.Вінниця, 2023) – усна доповідь.
9. Фахова конференція Асоціації дитячих хірургів хірургічних спеціальностей (м.Київ, липень 2024) – усна доповідь.

ДОДАТОК Б

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
Буковинського державного медичного університету
на кафедрі педагогічної роботи
к. мед. н., доц.
Ірина Володимирівна ХОДОРОВСЬКИЙ



в 7 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Моделювання перитоніту на тлі Стрептозотозинного цукрового діабету I типу у щурів»

Автор: Сучок Світлана Олександрівна, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Актуальність досліджень: Хронічні метаболічні розлади погіршують фізіологічну регенерацію та ведуть до формування злук (Mitsaers S.E. et al, 2016) й порушення проникності очеревинної мембрани. Хоча порушення функцій очеревини впливає на природній захист та її цілісність в умовах гнійної інфекції (Mauriello C.T. et al, 2014), недостатньо опублікованих даних існує щодо змін та ступеня ушкодження очеревини при наявності гнійного перитоніту, а також оптимального способу моделювання даної коморбідності у діабетичній популяції. Відомі моделі мають суттєві недоліки, включаючи необхідність оперативного втручання, яке априорі виступає фактором ризику розвитку інфікування очеревинної порожнини та потребує загального знеболення.

Пропозиція для впровадження: В основу вишого способу моделювання перитоніту на тлі Стрептозотозинного цукрового діабету I типу у щурів поставлено завдання – змодельовати розлитий гнійний перитоніт на тлі цукрового діабету I типу у щурів лінії Wistar для подальшого вивчення макро-та мікроскопічних змін очеревини та органів черевної порожнини з мінімальним ушкодженням тканин та органів у процесі моделювання.

Спосіб здійснювався на 20 статевозрілих щурів-самців лінії Wistar. Вік тварин -8-10 тижнів, маса тіла - 200-220г. Дотримано період голодування - 12 годин.

Стрептозотозинний цукровий діабет I типу моделювався однократною інтраперитонеальною ін'єкцією розчину Стрептозотозину з розрахунку 50мг/кг.

Через 48 годин визначали рівень глікемії глюкометром Accu Check (Roche,Германія). Лабораторний критерій цукрового діабету I типу – рівень глюкози >14ммоль/л). На 8-ий день експерименту тваринам проводилась повторна оцінка глікемії (лабораторний критерій цукрового діабету I типу – рівень глюкози >14,0 ммоль/л). Тварини, лабораторні показники

глікемії яких були нижчими за вказані значення критеріїв Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу, були виключені із дослідження 10% (2/20). Летальність на 8 добу становила 15%(3/20). Етап моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу здійснювався на 15 щурах-самцях. (I група - 7 тварин – через 24 год після ін'єкції калового фільтрату, II група - 8 тварин – через 48 год).

Седованій лабораторній тварині (анальгін 50% - 0,1 мл/кг + аміназин 2,5% - 0,1 мл/кг в/м.) вводився каловий фільтрат у об'ємі 2,0мл однократно в черевну порожнину шприцом 2,0мл зі голкою 25G. Через 24 год (I група) та 48 год(II група) виконувалась середня лапаротомія.

За 30 хв. до оперативного втручання проводилась премедикація: анальгін 50% - 0,1 мл/кг + атропіну сульфат 0,1% - 0,1 мл/кг + аміназин 2,5% - 0,1 мл/кг в/м. Для загального знеболення застосовували внутрішньочеревинну ін'єкцію кетаміну з розрахунку 100 мг/кг та ксилазину 10мг/кг у правий нижній квадрант передньої черевної стінки інсуліновим шприцом 1мл/сс з голкою 29G.

Виконувалось гоління операційного поля та обробка шкіри 10% розчином Бетадину в ділянці передньої черевної стінки. Серединним лапаротомним доступом розікали шкіру та білу лінію живота. У рану виводили товсту кишку. Оцінювались макроскопічні характеристики очеревини та внутрішніх органів.Через 24 години після ін'єкції очеревина була блідо-сірою з ознаками венозного повнокр'я, на кишках та чепцеві визначались ділянки фібринозного запалення. Через 48 годин очеревинна порожнина містила мутно-сірий випіт, очеревина тьмяна, сіра, характерний каловий запах, міжпетльові абсцеси,кишки покриті фібрином. Відсікали повношарову ділянку сліпої кишки розмірами 1,0×1,0 см, (вісцеральна очеревина) та накладати висітний шов (Поліамід 4,0) у ділянці дефекту стінки сліпої кишки з обробкою жукси 10% розчином йоду. Висікали шматок парієтальної очеревини правого бокового каналу з прилеглими м'язами передньої черевної стінки розмірами 1,0×1,0 см. Взятий матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну для подальшого морфологічного дослідження. Тварина виводиться із експерименту шляхом передозування ін'єкційним анестетиком (кетамін, і/п, 300мг/кг).

Даний спосіб моделювання перитоніту на тлі Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу є мінімально інвазивним та високоефективним методом для подальшої оцінки стадій розвитку перитоніту й патогістологічної оцінки органів черевної порожнини та очеревини у лабораторних щурів.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова.

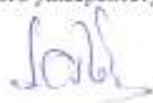
Джерело інформації:

1. Спосіб моделювання перитоніту на тлі стрептозоцинового цукрового діабету I типу у щурів : пат. 127022 Україна : G09B 23/28 (2006.01). № а 2020 02722 ; заявл. 05.05.2020 ; опубл. 16.03.2023, Біол. № 11, 3 с.
2. Методика моделювання перитоніту на тлі Стрептозоцинового цукрового діабету I типу у щурів : а. с. 116397 Україна : 000863/АП/23 / С. Сучок. № с202205714 ; заявл. 26.12.2023 ; опубл. 31.03.2023, Біол. № 74, 2 с.
3. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції//Світ Медицини та Біології» №2(84). 2023. №2 с.247-250.

Ким і коли впроваджено: кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії
Буковинського державного медичного університету

Протокол засідання кафедри № 9 від 04 грудня 2023 р.

Завідувач кафедри анатомії,
клінічної анатомії та оперативної хірургії
Буковинського державного медичного університету
доктор медичних наук,
професор



Олександр СЛОБОДЯН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 Дніпровського державного медичного університету
 з наукової роботи
 д. мед.н., проф.
 Олександр ГУДАР'ЯН



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Оптимізація способу моделювання Стрептозотозинного цукрового діабету I типу у самців-щурів»

Автор: Сучок Світлана Олександрівна, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Актуальність досліджень: Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань у дітей на тлі ЦД I типу має свої особливості, наукове дослідження яких потребує розробки ефективних експериментальних моделей ЦД I типу. Відомі експериментальні моделі передбачають хірургічний, хімічний та генетичний способи індукції ЦД I типу. До недоліків існуючих підходів належить необхідність тотальної панкреатектомії, що порушує фізіологічний процес травлення та загрожує розвитком зовнішнього інфікування й 90-100% летальністю серед піддослідних тварин. Генетичні іабредні лінії щурів, зокрема LETL мають генетичну схильність до розвитку діабету, але його початок не контрольований у віковому аспекті та обмежений 30% в середині популяції. Хімічні агенти (алоксан, стрептозотин) селективно ушкоджують β -клітини підшлункової залози та викликають діабет дозозалежно, що дозволяє уникнути системних токсичних проявів та високої летальності. Проте оптимальний спосіб індукції Стрептозотозинного цукрового діабету I типу у щурів-самців з комбінацією заходів щодо зниження загальнотоксичного впливу реагентів, запобігання транзиторній гіпоглікемії та, як наслідок, високої летальності, досі залишається не вирішеним.

Пропозиція для впровадження: Оптимізований нами протокол індукції Стрептозотозинного ЦД I типу в щурів-самців включав три ключові компоненти: 1) використання мінімально токсичного дозування препарату; 2) підвищення чутливості лабораторних тварин до введення дезструктивного агента; 3) запобігання транзиторній гіпоглікемії. Поставлене завдання досягалось одноразовим інтраперитонеальним введенням розчину Стрептозотозину у дозі 60мг/кг статевозрілим щурам-самцям з наступною верифікацією значимої гіперглікемії (>14ммоль/л) через 48 год та на 8 добу експерименту із забором матеріалу для оцінки макро-і мікроскопічних змін очеревини.

В процесі експерименту витримувалася 12-годинний період голодування лабораторних тварин перед виконанням ін'єкції. Протягом 24 годин після індукції цукру отримували рег ос 10% розчин глюкози ad libitum для попередження транзиторної гіпоглікемії.

В експерименті було використано 20 статевозрілих щурів-самців, з масою 200-220г. Летальність дослідних тварин в перші 48 год склала 15% (3/20). Свіжоприготований розчин Стрептозоцину (10мг/мл) вводився інтраперитонеально з розрахунку 60мг/кг в перші 10 хвилин після приготування для запобігання деградації діючої речовини. Для інтраперитонеальної ін'єкції застосовували інсуліновий шприц 1мл/сс з голкою 29G.

На 8-ий день експерименту нормалізація глікемії відбулась у 2 щурів (11,8%,2/17), що свідчить про можливість реверсії гіперглікемії навіть при використанні високих доз Стрептозоцину. Таким чином результативність даної моделі склала – 75%.

Проведене нами дослідження показало, що модифікація факторів сприйнятливості до дії Стрептозоцину (використання щурів-самців, 12 годинний період голодування) та запобігання транзиторної гіпоглікемії протягом перших 24 год після ін'єкції стрептозоцину (10% розчин глюкози рег ос) в комбінації з одноразовою інтраперитонеальною ін'єкцією Стрептозоцину дозволяють змоделювати ІЦД I типу у 75% щурів.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова.

Джерело інформації:

1. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Оптимізація способу моделювання стрептозоцинового цукрового діабету I типу у статевозрілих самців-щурів лінії Wistar//Проблеми ендокринної патології. 2021. №1. с.110-116.
2. Методика моделювання Стрептозоцинового діабету I типу у щурів : а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / С. Сучок. № с202202844 ; заявл. 05.07.2022 ; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с.
3. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції//Світ Медицини та Біології» №2(84). 2023. №2 с.247-250.

Ким і коли проваджено: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету

Протокол засідання кафедри № с **віа** 02.05 **2023 р.**

Завідувачка кафедри, кафедри анатомії людини,
клінічної анатомії та оперативної хірургії
Дніпровського державного медичного університету
доктор медичних наук,
професор




Затверджую
 Медичний директор
 КНП «ВОДКЛ Вінницької
 обласної Ради»
 Оксана МОРАВСЬКА
 2024р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету I типу.

Автор: Сучок С.О., Якименю О.Г.

Установа розробник: Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова

Джерела інформації:

- 1) Suchok S., Yakymenko O. Abdominal pain in pediatric diabetic ketoacidosis: a single center study, presented at 25th European Congress of Endocrinology-2023, Istanbul, Turkey (13-16.05.2023). Endocrine Abstracts 90 (P642).
- 2) Матеріали міжнародної науково-практичної конференції "Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries : матеріали міжнар. науково-практ. конф. "Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries", м. Люблін, 27-28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135.

Актуальність дослідження:

Незважаючи на типові конституційні знахідки (поліурія, втрата маси тіла, полідипсія), в третини пацієнтів дитячого віку з діагнозом діабетичний кетоацидоз спостерігається дифузний абдомінальний біль зі зниженою перистальтикою, що може симулювати гострий живіт.

Форма впровадження: удосконалення практичного підходу до діагностики гнійно-запальних захворювань на тлі діабетичного кетоацидозу.

Суть впровадження: 1) Пацієнти дитячого віку з абдомінальним болем (втч. пацієнти з порушенням свідомості та анамнестичним абдомінальним болем)

на тлі діабетичного кетоацидозу підлягають обов'язковому огляду дитячого хірурга та ультразвуковому дослідженню ОЧП при госпіталізації.

2) В цій групі пацієнтів слід розраховувати NLR (нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення) для оцінки наявності активного гнійно-запального процесу. Показник $NLR > 7,217$ володіє 100% чутливістю та 76,2% специфічністю для диференційної діагностики між абдомінальним болем при діабетичному кетоацидозі та гнійно-запальним захворюванням ОЧП. Показник загального лейкоцитозу не є діагностичним критерієм в цій групі.

Назва відділення (підрозділу), у якому будуть впроваджуватись результати:

Відділення гнійної хірургії (обговорено та затверджено впровадження на засіданні відділення – 07.10.24).

Початок впровадження: листопад 2024 – березень 2025

Зауваження та пропозиції: не вносились.

Соціально-економічний ефект: покращення діагностики гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини у дітей з ЦД I типу; зменшення витрат на лікування та скорочення тривалості перебування хворого в стаціонарі.

Відповідальний за впровадження:

завідувач відділення гнійної хірургії

КНП «ВОДКЛ Вінницької обласної ради»

Антон КРАМАРЕНКО



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
КНП «ВОНАБ Вінницької обласної Ради»
Любов ХОЛОД



« 22 » _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

У практичну роботу «ВОНАБ Вінницької обласної Ради» матеріалів публікацій: Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023). Патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей з цукровим діабетом I типу. Paediatric surgery (Ukraine), 4(81), 31-36.

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голова комісії: завідувач головним відділенням загальної патології з гістологічними, молекулярно-генетичними та цитологічними дослідженнями **Горماش Павло Петрович**

Члени комісії: лікарі-патологоанатоми *Урбан Сидора Георгіївна*
Сюданська Наталія Петрівна

Повідуємо, що матеріали публікації Якименко, О.Г., Сучок, С.О. (2023). Патоморфологічні та морфометричні особливості гострого апендициту в дітей з цукровим діабетом I типу. Paediatric surgery (Ukraine), 4(81), 31-36, використовується під час проведення лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини у дітей з метою покращення результатів діагностики та лікування.

Завідувач відділенням: *[Signature]* Павло ГОРМАШ

Лікарі патолого-анатоми: *Урбан Сидора Георгіївна*
Сюданська Наталія Петрівна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Професор кафедри дитячої хірургії
 Полтавського державного медичного університету
 з наукової роботи
 д. мед.н., проф.
 Ігор КАЙДАШЕВ



2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Оптимізація способу моделювання Стрєптозотозинного цукрового діабету I типу у самців-щурів»

Автор: Сучок Світлана Олександрівна, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Актуальність досліджень: Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань у дітей на тлі ЦД I типу має свої особливості, наукове дослідження яких потребує розробки ефективних експериментальних моделей ЦД I типу. Відомі експериментальні моделі передбачають хірургічний, хімічний та генетичний способи індукції ЦД I типу. До недоліків існуючих підходів належить необхідність тотальної панкреатектомії, що порушує фізіологічний процес травлення та загрожує розвитком зовнішнього інфікування й 90-100% летальністю серед піддослідних тварин. Генетичні інbredні лінії щурів, зокрема LETL мають генетичну схильність до розвитку діабету, але його початок не контролюваний у віковому аспекті та обмежений 30% всередині популяції. Хімічні агенти (алюксан, стрептозотозин) селективно ушкоджують β -клітини підшлункової залози та викликають діабет дозозалежно, що дозволяє уникнути системних токсичних проявів та високої летальності. Проте оптимальний спосіб індукції Стрєптозотозинного цукрового діабету I типу у щурів-самців з комбінацією заходів щодо зниження загальнотоксичного впливу рсагента, запобігання транзиторної гіпоглікемії та, як наслідок, високої летальності, досі залишається не вирішеним.

Пропозиція для впровадження: Оптимізований нами протокол індукції Стрєптозотозинного ЦД I типу в щурів-самців включав три ключові компоненти: 1) використання мінімально токсичного дозування препарату; 2) підвищення чутливості лабораторних тварин до введення деструктивного агента; 3) запобігання транзиторній гіпоглікемії. Поставлене завдання досягалось одноразовим інтраперитонеальним введенням розчину Стрєптозотозину у дозі 60мг/кг статевозрілим щурам-самцям з наступною верифікацією значимої гіперглікемії (>14ммоль/л) через 48 год та на 8 добу експерименту із забором матеріалу для оцінки макро-і мікроскопічних змін очеревини.

В процесі експерименту витримувався 12-годинний період голодування лабораторних тварин перед виконанням ін'єкції. Протягом 24 годин після індукції шурі отримували рет ос 10% розчин глюкози ad libitum для попередження транзиторної гіпоглікемії.

В експерименті було використано 20 статевозрілих шурів-самців, з масою 200-220г. Летальність дослідних тварин в перші 48 год складала 15% (3/20). Свіжоприготований розчин Стрептозоцину (10мг/мл) вводився інтраперитонеально з розрахунку 60мг/кг в перші 10 хвилини після приготування для запобігання деградації лівої речовини. Для інтраперитонеальної ін'єкції застосовували інсуліновий шприц 1мл/се з голкою 29G.

На 8-ий день експерименту нормалізація глікемії відбулась у 2 шурів (11,8%,2/17), що свідчить про можливість реверсії гіперглікемії навіть при використанні високих доз Стрептозоцину. Таким чином результативність даної моделі складала – 75%.

Проведене нами дослідження показало, що модифікація факторів сприйнятливості до дії Стрептозоцину (використання шурів-самців, 12 годинний період голодування) та запобігання транзиторної гіпоглікемії протягом перших 24 год після ін'єкції стрептозоцину (10% розчин глюкози рет ос) в комбінації з одноразовою інтраперитонеальною ін'єкцією Стрептозоцину дозволяють змодельовати ЦД I типу у 75% шурів.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова.

Джерело інформації:

1. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Оптимізація способу моделювання стрептозоцинового цукрового діабету I типу у статевозрілих самців-шурів лінії Wistar//Проблеми ендокринної патології. 2021. №1. с.110-116.
2. Методика моделювання Стрептозоцинового діабету I типу у шурів : а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / С. Сучок. № с202202844 ; заявл. 05.07.2022 ; опубл. 30.09.2022. Біол. № 72. 2 с.
3. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Типографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції//Світ Медицини та Біології» №2(84). 2023. №2 с.247-250.

Ким і коли проваджено: кафедра патофізіології Полтавського державного медичного університету.

Протокол засідання кафедри № 5 від 24 грудня 2023 р.

Завідуюча кафедри патофізіології
Полтавського державного медичного університету,
доктор медичних наук,
професор



Віталій КОСТЕНКО

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о. проректора закладу вищої освіти
Івано-Франківського національного медичного університету
з наукової роботи
д. мед.н., проф.

Олександр МАКАРЧУК

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Назва роботи: «Оптимізація способу моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у самців-щурів»

Автор: Сучок Світлана Олександрівна, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Актуальність досліджень: Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань у дітей на тлі ЦД I типу має свої особливості, наукове дослідження яких потребує розробки ефективних експериментальних моделей ЦД I типу. Відомі експериментальні моделі передбачають хірургічний, хімічний та генетичний способи індукції ЦД I типу. До недоліків існуючих підходів належить необхідність тотальної панкреатектомії, що порушує фізіологічний процес травлення та загрожує розвитком зовнішнього інфікування й 90-100% летальністю серед піддослідних тварин. Генетичні інbredні лінії щурів, зокрема LETL, мають генетичну схильність до розвитку діабету, але його початок не контролюваний у віковому аспекті та обмежений 30% всередині популяції. Хімічні агенти (алюксан, стрептозоточин) селективно ушкоджують β -клітини підшлункової залози та викликають діабет дозозалежно, що дозволяє уникнути системних токсичних проявів та високої летальності. Проте оптимальний спосіб індукції Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів-самців з комбінацією заходів щодо зниження загальнотоксичного впливу реагентів, запобігання транзиторної гіпоглікемії та, як наслідок, високої летальності, досі залишається не вирішеним.

Пропозиція для впровадження: Оптимізований вами протокол індукції Стрептозотоцинового ЦД I типу у щурів-самців включав три ключові компоненти: 1) використання мінімально токсичного дозування препарату; 2) підвищення чутливості лабораторних тварин до введення дезструктивного агента; 3) запобігання транзиторній гіпоглікемії. Поставлене завдання досягалось одноразовим інтраперитонеальним введенням розчину Стрептозоточину у дозі 60мг/кг статевозрілим щурам-самцям з наступною верифікацією значимої гіперглікемії (>14ммоль/л) через 48 год та на 8 добу експерименту із забором матеріалу для оцінки макро-і мікроскопічних змін очеревами.

В процесі експерименту витримувався 12-годинний період голодування лабораторних тварин перед виконанням ін'єкції. Протягом 24 годин після індукції щурів отримували рег ос 10% розчин глюкози ad libitum для попередження транзиторної гіпоглікемії.

В експерименті було використано 20 статевозрілих щурів-самців, з масою 200-220г. Летальність дослідних тварин в перші 48 год складала 15% (3/20). Свіжоприготований розчин Стрептозоцину (10мг/мл) вводився інтраперитонеально з розрахунку 60мг/кг в перші 10 хвилин після приготування для запобігання деградації діючої речовини. Для інтраперитонеальної ін'єкції застосовували інсуліновий шприц 1мл/сс з голкою 29G.

На 8-ий день експерименту нормалізація глікемії відбулась у 2 щурів (11,8%,2/17), що свідчить про можливість реверсії гіперглікемії навіть при використанні високих доз Стрептозоцину. Таким чином результативність даної моделі складала – 75%.

Проведене нами дослідження показало, що модифікація факторів сприйнятливості до дії Стрептозоцину (використання щурів-самців, 12 годинний період голодування) та запобігання транзиторної гіпоглікемії протягом перших 24 год після ін'єкції стрептозоцину (10% розчин глюкози рег ос) в комбінації з одноразовою інтраперитонеальною ін'єкцією Стрептозоцину дозволяють змоделювати ЦД I типу у 75% щурів.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова.

Джерело інформації:

1. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Оптимізація способу моделювання стрептозоцинового цукрового діабету I типу у статевозрілих самців-щурів лінії Wistar/Проблеми ендокринної патології. 2021. №1. с.110-116.
2. Методика моделювання Стрептозоцинового діабету I типу у щурів ; а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / С. Сучок. № с202202844 ; заявл. 05.07.2022 ; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с.
3. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції//Світ Медицини та Біології» №2(84). 2023. №2 с.247-250.

Ким і коли проведено: кафедра патофізіології Івано-Франківського національного медичного університету.

Протокол засідання кафедри № 5 від 01.12 2023 р.

Завідувач кафедри патофізіології
Івано-Франківського національного медичного університету,
заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук,
професор



Любомир ЗАЯЧЬ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор
 Директор КП "ХМДЛ" Хмельницької міської Ради
 Наталія ЗИМАК-ЗАКУТНЯ


 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

У практичну діяльність хірургічного відділення матеріали публікації Suchok S., Yakuimenko O. Abdominal pain in pediatric diabetic ketoacidosis: a single center study, presented at 25th European Congress of Endocrinology-2023, Istanbul, Turkey (13-16.05.2023). Endocrine Abstracts 90 (P642), (укр. Сучок С.О., Якименко О.Г., Абдомінальний біль у дітей з діабетичним кетоацидозом: одноцентрове дослідження. Матеріали 25-ого Європейського конгресу з ендокринології, 2023, Стамбул, Туреччина (13 -16, 05.2023) та Якименко О., Сучок С. Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету I типу, матеріали міжнародної "Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries : матеріали міжнар. науково-практ. конф. "Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries", м. Люблін, 27-28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135.

Ми, які підписались нижче, комісія в складі:

Голова комісії: завідувач відділення хірургічного відділення КП "ХМДЛ" ХМР Погребняк Ігор Олександрович

Члени комісії:

Єремєв Тарас Володимирович

Лабяк Олександр Сергійович

посвідчуємо, що матеріали публікації: Suchok S., Yakuimenko O. Abdominal pain in pediatric diabetic ketoacidosis: a single center study, presented at 25th European Congress of Endocrinology-2023, Istanbul, Turkey (13-16.05.2023). Endocrine Abstracts 90 (P642) та Якименко О., Сучок С. Особливості перебігу гнійно-запальних захворювань черевної порожнини у дітей на тлі цукрового діабету I типу, матеріали міжнародної "Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries : матеріали міжнар. науково-практ. конф. "Modern methods for diagnostics and treatment: experience of EU countries", м. Люблін, 27-28 груд. 2019 р. Люблін, 2019. С. 132-135 використовуються під час проведення диференційної діагностики та лікування гнійно-запальних захворювань на тлі ЦД I типу та кетоацидозу з метою покращення результатів лікування.

Завідувач відділенням:  Ігор ПОГРЕБНЯК

Лікарі дитячі хірурги:  Тарас ЄРЕМЄВ

 Олександр ЛАБЯК

Погоджено
Проректор ЗВО

з науково-педагогічної
та навчальної роботи,
професор

Інна АНДРУШКО



Затверджую
Проректор ЗВО

з науково-педагогічної
та навчальної роботи,
професор

Інна АНДРУШКО

«10»

листопада 2024 р.

«10»

листопада 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Оптимізація способу моделювання Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у самців-щурів»

Автор: Сучок Світлана Олександрівна, аспірант кафедри дитячої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Установа розробник Вінницький національний медичний університет ім.М.І. Пирогова.

Джерела інформації

1. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Оптимізація способу моделювання стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у статевозрілих самців-щурів лінії Wistar//Проблеми ендокринної патології. 2021. №1. с.110-116.
2. Методика моделювання Стрептозотоцинового діабету I типу у щурів : а. с. 113806 Україна : 003070/АП/22 / С. Сучок. № с202202844 ; заявл. 05.07.2022 ; опубл. 30.09.2022, Бюл. № 72. 2 с.
3. О. Г. Якименко, С. О. Сучок Топографо-анатомічне обґрунтування підходу до виконання інтраперитонеальної ін'єкції//Світ Медицини та Біології» №2(84). 2023. №2 с.247-250.

Назва кафедри, де відбулось впровадження: Кафедра патологічної фізіології ВНМУ ім.М.І.Пирогова

Актуальність досліджень: Клінічний перебіг гнійно-запальних захворювань у дітей на тлі ЦД I типу має свої особливості, наукове дослідження яких потребує розробки ефективних експериментальних моделей ЦД I типу.

Відомі експериментальні моделі передбачають хірургічний, хімічний та генетичний способи індукції ЦД I типу. До недоліків існуючих підходів належить необхідність тотальної панкреатектомії, що порушує фізіологічний процес травлення та загрожує розвитком зовнішнього інфікування й 90-100% летальністю серед піддослідних тварин. Генетичні інбредні лінії щурів, зокрема LETL мають генетичну схильність до розвитку діабету, але його початок не контрольований у віковому аспекті та обмежений 30% всередині популяції. Хімічні агенти (алоксан, стрептозотоцин) селективно ушкоджують β -клітини підшлункової залози та викликають діабет дозозалежно, що дозволяє уникнути системних токсичних проявів та високої летальності. Проте оптимальний спосіб індукції Стрептозотоцинового цукрового діабету I типу у щурів-самців з комбінацією заходів щодо зниження загальнотоксичного впливу реагентів, запобігання транзиторної гіпоглікемії та, як наслідок, високої летальності, досі залишається не вирішеним.

Форма впровадження: Практичні заняття, лекційний матеріал

Суть впровадження: Оптимізований нами протокол індукції Стрептозотоцинового ЦД I типу в щурів-самців включав три ключові компоненти: 1) використання мінімально токсичного дозування препарату; 2) підвищення чутливості лабораторних тварин до введення десструктивного агента; 3) запобігання транзиторній гіпоглікемії. Поставлене завдання досягалось одноразовим інтраперитонеальним введенням розчину Стрептозотоцину у дозі 60мг/кг статевозрілим щурам-самцям з наступною верифікацією значимої гіперглікемії (>14 ммоль/л) через 48 год та на 8 добу експерименту із забором матеріалу для оцінки макро-і мікроскопічних змін очеревини.

В процесі експерименту витримувався 12-годинний період голодування лабораторних тварин перед виконанням ін'єкції. Протягом 24 годин після індукції щурі отримували per os 10% розчин глюкози ad libitum для попередження транзиторної гіпоглікемії.

В експерименті було використано 20 статевозрілих щурів-самців, з масою 200-220г. Летальність дослідних тварин в перші 48 год склала 15% (3/20).

Свіжоприготований розчин Стрептозоцину (10мг/мл) вводився інтраперитонеально з розрахунку 60мг/кг в перші 10 хвилин після приготування для запобігання деградації діючої речовини. Для інтраперитонеальної ін'єкції застосовували інсуліновий шприц 1мл/сс з голкою 29G.

На 8-ий день експерименту нормалізація глікемії відбулась у 2 щурів (11,8%, 2/17), що свідчить про можливість реверсії гіперглікемії навіть при використанні високих доз Стрептозоцину. Таким чином результативність даної моделі склала – 75%.

Проведене нами дослідження показало, що модифікація факторів сприйнятливості до дії Стрептозоцину (використання щурів-самців, 12 годинний період голодування) та запобігання транзиторної гіпоглікемії протягом перших 24 год після ін'єкції стрептозоцину (10% розчин глюкози per os) в комбінації з одноразовою інтраперитонеальною ін'єкцією Стрептозоцину дозволяють змодельовати ЦД I типу у 75% щурів.

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету

Протокол засідання кафедри № 2 від 26.10 2024 р.

Початок впровадження: листопад 2024-березень 2025.

Зауваження та пропозиції: Не вносились.

Соціально-економічний ефект: Підвищення ефективності моделювання ЦД I типу у щурів, зменшення летальності лабораторних тварин, зменшення витрат на експериментальне моделювання ЦД I типу, покращення засвоєння клінічного перебігу та патогенезу студентами ЗВО.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри патологічної фізіології

Вінницького національного медичного університету,

кандидат медичних наук,

доцент



Вікторія ПІЛПОНОВА