

УДК 616.34-009.11-056-089

В.І.Москалюк*Кафедра хірургії (зав. – проф. І.Ю. Полянський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

ГЕНЕТИЧНІ І НЕЙРОГУМОРАЛЬНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПАРЕЗУ КИШЕЧНИКУ ТА ЇХ ВПЛИВ НА ВИБІР ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ

Резюме. Розроблено нові підходи у прогнозуванні та діагностиці післяопераційних порушень моторно-евакуаторної функції кишечника, що дозволить попередити їх виникнення шляхом корекції лікувальної тактики у післяопераційному періоді.

Ключові слова: поліморфізм, SERT, серотонін.

Порушення скоротливої здатності кишечника після оперативних втручань на порожнистих органах травлення є одним з найтяжких ускладнень у плановій та ургентній хірургії [1]. Виникнення післяопераційного парезу кишечника призводить до розвитку різних ускладнень, які знижують ефективність лікування таких хворих, потребують повторних оперативних втручань та цілого комплексу засобів, направлених на відновлення скоротливої здатності кишечника [2]. Разом з тим, діагностика післяопераційного парезу кишечника малоінформативна, а існуючі способи його профілактики недостатньо ефективні [3]. Тому дослідження нових механізмів розвитку післяопераційних порушень функцій кишечника, в тому числі генетичних та нейрогуморальних, є одним із важливих завдань сучасної хірургії, що дозволить покращити результати планових та ургентних оперативних втручань.

Мета дослідження: розробити алгоритми прогнозування та діагностики виникнення післяопераційного парезу кишечника на основі оцінки нейрогуморальних механізмів регуляції моторно-евакуаторної функції кишечника, їх генетичної детермінованості та визначити їх вплив на вибір лікувальної тактики.

Матеріал та методи. Обстежено 44 хворих, оперованих на порожнистих органах травлення у плановому та ургентному порядку, які були розділені на 2 групи. Першу групу становили 19 хворих, у яких у післяопераційному періоді моторно-евакуаторна функція кишечника не була порушена. Другу групу становили 25 хворих, у яких у післяопераційному періоді спостерігались ознаки паретичної кишкової непрохідності. Всім

хворим у до- та післяопераційному періодах проведено клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження, в тому числі фоноентерографію за розробленою методикою. Статистичну обробку одержаних показників проведено шляхом визначення критеріїв Стьюдента та Фішера, а також коефіцієнта ймовірності.

Результати дослідження та їх обговорення.

Діагноз післяопераційного парезу кишечника встановлювали на основі відсутності перистальтики, випорожнень та відходження газів пізніше третьої доби після операції, а також на основі інтерпретації показників фоноентерографії. Фоноентерографічне обстеження за розробленою методикою [4] на 2-3-тю добу після операції дало можливість виявити ознаки відновлення скоротливої здатності кишечника або прогнозувати розвиток динамічної кишкової непрохідності.

Встановлено, що на фоноентерограмі у хворих першої групи вже на другу добу після операції виявлялись перистальтичні хвилі, величина і частота яких були низькими, однак в динаміці зростала як кількість перистальтичних хвиль, так і їх амплітуда, скорочувався проміжок між хвилями. У хворих другої групи на 2-4-ту добу після операції перистальтичні хвилі не виявлялись, а на фоноентерограмі були представлені тільки окремі прояви скорочення кишки. Це свідчить, що фоноентерографія є інформативним методом ранньої діагностики ранньої післяопераційної паретичної кишкової непрохідності.

Для виявлення можливих причин виникнення порушень скоротливої здатності кишечника у обстежених хворих дослідили в них рівень серотоніну у плазмі крові. Як відомо, серотонін

© В.І.Москалюк, 2013

діє на серотонінові рецептори постсинаптичної мембрани, викликаючи скорочення м'язового шару стінки кишки [1], що призводить до виникнення перистальтики.

Встановлено (табл. 1), що у хворих, у яких скоротлива здатність кишечника в післяопераційному періоді не була порушена, рівень серотоніну був вірогідно вищим за аналогічний показник у групі хворих з післяопераційним парезом кишечника ($p < 0,01$). Це дає підстави вважати, що однією з причин порушення моторно-евакуаторної функції у післяопераційному періоді є недостатня концентрація в плазмі крові серотоніну.

Таблиця 1

Концентрація серотоніну у плазмі крові хворих з різними варіантами перебігу післяопераційного періоду

Показник	Група 1 (n=19)	Група 2 (n=25)
Серотонін (нг/мл)	232,15±21,11	134,74± 13,16 $p < 0,01$

Відомо, що рівень серотоніну та його дія на рецептори носить генетично-детермінований характер [5-7]. Ген SERT, який знаходиться на 17 хромосомі, регулює зворотнє захоплення серотоніну з синаптичної щілини у везикули пресинаптичної мембрани, звідки надлишок його попадає в кров [5]. Доведений взаємозв'язок між активністю зворотнього захвату серотоніну та концентрацією його в плазмі крові [6-8].

Відомі три варіанти генотипу SERT-SS, LS, LL. Найбільш фізіологічним є LL варіант, при якому забезпечуються найвища концентрація серотоніну у везикулах, а, отже і їх фізіологічна дія у відповідь на подразнення. При LS та, особливо, SS варіантах генотипу SERT, зменшується зворотнє захоплення серотоніну, накопичується його у везикулах менше, що знижує можливість його дії на постсинаптичні рецептори і ініціацію скорочення кишки.

Нами досліджено поліморфізм гену SERT у 44 пацієнтів. Виявлено, що у 17 хворих мав місце LL-генотип SERT, у шести хворих спостерігався LS- варіант SERT, у 21 хворих – SS генотип (рис. 1).

Серед хворих, у яких у післяопераційному періоді моторно-евакуаторна функція кишечника відновлювалась на 2-3 добу, LL-варіант генотипу спостерігався у 15 хворих, LS- та SS- варіанти – у 1 та 3 хворих відповідно (табл. 2).

У хворих з ознаками післяопераційного парезу кишечника частіше (у 18 випадках) виявлявся SS-генотип SERT, LS-генотип – у 5 випадках

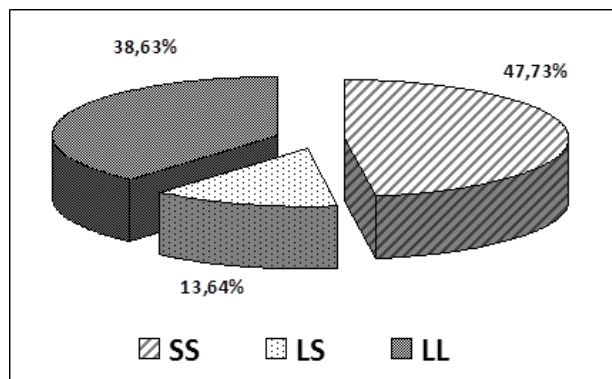


Рис. 1. Структура поліморфізму гену SERT у обстежених хворих

Таблиця 2

Частота генотипів SERT у обстежених хворих

№	Група хворих	Генотип SERT		
		LL, % (n)	LS, % (n) *	SS, % (n)
2.	Група 1, n=19	78,95% (15)	5,26% (1) *	15,79% (3)
3.	Група 2, n=25	8%(2)	20% (5) *	72% (18)

*Примітка: – вірогідність різниць показників відносно гомозигот, $p < 0,05$

та у 2 випадках – LL-генотип. Отже, проведені дослідження свідчать, що саме SS-варіант генотипу асоціюється з післяопераційним порушенням моторно-евакуаторної функції кишечника.

Ми дослідили залежність рівню серотоніну в плазмі крові хворих при різних варіантах генотипу SERT. Встановлено, що найвищий рівень серотоніну спостерігався в пацієнтів з LL-варіантом гену, а при LS- та SS-варіантах концентрація його була майже у два рази нижчою (табл. 3).

При аналізі залежності рівню серотоніну від варіанту гену SERT у виділених групах хворих встановлено (табл. 4), що найвищою концентрація серотоніну в плазмі крові була у хворих першої групи з LL-генотипом, більш, ніж у два рази, перевищуючи такий при LS- та SS-варіантах SERT. Зважаючи на те, що у цій групі кількість хворих з LL-генотипом переважала, можна ствер-

Таблиця 3

Рівень серотоніну у плазмі крові у обстежених хворих

№ п/п	Варіанти гену SERT	Рівень серотоніну
1.	LL	250,74±21,14
2.	LS	117,78± 11,89 $p_{1-2} < 0,01$
3.	SS	128,85± 13,44 $p_{1-3} < 0,01$

Таблиця 4

Рівень серотоніну у плазмі крові у хворих з різним перебігом післяопераційного періоду

№ п/п	Варіанти гена SERT	Група 1	Група 2
		1	2
1.	LL	262,61±22,40	167,61±8,11 p1-2<0,01
2.	LS	106,57	123,39±18,15
3.	SS	129,45±10,56	128,60±19,26

дживати, що саме цей варіант генотипу є прогностично благоприємним чинником нормального перебігу післяопераційного періоду. У хворих другої групи рівень серотоніну плазми крові був нижчим і при різних варіантах генотипу вирізнявся статистично невірогідно. Зважаючи на те, що в цій групі переважали хворі з LS- та SS-варіанти SERT (92%), можна стверджувати, що саме ці генотипи є прогностично неблагоприємними для виникнення післяопераційного парезу кишечника. За використання теорії шансів встановлено, що ймовірність виникнення післяопераційного парезу кишечника вірогідна при SS генотипі ($t=4,54$; $p<0,01$).

Ці дані лягли в основу розробленого нами способу прогнозування виникнення порушень функціонального стану кишечника [9]: перед операцією визначають варіант гена SERT і при SS- та LS- варіантах прогнозують виникнення порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у післяопераційному періоді.

Отже, проведені дослідження дають можливість стверджувати, що однією з причин порушень моторно-евакуаторної функції кишечника у

післяопераційному періоді є генетично детерміноване зниження в крові та пресинаптичних везикулах рівня серотоніну, що призводить до порушення скоротливої здатності м'язового шару кишки.

Оцінка поліморфізму гена SERT у доопераційному періоді склала підгрунття розробленої нами лікувальної тактики: при виявленні SS- та LS- варіантів розширюються показання до назоінтестинальної інтубації тонкої кишки; подовжуються терміни декомпресії кишечника; внутрішньокишково таким хворим вводяться медикаментозні препарати, які стимулюють скоротливу здатність кишки; створюються умови для тривалого локального підведення медикаментозних препаратів до брижі кишки; розширюються показання до застосування двох- чи трьохетапних операцій.

Використання такої лікувальної тактики дозволило значно покращити результати лікування хворих, знизити частоту виникнення післяопераційного парезу кишечника, а при його розвитку – досягти відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника.

Висновки та перспективи наукового пошуку. 1. Проведені дослідження свідчать, що порушення моторно-евакуаторної функції кишечника у післяопераційному періоді зумовлені генетично детермінованим порушенням обміну серотоніну. Визначення варіантів гена SERT можуть слугувати не тільки прогностичним критерієм виникнення післяопераційних ускладнень, а й скласти підгрунття для корекції лікувальної тактики таких хворих. 2. Перспективним є подальші дослідження причин та механізмів порушення моторно-евакуаторної функції кишечника при різній хірургічній патології.

Список використаної літератури

1. Пойда О.І. Неспроможність швів анастомозів при відновних операціях на товстій кишці / О.І. Пойда, В.М. Мельник // *Клін. хірургія*. – 2013. – № 4. – С. 48-49.
2. Вибір хірургічної тактики у постраждалих з тяжкою закритою поєднаною абдомінальною травмою з пошкодженням товстого кишечника / Г.Г. Роцін, В.Є. Крилюк, Ф.М. Новіков [та ін.] // *Клін. хірургія*. – 2013. – № 4. – С. 52.
3. Фомин П.Д. Послеоперационные осложнения и их профилактика в хирургии острокровоточающих дуоденальных язв / П.Д. Фомин, Е.Н. Шепетько, В.В. Ефремов // *Клін. хірургія*. – 2013. – № 4. – С. 61-62.
4. Пат. № 74142 Україна, МПК А61В 1/31, А61 В8/00. Спосіб діагностики порушення моторно-евакуаторної функції кишечника / І.І. Москалюк, О.І. Федів, І.Ю. Полянський О.В. Корнійчук, В.І. Москалюк; заявка № u2012 00577 від 18.01.2012; опубл. 25.10.2012, бюл. № 20.
5. Genetic basis of autonomic gastrointestinal motility and pathophysiological models / Y. Tokutomi, S. Torihashi, N. Tokutomi [et al.] // *Nippon. Yakurigaku. Zasshi*. – 2012. – Vol. 119, № 4. – P. 227-234.
6. Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder / A. Morris-Yates, N.J. Talley, P.M. Boyce [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – №93. – P.1311–1317.
7. Serotonin transporter promoter variant: analysis in Indian IBS patients and control population / A. Sikander, S. Rana, V. Sinha [et al.] // *J. Clin. Gastroent.* - 2009. – Vol. 43. – P. 957-961.
8. Knowles C.H. Slow transit constipation: a model of human gut dysmotility. Review of possible aetiologies / C.H. Knowles, J.E. Martin // *Neurogastroenterol. Mot.* – 2010. – № 12. – P. 181-196.
9. Пат. № 76483 Україна, МПК

А61 В 1/00. Спосіб прогнозування виникнення порушень функціонального стану кишечника при поєднаній патології / І.І. Москалюк, О.І. Федів, І.Ю. Полянський, В.І. Москалюк; заявка № u2012 06112 від 21.05.2012; опубл. 10.01.2013, бюл. № 1.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПАРЕЗА КИШЕЧНИКА И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ВЫБОР ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

Резюме. Разработаны новые подходы в прогнозировании и диагностике послеоперационных нарушений моторно-эвакуаторной функции кишечника, что позволит предупредить их возникновение путем коррекции лечебной тактики в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: полиморфизм, SERT, серотонин.

GENETIC AND NEUROHORMONAL PRECONDITIONS FOR THE DEVELOPMENT OF POSTOPERATIVE INTESTINAL PARESIS AND THEIR INFLUENCE ON THE CHOICE OF THERAPEUTIC TACTICS

Abstract. New approaches to the diagnosis and prediction of postoperative disorders of motor-evacuation intestinal function are designed, which will allow prevention of their occurrence by correcting treatment tactics in the postoperative period.

Key words: polymorphism, SERT, serotonin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Надійшла 14.10.2013 р.

Рецензент – проф. Іфтодій А.Г. (Чернівці)