

DOI: 10.21802/artm.2020.3.15.140.  
УДК 616.381-002-07-08-035

## ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИЙ ПАРЕЗ КИШЕЧНИКА: ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА НА ОСНОВІ ГЕНЕТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

І.Ю. Полянський, В.І. Москалюк, В.В. Андрієць

*Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»,  
кафедра хірургії № 1, м. Чернівці, Україна,  
ORCID ID: 0000-0001-6520-1143,  
ORCID ID: 0000-0003-2510-3834,  
ORCID ID: 0000-0001-9448-7945,  
e-mail: ipolyanskiy@ukr.net*

**Резюме.** Післяопераційний парез кишечника є важким ускладненням у хірургії. Відсутність прогностичних критеріїв, низька ефективність методів профілактики і лікування вимагають дослідження причин і механізмів його розвитку.

**Мета дослідження:** розробити ефективні методи профілактики та лікування післяопераційного парезу кишечника.

**Матеріали і методи досліджень.** Обстежено 124 пацієнти, яким виконані лапаротомні операції, у 61 з яких був післяопераційний парез кишечника. Визначали концентрацію у крові серотоніну та проводили аналіз алелей поліморфних ділянок гену 5-HTTLPR за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

**Результати досліджень.** Доведена залежність між розвитком післяопераційного парезу кишечника та зниженням концентрації серотоніну, яка генетично детермінована і зумовлена варіантами гену 5-HTTLPR. У більшості таких пацієнтів виявлявся SS-варіант генотипу, який зумовлює низьку концентрацію серотоніну. На основі цього розроблено спосіб прогнозування розвитку післяопераційного парезу кишечника та лікувальна тактика, яка включає способи локального підведення до кишки серотонінергічних препаратів, розширення показань до її інтубації та формування стом. Це дозволило знизити частоту виникнення післяопераційного парезу кишечника.

### **Висновки:**

1. Післяопераційні порушення скоротливої здатності кишечника залежать від адекватності серотонінергічних механізмів його регуляції, які генетично детерміновані.
2. Прогнозування виникнення післяопераційного парезу кишечника на основі генетичних досліджень дозволяють персоналізувати лікувальну тактику, попередити його розвиток, змінити обсяг оперативного втручання та медикаментозної терапії, покращити результати лікування.

**Ключові слова:** парез кишечника, серотонін, генетичні дослідження, ген 5-HTTLPR, прогнозування.

**Вступ.** Розвиток післяопераційної кишкової непрохідності є однією з найактуальніших проблем у хірургії. Непрогнозоване виникнення цього ускладнення суттєво знижує ефективність планових та ургентних оперативних втручань, погіршує результати лікування. Тому профілактика парезу кишечника та відновлення скоротливої його здатності є одним із найважливіших завдань післяопераційного лікування хірургічних хворих [1, 2, 3].

**Обґрунтування дослідження.** Відсутність прогностичних критеріїв виникнення порушень скоротливої здатності кишечника після оперативних втручань на органах очеревинної порожнини, недостатня ефективність наявних методів профілактики парезу кишечника [4, 5] потребують нових досліджень, які дали б змогу прогнозувати виникнення цього ускладнення на основі індивідуальних особливостей регуляції скоротливої здатності кишечника, у першу чергу, через серотонінергічні механізми [6, 7], проводити своєчасну його профілактику, корекцію лікувальної тактики, покращити результати лікування.

Досягти цього можливо шляхом використання принципів персоналізованої медицини, яка враховує генетичні, фізіологічні та інші особливості пацієнта, що визначають характер порушень скоротливої здатності кишечника та механізми її відновлення [8].

**Мета дослідження.** Знизити частоту виникнення післяопераційного парезу кишечника шляхом прогнозування його виникнення та використання персоналізованої лікувальної тактики, направленої на відновлення скоротливої здатності кишечника.

**Матеріали і методи.** У дослідження були включені 260 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 23.09.2009р.

Вік обстежених пацієнтів коливався від 18 до 82 років і в середньому склав  $53,8 \pm 7,85$  роки.

Пацієнти були поділені на дві групи.

У першій з них (54 хворих) моторно-евакуаторна функція кишечника відновлювалась на другу-третю доби післяопераційного періоду шляхом використання стандартних методів стимуляції кишечника.

У другу групу (58 хворих) включили пацієнтів, у яких, не дивлячись на використання стандартних методів стимуляції кишечника, були тривалі прояви післяопераційного парезу кишечника.

Всім хворим проведено обстеження клінічними, лабораторними, біохімічними та інструментальними методами.

Рівень серотоніну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу, використовуючи реактиви фірми „DRG” (Німеччина).

Алелі поліморфних ділянок генів 5-HTTLPR 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 bp („СибЭнзим”, Росія).

Статистична обробка результатів досліджень проводилася із використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (build 11. 5612. 5703) та програми для статистичної обробки Statgraphics Plus 5.1 Enterprise edition (©Statistical Graphics corp. 2001).

**Результати дослідження.** Нами проведена порівняльна оцінка рівня серотоніну у плазмі крові у обох групах пацієнтів. У першій з них, де моторно-евакуаторна функція кишечника відновлювалась на другу-третю доби післяопераційного періоду, концентрація серотоніну у плазмі крові склала  $238,18 \pm 20,36$  нг/мл.

У пацієнтів другої групи із тривалим післяопераційним парезом кишечника рівень серотоніну був вірогідно нижчим за аналогічний показник у першій групі ( $131,24 \pm 16,36$  нг/мл;  $p < 0,001$ ).

При дослідженні варіантів поліморфізму гена 5-HTTLPR у пацієнтів першої групи встановлено, що у 81,5% з них мав місце LL-варіант генотипу, у 7,4% – SL-варіант і у 11,1% – SS-варіант.

У пацієнтів другої групи SS-генотип 5-HTTLPR виявлено у 77,6% пацієнтів, SL-варіант генотипу – у 12,1% і LL-варіант генотипу у 10,3%.

**Обговорення результатів.** Порівняльний аналіз серотонінергічних механізмів регуляції скоротливої здатності кишечника дозволяє стверджувати, що саме недостатня активність серотоніну є однією з вагомих причин виникнення післяопераційного парезу кишечника.

Зумовлено це генетичними чинниками. Ген 5-HTTLPR регулює зворотне захоплення серотоніну з синаптичної щілини у везикули пресинаптичної мембрани і забезпечує високу його концентрацію у крові. Відомі три варіанти генотипу 5-HTTLPR – SS, LS, LL. При LL варіанті забезпечуються найвища концентрація серотоніну у крові, везикулах та їх

фізіологічна дія на стінку кишки, а при LS та SS варіантах – значно нижча [9].

При LL-варіанті генотипу, який забезпечує високу концентрацію серотоніну, відновлення скоротливої здатності кишечника у післяопераційному періоді, за відсутності інших причин, які б перешкоджали виникненню перистальтики, відбувається швидко, впродовж 2-3 діб.

При SL та, особливо, SS варіантах генотипу, при яких активність серотоніну низька, через порушення серотонінергічних механізмів регуляції скоротливої здатності кишечника у післяопераційному періоді розвивається стійкий парез кишечника, який трансформується у динамічну післяопераційну кишкову непрохідність.

На основі цього нами розроблено спосіб прогнозування порушенням моторно-евакуаторної функції кишечника в післяопераційному періоді [10].

Розроблена лікувальна тактика, що враховує варіанти генотипу 5-HTTLPR, які визначаються у пацієнтів до оперативного втручання.

При LL-варіанті генотипу в післяопераційному періоді для відновлення скоротливої здатності кишечника достатньо стандартних методів його стимуляції.

При SL та SS варіантах генотипу стандартних методів для відновлення перистальтики недостатньо. Для таких пацієнтів нами розроблена лікувальна тактика, яка включає: використання методів локального підведення до стінки кишки серотонінергічних препаратів [11]; розширення показань до інтубації кишечника із комплексним череззондовим введенням серотонінергічних препаратів; проведенням ентеросорбції та колоносанації, раннього череззондового харчування; розширення показань до формування стом із інтубацією кишечника через стому за розробленими методами [12]. Така тактика дозволила значно знизити частоту виникнення післяопераційного парезу та ефективно відновлювати скоротливу здатність кишечника.

Запропонований персоналізований підхід на основі оцінки ризиків виникнення післяопераційної кишкової непрохідності та розроблена лікувальна тактика, що включає превентивні заходи, направлені на відновлення скоротливої здатності кишечника, дозволили відновити скоротливу здатність кишечника у післяопераційному періоді, уникнути розвитку кишкової непрохідності, покращити результати лікування пацієнтів.

#### Висновки:

1. Післяопераційні порушення скоротливої здатності кишечника залежать від адекватності серотонінергічних механізмів його регуляції, які генетично детерміновані.
2. Прогнозування виникнення післяопераційного парезу кишечника на основі генетичних досліджень дозволяють персоналізувати лікувальну тактику, попередити його розвиток, змінити обсяг оперативного втручання та медикаментозної терапії, покращити результати лікування.

**References:**

1. Vather R, Josephson R, Jaung R, Robertson J, Bissett I. Development of a risk stratification system for the occurrence of prolonged postoperative ileus after colorectal surgery: A prospective risk factor analysis. *Surgery* 2015; 157(4):764-73.
2. Chapuis PH, Bokey L, Keshava A, et al. Risk factors for prolonged ileus after resection of colorectal cancer: an observational study of 2400 consecutive patients. *Ann Surg.* 2013; 257:909.
3. Ramirez JA, McIntosh AG, Strehlow R, et al. Definition, incidence, risk factors, and prevention of paralytic ileus following radical cystectomy: a systematic review. *Eur Urol.* 2013; 64:588.
4. Biondo S, Miquel J, Espin-Basany E, et al. A Double-Blinded Randomized Clinical Study on the Therapeutic Effect of Gastrografin in Prolonged Postoperative Ileus After Elective Colorectal Surgery. *World J Surg.* 2016; 40:206.
5. Moghadamyeghaneh Z, Hwang GS, Hanna MH, Phelan M, Carmichael JC, Mills S, Pigazzi A, Stamos MJ. Risk factors for prolonged ileus following colon surgery. *Surg Endosc* 2016; 30(2):603-9.
6. Boeckstaens GE, de Jonge WJ. Neuroimmune mechanisms in postoperative ileus. *Gut.* 2009; 58(9):1300-11.
7. Moskaliuk VI. Genetic triggers and neurohumoral messengers of postoperative intestinal paresis, its value in prediction, prevention and treatment. *Eureka: Health Sciences.* 2016; 1:14-19.
8. Stoffels B, Hupa KJ, Snoek SA, van Bree S, Stein K, Schwandt T, Vilz TO, Lysson M, Veer CV, Kummer MP, Hornung V, Kalff JC, de Jonge WJ, Wehner S. Postoperative ileus involves interleukin-1 receptor signaling in enteric glia. *Gastroenterology* 2014; 146(1):176-87.
9. Colucci R, Gambaccini D, Ghisu N, et al. Influence of the Serotonin Transporter 5HTTLPR Polymorphism on Symptom Severity in Irritable Bowel Syndrome. *PLoS One.* 2013, 8(2):54-65.
10. Polyanskiy IYu, Moskaliuk II, Fediv OI, Moskaliuk VI, vynakhidnyky; Bukovynsky derzhavnyy medychnyy universytet, patentovlasnyk. Sposib prohnozuvannya vynyknennya porushen funktsionalnoho stanu kyshechnyku pry poyednaniy patolohiyi. Patent Ukrainy 76483. 2013. sich. 10.
11. Polianskyi IYu, Moskaliuk VI, Moskaliuk II, Andriyets VV, vynakhidnyky; Vyshchy derzhavnyy navchalnyy zaklad ukrainy "Bukovynsky derzhavnyy medychnyy universytet" MOZ Ukrainy, patentovlasnyk. Sposib kompleksnoho vidnovlennya motorno-evakuatornoyi funktsiyi kyshechnyku v umovakh pislyaoperatsiynoyi dynamichnoyi kyshkovoyi neprokhidnosti. Patent Ukrainy 126856. 2018. lyp. 10.
12. Polianskyi IYu, Moskaliuk VI, Moros PV, Voitiv YJ vynakhidnyky. Sposib antegradnoi intubatii kyshechnyku. Patent Ukrainy 94270. 2014. sich.21.

УДК 616.381-002-07-08-035

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПАРЕЗ КИШЕЧНИКА: ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ВЫБОРА ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ**

И.Ю. Полянский, В.И. Москалюк, В.В. Андриец

*Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», кафедра хирургии № 1, г. Черновцы, Украина, ORCID ID: 0000-0001-6520-1143, ORCID ID: 0000-0003-2510-3834, ORCID ID: 0000-0001-9448-7945, e-mail: ipolyanskiy@ukr.net*

**Резюме.** Послеоперационный парез кишечника является тяжелым осложнением в хирургии. Отсутствие прогностических критериев, низкая эффективность методов профилактики и лечения требуют исследований причин его развития.

**Цель исследования:** разработать эффективные методы профилактики и лечения послеоперационного пареза кишечника.

**Материалы и методы исследований.** Обследованы 124 пациента, которым выполнены лапаротомные операции, у 61 из них после операции был парез кишечника. Определяли концентрацию в крови серотонина, проводили анализ аллелей полиморфных участков гена 5-HTTLPR с помощью полимеразной цепной реакции.

**Результаты исследования.** Выявлена зависимость между развитием пареза кишечника после операции и снижением концентрации серотонина, которая генетически детерминирована и обусловлена вариантами гена 5-HTTLPR. У большинства таких пациентов имел место SS-вариант генотипа, который обуславливает низкую активность серотонина. Разработан способ прогнозирования развития пареза кишечника после операции, лечебная тактика, включающая способы локального подведения серотонинергических препаратов к кишке; расширение показаний к ее интубации и формированию стом. Это позволило снизить частоту возникновения послеоперационного пареза кишечника.

**Выводы:**

1. Послеоперационные нарушения сократительной способности кишечника зависят от адекватности серотонинергических механизмов его регуляции, которые генетически детерминированы.

2. Прогнозирование развития послеоперационного пареза кишечника на основе генетических исследований позволяют персонализировать лечебную тактику, предупредить его развитие, изменить объем операции и медикаментозной терапии, улучшить результаты лечения.

**Ключевые слова:** парез кишечника, серотонин, генетические исследования, ген 5-HTTLPR, прогнозирование.

UDC 616.381-002-07-08-035

**POSTOPERATIVE INTESTINAL PARESIS:  
GENETIC ASPECTS OF PREDICTION AND  
TREATMENT TACTICS CHOICE**

I.Yu. Polianskyi, V.I. Moskaliuk, V.V. Andriets

*Higher State Educational Establishment of Ukraine  
Bukovinian State Medical University", Department of  
urgery No. 1, Chernivtsi, Ukraine,  
ORCID ID: 0000-0001-6520-1143,  
ORCID ID: 0000-0003-2510-3834,  
ORCID ID: 0000-0001-9448-7945,  
e-mail: ipolyanskiy@ukr.net*

**Abstract.** Postoperative intestinal paresis is one of the most serious complications of both planned and urgent surgical procedures. To develop new methods of prevention and treatment one needs to do some research on the causes and mechanisms of the intestinal paresis development. And the lack of prognostic criteria for intestinal paresis occurrence, the insufficient effectiveness of existing methods of prevention and treatment require such research. This would significantly improve the treatment outcomes of such patients.

**The aim of the work:** to develop effective methods of prevention and treatment of postoperative intestinal paresis by investigating the causes and mechanisms of its development.

**Materials and methods.** 124 patients have been examined. They have undergone planned and urgent laparotomy surgeries. 61 of them revealed postoperative intestinal paresis. All patients were examined using clinical, instrumental and laboratory methods. The concentration of serotonin in the blood of patients has been determined. The alleles of polymorphic sections of the 5-HTTLPR gene have been analyzed using a polymerase chain reaction.

**Results.** A comparative assessment of the serotonin level in blood plasma and variants of the 5-HTTLPR gene polymorphism has been performed in two groups of patients. The first group included (63 patients). The motor-evacuation function of their intestine has been

restored on the second or third day after surgery. The serotonin concentration in the blood plasma has been  $242.37 \pm 19.88$  ng/ml. 49 patients of this group (77.78%) have had the LL-variant of genotype 5-HTTLPR. 6 patients (9.52%) have had the SL variant, and 8 patients (12.70%) have had the SS one.

The second group included (61 patients). They have had long-term manifestations of postoperative intestinal paresis. The serotonin level of has been significantly lower ( $138.72 \pm 19.54$  ng/ml;  $p < 0.001$ ). The SS-genotype 5-HTTLPR has been detected in 47 patients (77.05%). The SL - genotype variant has occurred in 9 patients (14.75%) and the LL - genotype in 5 patients (8.20%). This suggests that insufficient serotonin activity due to the SS variant of the genotype is associated with the development of postoperative intestinal paresis. Based on this, a method for predicting impaired motor-evacuation function of the intestine has been suggested. In patients with the SS genotype 5-HTTLPR, there is a high probability of postoperative intestinal paresis. A therapeutic tactic has been developed for such patients. It includes the use of the proposed methods of local supply of serotonergic drugs, changes in the scope of the operation.

For such patients, we offer an extension of the indications for intestinal intubation by various methods that we have developed and more often to form stoma.

It has significantly reduced the incidence of postoperative intestinal paresis and effectively restored the motor-evacuation function of the intestine, significantly improve the treatment outcomes of such patients.

**Conclusions:**

1. Postoperative disorders of intestinal contractility depend on the adequacy of serotonergic mechanisms of its regulation, which are genetically determined.
2. Predicting the development of postoperative intestinal paresis based on genetic studies allows you to personalize treatment tactics, prevent its development, change the volume of surgery and drug therapy, and improve treatment outcomes.

**Keywords:** intestinal paresis, serotonin, genetic studies, 5-HTTLPR gene, prediction.

Стаття надійшла в редакцію 10.06.2020 р.