

І.Ю. Полянський, В.В. Андрієць, В.І. Москалюк, П.В. Мороз, А.Ф. Гринчук

Кафедра хірургії № 1 (зав. – проф. І.Ю. Полянський) ВДНЗ України

“Буковинський державний медичний університет”, м. Чернівці

МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПЕРСОНАЛІЗОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПЕРИТОНІТУ

Резюме. У роботі наведені дані про діагностику та лікування гострого перитоніту у 246 хворих, яким, окрім стандартних клінічних, біохімічних методів, проведені імуноферментні та генетичні дослідження для визначення ролі прозапальних цитокінів (IL1 β), серотоніну у патогенезі запального процесу та розвитку його ускладнень. Показана залежність проявів запалення, його розповсюдження від концентрації в крові IL1 β та варіантами гену IL1 β (-511C/T), що регулює його секрецію. Доведено зв'язок між вираженістю післяопераційного парезу кишечника при перитоніті та концентрацією у плазмі крові серотоніну, варіантами гену SERT, які впливають на серотонінергічні механізми скорочення кишечника. Досліджені процеси пероксидного окиснення, антиоксидантного захисту, необмеженого протеолізу, фібринолітичної активності у реалізації системних реакцій при перитоніті, показана їх індивідуальна варіабельність. На основі проведених досліджень вдосконалено етапи оперативних втручань, схеми медикаментозного лікування та запропоновані методи профілактики різних ускладнень. Такий мультидисциплінарний підхід до діагностики, прогнозування перебігу гострого перитоніту, вибору лікувальної тактики має персоналізований характер і дає можливість значно покращити результати лікування таких хворих, знизити летальність.

Ключові слова: перитоніт, генетичні дослідження, системні реакції запалення, прогнозування, персоналізована медицина.

Гострий перитоніт є однією з найактуальніших проблем у абдомінальній хірургії [1, 2]. Зумовлено це його розповсюдженістю [3, 4], непрогнозованим перебігом, швидким розвитком системних дисфункцій [5, 6]. Низька ефективність існуючих методів лікування перитоніту [6-8] зумовлює необхідність нових досліджень його патогенезу, механізмів реалізації системних реакцій, їх генетичну детермінованість, що дасть можливість мультидисциплінарно оцінити роль цих процесів у прогресуванні запального процесу, розвитку життєвонебезпечних порушень гомеостазу. Досягти цього можливо шляхом використання принципів персоналізованої медицини, яка базується на виборі діагностичних, лікувальних та профілактичних засобів із урахуванням генетичних, фізіологічних, біохімічних та інших особливостей пацієнта [9, 10].

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування хворих на гострий перитоніт шляхом мультидисциплінарної оцінки причин та характеру механізмів пошкодження, розробки персоналізованої лікувальної тактики.

Матеріал і методи. У дослідження залучені 246 пацієнтів з проявами гострого перитоніту.

Дослідження проведені із дотриманням основних положень GCP (1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 – 2008 рр.) і наказу МОЗ України № 960 від 23.09.2009 р.

Вік обстежених пацієнтів коливався від 18 до 86 років і в середньому становив 58,4 \pm 2,14 років. Усім хворим проведене загальноприйняте клінічне, лабораторне, біохімічне та інструментальне обстеження.

Окрім того, за допомогою імуноферментного аналізу у сироватці крові визначали рівні інтестерлейкіну1 β та серотоніну, використовуючи реактиви фірми “DRG” (Німеччина).

Досліджували пероксидне окиснення ліпідів за вмістом малонового альдегіду в еритроцитах (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972); визначали активність глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, відновленого глутатіону (Мецишен І.Ф., Геруш І.В., 1998).

Проводили оцінку ферментативної (ФФА), неферментативної (НФА), сумарної фібринолітичної активності (СФА) плазми крові та про-

теолітичної активності плазми крові (за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколагену з використанням реактивів фірми "DanishLtd." (м. Львів)).

Алелі поліморфних ділянок генів IL1 β (-511C/T) та SERT вивчали шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів периферичної крові, стабілізованої ЕДТА як антикоагулянт ("Merk®", Німеччина), із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Фрагменти візуалізували за допомогою УФ-випромінювача за наявності маркера молекулярних мас 100-1000 бр ("СибЭнзим", Росія).

Статистична обробка результатів досліджень проводили із використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11.5612.5703) та програми для статистичної обробки Statgraphics Plus 5.1 Enterpriseedition (©Statistical Graphicscorp. 2001).

Результати дослідження та їх обговорення.

Серед причин, що призвели до гострого перитоніту у обстежених пацієнтів, були: гострий деструктивний апендицит – у 87 хворих (35,36%), деструктивний холецистит – у 48 хворих (19,51%), перфоративна виразка шлунку чи дванадцятипалої кишки – у 56 хворих (22,76%), кишкова непрохідність – у 34 хворих (13,82%), гінекологічна патологія – у 21 хворої (8,55%).

Розповсюдженість запального процесу по очеревинній порожнині визначали за класифікацією І.Ю. Полянського та співавт., (2012) [5].

Місцевий перитоніт виявлено у 22 (8,95%) пацієнтів, дифузний – у 68 (27,64%), розлитий – у 97 (39,43%), загальний – у 59 (23,98%).

Відомо про важливу роль цитокінів у механізмах розвитку перитоніту [11-13]. Нами виявлено прямо пропорційну залежність між розповсюдженістю запального процесу по очеревинній порожнині та концентрацією в крові IL1 β . Так, у хворих з місцевим перитонітом вона становила 180,35±0,74 пг/мл, дифузним – 186,13±3,27 пг/мл, а у хворих на розлитий – 231,44±4,67 пг/мл, загальний перитоніт – 238,15±9,85 пг/мл. Це є доказом провідного впливу IL1 β на прогресування запального процесу по очеревинній порожнині.

Відомо про генетичну детермінованість секреції цитокінів [14, 15]. При дослідженні залежності між варіантами поліморфізму гену IL1 β (-511C/T) та концентрацією у крові IL1 β встановлено, що найнижча його концентрація спостерігалася при СС-варіанті (182,48±4,27 пг/мл), вірогідно вища – при СТ-варіанті (200,4±8,47 пг/мл; p<0,05) і найвища – при ТТ-варіанті генотипу

(225,33±6,34 пг/мл; p<0,01).

Генетичними дослідженнями встановлено, що у всіх хворих з місцевим перитонітом мав місце СС-варіант IL1 β (-511C/T), у хворих з дифузним перитонітом СС-варіант траплявся у 94,12% пацієнтів, а СТ – у 5,88%. У пацієнтів з розлитим перитонітом, сприятливий СС-варіант виявлено тільки у 10,31% випадків, СТ – у 71,12% випадків, у 18,57% пацієнтів – ТТ-варіант. При загальному перитоніті у жодного з пацієнтів не виявлено СС-варіанту, у 55,93% мав місце СТ-варіант та у 44,07% – ТТ-варіант.

За теорією шансів, ймовірність розвитку місцевого чи дифузного перитоніту вірогідна при СС-варіанті гену IL1 β (-511C/T) (t=0,75; p<0,01), а при ТТ-варіанті – розповсюдженого перитоніту (t=0,84; p<0,001).

Це стало підґрунтям для розробленого [16] способу прогнозування перебігу перитоніту: при наявності у пацієнта СТ-, та, особливо, ТТ-варіанта гену IL1 β (-511C/T) прогнозуємо розвиток розповсюдженого перитоніту. У таких хворих лікувальна тактика повинна бути спрямованою на запобігання прогресування запального процесу по очеревинній порожнині та його ліквідацію шляхом більш інтенсивної інтра- та післяопераційної санації очеревинної порожнини з локальним застосуванням антицитокінових засобів.

Відомо, що в реалізації пошкоджень тканин і структур при перитоніті задіяні не тільки мікроорганізми, а й цілий каскад системних реакцій. Одним із них є виражені мікроциркуляторні порушення, які виникають внаслідок гіперкоагуляції. Це призводить до вторинних ішемічних уражень тканин, сприяє поширенню деструктивних процесів по вісцеральній та парієтальній очеревині. Нами виявлено суттєве зростання сумарної фібринолітичної активності, пропорційне розповсюдженню запального процесу по очеревині. Характерно, що активація фібринолізу відбувається, в основному, за рахунок неферментативного фібринолізу, який реалізується за рахунок комплексації різних біологічно активних субстратів з гепарином. Надмірна фібринолітична активність, з одного боку, сприяє покращенню мікроциркуляції, з іншого – перешкоджає формуванню фібринозних відмежувань уражених ділянок, сприяє розповсюдженню запального процесу. Це стало підґрунтям для залучення у комплексне лікування таких хворих низькомолекулярних гепаринів та антифібринолітичних препаратів.

Проявом системних реакцій при перитоніті є активація процесів пероксидного окиснення. Нами виявлено не тільки прогресуюче зростання

у еритроцитах концентрації малонового альдегіду, а й зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази). Це є ознакою дисбалансу у редокс-системі, вираженість якого корелює з варіантами гену IL1 β (-511C/T). У зв'язку з цим, ми включаємо у комплексне лікування таких хворих антиоксидантну терапію, інтенсивність якої залежить від вираженості дисбалансу про- та антиоксидантних систем.

Важливу роль у патогенезі перитоніту відіграють процеси необмеженого протеолізу. Про надмірну активацію протеолітичної активності засвідчує виявлене нами зростання протеолізу за азоальбуміном (до низькомолекулярних структур), за азоказеїном (до середньомолекулярних структур) та зниження протеолізу за азоколом (до високомолекулярних структур). Це стало підґрунтям для включення у комплексне лікування таких хворих антипротеолітичних засобів.

Проявом системних порушень при перитоніті є виникнення динамічної кишкової непрохідності, ліквідація проявів якої є невід'ємною складовою ефективного лікування таких хворих. Нами встановлено, що відновлення скоротливої здатності кишечника після операції прямо пропорційно залежить від концентрації у крові серотоніну. Відомо, що рівень серотоніну та його дія на рецептори має генетично детермінований характер. Ген SERT регулює зворотнє захоплення серотоніну з синаптичної щілини у везикули пресинаптичної мембрани, створюючи там його депо. Відомі три варіанти генотипу SERT – SS, LS, LL. Найбільш фізіологічним є LL варіант, при якому забезпечуються найвища концентрація серотоніну у везикулах та їх дія у відповідь на подразнення. При LS та SS варіантах генотипу SERT, зменшується зворотнє захоплення серотоніну, що знижує можливість його дії на постсинаптичні рецептори й ініціацію скорочення кишки.

Нами виявлено, що у хворих, у яких у післяопераційному періоді моторно-евакуаторна функція кишечника відновлювалась на 2-3 добу, LL-варіант генотипу спостерігався у 78,95% випадків, а LS- та SS-варіанти траплялись у 5,26% та 15,79%, відповідно. Хворі зі стійкими ознаками парезу кишечника мали SS-генотип SERT у 72% випадків, LS-генотип – у 20% випадків і тільки у 8% випадків виявляли LL-генотип. Важливо відзначити, що концентрація серотоніну у плазмі крові хворих з LL-генотипом була 250,74 \pm 21,14 нг/мл, а при LS- та SS варіантах – вірогідно нижчою (117,78 \pm 11,89 та 128,85 \pm 13,44 нг/мл відповідно; $p < 0,01$). Це стало підґрунтям для розробле-

ного способу прогнозування виникнення порушень функціонального стану кишечника: при SS- та LS-варіантах гену SERT слід прогнозувати гіпокінетичні порушення кишечника, викликані низькою активністю серотоніну [17]. Це зумовлює необхідність зміни лікувальної тактики у таких хворих, потребує включення у комплексне лікування серотонінергічних препаратів як системно, так і локально за розробленими методиками [18].

Лікувальна тактика у пацієнтів з гострим перитонітом залежить від його форми, розповсюдженості запального процесу, прогностичних критеріїв перебігу перитоніту та розвитку ускладнень. Так, для ефективної санації очеревинної порожнини важливо враховувати не тільки наявний характер і локалізацію запального процесу на момент операції, а й прогнозовану схильність до розповсюдження запалення. Доцільним є локальне зрошення очеревини антицитокіновими препаратами, дренажування відділів очеревини, у які прогноуються поширення запалення [19], використання пролонгованої санації за розробленими методиками [14, 15], розширення показів до використання запрограмованої лапароскопії для повторних санацій, оцінки характеру запального процесу, життєздатності структур [13]; це, особливо у осіб з вірогідно прогнозованим несприятливим варіантом перебігу невідмежованого перитоніту, дозволяє запобігти прогресування запального процесу, виникнення різних ускладнень, а при їх розвитку – своєчасно виявити та ліквідувати ці ускладнення.

Для відновлення функції кишечника на тлі перитоніту, особливо в осіб з генетично детермінованим дефіцитом серотоніну, доцільним є розширення показань до інтубації кишечника, локальне підведення до стінки кишки серотонінергічних препаратів за розробленими методиками [13].

Для підвищення ефективності персоналізованого комплексного медикаментозного лікування вибір препаратів та їх дозу доцільно визначати з врахуванням результатів клініко-лабораторного моніторингу вираженості провідних механізмів пошкодження та компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Такий мультидисциплінарний, персоналізований підхід до діагностики, прогнозування перебігу гострого перитоніту, вибору лікувальної тактики з врахуванням вираженості системних порушень, вдосконалення етапів оперативного втручання та медикаментозного впливу на провідні механізми запального процесу дав можливість значно покращити результати лікування, знизити

летальність до 6,84%.

Водночас, очевидно, що комплексним лікуванням неможливо досягти оздоровлення всіх хворих на перитоніт. Запобігання його виникнення через планове оперативне лікування тих хірургічних захворювань, які можуть ускладнитись перитонітом, своєчасна діагностика та раннє адекватне лікування гострої хірургічної патології – реальний шлях вирішення цієї проблеми.

Висновки: 1. Генетичні дослідження дають змогу прогнозувати характер перебігу запальної реакції, її вираженість та розвиток різних ускладнень, у першу чергу, з боку кишечника. 2. Несприятливий прогноз зумовлює необхідність

зміни лікувальної тактики, яка повинна мати превентивний характер, бути направленою на запобігання пошкоджувальних механізмів, зменшення їх проявів. 3. Прояви системних реакцій при перитоніті зумовлюють необхідність мультидисциплінарного підходу до їх оцінки та цілеспрямованої корекції. 4. Персоналізований підхід до діагностики, прогнозування перебігу та лікувальної тактики при гострому перитоніті дозволяє значно покращити результати його лікування.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є дослідження інших механізмів запалення при перитоніті та їх генетичної детермінованості.

Список використаної літератури

1. Андрющенко В.П. Гострий гнійний поширений перитоніт: провідні компоненти сучасної хірургічної тактики / В.П. Андрющенко, С.Т. Федоренко, Д.В. Андрющенко // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 91-93.
2. Бойко В.В. Влияние цитокин ориентированной терапии на частоту развития гнойно-септических осложнений и выживаемость больных с послеоперационным перитонитом / В.В. Бойко, Ю.В. Иванова // *Хірургія України*. – 2011. – № 2(38). – С. 54-59.
3. Klimkowicz-Mrowiec A. Interleukin-1 gene -511 CT polymorphism and the risk of Alzheimer's disease in a Polish population / A. Klimkowicz-Mrowiec, M. Marona, P. Wolkow // *Buk. Med. Herald*. – 2011. – Vol. 15, № 3 (59). – P. 51-54.
4. Дзюбановський І.Я. Синдром поліорганної недостатності у хворих на гострий поширений перитоніт / І.Я. Дзюбановський, Б.О. Мігенько, К.Г. Поляцко // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2014. – Т. 13, № 2. – С. 56-60.
5. Хайтович М.В. Персоналізована медицина: сучасний стан та перспективи / М.В. Хайтович // *Український науково-медичний молодіжний журнал*. – 2015. – № 2 (88). – С. 6-11.
6. Лифшиц Ю.З. Лапаростомія в сочетании с вакуум-терапией в комплексном лечении вторичного генерализованного перитонита / Ю.З. Лифшиц, П.А. Зайченко, В.Л. Валецький // *Хірургія України*. – 2012. – № 2. – С. 37-40.
7. Патент України №51921 UA, МКИ А61В17/00, А61М27/00. Спосіб санації очеревинної порожнини при розповсюджених формах гострого гнійного перитоніту. №u2001096540; БДМУ; / Полянський І.Ю., Гринчук Ф.В., Максим'юк В.В. // заявл. 25.09.01; опубл. 16.12.02, Бюл. №12. 2 с.
8. Chao T.H. Association of interleukin-1 beta (-511C/T) polymorphisms with osteoporosis in postmenopausal women / T.H. Chao, H.N. Yu, C.C. Huang [et al.] // *Ann. Saudi Med*. – 2010. – Vol. 30(6). – P. 437-441.
9. Патент №93421U України №u201405325; Спосіб прогнозування виникнення різних форм перитоніту у хворих з гострою хірургічною патологією / Полянський І.Ю., Мороз П.В. // БДМУ; заявл. 19.05.14; опубл. 25.09.14, Бюл. №18. 4 с.
10. Полянський І.Ю. Класифікація гострого перитоніту / І.Ю. Полянський, Ф.В. Гринчук, В.В. Андрієць [та ін.] // *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 68-70.
11. Полянський І.Ю. Лікування перитоніту – шлях від доказової до персоналізованої медицини / І.Ю. Полянський, П.В. Мороз, В.І. Москалюк [та ін.] // *Харківська хірургічна школа*. – 2017. – № 1 (82). – С. 59-64.
12. Fometescu S.G. Peritoneal fibrinolytic activity and adhesiogenesis / S.G. Fometescu, M. Costache, A. Coveney // *Chirurgia (Bucur)*. – 2013. – № 108 (3). – P. 331-340.
13. Патент №95062U України №u201406861 Пристрій для активної пролонгованої санації очеревинної порожнини / Полянський І.Ю., Мороз П.В. – БДМУ; заявл. 18.06.14; опубл. 10.12.14, Бюл. № 23. 3 с.
14. Патент №50931U України № u2001075281 Спосіб тимчасового закриття операційної рани для виконання програмованих санацій очеревинної порожнини при розповсюджених формах гострого перитоніту / Полянський І.Ю., Максим'юк В.В., Андрієць В.В., Гринчук Ф.В. – БДМУ; заявл. 24.07.01; опубл. 15.11.02, Бюл. №11. 2 с.
15. Deshpande A. Acid suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis / A. Deshpande // *Journal of gastroenterology and hepatology*. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 235-242.
16. Filippone A. CT findings in acute peritonitis: a pattern-based approach / A. Filippone // *Diagnostic and Interventional Radiology*. – 2015. – Vol. 21, № 6. – P. 435-436.
17. Патент № 76483U України № u201206112. Спосіб прогнозування виникнення порушень функціонального стану кишечника при поєднаній патології / Полянський І.Ю., Москалюк І.І., Федів О.І., Москалюк В.І. – патентовласник БДМУ; заявл. 21.05.12; опубл. 10.01.13, Бюл. № 1, 3 с.
- 18.

Polianskij I.Ju. Optimization of therapeutical tactics in inflammatory processes in peritoneal cavity due to the genetical determined disorders of immunologic reactivity / I.Ju. Polianskij, P.V. Moroz, V. Moskalyuk // *Arta Medica*. – 2015. – № 3 (56). – P. 123. 19. Shkaruba N. Association of single nucleotide polymorphism in the TNF- α and IL-1 β genes with production of proteins by mononuclear cells from healthy donors. Annual EULAR congress, London, United Kingdom 25-28 May, abstract. / N. Shkaruba, A. Siikov, E. Goreva // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – V. 70, № 13. – P. 538.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО ПЕРИТОНИТА

Резюме. В работе наведены данные о диагностике и лечении острого перитонита у 246 больных, которым, кроме стандартных клинических, биохимических, методов, проведены иммуноферментные и генетические исследования для определения роли провоспалительных цитокинов (IL1 β), серотонина в патогенезе воспалительного процесса и развитии его осложнений. Показана зависимость проявлений воспаления, его распространения от концентрации в крови IL1 β и вариантами гена IL1 β (-511C/T), регулирующего его секрецию. Доказано связь между выраженностью послеоперационного пареза кишечника при перитоните и концентрацией в плазме крови серотонина, вариантами гена SERT, которые влияют на серотонинэргические механизмы сокращения кишечника. Исследованы процессы пероксидного окисления, антиоксидантной защиты, неограниченного протеолиза, фибринолитической активности в реализации системных реакций при перитоните, показана их индивидуальная вариабельность. На основании проведенных исследований усовершенствованы этапы оперативных вмешательств, схемы медикаментозного лечения и предложены методы профилактики различных осложнений. Такой мультидисциплинарный подход к диагностике, прогнозированию протекания острого перитонита, выбора лечебной тактики носит персонализированный характер и дает возможность значительно улучшить результаты лечения таких больных, снизить летальность.

Ключевые слова: перитонит, генетические исследования, системные реакции воспаления, прогнозирование, персонализированная медицина.

MULTIDISCIPLINARY AND PERSONALIZED APPROACH TO THE TREATMENT OF ACUTE PERITONITIS

Abstract. The paper presents the data about the diagnosis and treatment of acute peritonitis in 246 patients who in addition to standard clinical and biochemical methods were investigated by genetic studies to determine the role of proinflammatory cytokines (IL1 β) and serotonin in the pathogenesis of inflammation and its complications. The article shows the dependence between manifestations of inflammation, its spread and concentration of the IL1 β in the blood and gene IL1 β (-511S / T) variants, which regulates the secretion of IL1 β . The connection between the severity of postoperative intestinal paresis associated with peritonitis and concentration of the serotonin in blood plasma in the relation with SERT gene variants is proven. The processes of lipid peroxidation, antioxidant protection, unlimited proteolysis and fibrinolytic activity in the realization of systemic reactions in peritonitis with the individual variability are shown. On the basis of the research the stages of surgical interventions and medical treatment schemes were improved and methods of prevention of different complications were proposed. This multidisciplinary approach to the diagnosis, prediction of the course and the choice of treatment tactics of acute peritonitis has personalized character and makes it possible to improve significantly the results of treatment of such patients and reduce the mortality.

Key words: peritonitis, genetic studies, systemic inflammatory response, prediction, personalized medicine.

Higher educational institution of Ukraine
“Bukovina State Medical University” (Chernivtsi)

Надійшла 17.02.2017 р.
Рецензент – проф. Дзюбановський І.Я. (Тернопіль)