

О.О. Біляєва<sup>1</sup>, І.В. Кароль<sup>1,3</sup>, С.В. Зябліцев<sup>2</sup>

# Особливості виникнення поширеного перитоніту та вплив поліморфізму гена 5,10-метилентетрагідролатредуктази

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

<sup>3</sup>КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня», Україна

Paediatric Surgery(Ukraine).2024.2(83):38-43; doi 10.15574/PS.2024.83.38

**For citation:** Bilyayeva OO, Karol IV, Ziablitzev SV (2024). Features of the occurrence of disseminated peritonitis and the effect of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism. Paediatric Surgery (Ukraine). 2(83): 38-43; doi: 10.15574/PS.2024.83.38.

Актуальним у сучасній хірургії є уточнення факторів ризику поширеного перитоніту та поліпшення лікувально-діагностичних алгоритмів ведення таких пацієнтів.

**Мета** – встановити особливості виникнення поширеного перитоніту та вплив поліморфізмів гена MTHFR на ризик його виникнення.

**Матеріали та методи.** До дослідження залучено 100 пацієнтів, яким виконано хірургічні втручання з приводу гострих захворювань органів черевної порожнини, ускладнених перитонітом: гострий апендицит (48%), гострий холецистит (32%), перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки (8%), перфорація пухлини (3%), травми черевної порожнини (3%), защемлена грижа (2%) та кишкова непрохідність (4%). Генотипи поліморфізмів гена MTHFR rs1801131 та rs1801133 визначено методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Математичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програми «Statistica 10».

**Результати.** Ризик поширеного перитоніту був збільшеним при перфоративній виразці шлунка або дванадцятипалої кишки, перфорації пухлини, травми черевної порожнини, защемленій грижі або кишковій непрохідності порівняно з гострим апендицитом і холециститом. Ризик виникнення поширеного перитоніту був нижчим у носіїв II групи крові і був пов'язаним із температурою тіла на момент госпіталізації і частотою пульсу.

**Висновки.** Факторами, що визначали ризик поширеного перитоніту в багатфакторній регресійній моделі, були діагноз, пульс і генотип rs1801131 гена MTHFR.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** поширений перитоніт, ген MTHFR, rs1801133, rs1801131.

## Features of the occurrence of disseminated peritonitis and the effect of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism

O.O. Bilyayeva<sup>1</sup>, I.V. Karol<sup>1,3</sup>, S.V. Ziablitzev<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>Brovary Multidisciplinary Clinical Hospital, Ukraine

It is relevant in modern surgery to clarify the risk factors of widespread peritonitis and to improve the treatment and diagnostic algorithms for the management of such patients.

**Aim** – to establish the features of the occurrence of widespread peritonitis and the influence of MTHFR gene polymorphisms on the risk of its occurrence.

**Materials and methods.** The study included 100 patients who underwent surgical interventions for acute abdominal diseases complicated by peritonitis: acute appendicitis (48%), acute cholecystitis (32%), perforated ulcer of the stomach or duodenum (8%), tumor perforation (3%), injuries of the abdominal cavity (3%), pinched hernia (2%) and intestinal obstruction (4%). Genotypes of MTHFR gene polymorphisms rs1801131 and rs1801133 were determined by real-time polymerase chain reaction. Mathematical processing of the research results was carried out using the Statistica 10 program.

**Results.** The risk of disseminated peritonitis was increased with perforated gastric or duodenal ulcer, tumor perforation, abdominal trauma, herniated hernia, or intestinal obstruction compared with acute appendicitis and cholecystitis. The risk of disseminated peritonitis was lower in II blood group carriers compared and was associated with temperature at hospitalization and pulse rate.

**Conclusions.** The factors determining the risk of disseminated peritonitis in the multivariate regression model were the diagnosis, heart rate, and the rs1801131 genotype of the MTHFR gene.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** disseminated peritonitis, gene MTHFR, rs1801133, rs1801131.

## Вступ

З погляду абдомінальної хірургії, однією з найскладніших патологій для лікування є гострий поширений перитоніт [2], коли внаслідок ушкодження органів і тканин запальна реакція в черевній порожнині набуває системного характеру, розвивається абдомінальний сепсис, що призводить до формування синдрому поліорганної недостатності [11].

У патогенезі розвитку цих патологічних станів основне значення відіграють розлади мікроциркуляції та системного кровотоку, імунний дисбаланс, розвиток ентеральної недостатності, порушення стану систем детоксикації, що спричиняє розвиток ендогенної інтоксикації, зумовленої накопиченням токсичних метаболітів, концентрація яких перевищує детоксикаційні можливості організму [6].

Доведено роль таких факторів ризику перитоніту, як цукровий діабет, ниркова недостатність, вік, панкреатит і гнійний характер ексудату [9]. Також важливим фактором, що визначає смертність при перитоніті, є час хірургічного втручання [13].

Сучасні методи вивчення проблеми перитоніту ґрунтуються на прогресі наукових і практичних знань у цій галузі хірургії. Одним із таких методів є генетичні дослідження, що останніми роками широко застосовуються в різних сферах медицини.

Фермент 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR) метаболізує 5,10-метилентетрагідрофолат у 5-метилтетрагідрофолат, який є донором метилу для метилювання гомоцистеїну в метіонін і метилювання нуклеїнових кислот. Носії мутантних генотипів мають вищий рівень гомоцистеїну, який і є основним патогенетичним фактором розвитку захворювань. Найпоширенішими поліморфними варіантами гена MTHFR є rs1801133 (C677T) і rs1801131 (A1298C), які обумовлюють недостатню

ферментативну активність MTHFR [7]. Також є дані про вплив цих поліморфізмів на розвиток запальних процесів [5]. Враховуючи те, що в основі розвитку перитоніту лежить процес запалення, вирішено дослідити вплив поліморфізмів гена MTHFR на розвиток перитоніту.

З вищенаведеного випливає, що це дослідження є актуальним і потрібним у сучасній хірургії для кращого розуміння факторів ризику поширеного перитоніту та удосконалення лікувально-діагностичних алгоритмів ведення таких пацієнтів.

**Мета** дослідження – встановити особливості виникнення поширеного перитоніту та вплив поліморфізмів гена MTHFR на ризик його виникнення.

## Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено 100 пацієнтів, яким виконано хірургічні втручання з приводу гострих захворювань органів черевної порожнини, ускладнених перитонітом. За діагнозом пацієнти становили такі групи: гострий апендицит (48% осіб), гострий холецистит (32%), перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки (8%), перфорація пухлини (3%), травми черевної порожнини (3%), защемлена грижа (2%) і кишкова непрохідність (4%).

Генотипи поліморфізмів гена MTHFR rs1801133 (C677T; c.665C>T; p.Ala222Val) та rs1801131 (A1298C; c.1286A>C; p.Glu429Ala) визначено методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі із застосуванням ампліфікатора «Gene Amp® PCR System 7500» (виробництво «Applied Biosystems», США). Геномну ДНК виділено з венозної крові (PureLink® Genomic DNA Kit For Purification of Genomic DNA; виробництво «INVITROGEN»; США). Для генетичного аналізу застосовано тест-системи «TaqMan Mutation Detection Assays Life-Technology» (США).

*Original articles. Abdominal surgery*

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням програми «Statistical software EZR v. 1.64» (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [4]. Для перевірки розподілу кількісних показників на нормальність використано критерій Шапіро-Вілка, закон розподілу відрізнявся від нормального, тому використано медіану (Me), перший і третій квартилі (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>).

Моделі логістичної регресії використано для виявлення зв'язку поширеності перитоніту з такими факторними ознаками: діагноз, стадія перитоніту, стать, група крові, вік (роки), температура на момент госпіталізації (°C), систолічний (САТ) і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ; мм рт. ст.), пульс (ударів за 1 хвилину), частота дихання за 1 хвилину (ЧД), а також генотипи поліморфізмів rs1801131 і rs1801133 гена MTHFR. Якість моделей оцінено за площею під кривою операційних характеристик (AUC); для аналізу розраховано показники відношення шансів (ВШ) та 95% вірогідного інтервалу (95% ВІ). [3]. Вихідна ознака Y=0 для місцевого перитоніту або нетоксичного характеру ексудату, Y=1 для поширеного перитоніту або токсичного характеру ексудату. У всіх випадках статистичного оцінювання значення p<0,05 вважали вірогідними.

Обстеження пацієнтів проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008), наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000, № 355 від 25.09.2002, № 356 від 22.05.2009 у редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009, № 1118 від 21.12.2012) та з дозволу комісії з питань етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол № 8 від 07.11.2022). Від усіх пацієнтів отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

**Результати дослідження та їх обговорення**

Вік пацієнтів становив від 18 до 91 року (43; 32,0–59,5), жінок було 55%, чоловіків – 45%. Переважна більшість (70%) пацієнтів мала місцевий перитоніт, у решти (30%) пацієнтів він був поширеним (дифузний – 18%; розлитий – 7%; загальний – 5%). Серозний або серозно-фібринозний ексудат (нетоксичний) визначався у 70% пацієнтів, у решти випадків – фібринозно-гнійний (11%), гнійний (14%), каловий (3%) (токсичні форми ексудату) і геморагічний (2%) ексудати.

Токсична стадія перитоніту спостерігалася в 58% пацієнтів, реактивна – у 37%, термінальна – у 5%. Більшість (42%) пацієнтів мали II групу крові, а I групу – 27%, III – 22% і IV – 9% хворих. Кількість

ліжко-днів становила 8 (7–10) днів, тривалість операції – 70 (50–100) хвилин, температура тіла на момент госпіталізації – 37,2°C (37–37,5°C), температура тіла нормалізувалася на 4-ту (3–5-ту) добу.

За характером ексудату місцевий перитоніт мав переважно серозний або серозно-фібринозний характер – 75,7% випадків, тоді як поширений перитоніт був тільки у 56,6%.

Частота генотипів поліморфізмів гена MTHFR у пацієнтів із перитонітом: rs1801133 предковий генотип GG – 0,49; гетерозигота GA – 0,45; мутантна гомозигота AA – 0,06; rs1801131 предковий генотип TT – 0,52; гетерозигота TG – 0,29; мутантна гомозигота GG – 0,19.

У таблиці 1 наведено результати однофакторного аналізу ризику поширеного перитоніту. Для проведення аналізу використано метод побудови моделей логістичної регресії, вихідна ознака Y=0 («не випадок» – 70 пацієнтів) для місцевого перитоніту, Y=1 («випадок» – 30 пацієнтів) для поширеного перитоніту. Аналіз проведено для 12 факторіальних ознак і поліморфних генотипів rs1801131 і rs1801133 гена MTHFR. За діагнозами пацієнтів поділено на дві групи: I – гострий апендицит та гострий холецистит і II – усі інші (перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, перфорація пухлини, травми черевної порожнини, защемлена грижа та кишкова непрохідність). За характером ексудату пацієнтів також поділено на дві групи: I – серозний і серозно-фібринозний, II – інші (фібринозно-гнійний, гнійний, каловий і геморагічний).

За розрахунками, ризик поширеного перитоніту суттєво зростає серед пацієнтів із діагнозами, об'єднаними в групу II (перфоративна виразка шлунка або дванадцятипалої кишки, перфорація пухлини, травми черевної порожнини, защемлена грижа або кишкова непрохідність) порівняно з діагнозами групи I (гострі апендицит або холецистит). При цьому ризик поширеного перитоніту був значно збільшеним (ВШ=119; 95% ВІ: 14–982; p<0,001).

За даними клінічних спостережень, усі пацієнти з термінальною стадією поширеного перитоніту (5% випадків), який розвивався на тлі перфоративної виразки, перфорації пухлини або травми черевної порожнини, мали фібринозно-гнійний або каловий характер ексудату.

Такі показники, як стать, характер ексудату, стадія перитоніту, вік, величини САТ і ДАТ, ЧД у цій вибірці не мали зв'язку з розвитком поширеного перитоніту (p>0,05). Також не виявлено зв'язку за даними однофакторного регресійного аналізу з поліморфними генотипами rs1801131 і rs1801133 гена MTHFR.

**Таблиця 1**

Аналіз однофакторних логістичних моделей регресії ризику поширеного перитоніту

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі (b±m)	p	ВШ (95% ВІ)
Діагноз	I	референтний		
	II	4,78±1,08	<0,001	119 (14–982)
Стать	жін.	референтний		
	чол.	0,67±0,44	0,127	–
Характер ексудату	I	референтний		
	II	0,87±0,46	0,060	–
Стадія перитоніту	реактивна	референтний		
	токсична	0,17±0,48	0,725	–
	термінальна	21,2	<0,05	–
Група крові	I	референтний		
	II	-2,59±0,63	0,002	0,08 (0,01–0,38)
	III	-0,69±0,80	0,384	–
	IV	-2,08±1,24	0,095	–
Вік		0,010±0,013	0,413	–
Температура тіла на момент госпіталізації		-1,01±0,46	0,029	0,36 (0,15–0,90)
Тривалість операції		0,0017±0,005	0,001	1,02 (1,01–1,03)
САТ		-0,02±0,02	0,375	–
ДАТ		-0,023±0,028	0,409	–
Пульс		0,054±0,026	0,035	1,06 (1,00–1,11)
ЧД		-0,038±0,076	0,622	–
Генотип rs1801131	ТТ	референтний		
	ТG	-0,44±0,55	0,423	–
	GГ	0,80±0,55	0,149	–
Генотип rs1801133	GГ	референтний		
	GА	-0,19±0,46	0,673	–
	АА	0,81±0,87	0,349	–

*Примітки:* b±m – коефіцієнт моделі; p – рівень значущості відмінності ВШ від 1; діагноз I – гострий апендицит та гострий холецистит; діагноз II – інші; характер ексудату I – серозний та серозно-фібринозний, II – інші; САТ – систолічний, ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧД – частота дихання.

Серед інших факторів, що мали такий зв'язок, була II група крові, у носіїв якої ризик поширеного перитоніту був меншим, ніж у носіїв інших груп (p=0,002; ВШ=0,08; 95% ВІ: 0,01–0,38).

Цікаво, що температура тіла на момент госпіталізації, за даними однофакторного регресійного аналізу, мала зворотний зв'язок із поширеним перитонітом (табл. 1). Це свідчило, що в пацієнтів із таким діагнозом температура тіла була нижчою, ніж у пацієнтів із місцевим перитонітом. Порівняння температури показало мінімальні відмінності (відповідно 37,08±0,12°C проти 37,35±0,05°C), але вони були статистично значущими (p=0,02).

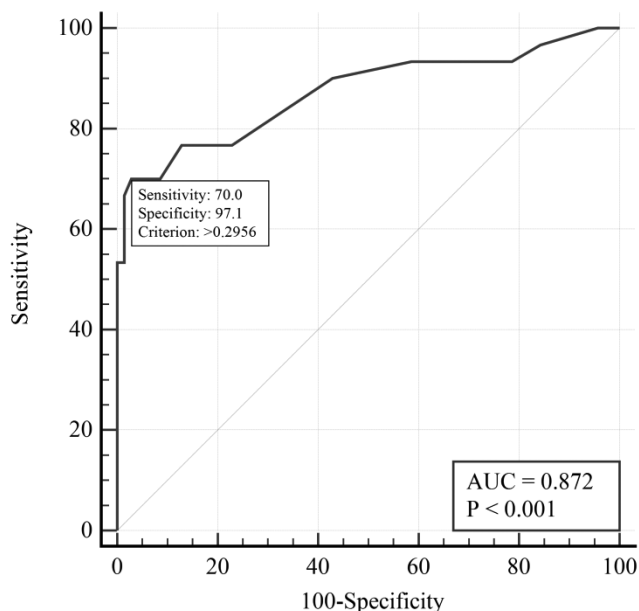
Позитивно з поширеним перитонітом була пов'язана частота пульсу (p=0,035; ВШ=1,06 на кожний 1 удар за хвилину; 95% ВІ: 1,00–1,11), що могло відображати тяжчий загальний стан таких пацієнтів.

Також і тривалість оперативного втручання була більшою при поширеному перитоніті (p=0,001; ВШ=1,02 на кожну хвилину; 95% ВІ: 1,01–1,03), що відображало більшу складність оперативного втручання в таких випадках.

Для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком поширеного перитоніту, побудовано багатофакторну модель логістичної регресії на підставі відбору показників, що значуще пов'язані з результуючою ознакою. Для такого відбору використано метод покрокового включення/виключення факторних ознак (Stepwise, із порогом включення p<0,2 і порогом виключення p>0,3). Виділено три незалежні ознаки: діагноз, пульс і генотип rs1801131 гена MTHFR (табл. 2). Слід зазначити, що мутантний генотип GG rs1801131 збільшував ризик поширеного перитоніту (коефіцієнт моделі – 0,56±0,76), а, отже, міг вважатися його фактором ризику.

Трифакторна модель, побудована на виділених ознаках адекватна (рис.); площа під ROC-кривою операційних характеристик AUC=0,87 (95% ВІ: 0,79–0,93), що свідчило про наявність сильного зв'язку ризику поширеного перитоніту з діагнозом, пульсом і генотипом rs1801131 гена MTHFR.

Існує сильна кореляція між деякими етіопатогенетичними елементами (вік, причина і тяжкість патологічного процесу, органа недостатність тощо) і



**Рис.** ROC-крива операційних характеристик трифакторної моделі ризику поширеного перитоніту

прогнозом перитоніту [13]. За результатами наведеного нами дослідження, довша тривалість оперативного втручання спостерігалася при поширеному перитоніті ( $p=0,001$ ).

Серед факторів, що визначали смертність при перитоніті, за допомогою одно- та багатфакторного аналізу визначено старший вік і непритомний стан. Також завжди фатальною була неможливість контролювати перитонеальну інфекцію, що корелювало з високою оцінкою за шкалою APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) і чоловічою статтю. За допомогою багатфакторного аналізу з використанням множинної логістичної регресії визначено такі фактори, як вік (особливо від 60 років), поліорганну недостатність, невідповідну емпіричну антибіотикотерапію, жовчний характер ексудату [8]. У наших дослідженнях не підтверджено значення віку та статі для поширеного перитоніту.

При однофакторному аналізі фактори, значно пов'язані з гіршим прогнозом при перитоніті, вклю-

чали похилий вік, місце первинного хірургічного втручання та генералізований перитоніт [10]. У цьому плані нами виявлено вищий ризик поширеного перитоніту при перфоративній виразці шлунка або дванадцятипалої кишки, перфорації пухлини, травми черевної порожнини, защемленій грижі або кишковій непрохідності порівняно з гострими апендицитом і холециститом.

У наведеному нами дослідженні встановлено, що більшість пацієнтів із перитонітом мали II групу крові (42%;  $p=0,01$ ). З цього можна зробити висновок про певну схильність носіїв цієї групи крові до розвитку перитоніту. Разом із цим, за даними однофакторного аналізу, у носіїв II групи ризик поширеного перитоніту був меншим, ніж у носіїв I групи ( $p=0,002$ ). У нещодавніх дослідженнях встановлено більшу стійкість до коронавірусної хвороби (COVID-19) носіїв I групи крові порівняно з носіями II групи, що обумовлено певними особливостями імунної реакції [1,12]. Такі результати вказують на існування зв'язку групи крові та виникнення її перебігу інфекційних захворювань, що потребує подальшого вивчення.

Запальні реакції відіграють важливу роль у патогенезі перитоніту та розвитку його ускладнень. Через проникнення в циркуляцію цитокінів, бактерій і мікробних продуктів виникає системна реакція у вигляді синдрому системної запальної реакції (SIRS) або сепсису. У цьому плані обґрунтовано здається спроба пов'язати стан імунологічної реактивності організму з поліморфізмом гена MTHFR. Також у наведеній нами роботі показано, що поліморфізм гена MTHFR A1298C (rs1801133) мав протилежний вплив на системне запалення порівняно з MTHFR C677T (rs1801131). Фундаментальні дослідження також показують, що ці поліморфізми по-різному і навіть протилежно впливають на клітину та метаболізм. Поліморфізм MTHFR A1298C менше впливає на стабільність білка MTHFR, рівень гомоцистеїну та метилювання ДНК, ніж MTHFR C677T. Також показано, що поліморфізм MTHFR A1298C

**Таблиця 2**

Аналіз трифакторної моделі логістичної регресії ризику поширеного перитоніту

Факторна ознака		Коефіцієнт моделі $b \pm m$	p	ВШ (95% ВІ)
Діагноз	I	референтний		
	II	5,00±1,16	<0,001	149 (15–1451)
Пульс		0,067±0,036	0,063	–
Генотип rs1801131	TT	референтний		
	TG	-0,99±0,92	0,283	–
	GG	0,56±0,76	0,462	–

Примітки: діагноз I – гострий апендицит і гострий холецистит; діагноз II – інші.

(rs1801131) пов'язаний із низькою відповіддю імунної системи (за нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом) при системному запаленні [5].

У наших дослідженнях встановлено вплив на поширеність перитоніту та характер ексудату тільки для поліморфізму MTHFR rs1801131. Такі результати дають змогу обґрунтувати необхідність детального дослідження із залученням більшої вибірки, впливу поліморфних варіантів гена MTHFR на перебіг запального процесу при клінічно різних варіантах перитоніту.

## Висновки

Ризик виникнення поширеного перитоніту був нижчим у носіїв ІІ групи крові порівняно з носіями І групи ( $p=0,002$ ) та пов'язаним із температурою тіла на момент госпіталізації ( $p=0,029$ ) і частотою пульсу ( $p=0,035$ ).

Багатофакторна регресійна модель розрахунку ризику поширеного перитоніту включала три ознаки: діагноз, пульс і генотип rs1801131 гена MTHFR.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## References/Література

- Arend P. (2021). Why blood group A individuals are at risk whereas blood group O individuals are protected from SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: A hypothesis regarding how the virus invades the human body via ABO(H) blood group-determining carbohydrates. *Immunobiology*. 226(3): 152027. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152027.
- Biliaieva OO, Kryzhevskiy VV, Karol IV. (2021). Causes of unsatisfactory results of diagnostics of peritonitis at the prehospital stage. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 4(144): 1–4. [Білієва ОО, Крижевський ВВ, Кароль ІВ. (2021). Причини незадовільних результатів діагностики перитоніту на догоспітальному етапі. *Український медичний часопис*. 4(144): 1–4]. doi: 10.32471/umj.1680–3051.144.214004.
- Guryanov VG, Lyakh YuE, Pariy VD, Korotkiy OV, Chalyi OV, Chalyi KO et al. (2018). Analysis of the results of medical research in the package EZR (R-statistics). *Handbook of Biostatistics*. Kyiv: News: 208. [Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО та ін. (2018). Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). *Посібник з біостатистики*. Київ: Вістка: 208].
- Kanda Y. (2013). Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 48(3): 452–458. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
- Khalighi K, Cheng G, Mirabbasi S, Khalighi B, Wu Y, Fan W. (2018). Opposite impact of Methylene tetrahydrofolate reductase C677T and Methylene tetrahydrofolate reductase A1298C gene polymorphisms on systemic inflammation. *J Clin Lab Anal*. 32(5): e22401. doi: 10.1002/jcla.22401.
- Lenik RH, Savytskyi IV, Tsipoviaz SV, Zashchuk RH, Miastkivska IV. (2019). Study of leukocyte and erythrocyte intoxication indices dynamic in the experimental peritonitis pathogenesis. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biologii ta sportu*. 4(5): 57–61. [Ленік РГ, Савицький ІВ, Ціпов'яз СВ, Защук РГ, М'ястківська ІВ. (2019). Дослідження динаміки лейкоцитарного та еритроцитарного індексів інтоксикації в патогенезі експериментального перитоніту. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 4(5): 57–61]. doi: 10.26693/jmbs04.05.057.
- Levin BL, Varga E. (2016). MTHFR: Addressing genetic counseling dilemmas using evidence-based literature. *J Genet Couns*. 25(5): 901–911. doi: 10.1007/s10897–016–9956–7.
- Marzougui Y, Missaoui K, Hannachi Z, Dhbi Y, Kouka J, Dziri C et al. (2014). Postoperative peritonitis: prognostic factors of mortality. *Arch Inst Pasteur Tunis*. 91(1–4): 67–76. PMID: 26485772.
- Montravers P, Esposito-Farèse M, Lasocki S, Grall N, Veber B, Eloy P et al. (2021). DURAPOP trial group. Risk factors for therapeutic failure in the management of post-operative peritonitis: a post hoc analysis of the DURAPOP trial. *J Antimicrob Chemother*. 76(12): 3303–3309. doi: 10.1093/jac/dkab307.
- Neri A, Fusario D, Marano L, Savelli V, Bartalini Cinughi de Pazzi A, Cassetti D et al. (2020). Clinical evaluation of the Mannheim Prognostic Index in post-operative peritonitis: a prospective cohort study. *Updates Surg*. 72(4): 1159–1166. doi: 10.1007/s13304–020–00831–5.
- Polovyi VP, Polova SP, Solovei YuM, Solovei MM. (2020). Assessment of the spontaneous and induced by ligands TLR2 and TLR4 of products of inflammatory and antiinflammatory cytokines at patients with abdominal sepsis. *Shpytalna khirurgiia*. 1: 34–39. [Польовий ВП, Польова СП, Соловей ЮМ, Соловей ММ. (2020). Оцінка спонтанної та індукованої лігандами TLR2 і TLR4 продукції про- і протизапальних цитокінів у хворих на абдомінальний сепсис. *Шпитальна хірургія*. 1: 34–39]. doi: 10.11603/2414–4533.2020.1.10734.
- Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. (2021). Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 174(3): 308–315. doi: 10.7326/M20–4511.
- Scapellato S, Parrinello V, Sciuto GS, Castorina G, Buffone A, Cirino E. (2004). Valuation on prognostic factors about secondary acute peritonitis: review of 255 cases. *Ann Ital Chir*. 75(2): 241–245, discussion 246. PMID: 15386997.

## Відомості про авторів:

**Білієва Ольга Олександрівна** – д.мед.н., проф., проф. каф. загальної та невідкладної хірургії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-2862-0423>.

**Кароль Іван Вікторович** – к.мед.н., асистент каф. загальної та невідкладної хірургії НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. Зав. хірургічного відділення КНП «Броварська багатопрофільна клінічна лікарня». Адреса: м. Бровари, вул. Шевченка 14. <https://orcid.org/0000-0003-3684-0127>.

**Зяблицев Сергій Володимирович** – д.мед.н., проф., проф. каф. патофізіології НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 13. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>.

Стаття надійшла до редакції 25.02.2024 р., прийнята до друку 14.05.2024 р.