

УДК 616.381–002–06–08:616089.168.1  
DOI: 10.24061/1727-0847.19.4.2020.50

**В.В. Максим'юк, М.І. Шеремет**

*Кафедра хірургії № 1 (зав. – проф. І.Ю. Полянський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

## НОВІ ПІДХОДИ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРИТОНІТУ

**Резюме.** Значну роль в патогенезі перитоніту відводять вільнорадикальним механізмам пошкодження тканин. Унаслідок інгібування ряду мембранозв'язаних ферментів та вільнорадикального окислення ліпідів плазматичних мембран у очеревині з'являються вогнища вторинного некрозу. Окислені ліпіди мають антигенні властивості, і тому стимулюють аутоімунні процеси пошкодження тканин. У патогенезі перитоніту важливу роль відіграють медіатори запалення – цитокіни. Їх біологічна активність проявляється дією на високоспецифічні рецептори, розташовані на клітинах. Поряд з тим, інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин діють на всі клітини, проявляючи системний ефект. Встановлено, що активність церулоплазмину у плазмі крові хворих контрольної групи прогресивно знижувалась з 1-ої до 5-ої доби післяопераційного періоду – з  $77,2 \pm 5,61$  до  $59,32 \pm 4,42$  о.о.г./г. білку, а у хворих дослідної групи високовірогідно зростала – з  $77,2 \pm 5,61$  до  $97,31 \pm 4,42$  о.о.г./г. білку ( $p < 0,001$ ). Така ж закономірність характерна для активності КТ. Активність ГП у хворих обох груп суттєво знижувалась до 3-ї доби після операції і зростала на 5-у добу, причому більш виражено – у хворих дослідної групи. При дослідженні рівня цитокінів встановлено, що експресія прозапальних цитокінів IL-1b, IL-8, TNF $\alpha$  перевищила контрольні показники, у той час як експресія антизапальних цитокінів IL-1Ra “запізнювалася” (майже удвічі). Найбільша експресія IL-1b, IL-8 потенціювала подальший ланцюг прозапальних реакцій, що свідчить про адекватність протизапальної відповіді і відносну рівновагу між прозапальними і протизапальними цитокінами та адекватність антицитокінової терапії. Загальна кількість гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) у хворих контрольної групи становила 82,4%, а у хворих дослідної групи – становила 66,7%. При вивченні динаміки показників про- та антиоксидантних систем, а також сироваткових концентрацій цитокінів у хворих на гострий перитоніт встановлена висока прогностична значимість результатів даного дослідження, що дозволяє визначити тактику лікування таких пацієнтів. Введення в комплекс післяопераційного лікування таких хворих антиоксидантної та антицитокінової терапії дало змогу знизити розвиток гнійно-септичних ускладнень з 82,4 до 66,7% випадків, що підвищило ефективність лікування таких хворих та скоротило термін перебування їх в стаціонарі.

**Ключові слова:** гострий перитоніт, антицитокінова та антиоксидантна терапія.

Гострий поширений перитоніт, не дивлячись на вагомий досягнення в практичній медицині, залишається тяжкою, “неприємною” для хірурга і загрозовою для пацієнта патологією. Летальність при перитоніті різної етіології, незважаючи на використання всього арсеналу сучасних методів лікування, коливається від 16,7 до 76% [1, 2]. У зв'язку з широким застосуванням відкритих мето-

дів лікування перитоніту, виникла можливість використання нових, більш ефективних та патогенетично обґрунтованих препаратів [2].

Значну роль в патогенезі перитоніту відводять вільнорадикальним механізмам пошкодження тканин. Унаслідок інгібування ряду мембранозв'язаних ферментів та вільнорадикального окислення ліпідів плазматичних мембран у очере-

вині з'являються вогнища вторинного некрозу. Окислені ліпіди мають антигенні властивості, і тому стимулюють аутоімунні процеси пошкодження тканин [3].

У патогенезі перитоніту важливу роль відіграють медіатори запалення – цитокіни [3]. Їх біологічна активність проявляється дією на високоспецифічні рецептори, розташовані на клітинах. Поряд з тим, інтерлейкіни та фактор некрозу пухлин діють на всі клітини, проявляючи системний ефект [4].

**Мета дослідження:** покращання результатів хірургічного лікування хворих на гострий перитоніт після операцій на органах черевної порожнини на тлі вдосконалення існуючих і розробки нових методів профілактики, а також вивчення патогенетичних механізмів їх формування, прогнозування розвитку і індивідуалізації лікувальної тактики в післяопераційному періоді.

**Матеріал і методи.** Проведено оцінку наслідків терапії 140 пацієнтів віком від 28 до 77 років з післяопераційним перитонітом, котрі лікувалися у хірургічному відділенні ОКЛ м. Чернівці в 2009-2012 рр. Хворих методом випадкової вибірки розподілено на дві групи: контрольну ( $n=20$ ) і дослідну ( $n=20$ ). Основні причини розвитку післяопераційного перитоніту у хворих як контрольної, так і дослідної групи були неспроможність швів анастомозів і перфорації гострих виразок травного каналу. Всіх хворих прооперовано в ургентному порядку. Ліквідували і/або обмежували осередок інфекції, санували і дренивали первинні осередки. У післяопераційний період призначали традиційну терапію. У всіх хворих оцінювали активність пероксидного окислення та стан антиоксидантних систем шляхом визначення в сироватці крові ступінь окислювальної модифікації білків (ОМБ), активність церулоплазміну (ЦП); в еритроцитах – вміст малонового альдегіду (МА), активність глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КТ) за загальноприйнятими методиками.

Також вивчали концентрацію в сироватці крові рівня цитокінів, таких як TNF $\alpha$  – фактор некрозу пухлин, IL-1b, IL-8, IL-1Ra, IL-1Ra/TNF $\alpha$  методом проточної лазерної цитофлуориметрії (PARTEC). Хворі дослідної групи, крім звичайної терапії отримували в/м даларгін по 2 мг 3 рази на добу. Це препарат, який за даними літератури володіє вираженими антиоксидантними властивостями. Цим же хворим внутрішньовенно крапельно вводили нетоксифілін 2 рази на добу по 300 мг на 400 мл фізіологічного розчину та щоденно по 500 мл розчину реформану. У всіх хворих оцінювали розвиток післяопераційних гнійно-септичних ускладнень (ГСУ). Післяопераційної леталь-

ності в групах порівняння не було.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що після операції у хворих дослідної групи спостерігалось зниження рівня МА на 37,3% і ОМБ – на 29,7%. На 3 добу після операції у хворих контрольної групи спостерігалось високовірогідне (на 31,1%) зростання рівня МА і ОМБ (на 42,3%), а у хворих дослідної групи ці показники майже не змінювались порівняно з 1-ю добою. На 5-у добу після операції у крові хворих контрольної групи активність процесів пероксидного окислення залишались вищими від таких до операції, а у хворих дослідної групи ці показники були значно нижчими.

Встановлено, що активність ЦП у плазмі крові хворих контрольної групи прогресивно знижувалась з 1-ої до 5-ої доби післяопераційного періоду – з  $77,2\pm 5,61$  до  $59,32\pm 4,42$  о.о.г./г. білку, а у хворих дослідної групи високовірогідно зростала – з  $77,2\pm 5,61$  до  $97,31\pm 4,42$  о.о.г./г. білку ( $p<0,001$ ). Така ж закономірність характерна для активності КТ. Активність ГП у хворих обох груп суттєво знижувалась до 3-ї доби після операції і зростала на 5-у добу, причому більш виражено – у хворих дослідної групи.

При дослідженні рівня цитокінів встановлено, що експресія прозапальних цитокінів IL-1b, IL-8, TNF $\alpha$  перевищила контрольні показники, у той час як експресія антизапальних цитокінів IL-1Ra “запізнювалася” (майже удвічі). Найбільша експресія IL-1b, IL-8 потенціювала подальший ланцюг прозапальних реакцій, що свідчить про адекватність протизапальної відповіді і відносну рівновагу між прозапальними і протизапальними цитокінами та адекватність антицитокінової терапії. Загальна кількість гнійно-септичних ускладнень (ГСУ) у хворих контрольної групи становила 82,4%, а у хворих дослідної групи – становила 66,7%.

**Висновки.** 1. Показники про- та антиоксидантної активності, а також сироваткових концентрацій цитокінів мають тісний патогенетичний взаємозв'язок з тяжкістю перебігу патологічного процесу та імовірним результатом захворювання, що дозволяє визначити тактику лікування пацієнтів з післяопераційним перитонітом. 2. Використання запропонованого комплексу лікувально-діагностичних і профілактичних заходів у хворих із розповсюдженим післяопераційним перитонітом дозволило знизити кількість ГСУ з 82,4 до 66,7% випадків, що підвищило ефективність лікування таких хворих та скоротило термін перебування їх в стаціонарі.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше дослідження віддалених результатів ліку-

вання після застосування запропонованого комплексу лікувально-діагностичних і профілактичних заходів у хворих із розповсюдженим післяопераційним перитонітом.

### Список використаної літератури

1. Иванова Ю.В. Комплексне хірургічне лікування післяопераційних гнійно-септичних ускладнень: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.01.03. Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова, К., 2008. – 37 с.
2. Кондратенко ПГ, Соболев ВВ. Хирургическая инфекция. Практическое руководство. Донецк, 2007. 512 с.
3. Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ. Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(3):114.
4. Kobayashi T, Murasawa A, Komatsu Y. Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J. Periodontol.* 2010;81(5):650-7.

### References

1. Ivanova YU.V. Kompleksne khirurhichne likuvannya pislyaoperatsiynykh hniyno-septychnykh uskladnen': avtoref. dys. ... dokt. med. nauk: 14.01.03. Natsional'nyy Instytut khirurhiyi ta trans-planto-lohiyi imeni O.O. Shalimova, K., 2008. 37 s. (in Russian).
2. Kondratenko PH, Sobolev VV. Khyrurhicheskaya ynfektsyya. Praktycheskoe rukovodstvo. Donetsk, 2007. 512 s. (in Russian).
3. Rutgers M, Saris DB, Dhert WJ. Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, in vitro effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12(3):114.
4. Kobayashi T, Murasawa A, Komatsu Y. Serum cytokine and periodontal profiles in relation to disease activity of rheumatoid arthritis in Japanese adults. *J. Periodontol.* 2010;81(5):650-7.

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИТОНИТА

**Резюме.** Значительную роль в патогенезе перитонита отводят свободнорадикальным механизмам повреждения тканей. Вследствие ингибирования ряда мембраносвязанных ферментов и СРО липидов плазматических мембран в брюшине появляются очаги вторичного некроза. Окисленные липиды имеют антигенные свойства, и поэтому стимулируют аутоиммунные процессы повреждения тканей. В патогенезе перитонита важную роль играют медиаторы воспаления - цитокины. Их биологическая активность проявляется действием на высокоспецифичные рецепторы, расположенные на клетках. Вместе с тем, интерлейкины и фактор некроза опухолей действуют на все клетки, проявляя системный эффект. Установлено, что активность церулоплазмينا в плазме крови больных контрольной группы прогрессивно снижалась с первого до пятого суток послеоперационного периода - с  $77,2 \pm 5,61$  до  $59,32 \pm 4,42$  о.о.г. / г. белка, а у больных опытной группы высокодостоверно росла - с  $77,2 \pm 5,61$  до  $97,31 \pm 4,42$  о.о.г. / ч. белка ( $p < 0,001$ ). Такая же закономерность характерна для активности каталазы. Активность глутатионпероксидазы у больных обеих групп существенно снижалась до 3-х суток после операции и росла на пятом сутки, причем более выражено - у больных опытной группы. При исследовании уровня цитокинов установлено, что экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-8, TNF $\alpha$  превысила контрольные показатели, в то время как экспрессия противовоспалительных цитокинов IL-1Ra "запаздывала" (почти вдвое) Наибольшая экспрессия IL-1b, IL-8 потенцировала дальнейшее цепь провоспалительных реакций, свидетельствует об адекватности противовоспалительного ответа и относительное равновесие между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и адекватность антицитоклиновой терапии. Общее количество гнойно-септических осложнений (ГСУ) у больных контрольной группы составляла 82,4%, а у больных опытной группы - составляла 66,7%. При изучении динамики показателей про-и антиоксидантных систем, а также сывороточных концентраций цитокинов у больных острым перитонитом установлена высокая прогностическая значимость результатов данного исследования, что позволяет определить тактику лечения таких пациентов. Введение в комплекс послеоперационного лечения таких больных антиоксидантной и антицитоклиновой терапии позволило снизить развитие гнойно-септических осложнений с 82,4 до 66,7% случаев, что повысило эффективность лечения таких больных и сократило срок пребывания их в стационаре.

**Ключевые слова:** острый перитонит, антицитоклиновая и антиоксидантная терапия..

## **NEW APPROACHES TO POSTOPERATIVE TREATMENT PERITONITIS**

**Abstract.** A significant role in the pathogenesis of peritonitis is attributed to free radical mechanisms of tissue damage. Due to inhibition of a number of membrane-bound enzymes and FRO of lipids of plasma membranes, foci of secondary necrosis appear in the peritoneum. Oxidized lipids have antigenic properties, and therefore stimulate autoimmune processes of tissue damage. In the pathogenesis of peritonitis, an important role is played by inflammatory mediators - cytokines. Their biological activity is manifested by the action on highly specific receptors located on cells. At the same time, interleukins and tumor necrosis factor act on all cells, exhibiting a systemic effect. It was found that the activity of ceruloplasmin in the blood plasma of patients in the control group progressively decreased from the first to the fifth day of the postoperative period, from  $77.2 \pm 5.61$  to  $59.32 \pm 4.42$  o.o. / g of protein, and in the patients of the experimental group it increased highly reliably - from  $77.2 \pm 5.61$  to  $97.31 \pm 4.42$  o.o. / h protein ( $p < 0.001$ ). The same pattern is characteristic of catalase activity. The activity of glutathione peroxidase in patients of both groups significantly decreased up to 3 days after the operation and increased on the fifth day, and it was more pronounced in the patients of the experimental group. When studying the level of cytokines, it was found that the expression of proinflammatory cytokines IL-1b, IL-8, TNF $\alpha$  exceeded the control values, while the expression of anti-inflammatory cytokines IL-1Ra was "delayed" (almost twofold). The highest expression of IL-1b, IL-8 potentiated further chain of pro-inflammatory reactions indicates the adequacy of the anti-inflammatory response and the relative balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and the adequacy of anticytokine therapy. The total number of septic complications (PBS) in the control group was 82.4%, and in the experimental group it was 66.7%. In dynamics study of pro- and antioxidant systems and serum concentrations of cytokine in the patients with acute peritonitis was high prognostic significance of results this study, which allows defining treatment tactic of these patients. To include in complex post-operative treatment of these patients with evaluated antioxidant and anticytokine therapy allowed reducing the development of purulent-septic complications from 82.4 to 66.7%, which increased effectively of treatment in such patients and reduced the term of hospitality.

**Key words:** acute peritonitis, anticytokine and antioxidant therapy..

*Відомості про авторів:*

**Максим'юк Віталій Васильович** – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

**Шеремет Михайло Іванович** – доктор медичних наук, доцент кафедри хірургії № 1 Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці.

*Information about authors:*

**Maksymyuk Vitaliy V.** – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery № 1 of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

**Sheremet Mykhailo Ivanovych** – Doctor of Medical Sciences, Docent of the Department of Surgery № 1 of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi.

Надійшла 23.09.2020 р.

Рецензент – проф. Сидорчук Р.І. (Чернівці)